

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

Perkutane Rekonstruktion der Mitralklappe
mit der dritten MitraClip-Generation
Einfluss der unterschiedlichen Clip-Größen auf die Geometrie der Mitralklappe

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

Vorgelegt von

Jenny Heidrun Reinold
aus Ludwigshafen

Mainz, 2022

Tag der Promotion:

06. April 2023

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
2	Literaturdiskussion	3
2.1	Mitralklappeninsuffizienz	3
2.1.1	Definition und Epidemiologie	3
2.1.2	Anatomie.....	3
2.1.3	Ätiologie und Einteilung	4
2.1.4	Pathogenese und Symptomatik	6
2.1.5	Prognose	7
2.1.6	Diagnostik	7
2.1.7	Therapie.....	9
2.2	Das MitraClip-System.....	11
2.3	Annuloplastischer Effekt.....	13
2.4	Reverse remodeling	14
2.5	Datenlage	14
3	Methoden	19
3.1	Studiendesign.....	19
3.2	Patientenkollektiv.....	19
3.3	Patientendaten	20
3.3.1	NYHA-Klassifikation.....	21
3.3.2	EuroScore II.....	22
3.4	Echokardiographie.....	22
3.4.1	Transthorakale Echokardiographie (TTE)	22
3.4.2	Beurteilung der Mitralklappeninsuffizienz.....	25
3.4.3	Transösophageale Echokardiographie (TEE)	27
3.5	Follow-Up	30
3.6	Statistische Auswertung	30

3.7	Tabellen und Abbildungen.....	31
4	Ergebnisse	32
4.1	Patientenkollektiv.....	32
4.2	Echokardiographische Basisdaten	33
4.2.1	TTE	33
4.2.2	TEE: Annulus-Dimensionen vor Clipimplantation.....	35
4.3	Prozedur.....	36
4.3.1	Implantationsstrategie	38
4.4	Annuloplastischer Effekt	39
4.5	Korrelation von 2D- und 3D-Messwerten im TEE	41
4.6	Follow-Up	42
4.6.1	Echokardiographische Veränderung nach 30 Tagen (TTE).....	42
4.6.2	Letztes Follow-Up	43
5	Diskussion.....	45
5.1	Kollektiv	45
5.2	Clipgruppen NTR und XTR.....	46
5.3	Prozedurales Ergebnis	48
5.4	Annuloplastischer Effekt	50
5.5	Korrelation von 2D- und 3D- Messwerten im TEE	53
5.6	Reverse remodeling	53
5.7	Langfristige Wirksamkeit	56
5.8	Limitationen	58
6	Zusammenfassung.....	59
7	Literaturverzeichnis	60
8	Danksagung	67

Abkürzungsverzeichnis

A1, A2, A3	Anterolaterales, mittleres und posteromediales Segment des AML
AA-3D	Annulus Area
Abb.	Abbildung
AML	Anteriores Mitralklappensegel
AP	Anterior-posterior
APd-2D und -3D	Anterior-posteriorer Diameter zweidimensional und dreidimensional
BMI	Body-Mass-Index
BNP	Brain natriuretic Peptide
CABG	Aortokoronare-Bypass-Operation
CDS	Clip Delivery System
COAPT	Cardiovascular Outcomes Assessment of the MitraClip Percutaneous Therapy for Heart Failure Patients with Functional Mitral Regurgitation
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CRT	Kardiale Resynchronisationstherapie
CW	Continuous-Wave
DICOM	Digital Imaging and Communications in Medicine
DMI	Degenerative Mitralklappeninsuffizienz
EKG	Elektrokardiogramm
EROA	Effective regurgitation orifice area
ESC/EACTS	European Society of Cardiology / European Association for Cardio-Thoracic Surgery
EVEREST	Endovascular Valve Edge-to-Edge Repair Study

FDA	Food and Drug Agency
FMI	Funktionelle Mitralklappeninsuffizienz
IC	Intercommissural
ICD	Implantierbarer Cardioverter-Defibrillator
ICd-2D und -3D	Intercommissuraler Diameter zweidimensional und dreidimensional
LA-Vol	Linksatriales Volumen
LV	Linker Ventrikel
LVEDD	Linksventrikulärer enddiastolischer Diameter
LVEDV	Linksventrikuläres enddiastolisches Volumen
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVESD	Linksventrikulärer endsystolischer Diameter
LVESV	Linksventrikuläres endsystolisches Volumen
MAM	Mitral annular motion
MI	Mitralinsuffizienz
MK	Mitralklappe
MRT	Magnetresonanztomographie
MVARC	Mitral Valve Academic Research Consortium
MVN	Mitral Valve Navigator
NT-proBNP	N-terminal pro-brain natriuretic peptide
NYHA	New York Heart Association
OP	Operation
P1, P2, P3	Anterolaterales, mittleres und posteromediales Segment des PML
PML	Posteriores Mitralklappensegel

pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PISA	Proximal isovelocity surface area
Pmax	Maximaler Druckgradient
Pmean	Mittlerer Druckgradient
PH	Pulmonale Hypertonie
sPAP	Systolisch pulmonalarterieller Druck
Tab.	Tabelle
TCVT	Transcatheter Valve Treatment
TCT	Transcatheter Cardiovascular Therapeutics
TEE	Transösophageale Echokardiographie
TRAMI	Transcatheter Mitral Valve Interventions
TTE	Transthorakale Echokardiographie
TVT	Transcatheter Valve Therapy
VC	Vena contracta

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Anatomie der Mitralklappe	4
Abbildung 2: Mitralinsuffizienz-Ätiologie	5
Abbildung 3: MitraClip™ XTR Delivery System	12
Abbildung 4: MitraClip™ Implant	13
Abbildung 5: Flowchart Patientenkollektiv	20
Abbildung 6: Bestimmung der Annulus-Dimensionen im 2D- und 3D-TEE mittels QLAB Mitral Valve Navigator	29
Abbildung 7: Verteilung der Clipgruppen in Bezug zur Annulus-Fläche	36
Abbildung 8: Reihenfolge Clipimplantation	39
Abbildung 9: Relative Veränderung der Annulusparameter.....	41

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: NYHA-Klassifikation.....	21
Tabelle 2: Schweregradeinteilung der Mitralinsuffizienz.....	26
Tabelle 3: Basisdaten Patientenkollektiv	32
Tabelle 4: Echokardiographische Basisdaten (TTE).....	34
Tabelle 5: Annulus-Dimensionen vor Clipimplantation (TEE)	35
Tabelle 6: Prozedurale Ergebnisse.....	37
Tabelle 7: Annulus-Dimensionen vor und nach Clipimplantation.....	40
Tabelle 8: Relative Veränderung der Annulus-Dimensionen	41
Tabelle 9: Echokardiographisches Follow-Up nach 30 Tagen (TTE).....	42
Tabelle 10: Letztes Follow-Up	43

1 Einleitung

Nach der Aortenklappenstenose ist die Mitralklappeninsuffizienz (MI) die zweithäufigste Indikation für eine Herzklappenoperation in Europa (1). Die interventionelle Therapie der Mitralklappeninsuffizienz mittels MitraClip-System (Abbott Cardiovascular, Plymouth, MN, USA) ist seit ihrer klinischen Einführung in Europa im Jahr 2008 mit inzwischen über 100 000 Implantationen weltweit zu einem essenziellen Bestandteil der Mitralklappen-Therapie, insbesondere bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für eine konventionelle Mitralklappen-Operation, geworden (2, 3). Der MitraClip wird nach transseptaler Punktion über ein Kathetersystem in den linken Vorhof eingebracht. In Anlehnung an den sogenannten Alfieri-Stich werden bei der Therapie das vordere und hintere Mitralklappensegel aneinander fixiert, um eine ausreichende Koaptation beider Segel zu erreichen (4).

Die Wirksamkeit der Intervention wurde bereits hinreichend beschrieben (5-7). Die durch die Clipsetzung bedingten Zugkräfte am Annulus können zu einer Verformung des Klappenrings führen (annuloplastischer Effekt). Einige Studien konnten zeigen, dass dieser Effekt mit einem besseren klinischen Ergebnis einherging (8, 9).

2018 wurde neben dem Clip in der Standardgröße (MitraClip NTR) ein Clip mit einer größeren Spannweite (MitraClip XTR) eingeführt. Das Ziel der Neueinführung war die Indikationserweiterung (10). Aufgrund der noch fehlenden klinischen Erfahrung mit dem XTR-Clip gab es zum Zeitpunkt der Einführung in die Klinik keine expliziten Indikationsempfehlungen. Die Indikation, den größeren Clip einzusetzen, oblag lediglich der Einschätzung des Implantationsteams.

Ziel dieser Arbeit war es potenzielle Unterschiede des neu eingeführten Clips hinsichtlich technischen und klinischen Erfolges im Vergleich zum MitraClip NTR aufzuzeigen. Hierfür wurden in einer retrospektiven Registerstudie mit 179 Patienten die klinischen und echokardiographischen Basisdaten der Patienten, die als ersten Clip einen XTR erhalten haben, analysiert und mit den Daten der Patienten, die zuerst mit einem MitraClip NTR behandelt worden sind, verglichen. Darüber hinaus wurde der Einfluss der beiden Clips auf die Geometrie des Mitralklappenannulus miteinander verglichen, um der Frage nachzugehen, ob der größere Clip womöglich auch mit einer größeren Geometrieänderung einhergeht. Es wurden potenzielle frühe

Umbauprozesse des Herzens (reverse remodeling) untersucht und abschließend wurde die Wirksamkeit (Reduktion der Mitralinsuffizienz) der Clips miteinander verglichen. Neben transthorakalen Echodatensätzen für die Basisparameter und zur MI-Graduierung wurden transösophageale Echodatensätze analysiert, um den Effekt der Segeltherapie auf die Geometrie des Mitralklappenannulus zu evaluieren.

Die folgende Studie soll zur Verbesserung der aktuellen Datenlage hinsichtlich der Wirkung des MitraClip XTR beitragen.

2 Literaturdiskussion

2.1 Mitralklappeninsuffizienz

2.1.1 Definition und Epidemiologie

Die Mitralklappeninsuffizienz ist definiert als ein unvollständiger Schluss der Mitralklappe (MK) während der Systole, wobei es zu einem retrograden Blutfluss von der linken Herzkammer in den linken Vorhof kommt (11). Nach der Aortenklappenstenose ist sie der zweithäufigste Herzklappenfehler in Europa mit einem Anteil von insgesamt 35% aller mindestens mittelgradigen Herzklappenfehler. In Deutschland geht man aktuell von einer Prävalenz von insgesamt 1-2% aus, welche aufgrund des demographischen Wandels in unserer Gesellschaft voraussichtlich weiter steigen wird, da die ältere Bevölkerung ab 75 Jahren mit einem Anteil von 10% besonders betroffen ist (12).

2.1.2 Anatomie

Die Mitralklappe trennt Vorhof und Ventrikel des linken Herzens. Sie befindet sich in der Ventilebene des Herzens und besteht aus einem anterioren und einem posterioren Mitralklappensegel (AML und PML), welche beide an einem sattelförmigen Klappenring, dem sogenannten Annulus fibrosus, aufgehängt sind (siehe Abb. 1). Die Segel bestehen aus einer dünnen, gefäßfreien Platte aus Bindegewebe, welche mit Endokard überzogen ist (13). Das PML wird in ein anterolaterales (P1), ein mittleres (P2) und ein posteromediales (P3) Segment unterteilt. Analog dazu werden die koaptierenden Anteile des AML mit A1, A2 und A3 bezeichnet. Die anterolaterale und die posteromediale Kommissur beschreiben den Bereich, an dem die Ansatzstellen des anterioren und posterioren Segels am Annulus zusammenkommen (14, 15). Um ein Durchschlagen in den Vorhof während der Systole zu verhindern, werden die Segel über die Sehnenfäden, die Chordae tendineae, von den Papillarmuskeln gehalten. Die Segelklappe erfüllt somit die Funktion eines Rückschlagventils, indem sie einen retrograden Blutfluss in den Vorhof während der Kammersystole verhindert (13).

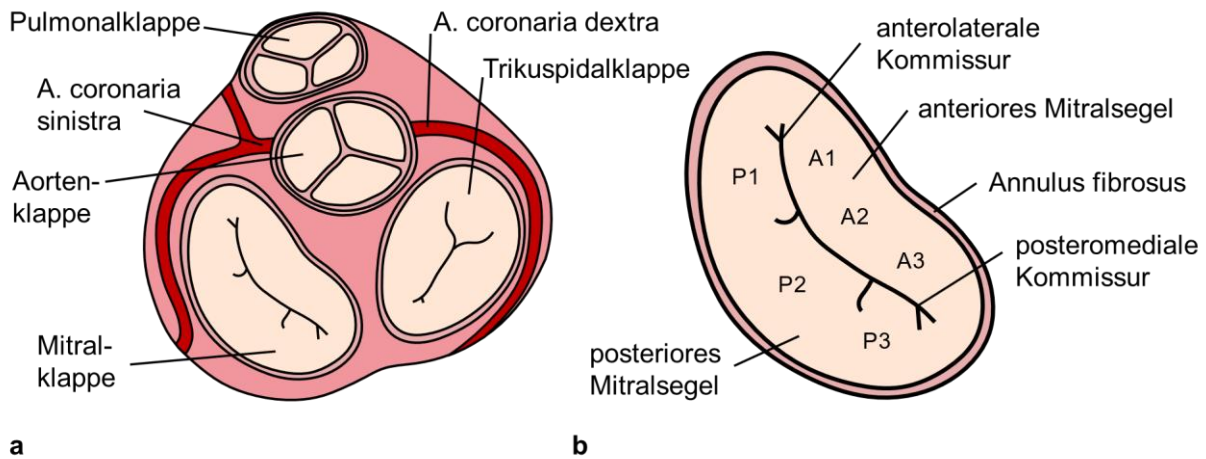


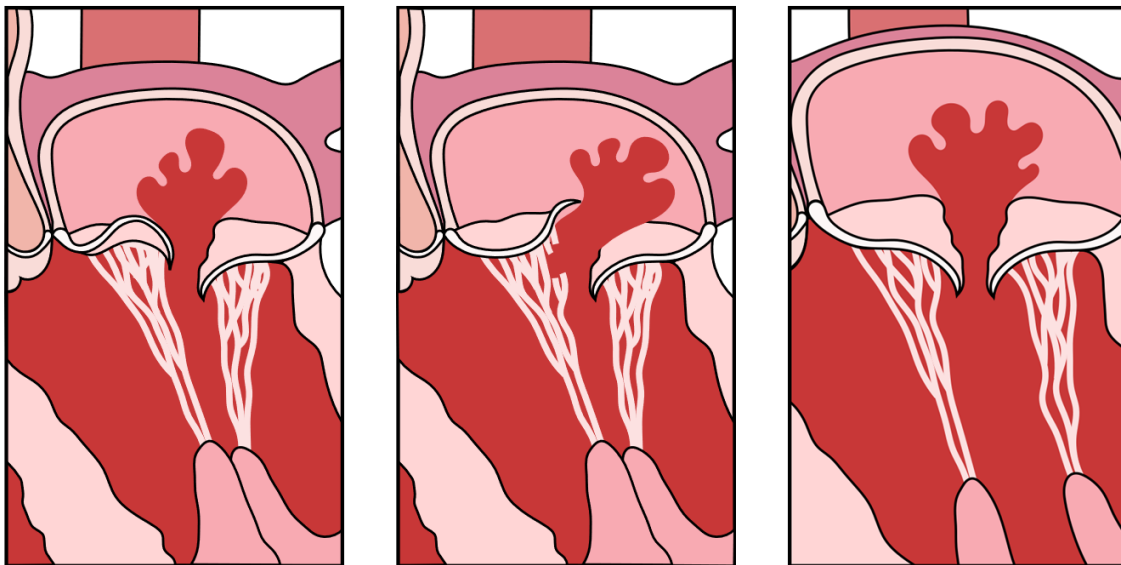
Abbildung 1: Anatomie der Mitralklappe, in Anlehnung an (16, 17)

a: Klappenebene des Herzens aus der Vorhofansicht, **b:** Mitralklappe

A1, A2 und A3 = anterolaterales, mittleres und posteromediales Segment des anterioren Mitralsegels; P1, P2 und P3 = anterolaterales, mittleres und posteromediales Segment des posterioren Mitralsegels

2.1.3 Ätiologie und Einteilung

Es gibt mehrere Möglichkeiten eine Mitralklappeninsuffizienz einzuteilen (siehe Abb. 2). Betrachtet man den zeitlichen Aspekt, wird unter einem akuten und einem chronischen Verlauf unterschieden. Die selten auftretende akute Mitralklappeninsuffizienz entsteht meist durch einen rasch progredienten destruierenden Prozess, wie eine Sehnenfaden- oder Papillarmuskelruptur oder eine infektiöse Endokarditis. Weitaus häufiger ist die chronische Klappeninsuffizienz. Liegt ihr eine pathologische Veränderung einer Klappenkomponente zu Grunde, spricht man von einer primären oder degenerativen bzw. organischen Mitralklappeninsuffizienz. Gibt es hingegen keine anatomische Auffälligkeit der Klappenkomponenten und es kommt zu einer veränderten Geometrie des Klappenrings durch einen dilatierten Ventrikel oder eine Vorhofdilatation, bezeichnet man die resultierende MI als sekundär oder funktionell (11, 12). Zudem kann man hinsichtlich der Ursache einer funktionellen MI, die aufgrund einer Ventrikel-Pathologie entstanden ist, eine ischämische von einer nicht-ischämischen Insuffizienz unterscheiden (12).



a: DMI - Prolaps

b: DMI – Flail bei Sehnenfadenruptur

c: FMI – bei Ringdilataion

Abbildung 2: Mitralinsuffizienz-Ätiologie, in Anlehnung an (17)

a: DMI bei Prolaps des AML mit zentralem Jet; b: DMI bei Flail des AML bei Sehnenfadenruptur mit exzentrischem Jet; c: FMI bei Ringdilataion, dilatiertem Vorhof und Ventrikel mit Papillarmuskel-Verschiebung

2.1.3.1 Degenerative Mitralklappeninsuffizienz (DMI)

Eine DMI kann die Folge vieler verschiedener pathologischer Veränderungen des Klappenapparates sein. So ist eine myxomatöse Degeneration mit Mitralklappenprolaps, bei der sich die verdickten Segel in der Systole in den Vorhof vorwölben, der häufigste Grund für eine Mitralklappeninsuffizienz bei jüngeren Patienten. Bei älteren Patienten ist die häufigste Ursache die Degeneration der Mitralsegel und ihres Halteapparates, die häufig über eine Sehnenfadenruptur, mit der Konsequenz eines in den Vorhof durchschlagenden Segelanteils, („flail leaflet“) eine MI verursacht. In Entwicklungsländern hingegen sind postinfektiöse Ursachen, wie das rheumatische Fieber die häufigste Ursache. Auch eine infektiöse Endokarditis, mit anschließender mechanischer Behinderung des Klappenschlusses, kongenitale Fehlbildungen oder Kalzifikationen der Klappe können zu einer primären Insuffizienz führen (11).

2.1.3.2 Funktionelle Mitralklappeninsuffizienz (FMI)

Im Gegensatz zu einer primären sind bei der sekundären Mitralklappeninsuffizienz die Klappe und deren Halteapparat nicht pathologisch verändert. Hierbei steht eine sekundäre Geometrieänderung des Klappenapparates infolge von Umbauprozessen des linken Ventrikels oder des linken Vorhofs im Vordergrund. Durch eine Dilatation des Klappenrings und eine verstärkte Zugkraft der Sehnenfäden („tethering“) kommt es zu einer zeltartigen Aufspannung der Segel („tenting“) in den Ventrikel, wodurch die Klappe nicht mehr vollständig schließt (11, 12).

Häufige Ursachen dafür können bei der ventrikulären Form der FMI die ischämische oder dilatative Kardiomyopathie sein. Eine atrial bedingte FMI hingegen ist üblicherweise durch ein Vorhofflimmern verursacht (18).

2.1.4 Pathogenese und Symptomatik

Durch den unvollständigen Schluss der Klappe während der Systole, fließt ein Teil des Blutes wieder retrograd in den linken Vorhof (Regurgitation). Es entsteht eine erhöhte Vorlast im linken Ventrikel was wiederum zu einem erhöhten Schlagvolumen führt und die Herzfrequenz steigt an. Das Herzzeitvolumen bleibt folglich konstant. Dieser kompensierte Zustand einer chronischen Mitralklappeninsuffizienz bleibt meist lange bestehen. Mit der Zeit kann es durch die andauernde Volumenbelastung zu einer exzentrischen Hypertrophie des Ventrikels kommen, wodurch die Kontraktionskraft und somit auch das Schlagvolumen sinkt. Vorhof und Herzkammer dilatieren. Das Herzzeitvolumen sinkt und es kommt zu einem Blutrückstau über die Lungenvenen in die Lunge und das rechte Herz. Dies führt zu einer Dekompensation mit Lungenstauung (11, 19). Langfristig entsteht durch den Rückstau in das rechte Herz mit einhergehender Druckerhöhung und kompensatorischer Hypertrophie des Ventrikels zudem eine Rechtsherzinsuffizienz. Klinische Symptome sind unter anderem eine verminderte Leistungsfähigkeit, Schwindel und Dyspnoe, welche sich bei Belastung verschlechtern, Tachykardie und periphere Ödeme, die mit einer starken Gewichtszunahme einhergehen. Liegt eine akute Dekompensation vor, zum Beispiel im Falle einer akuten Mitralklappeninsuffizienz durch Papillarmuskelabriss, so bleibt dem Herzen keine Zeit, den Ventildefekt zu kompensieren (20, 21). Es kann rasch zu schwerwiegenden Komplikationen kommen, wie einem Lungenödem, Thrombembolien,

Herzrhythmusstörungen und unter Umständen einem kardiogenen Schock, welcher mit einer Letalität von über 50 % einhergeht (19, 22).

2.1.5 Prognose

Es gibt viele Faktoren, die den Verlauf einer Mitralsuffizienz beeinflussen können. So spielt es unter anderem eine Rolle, welcher Ursache die Insuffizienz zugrunde liegt, ob Komorbiditäten vorhanden sind und wie ausgeprägt die Erkrankung bereits ist. Auch das Alter des Patienten, klinische Parameter und eine eventuelle Vorbehandlung sind zu beachten. Aufgrund unterschiedlicher Patientenkollektive verschiedener Beobachtungsstudien liegen diesbezüglich auch unterschiedliche Daten vor. Laut Enriquez-Sarano et al. liegt die Mortalitätsrate bei einer moderaten Mitralsuffizienz bei 3% pro Jahr. Bei einer hochgradigen Insuffizienz beträgt sie 6%, wobei ein kardiales Ereignis mit einer Wahrscheinlichkeit von 10% eintritt. Andere Studien geben eine Sterberate von 1-9% bei einer hochgradigen, symptomatischen Mitralsuffizienz an (12, 23)

2.1.6 Diagnostik

Zu Beginn der Diagnostik steht die körperliche Untersuchung. Eine eingeschränkte Leistungsfähigkeit und Dyspnoe, progredient bei Belastung, sowie periphere Ödeme und Schwindel weisen bereits als typische Symptome auf eine Herzinsuffizienz hin. Dies kann durch die Auskultation des Herzens weiter konkretisiert werden. So spricht ein bandförmiges, holosystolisches Geräusch mit Punctum maximum über dem Apex und einer Ausstrahlung in die Axilla für eine Mitralklappeninsuffizienz. Gelegentlich gibt es einen 3. und selten einen 4. Herzton. Handelt es sich um ein fortgeschrittenes Stadium mit einem Übertritt von Blutplasma in die Alveolen durch den erhöhten pulmonalen Druck, bestehen über der Lunge feuchte Rasselgeräusche (11, 20). Das Elektrokardiogramm (EKG) gibt Aufschluss über den Herzrhythmus, die Reizweiterleitung, sowie eine mögliche Ischämie (12). Eine latente Leistungseinschränkung kann durch ein Belastungs-EKG nachgewiesen werden (1). Im Röntgen-Thorax sind ein dilatierter Vorhof und Ventrikel durch eine vergrößerte Herzsilhouette zu erkennen. Zudem ist eine pulmonale Stauung durch eine verstärkte

pulmonalvenöse Gefäßzeichnung ersichtlich (11, 20). Diese Untersuchungen dienen lediglich der Diagnosestellung, eine qualifizierte Aussage über die Ursache des Vitiums oder den Schweregrad der Insuffizienz ist nicht möglich.

Die echokardiographische Untersuchung ist der Goldstandard zur qualitativen und quantitativen Beurteilung der Mitralklappeninsuffizienz. Sie gibt Auskunft über die Wanddicke und Diameter des Ventrikels, die linksventrikuläre Funktion und ermöglicht die Bestimmung wichtiger Parameter zur Graduierung der Mitralinsuffizienz (12). Prinzipiell kann dies sowohl durch die transthorakale Echokardiographie (TTE), als auch durch die transösophageale Echokardiographie (TEE) erfolgen. Allerdings bietet die TEE eine höhere räumliche Auflösung und liefert auch bei suspekten, komplexen Läsionen und schweren transthorakalen Schallbedingungen klinisch relevante Informationen. Da sie jedoch auch mit einem höheren Aufwand und Risiken einhergeht, wird sie vor allem zur Interventionsplanung, intraoperativ und zur Interventionskontrolle eingesetzt (12, 23). Laut Leitlinie müssen für die Beurteilung der Mitralklappeninsuffizienz mehrere qualitative und quantitative Parameter beachtet werden, wie die Klappenmorphologie, die Größe der Jetfläche, die Flusskonvergenzzone und Vena contracta (VC) - Breite, sowie die effektive Regurgitationsöffnungsfläche (englisch: effective regurgitation orifice area, EROA) und das Regurgitationsvolumen (12, 15, 24). In einzelnen Fällen kann durch eine Stressechokardiographie eine belastungsabhängige Verschlechterung der Mitralinsuffizienz dargestellt werden (12).

Sollten die Ergebnisse der Untersuchungen bezüglich der Insuffizienz widersprüchlich sein, ist eine kardiale Magnetresonanztomographie (MRT) in Erwägung zu ziehen. Mit einer höheren Reproduzierbarkeit als bei einer Echokardiographie bietet sie eine genaue Darstellung der kardialen Strukturen, der Pumpfunktion, sowie der Beurteilung der Schwere der Insuffizienz. Aufgrund einer limitierten Verfügbarkeit nimmt das MRT jedoch nur eine kleine Rolle neben der Echokardiographie in der Diagnostik ein (1).

Ebenso gehört zur Diagnostik eine laborchemische Untersuchung, die auf mögliche Ursachen oder Komplikationen einer Herzinsuffizienz hinweisen kann. So gehen zum Beispiel eine Niereninsuffizienz oder ein Diabetes mellitus mit einem höheren Komplikationsrisiko einher, was bei der Therapiewahl zu beachten ist. Die Höhe der Werte vom natriuretischen Peptid Typ-B (englisch: brain natriuretic peptide, BNP) bzw.

vom N-terminalen-pro-natriuretischen Peptid Typ-B (NT-proBNP) stehen hierbei im direkten Zusammenhang mit dem Schweregrad und der Prognose der Insuffizienz (1, 12, 20).

Zur präoperativen Koronardiagnostik vor einem operativen Eingriff kann eine Herzkatheteruntersuchung indiziert sein, um mögliche Stenosen vor Klappenintervention zu detektieren und zu behandeln (1, 11).

2.1.7 Therapie

Die Entscheidung über die jeweilige Therapie sollte für jeden Patienten individuell von einem Team aus Spezialisten getroffen werden (12). Dabei ist die Ätiologie der Mitralsuffizienz für das weitere Vorgehen von Relevanz. Nach den aktuellen Empfehlungen der ESC/EACTS Leitlinie 2021 (European Society of Cardiology/ European Association for Cardio-Thoracic Surgery) für das Management von Herzklappenerkrankungen wird asymptomatischen DMI-Patienten mit einer mittelgradigen Mitralklappeninsuffizienz und erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF) zu einer jährlichen Vorstellung in einem Herzzentrum geraten. Bei einer hochgradigen DMI mit einer normalen Pumpfunktion sollte alle 6 Monate eine klinische und echokardiographische Kontrolle durchgeführt werden. Bei Verschlechterung des Zustands sollte eine Operation oder Intervention in Erwägung gezogen werden (25).

2.1.7.1 Medikamentöse Therapie

Die medikamentöse Therapie dient bei der Behandlung der primären Mitralklappeninsuffizienz lediglich der Symptomverbesserung, sie stellt keine Kausaltherapie dar (17). Auch im Falle einer akuten Mitralklappeninsuffizienz spielt die medikamentöse Therapie nur eine untergeordnete Rolle (26). Zu den wichtigsten medikamentösen Maßnahmen bei einer sekundären MI zählen insbesondere ACE-Hemmer oder AT1-Rezeptorantagonisten zur Senkung der Nachlast, Diuretika zur Verringerung von Wassereinlagerungen, Antikoagulanzen als Schutz vor thrombotischen Ereignissen bei Herzrhythmusstörungen (insbesondere Vorhofflimmern), sowie β -Blocker und Aldosteron-Antagonisten (17, 27, 28).

2.1.7.2 Invasive Therapie

Liegt eine unzureichende Symptomkontrolle bei einer mittel- bis schwergradigen Mitralklappeninsuffizienz vor, sollten invasivere Maßnahmen in Erwägung gezogen werden. Nach den ESC/EACTS-Leitlinien von 2021 ist eine Operation bei Patienten mit einer schweren primären MI empfohlen (Klasse I), wenn ein vertretbares OP-Risiko vorliegt, von einem dauerhaft guten Ergebnis ausgegangen werden kann sowie bei asymptomatischen Patienten mit einer Dysfunktion des linken Ventrikels (LV-Dysfunktion). Bei einer schweren sekundären MI ist ein invasives Vorgehen lediglich bei Patienten empfohlen (Klasse I), welche trotz optimierter Leitlinien-orientierter medizinischer Therapie symptomatisch bleiben oder sich zugleich einer CABG (Aortokoronare-Bypass-Operation) oder einer anderen Herzoperation unterziehen. Die individuelle Entscheidungsfindung des interdisziplinären Herz Teams hat hierbei einen besonderen Stellenwert (25).

Gründe gegen ein operatives Vorgehen sind insbesondere eine niedrige LVEF, schwere Begleiterkrankungen und ein hohes Alter des Patienten, welche mit einem stark erhöhten peri- und postoperativen Risiko einhergehen (17, 29).

Es kommen verschiedene Verfahren zur Klappenrekonstruktion oder zum Klappenersatz in Betracht. Falls eine Reparatur der Klappe sinnvoll und durchführbar ist, sollte diese einem Ersatz vorgezogen werden (25). Bei einem Klappenersatz kann zwischen einer mechanischen und einer biologischen Prothese unterschieden werden. Mechanische Prothesen gehen im Gegensatz zu biologischen Prothesen mit einer lebenslangen Antikoagulation einher, haben jedoch eine längere Haltbarkeit (17).

Katheter-gestützte Verfahren ermöglichen eine perkutane Mitralklappen-Reparatur über einen transseptalen oder transapikalen Zugangsweg, von dem besonders Patienten mit einem hohen operativen Risiko profitieren (25). Dabei hat sich in den letzten Jahren die edge-to-edge Technik (MitraClip®) als sehr sichere Methode mit einer niedrigen 30-Tages-Mortalität bewährt (ACCESS, TRAMI-Register) (24). Weitere Therapieverfahren sind beispielsweise perkutane Annuloplastie-Verfahren zur Verbesserung der Schlussfähigkeit der Klappe, die transapikale

Sehnenfadenimplantation bei Sehnenfadenruptur und der Katheter-gestützte Klappenersatz (TENDYNE-Prothese) (17, 30).

Liegt bei FMI-Patienten mit einer schweren Herzinsuffizienz gleichzeitig ein Linksschenkelblock vor, ist primär eine kardiale Resynchronisationstherapie (CRT) in Erwägung zu ziehen. Durch eine wiederhergestellte synchrone Herzaktion verbessert sich die Pumpfunktion, was zu einer Verminderung der sekundären Mitralinsuffizienz führen kann (27).

2.2 Das MitraClip-System

Das MitraClip-System (Abbott Cardiovascular, Plymouth, MN, USA) ist ein weltweit eingesetztes, interventionelles Verfahren zur Behandlung einer hochgradigen Mitralklappeninsuffizienz. Es bietet inoperablen oder Patienten mit einem hohen operativen Risiko eine Alternative zur konventionellen Therapie. Seit der klinischen Einführung in Europa im Jahr 2008 stieg die Anzahl der Interventionen jährlich weiter an. Bereits über 100 000 Menschen weltweit wurden inzwischen mit einem MitraClip behandelt (2, 3). Die sogenannte „edge-to-edge“ Technik imitiert den sogenannten Alfieri-Stich, bei dem das vordere und hintere Mitralklappensegel aneinander fixiert werden, wodurch wieder eine wirksame Koaptation geschaffen wird (4, 31).

Das System setzt sich aus einer Steuerschleuse (Steerable Guide Catheter) und einem steuerbaren Clip-tragenden Katheter (Clip Delivery System, CDS) zusammen. Die 24 French Steuerschleuse lässt sich durch einen Steuermechanismus am proximalen Ende distal beugen. Sie wird nach der transseptalen Punktion in den linken Vorhof eingeführt. Danach wird das CDS, an dessen Spitze sich der MitraClip befindet, durch die Steuerschleuse in den linken Vorhof geschoben, wo es unter echokardiographischer und fluoroskopischer Kontrolle in die linke Kammer manövriert wird. Eine präzise Steuerung des Systems ermöglicht es den Clip in die optimale Position zu bringen (siehe Abb. 3) (4, 10, 32).



Abbildung 3: MitraClip™ XTR Delivery System, mit freundlicher Genehmigung von Abbott Cardiovascular (Plymouth, MN, USA)

Der Clip besteht aus Cobalt-Chrom, das mit einem Polyesternetz für eine bessere Endothelialisierung überzogen ist. Beide sogenannten Cliparme, an deren Innenseite sich jeweils ein schmaler Greifer befindet, können manuell geöffnet und geschlossen werden. Befindet sich der Clip an der richtigen Stelle, werden mit ausgefahrenen Armen die freien Enden des anterioren und posterioren Segels eingefangen. Ist eine regelrechte Ausrichtung bestätigt, wird der Clip geschlossen und die Reduktion der Mitralinsuffizienz überprüft. Im Falle einer suboptimalen Positionierung können die Greifarme wieder geöffnet werden und das Prozedere wird wiederholt. Wurde das gewünschte Ziel erreicht, wird der Clip vom Katheter gelöst. Dieser Schritt ist irreversibel. Zur optimalen Behandlung der Insuffizienz kann die Implantation weiterer Clips in Erwägung gezogen werden. Dabei ist darauf zu achten, eine Mitralklappenstenose zu vermeiden (4, 32).

Seit Anfang 2018 ist neben dem ursprünglichen NT-Clip (NTR) mit einer Cliparmlänge von 9 mm und einer Spannweite von 17 mm bei 120 Grad noch ein weiterer Clip (XTR)

mit längeren Cliparmen (12 mm) zugelassen. Er hat bei 120 Grad eine Spannweite von 22 mm und kann damit eine größere Distanz zwischen beiden Segelenden überwinden und damit die Behandlung in vielen Fällen vereinfachen (10, 32). Beide Clips werden im Verhältnis zueinander in Abbildung 4 dargestellt.



Abbildung 4: MitraClip™ Implant, mit freundlicher Genehmigung von Abbott Cardiovascular (Plymouth, MN, USA), MitraClip NTR (links) und XTR (rechts) im Vergleich

2.3 Annuloplastischer Effekt

Der annuloplastische Effekt beschreibt die Veränderung der Annulus-Geometrie bedingt durch einen chirurgischen oder Katheter-gestützten Eingriff am Herzen mit Auswirkung auf den Annulus fibrosus cordis. Es gibt verschiedene Verfahren, die explizit zu einer Veränderung der Annulus-Geometrie führen sollen. Ein Ziel der mitralen Annuloplastie ist es, ein normales Verhältnis zwischen der Segelfläche und der Annulus-Fläche wiederherzustellen und somit die Koaptation der Segel zu verbessern. Die mitrale Annuloplastie beugt zudem einer fortschreitenden Ringdilataion und einer daraus resultierenden wiederkehrenden Mitralinsuffizienz vor (33).

Bei der perkutanen Rekonstruktion der Mitralklappe mittels MitraClip kommt es durch die Clip-bedingte Fixation der beiden Mitralklappensegel zu verstärkten Zugkräften am Klappenring in anterior-posteriorer Richtung, was zu einer verstärkten Biegung des

Annulus führen kann. Ein annuloplastischer Effekt ist womöglich mit einem besseren klinischen Ergebnis assoziiert (8, 9).

2.4 Reverse remodeling

Als Folge einer längerfristigen Druck- oder Volumenbelastung des linken Ventrikels kann es zu einem kardialen Umbau (cardiac remodeling) mit progressiver Verschlechterung der LV-Funktion (gemessen als Abnahme der LVEF) kommen. Hierbei kommt es durch molekulare, zelluläre und interstitielle Veränderungen des Myokards zu einer veränderten Größe, Masse, Geometrie und Funktion des Herzens (34). Durch eine optimierte Behandlung kann dieser Vorgang gestoppt oder sogar rückgängig gemacht werden (reverse remodeling), was zu einer allmählichen Verbesserung der Herzfunktion und folglich zu einer verbesserten Prognose führen kann (34, 35). Mehrere Studien konnten hierbei zeigen, dass medikamentöse sowie interventionelle Therapien, welche in den kardialen Umbau eingreifen und damit einer Dilatation des Ventrikels entgegenwirken, mit einem verbesserten Ergebnis assoziiert sind (34). Auch für die Behandlung mittels MitraClip konnte eine Korrelation zwischen einem reverse remodeling und einem vorteilhaften Ergebnis nachgewiesen werden (36).

2.5 Datenlage

Die ersten Daten bezüglich der MitraClip-Therapie am Menschen lieferten die beiden EVEREST-Studien (Endovascular Valve Edge-to-Edge Repair Study). EVEREST I stellte lediglich eine erste Durchführbarkeitsstudie dar, wohingegen in der EVEREST II die MitraClip-Intervention mit der chirurgischen Therapie verglichen wurde (37). Letztere zeigte eine Überlegenheit der Mitralklappen-Chirurgie bezüglich der Reduktion der MI nach einem Jahr auf, jedoch erwies sich die perkutane MitraClip-Prozedur als die sicherere Methode. Nach einem Beobachtungszeitraum von 5 Jahren konnte eine gleiche Haltbarkeit der MI-Reduktion bei den Patienten mit erfolgreicher MitraClip-Therapie im Vergleich zu denen nach Chirurgie nachgewiesen werden (38). Eine Subgruppenanalyse veranschaulichte, dass besonders bei älteren Patienten und Patienten mit einer FMI und reduzierter LVEF die MitraClip-Therapie der Chirurgie

hinsichtlich Sicherheitsendpunkten überlegen war (37). Auch bei Hochrisiko-Patienten im Ein-Jahres-Follow-Up war die MitraClip-Therapie mit einer signifikanten Reduktion der Mitralinsuffizienz, verbesserten klinischen Symptomen und gesunkenen LV-Dimensionen assoziiert (39).

Mit der europäischen CE-Zulassung 2008 wurden im gleichen Jahr das ACCESS-Europe-Register und zwei Jahre später das TRAMI-Register (Transcatheter Mitral Valve Interventions-Register) gestartet (40, 41). Die circa 2000 Patienten der beiden Register waren weitaus älter und kränker als die der EVEREST II-Studie. Zudem lag eine höhere Rate an sekundären Mitralinsuffizienzen und schweren linksventrikulären Dysfunktionen vor. Dennoch waren die Ergebnisse mit denen der EVEREST II-Studie vergleichbar (37).

Mit der randomisierten MITRA-FR-Studie, welche beim ESC-Kongress 2018 in München vorgestellt wurde, wollten französische Kardiologen erstmals einen positiven Effekt der MitraClip-Therapie auf die Prognose von Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und sekundärer Mitralklappeninsuffizienz dokumentieren (42, 43). Die Ergebnisse der zu einer optimalen medikamentösen Therapie additiv mit MitraClip behandelten Gruppe (Interventionsgruppe) unterschieden sich dabei nicht signifikant von denen der lediglich optimal medikamentös behandelten Kontrollgruppe nach einem Jahr (44).

Kurz darauf wurde auf dem TCT (Transcatheter Cardiovascular Therapeutics) - Kongress in San Diego die COAPT-Studie (Cardiovascular Outcomes Assessment of the MitraClip Percutaneous Therapy for Heart Failure Patients with Functional Mitral Regurgitation trial) vorgestellt, welche den enttäuschenden Ergebnissen der MITRA-FR-Studie entgegensteht (43, 45). Der primäre Endpunkt „Krankenhauseinweisung wegen Herzinsuffizienz innerhalb von zwei Jahren“, der primäre Sicherheitsendpunkt „Abwesenheit Implantat-bezogener Komplikationen nach einem Jahr im Vergleich zu einem Zielwert von 88,0%“ und alle sekundären Endpunkte wurden erreicht. Es wurde damit erstmals ein positiver Einfluss auf die Prognose von Patienten mit Herzinsuffizienz durch die Therapie einer sekundären Mitralklappeninsuffizienz mittels MitraClip bewiesen (6).

Über die kontroversen Resultate beider Studien wurde intensiv diskutiert. Neben den unterschiedlichen Patientenzahlen und Beobachtungszeiträumen stützt sich ein weiterer Erklärungsversuch auf die Auswahl der Patienten. Während das Kollektiv der MITRA-FR-Studie eine schlechtere linksventrikuläre Pumpfunktion aufwies, hatten die Patienten in der COAPT-Studie eine schwerer ausgeprägte Mitralinsuffizienz. Zudem wurde in der COAPT-Studie im Gegensatz zur MITRA-FR-Studie die konsequente leitliniengetreue medikamentöse Therapie besser kontrolliert (45).

In einer retrospektiven Untersuchung von Krankenkassendaten, der weltweit größten ihrer Art, wurde eine Analyse der deutschen Behandlungsrealität an insgesamt 13.575 Patienten durchgeführt. Die auch als deutschlandweite MitraClip-Studie bezeichnete Untersuchung schloss alle Patienten ein, welche in Deutschland zwischen 2011 und 2015 eine perkutane Mitralklappenreparatur mittels MitraClip erhielten. Während des Beobachtungszeitraums stieg die Implantationsrate auf das 5,4-fache an und es zeigte sich ein signifikanter Trend zu einem höheren Alter. Dies sei besonders durch die erheblich gestiegene Anzahl an MitraClip-Implantationen bei alten Patienten mit einem hohen operativen Risiko bedingt. Doch trotz der immer älter werdenden Patienten, blieben die Sterblichkeits- und Komplikationsraten konstant (5, 46).

Knapp elf Jahre nach der EU-Zulassung 2008 wurde auf der Grundlage bisheriger Ergebnisse der MitraClip von der FDA (Food and Drug Agency) im März 2019 auch in den USA zur Behandlung einer sekundären Mitralklappeninsuffizienz bei ausgesuchten Herzinsuffizienz-Patienten, die trotz leitliniengetreuer medikamentöser Therapie symptomatisch blieben, zugelassen (32, 46).

Mittlerweile wurde die MitraClip-Therapie zu der am häufigsten eingesetzten perkutanen Behandlungsmethode für eine symptomatische schwere Mitralinsuffizienz (47). Dennoch gibt es eine gewisse primäre sowie sekundäre Misserfolgsrate. Ursächlich hierfür ist unter anderem das Fortschreiten der Grunderkrankung mit einer progredienten Ventrikel-, Vorhof- und / oder Annulusdilatation. Ein interessanter Aspekt der MitraClip-Therapie ist deswegen der sogenannte Annuloplastie-Effekt, über den diskutiert wird, ob er einen Einfluss auf das Langzeit-Ergebnis hat (9, 48).

In einzelnen Studien wurde der Therapieerfolg mit dem annuloplastischen Effekt in Verbindung gebracht. Viele Methoden nutzen auf unterschiedlichste Art und Weise

den annuloplastischen Effekt, um eine verbesserte Koaptation der Segel und somit eine verminderte residuale Mitralklappeninsuffizienz zu erreichen, sowie um einer weiteren Dilatation des Annulus vorzubeugen (33).

Der Einfluss einer MitraClip-Intervention auf die Geometrie des Annulus bei Patienten mit einer primären oder einer sekundären Mitralsuffizienz wurde mehrfach beschrieben (9, 49-51). Mantegazza et al. prüften in einer umfassenden Datenerhebung die Korrelation zwischen der Geometrie vor Behandlungsbeginn und dem kardialen Umbau nach der Therapie. Bei Patienten mit einem optimalen mittelfristigen Verlauf wurde ein vorteilhaftes LV-Remodeling entdeckt. Ein präprozeduraler anterior-posteriorer Diameter (AP-Diameter) von unter 4,4 cm schien hierbei ein potenzieller Prädiktor für ein optimales mittelfristiges Ergebnis zu sein (49). Patzelt et al. untersuchten die Wirkung auf die Annulus-Größe in Bezug auf das prozedurale Ergebnis. Eine Reduktion des AP-Diameters ging hierbei mit einer signifikant inversen Korrelation mit der residualen Mitralsuffizienz einher (52). Auch bei Schueler et al. war die Reduktion der Annulus-Dimensionen assoziiert mit einer höheren Rate an persistierenden MI-Reduktionen und einem besseren funktionellen Status bei FMI-Patienten (8, 48). Herbrand et al. beschrieben die Korrelation zwischen einem akut reversen Umbau des Annulus während der MitraClip-Therapie und einem verbesserten klinischen Ergebnis bei FMI-Patienten mit Herzinsuffizienz (9). Ebenso stellten Hidalgo et al. bei FMI-Patienten einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Reduktion des AP-Diameters und der Reduktion der Regurgitationsöffnungsfläche dar (53).

Es gibt aktuell nur einzelne Studien über den Einfluss des XTR-Clips auf die Geometrie der Mitralklappe, seine Wirksamkeit sowie Vor- und Nachteile im Vergleich zum kleineren Clip.

Doldi et al. haben die beiden Clips NTR und XTR in einer großen Kohorte (N=113) miteinander verglichen. Sie konnten in beiden Gruppen eine vergleichbare postprozedurale MI-Reduktion nachweisen, jedoch kam es bei Patienten, welche mit einem XTR behandelt wurden, signifikant häufiger zu Segelverletzungen während der Prozedur. Beide Gruppen wiesen nach durchschnittlich acht Monaten Beobachtungszeit ähnliche klinische und symptomatische Verbesserungen auf, bedingt durch eine anhaltende MI-Reduktion (54).

Durch den MitraClip der dritten Generation mit seinen längeren Cliparmen können nun auch größere Mitralklappen-Anatomien und Pathologien mit einem weiten Segelabstand mittels edge-to-edge Reparatur behandelt werden (55, 56). Bei schweren Pathologien beide Clips zur Verfügung zu haben und gegebenenfalls beide einsetzen zu können ermöglicht eine individualisierte Prozedur angepasst an die Anatomie des Patienten (56).

3 Methoden

3.1 Studiendesign

Es handelt sich um eine retrospektive, monozentrische Registerstudie, die am Zentrum für Kardiologie der Universitätsmedizin Mainz durchgeführt wurde.

Ein positives Votum der hiesigen Ethikkommission lag vor (Antragsnummer: 2019-14102-Epidemiologie retrospektiv).

3.2 Patientenkollektiv

Eingeschlossen in die Registerstudie wurden alle konsekutiven Patienten, die innerhalb des ersten Jahres nach Einführung der dritten Generation des MitraClip-Systems am 27.02.2018 an der Universitätsmedizin behandelt wurden. Ausgeschlossen wurden die Patienten, die zuvor bereits eine chirurgische oder interventionelle Behandlung an der Mitralklappe erhielten oder bei denen eine Kombinationsbehandlung durchgeführt wurde (siehe Abb. 5).

Von 207 behandelten Patienten entsprachen 179 den Einschlusskriterien. Sechs Patienten hatten bereits zuvor eine chirurgische und 13 Patienten eine interventionelle Behandlung an der Mitralklappe. Sieben Patienten wurden mit einer Kombinationstherapie behandelt, vier davon zusätzlich mit einem Cardioband, drei mit dem NeoChord-System. Bei einem Patienten wurde die MitraClip-Therapie als Heilversuch bei Endokarditis angewandt, bei einem weiteren wurde die Intervention aufgrund eines zu kleinen Annulus abgebrochen.

Die insgesamt 179 in die Studie eingeschlossenen Patienten wurden hinsichtlich des zuerst implantierten Clip-Typs der Gruppe „NTR“ oder „XTR“ zugeteilt.

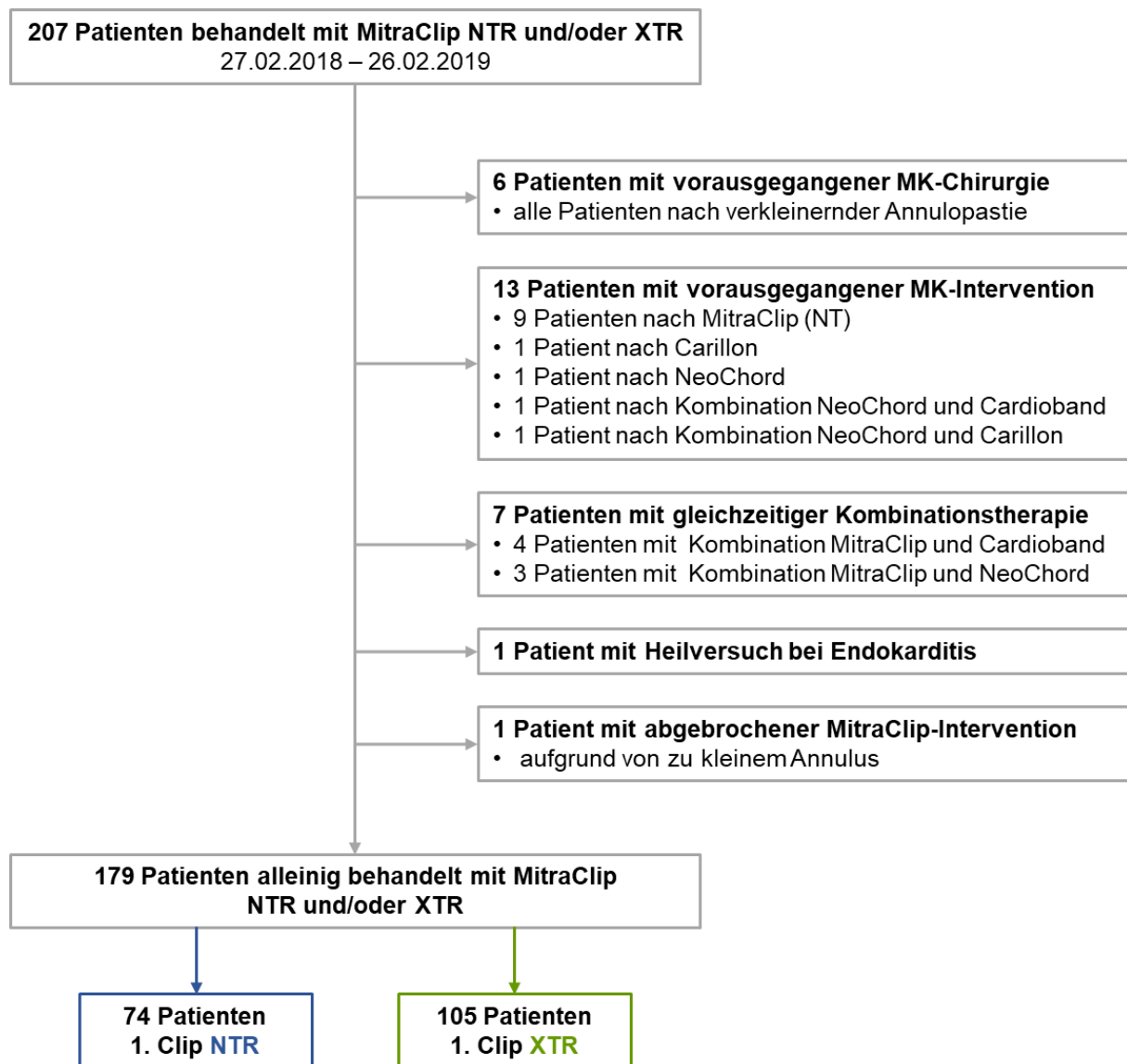


Abbildung 5: Flowchart Patientenkollektiv
MK = Mitralklappe

3.3 Patientendaten

Folgende Daten wurden aus den jeweiligen elektronischen Patientenakten (SAP Logon (SAP SE, Walldorf, Deutschland)) erhoben:

- 1. Basisdaten:** Alter, Geschlecht, BMI (Body-Mass-Index), EuroScore II, NYHA (New York Heart Association) -Stadium, Komorbiditäten (Vorhofflimmern, Arterielle Hypertonie, Koronare Herzkrankheit, vorheriger Myokardinfarkt, Pulmonale Hypertonie, Ischämische oder dilatative Kardiomyopathie, pAVK (periphere

arterielle Verschlusskrankheit), Diabetes mellitus, chronische Niereninsuffizienz, vorherige Dialyse, COPD (chronisch obstruktive Lungenerkrankung), vorherige Interventionen am Herzen (Herz-OP, ICD (Implantierbarer Cardioverter-Defibrillator), CRT (Kardiale Resynchronisationstherapie))

2. **Prozedurale Daten:** Implantationsdatum, Krankenhaus-Aufenthaltsdauer, technischer Erfolg, Segelverletzung, insuffizienter Segelgriff, unbeabsichtigte Clipöffnung, akute Überführung zur offenen Herzchirurgie, prozeduraler Tod, Clipanzahl, Cliptyp und Reihenfolge der Clipsetzung
3. **Nachverfolgungsdaten:** Tod, Reintervention mittels MitraClip, Überführung zur offenen Herzchirurgie, NYHA-Stadium

3.3.1 NYHA-Klassifikation

Die Leistungsfähigkeit herzinsuffizienter Patienten wird nach der New York Heart Association in vier Stadien eingeteilt (siehe Tab. 1) (57).

Tabelle 1: NYHA-Klassifikation, in Anlehnung an (28, 57)

Klassifikation der New York Heart Association	
NYHA-Stadium	Beschreibung
I	Uneingeschränkte Leistungsfähigkeit trotz objektiver kardialer Dysfunktion, keine Symptome.
II	Leichte Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe, jedoch Dyspnoe und vorzeitige Erschöpfung bei normaler Belastung.
III	Deutliche Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe, jedoch Dyspnoe und vorzeitige Erschöpfung bei leichter Belastung.
IV	Symptome der Herzinsuffizienz in Ruhe, Verschlechterung bei geringster Belastung.

Die Klassifikation bildet das subjektive Empfinden des Patienten über seinen klinischen Krankheitszustand ab und ist somit sowohl vom Patienten als auch von der Beurteilung des Untersuchers abhängig. Sie spielt eine wichtige Rolle bei der Diagnosestellung einer kardialen Erkrankung, jedoch muss das NYHA-Stadium nicht zwangsläufig mit dem tatsächlichen Schweregrad der kardialen Funktionsstörung korrelieren.

3.3.2 EuroScore II

Der EuroScore II (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation) dient der Einschätzung des individuellen perioperativen Mortalitätsrisikos bei einer Herzoperation. Er ersetzt mit einer besseren Vorhersagegenauigkeit den bisher verwendeten logistischen EuroScore (58, 59). Für jeden Patienten wurde vor einer geplanten MitraClip-Intervention der EuroScore II aus insgesamt 17 Angaben zur Person, zum Herzen und der Operation berechnet (60). Der Wert entspricht hierbei dem geschätzten perioperativen Mortalitätsrisiko.

3.4 Echokardiographie

Folgende Parameter wurden aus den jeweiligen elektronischen Patientenakten erhoben bzw. nicht eigens vermessen: MI-Ätiologie, MI-Schweregrad, VC-Breite, PISA-r (Proximal isovelocity surface area radius) und EROA, TI-Schweregrad

3.4.1 Transthorakale Echokardiographie (TTE)

Für alle Patienten wurden die transthorakalen Echos vor der MitraClip-Intervention und 30 Tage danach, sofern diese auf dem Bildspeicher der Universitätsmedizin Mainz abgelegt waren, ausgewertet. Alle TTEs wurden in der Klappenambulanz der Universitätsklinik Mainz mit den Geräten der Firma Philips (Andover, Massachusetts, USA) durchgeführt. Es wurden lediglich bei einer ausreichenden Bildqualität Messwerte erhoben. Patienten mit einem unvollständigen Messdatensatz wurden bei der echokardiographischen Analyse ausgeschlossen. Aus diesen Gründen variiert die Anzahl der echokardiographischen Patientendaten von der des eingeschlossenen

Patientenkollektivs. In die Follow-Up-Analyse wurden ausschließlich Patienten eingeschlossen, von denen sowohl vor als auch 30 Tage nach Implantation vollständige Datensätze vorhanden waren.

3.4.1.1 Linksventrikulärer enddiastolischer Diameter (LVEDD) und Linksventrikulärer endsystolischer Diameter (LVESD)

Beide Diameter wurden im 3-Kammerblick über der Annulus-Ebene senkrecht zur Kammerwand von Endokard zu Endokard gemessen. Eine Erhöhung des LVEDD kann durch eine Druck- oder Volumenbelastung bedingt sein. Die Normwerte liegen bei < 54 mm für Frauen und < 60 mm für Männer (61).

3.4.1.2 Linksventrikuläres enddiastolisches Volumen (LVEDV) und Linksventrikuläres endsystolisches Volumen (LVESV)

Für die Berechnung beider Volumina nach der Scheibchen-Summationsmethode (Simpson) wurde im 4-Kammerblick enddiastolisch und endsystolisch die Endokardgrenze manuell markiert. Aus der daraus entstandenen Fläche wurde rechnergestützt das Volumen berechnet.

3.4.1.3 Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF)

Die LVEF stellt den Anteil des Blutvolumens dar, welcher pro Herzschlag ausgeworfen wird. Sie dient der Einschätzung der linksventrikulären Pumpfunktion.

Die LVEF berechnet sich aus der folgenden Formel:

$$\text{LVEF (\%)} = \frac{\text{LVEDV} - \text{LVESV}}{\text{LVEDV}} \times 100$$

Referenzwerte:

- $\geq 55\%$ = Normale Pumpfunktion
- 45% - 54% = leichtgradig eingeschränkte Pumpfunktion
- 30% - 44% = mittelgradig eingeschränkte Pumpfunktion
- $< 30\%$ = hochgradig eingeschränkte Pumpfunktion (61)

3.4.1.4 Linksatriales Volumen (LA-Vol)

Das Volumen des linken Vorhofs wurde, wie schon zuvor die Volumina des Ventrikels, mittels Simpson-Methode ermittelt. Als eine allgemein bekannte pathophysiologische Konsequenz einer chronischen Mitralklappeninsuffizienz unabhängig der Ätiologie kommt es mit der Zeit durch eine andauernde Volumenüberlastung zu einer Dilatation des linken Ventrikels und einer pulmonalen Hypertension. Das linksatriale Volumen gilt als akkurater kardiovaskulärer Risikofaktor bei der Vorhersage eines ungünstigen Ergebnisses (62).

3.4.1.5 Mittlerer Druckgradient (Pmean)

Der transmitrale mittlere Druckgradient wurde mithilfe des CW (Continuous-Wave) - Dopplers im 4-Kammerblick ermittelt. Er dient der Quantifizierung einer Mitralstenose und spielt deshalb vor allem postoperativ eine große Rolle bei der Beurteilung des Therapieerfolgs.

3.4.1.6 Vena contracta-Breite (VC-Breite)

Die Vena contracta stellt die Fläche des Regurgitationsjets im Querschnitt auf Höhe seines kleinsten Durchmessers, im Bild als Flaschenhals erkennbar, dar. Ihre Breite wird kurz nach dem Durchtritt des Insuffizienzlecks im Farbdoppler mit adaptierter Nyquist Grenze (40-70 cm/s) vermessen und spielt eine eminente Rolle bei der Graduierung der Insuffizienz (15).

3.4.1.7 Proximal isovelocity surface area (PISA) und Effective regurgitant orifice area (EROA)

Die PISA-Methode basiert auf der Annahme, dass sich das Blut in konzentrischen Halbkugeln derselben Fließgeschwindigkeit (=Konvergenzzone) zur Insuffizienzöffnung bewegt. Sie spielt eine bedeutsame Rolle bei der Beurteilung des Schweregrades einer Mitralinsuffizienz. Laut dem Kontinuitätsprinzip entspricht das Produkt der Oberfläche jener Halbkugel (PISA) und deren Flussgeschwindigkeit

dem Produkt aus Regurgitationsöffnungsfläche (EROA) und der maximalen Flussgeschwindigkeit des Insuffizienzjets durch diese.

Aus dem PISA-Radius und der Flussgeschwindigkeit lässt sich durch folgende Formel die Regurgitationsöffnungsfläche (EROA) berechnen (63):

$$\text{EROA} = \frac{\text{PISA} \times \text{Flussgeschwindigkeit}}{\text{maximale MR Flussgeschwindigkeit}}$$

3.4.1.8 Systolisch pulmonalarterieller Druck (sPAP)

Der systolisch pulmonalarterielle Druck wird als Summe des geschätzten rechtsatrialen Drucks und des maximalen Druckgradienten zwischen rechtem Ventrikel und Atrium, mithilfe des CW-Dopplers und modifizierter Bernoulli-Gleichung, ermittelt (64). Er fungiert als Indikator des kardialen hämodynamischen Status (65). Eine pulmonale Hypertonie (PH) kann als sPAP > 50 mmHg definiert werden (66). Das Bestehen einer PH hat eine sowohl pre- als auch postoperative prognostische Bedeutung (62).

3.4.1.9 Tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE)

Die TAPSE stellt die maximale Auslenkung des trikuspidalen Klappenrings während der Systole entlang seiner Längsebene im 4-Kammerblick dar. Sie wurde mithilfe des M-Mode bestimmt und dient der Beurteilung der Rechtsherzfunktion. Umso größer der Bewegungsumfang ist, desto besser ist die systolische Funktion des rechten Ventrikels (64). Es wurde ein Normwert von < 17 mm definiert.

3.4.2 Beurteilung der Mitralklappeninsuffizienz

Die Graduierung der Mitralklappeninsuffizienz wurde nach den Empfehlungen der American Society of Echokardiography bestimmt. Sie unterscheidet zwischen einer leich-, mittel- und schwergradigen Mitralinsuffizienz und stützt sich dabei auf mehrere sowohl qualitative als auch quantitative echokardiographische Parameter (siehe Tab. 2) (67).

Tabelle 2: Schweregradeinteilung der Mitralinsuffizienz, in Anlehnung an (67)

	Grad der Mitralinsuffizienz		
	I = leicht	II = mittel	III = schwer
Qualitativ			
MK-Morphologie	keine/leichte Abnormalität	mittlere Abnormalität	schwere Segelläsion
LV- und LA-Volumen	normal	normal/leicht dilatiert	dilatiert
Qualitativ Doppler			
Farbdoppler Insuffizienzjet*	schmal/zentral	variabel	großer zentraler Jet (> 50% des LA) / exzentrischer wandständiger Jet
FCR (= PISA), mm**	< 3	variabel	≥ 10
CW-Signal des Insuffizienzjets	schwach/parabolisch	dicht/parabolisch	dicht / triangulär
Semiquantitativ			
VC-Breite, mm	< 3	3 - 6,9	≥ 7 (> 8 biplan)
Pulmonaler Venenfluss	systolisch dominant	normal/systolisch gedämpft	systolische Flussumkehr
Mitraler Einstrom	A-Wellen dominant	variabel	E-Wellen dominant (> 1,2 m/sec)
Quantitativ			
EROA, cm²	< 0,2	0,2 - 0,39	≥ 0,4 (bei FMI evtl. niedriger)
Regurgitationsvolumen, ml	< 30	30 - 59	≥ 60 (bei niedrigen Flussbedingungen evtl. niedriger)
Regurgitationsfraktion, %	< 30	30 - 49	≥ 50

* mit Nyquist-Grenze 50-70 cm/sec; ** mit Nyquist-Grenze 30-40 cm/sec; MK = Mitralklappe; LA = linkes Atrium; LV = linker Ventrikel; FCR = flow convergenz region; PISA = Proximal isovelocity surface area; CW = continuous wave; VC = Vena contracta; EROA = Effective regurgitant orifice area

3.4.3 Transösophageale Echokardiographie (TEE)

Die MitraClip-Implantation findet unter TEE-Kontrolle statt. Dabei ermöglicht die echokardiographische Darstellung dem interventionellen Kardiologen während der gesamten Prozedur trotz minimalinvasiver Technik einen Blick auf alle relevanten Strukturen und erlaubt dadurch eine optimale Clipsetzung. Hierfür wird oral eine Sonde in die Speiseröhre bis auf Herzhöhe eingeführt, welche durch die geringe Entfernung zum Herzen eine hohe Auflösung aufweist. Der Untersucher kann den Schallkopf über ein Rädchen am Handgriff der Sonde in zwei Ebenen flektieren. Zusätzlich kann er durch Rotation der gesamten Sonde die gewünschte Einstellung erreichen. Alle Echos wurden mit den Geräten der Firma Philips durchgeführt und die Aufzeichnungen auf einem DICOM (Digital Imaging and Communications in Medicine) -Server gespeichert. Für alle Patienten wurden die periprozeduralen TEEs gelesen und sofern vorhanden, prädefinierte Einstellungen (2-Kammer, 3-Kammer und 3D-Volumen) retrospektiv ausgewertet. Die 3D-Volumina wurden mit einer speziell dafür vorgesehenen Software (QLAB 10.x, Mitral Valve Navigator, Philips Healthcare, the Netherlands) analysiert.

Patienten mit einem unvollständigen Messdatensatz wurden bei der echokardiographischen Analyse ausgeschlossen. Aus diesen Gründen variiert die Anzahl der echokardiographischen Patientendaten von der des eingeschlossenen Patientenkollektivs. In die Analyse des annuloplastischen Effekts wurden ausschließlich Patienten eingeschlossen, von denen sowohl vor als auch nach Implantation vollständige Datensätze vorhanden waren.

Die Annulus-Dimensionen wurden in der Enddiastole vermessen.

In Abbildung 6 ist die Datenerhebung der Annulus-Dimensionen im 2D- und 3D-TEE dargestellt.

3.4.3.1 2D-TEE

Die Länge des anterioren und posterioren Mitralklappensegels (AML und PML) wurde vor der Clipsetzung ausgemessen. Der anterior-posteriore Diameter (APd-2D) und der intercommissurale Diameter (ICd-2D) wurden jeweils vor und nach Clipsetzung im 2D-Bild bestimmt (siehe Abb. 6). Um einen mittigen Anschnitt des Ventrikels abzubilden, wurde zentral in die intercommissurale Ebene des linken Ventrikels ein Lot zur

Herzspitze gelegt, welches die Schnittebene des zweiten Bildes, senkrecht zur ersten Ebene, darstellte. Der APd-2D wurde dabei vom anterioren Segelansatzpunkt auf Höhe des Klappenrings der Aorta bis zum posterioren Ansatzpunkt gemessen. Der ICd-2D entsprach dem senkrecht zum APd-2D stehenden Annulusdurchmesser, welcher sich von anterolateral nach posteromedial erstreckte.

3.4.3.2 3D-TEE

Mit Hilfe der Mitral Valve Navigator (MVN) -Software wird in wenigen Schritten ein Modell des Klappenapparates mit Angaben der dazugehörigen Parameter erstellt. Dazu wurde zuerst in EKG getriggelter Ansicht die entsprechende Bildaufnahme ausgewählt, welche als Grundlage für die weitere Vermessung diente. Im nächsten Schritt wurden die Schnittebenen (horizontal, transversal und sagittal) korrekt eingestellt und anschließend verschiedene Referenzpunkte markiert. Mit Hilfe dieser Informationen wurde von der Software der Annulus nachgezeichnet, welcher individuell in jeder Ebene nochmals manuell angepasst werden konnte, und die entsprechenden Annulus-Dimensionen wurden angezeigt. Es wurden der anterior-posteriore Diameter (ADd-3D), der intercommissurale Diameter (ICd-3D) und die Annulus-Fläche (englisch: Annulus area) in Projektionsebene (AA-3D) analysiert, welche der zweidimensionalen Annulus-Fläche entspricht.

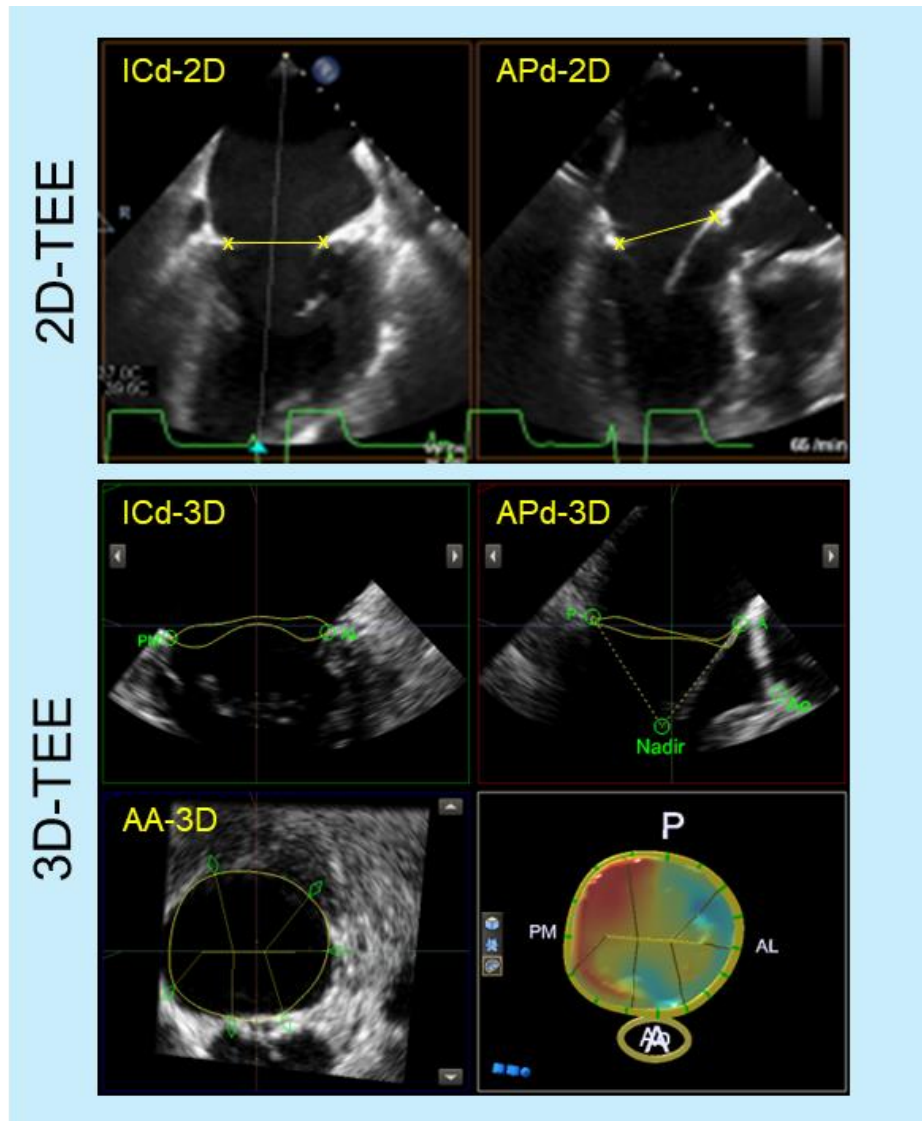


Abbildung 6: Bestimmung der Annulus-Dimensionen im 2D- und 3D-TEE mittels QLAB Mitral Valve Navigator, in Anlehnung an (47)

oben: Bestimmung des intercommissuralen und anterior-posterioren Diameters im 2D-TEE (ICd-2D und APd-2D), **unten:** Bestimmung des intercommissuralen und anterior-posterioren Diameters im 3D-TEE (ICd-3D, APd-3D und AA-3D)

3.4.3.3 maximaler und mittlerer Druckgradient (Pmax und Pmean)

Zur Beurteilung des Therapieerfolgs wurden prozedural nach Clipsetzung der transmitrale maximale und mittlere Druckgradient mithilfe des CW-Dopplers ermittelt. Sie dienen der Quantifizierung einer Mitralstenose, welche durch die Verringerung der Klappenöffnungsfläche aufgrund einer MitraClip-Implantation entstehen kann.

3.4.3.4 Technischer Erfolg

Der technische Erfolg unmittelbar nach der Clipimplantation gemäß MVARC (Mitral Valve Academic Research Consortium) wurde definiert über eine technisch korrekte Implantation des Clips und die Freiheit von Notfalloperationen oder Tod (68, 69).

3.5 Follow-Up

Es wurden die echokardiographischen Veränderungen in der TTE nach 30 Tagen für die Patienten mit postinterventionellem TTE analysiert. Des Weiteren war für das Follow-Up innerhalb der gesamten Nachverfolgungszeit der Eintritt des Todes, einer Reintervention mittels MitraClip oder einer Überführung zur offenen Herzchirurgie von Relevanz. Zudem diente zur Qualitätskontrolle der Intervention der MI-Schweregrad nach einem Jahr und das NYHA-Stadium. Es wurde hierbei zwischen einem optimalen Ergebnis ($MI \leq 1$) und einem suboptimalen Ergebnis ($MI > 1$) unterschieden.

3.6 Statistische Auswertung

Die statistische Analyse der Daten wurde mittels der Statistiksoftware IBM SPSS Statistics 27 (IBM, Armonk, New York, USA) durchgeführt.

Zur Auswertung metrischer Variablen beider Clipgruppen im Vergleich wurde bei unabhängigen Stichproben (NTR vs. XTR) der Levene-Test zur Untersuchung der Varianzgleichheit durchgeführt (bei einem Wert $>0,05$ wurde eine Varianzgleichheit angenommen). Im Falle einer Varianzgleichheit wurden die Daten mittels ungepaartem t-Test, im Falle keiner Varianzgleichheit mittels Levene-Tests analysiert. Bei abhängigen Stichproben (vor vs. nach Clipsetzung) wurde der gepaarte t-Test verwendet. Zur Qualitätskontrolle der erhobenen Messdaten wurde der Pearson-Korrelationskoeffizient bestimmt (bivariate Korrelation von 2D- und 3D-Messergebnissen).

Es wurden zur Analyse kategorialer Variablen beider Clipgruppen mit zwei Ausprägungen der exakte Fisher-Test und für Variablen mit mehr als zwei Ausprägungen der Chi-Quadrat-Test verwendet.

Ein p-Wert von $<0,05$ wurde als statistisch signifikant angesehen. Signifikante Unterschiede sind in den Tabellen fett gedruckt dargestellt.

3.7 Tabellen und Abbildungen

Die Tabellen wurden mittels Microsoft Excel (Redmond, Washington, USA) erstellt.

Die Abbildungen wurden mittels IBM SPSS Statistics, Microsoft Power Point (Redmond, Washington, USA) und Inkscape (Inkscape Community) erstellt.

4 Ergebnisse

4.1 Patientenkollektiv

Von 179 Patienten (mittleres Alter 79 ± 7 Jahre; männlich 49,7%), die in die finale Analyse eingeschlossen wurden, erhielten 74 Patienten einen MitraClip NTR und 105 einen MitraClip XTR als ersten Clip. Die klinischen Basisdaten der beiden Gruppen sind in Tabelle 3 aufgeführt. Der Männeranteil war mit 32,4% in der NTR-Gruppe signifikant kleiner als mit 61,9% in der XTR-Gruppe ($p < 0,001$). Die Gruppen wiesen bezüglich Alter, BMI, Mortalitätsrisiko (EuroScore II) und Symptomen der Herzinsuffizienzstadien NYHA 3 und 4 keine signifikanten Unterschiede auf.

Ebenso zeigten sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Vorhofflimmern, arterieller Hypertonie, koronarer Herzkrankheit und einem vorherigen Myokardinfarkt. Eine pulmonale Hypertonie war in der NTR-Gruppe mit 58,1% signifikant häufiger als mit 30,9% in der XTR-Gruppe ($p = 0,001$). Auch war die Anzahl der Patienten mit Diabetes mellitus in der NTR-Gruppe mit 32,5% signifikant höher als in der XTR-Gruppe mit 18,1% ($p = 0,033$), sowie der Anteil mit chronischer Niereninsuffizienz in der NTR-Gruppe mit 73,0% tendenziell höher als in der XTR-Gruppe mit 59,0% ($p = 0,059$). Keine Unterschiede zeigten sich hingegen hinsichtlich einer Kardiomyopathie, einer pAVK, Dialyse und COPD sowie vorherigen Interventionen.

Tabelle 3: Basisdaten Patientenkollektiv

	alle	NTR	XTR	p-Wert
Anzahl der Patienten, n (%)	179 (100,0)	74 (41,3)	105 (58,7)	
Alter, Jahre \pm SD	$79,1 \pm 7,2$	$79,9 \pm 7,1$	$78,5 \pm 7,2$	0,192
Männlich, n (%)	89 (49,7)	24 (32,4)	65 (61,9)	< 0,001
BMI, $\text{kg}/\text{m}^2 \pm$ SD	$25,2 \pm 4,4$	$24,7 \pm 4,3$	$25,5 \pm 4,5$	0,189
EuroScore II, % \pm SD	$9,2 \pm 8,5$	$10,4 \pm 7,7$	$8,4 \pm 9,0$	0,127
NYHA-Stadium III und IV, n (%)	145 (81,0)	64 (86,5)	81 (77,1)	0,127
Komorbiditäten, n (%)				
Vorhofflimmern	133 (74,3)	55 (74,3)	78 (74,3)	1,000
Arterielle Hypertonie	124 (69,3)	51 (68,9)	73 (69,5)	1,000

Koronare Herzkrankheit	96 (53,6)	36 (48,6)	60 (57,1)	0,289
vorheriger Myokardinfarkt	40 (22,3)	13 (17,6)	27 (25,7)	0,209
Pulmonale Hypertonie*	61 (42,7)	36 (58,1)	25 (30,9)	0,001
Ischämische Kardiomyopathie	40 (22,3)	13 (17,6)	27 (25,7)	0,209
Dilatative Kardiomyopathie	29 (16,2)	13 (17,6)	16 (15,2)	0,686
pAVK	19 (10,6)	10 (13,5)	9 (8,6)	0,330
Diabetes mellitus	43 (24,0)	24 (32,5)	19 (18,1)	0,033
Chronische Niereninsuffizienz**	116 (64,8)	54 (73,0)	62 (59,0)	0,059
vorherige Dialyse	13 (7,3)	5 (6,8)	8 (7,6)	1,000
COPD	23 (12,8)	6 (8,1)	17 (16,2)	0,172
vorherige Interventionen, n (%)				
Herz-OP	46 (25,7)	21 (28,4)	25 (23,8)	0,493
Koronararterien-Bypass	34 (19,0)	13 (17,6)	21 (20,0)	0,847
Herzklappen-OP (nicht MK)	19 (10,6)	10 (13,5)	9 (8,6)	0,330
ICD	18 (10,1)	6 (8,1)	12 (11,4)	0,613
CRT	11 (6,1)	3 (4,1)	8 (7,6)	0,526

* sPAP \geq 50 mmHg, alle (n = 143), NTR (n = 62), XTR (n = 81); ** GFR \leq 50 ml/min; BMI = Body-Mass-Index; NYHA = New York Heart Association; pAVK = periphere arterielle Verschlusskrankheit; COPD = chronisch obstruktive Lungenerkrankung; OP = Operation; MK = Mitralklappe; ICD = Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator; CRT = kardiale Resynchronisationstherapie

4.2 Echokardiographische Basisdaten

4.2.1 TTE

In Tabelle 4 sind die echokardiographischen Basisdaten der beiden Gruppen aufgeführt. Es bestanden keine Unterschiede zwischen der NTR- und XTR-Gruppe hinsichtlich der MI-Ätiologie und der linksventrikulären Pumpfunktion. Patienten der XTR-Gruppe hatten einen signifikant größeren LVEDD ($52,4 \pm 10,0$ vs. $49,3 \pm 8,5$ mm, $p = 0,048$) und ein signifikant größeres LVEDV ($119,7 \pm 55,8$ vs. $100,5 \pm 40,8$ mm, $p = 0,014$). Die systolisch gemessenen Werte, sowie das Volumen des linken Vorhofs waren in der XTR-Gruppe lediglich tendenziell größer. Der mittlere Druckgradient war bei NTR-Patienten tendenziell größer ($2,3 \pm 1,6$ vs. $1,8 \pm 1,1$ mmHg, $p = 0,075$).

Patienten der XTR-Gruppe hatten signifikant häufiger eine schwergradige MI (85,7 vs. 60,8%, $p < 0,001$) und eine signifikant größere VC-Breite ($7,4 \pm 1,8$ vs. $6,5 \pm 1,8$ mm,

p = 0,003). Hinsichtlich EROA, PISA-r und einer TI gab es keine signifikanten Unterschiede. Die Patienten der XTR-Gruppe hatten verglichen mit den Patienten der NTR-Gruppe eine signifikant höhere TAPSE ($19,5 \pm 5,2$ vs. $17,4 \pm 5,3$ mm, p = 0,036).

Tabelle 4: Echokardiographische Basisdaten (TTE)

	alle	NTR	XTR	p-Wert
MI-Ätiologie, n	179	74	105	0,808
Degenerativ, n (%)	71 (39,7)	28 (37,8)	43 (41,0)	
Funktionell, n (%)	98 (54,7)	41 (55,4)	57 (54,3)	
Gemischt, n (%)	10 (5,6)	5 (6,8)	5 (4,8)	
P2-Flail / -Prolaps, n (%)	33 (18,4)	10 (13,5)	23 (21,9)	0,175
LV, n	156	69	87	
LVEF, % \pm SD	$49,6 \pm 13,7$	$48,6 \pm 13,4$	$50,3 \pm 14,0$	0,446
LVEF < 30%, n (%)	17 (10,9)	7 (10,1)	10 (11,5)	1,000
LVEDD, mm \pm SD	$51,0 \pm 9,4$	$49,3 \pm 8,5$	$52,4 \pm 10,0$	0,048
LVESD, mm \pm SD	$39,4 \pm 10,9$	$38,0 \pm 10,3$	$40,7 \pm 11,3$	0,136
LVEDV, ml \pm SD	$111,2 \pm 50,5$	$100,5 \pm 40,8$	$119,7 \pm 55,8$	0,014
LVESV, ml \pm SD	$59,1 \pm 39,0$	$53,8 \pm 31,3$	$63,2 \pm 43,9$	0,119
LA-Vol, ml \pm SD	$123,8 \pm 103,1$	$110,1 \pm 51,2$	$134,3 \pm 129,0$	0,149
Pmean, mmHg \pm SD	$2,0 \pm 1,3$	$2,3 \pm 1,6$	$1,8 \pm 1,1$	0,075
MI-Schweregrad				
n	179	74	105	< 0,001
MI 2, n (%)	44 (24,6)	29 (39,2)	15 (14,3)	
MI 3, n (%)	135 (75,4)	45 (60,8)	90 (85,7)	
n	156	69	87	
VC, mm \pm SD	$7,0 \pm 1,9$	$6,5 \pm 1,8$	$7,4 \pm 1,8$	0,003
EROA, cm ² \pm SD	$0,32 \pm 0,21$	$0,28 \pm 0,16$	$0,35 \pm 0,23$	0,102
PISA-r, mm \pm SD	$8,6 \pm 3,2$	$7,9 \pm 2,6$	$9,0 \pm 3,4$	0,157
RV				
TAPSE, mm \pm SD	$18,7 \pm 5,3$	$17,4 \pm 5,3$	$19,5 \pm 5,2$	0,036
n	176	72	104	0,504

TI 2, n (%)	51 (29,0)	21 (29,2)	30 (28,8)
TI 3, n (%)	64 (36,4)	30 (41,7)	34 (32,7)

MI = Mitralsuffizienz; LV = linker Ventrikel; LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LVEDD = linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser; LVESD = linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser; LVEDV = linksventrikuläres enddiastolisches Volumen; LVESV = linksventrikuläres endsystolisches Volumen; LA-Vol = linksatriales Volumen; Pmean = mittlerer Druckgradient; VC = Vena contracta; EROA = effective regurgitant orifice area; PISA-r = proximal isovelocity surface area-radius; RV = rechter Ventrikel; TAPSE = Tricuspid annular plane systolic excursion; TI = Trikuspidalinsuffizienz

4.2.2 TEE: Annulus-Dimensionen vor Clipimplantation

Alle erhobenen präprozeduralen Annulus-Dimensionen der beiden Gruppen unterschieden sich, sowohl in den 2D- als auch in den 3D-TEE-Messungen, mit hoher Signifikanz voneinander (alle $p < 0,001$) (siehe Tab. 5). Die Annulus-Fläche war in der XTR-Gruppe mit $12,8 \pm 2,6 \text{ cm}^2$ signifikant größer als in der NTR-Gruppe mit $9,7 \pm 1,8 \text{ cm}^2$. APd-3D und ICd-3D waren in der XTR-Gruppe signifikant größer als in der NTR-Gruppe (APd-3D $39,3 \pm 5,1$ vs. $33,8 \pm 4,0 \text{ mm}$; ICd-3D $40,3 \pm 4,1$ vs. $35,5 \pm 3,3 \text{ mm}$). Auch das anteriore und posteriore Mitralsegel war in der XTR-Gruppe signifikant länger. Abbildung 7 stellt den Zusammenhang zwischen Clip-Wahl und Annulus-Größe dar.

Tabelle 5: Annulus-Dimensionen vor Clipimplantation (TEE)

	alle (165)	NTR (65)	XTR (100)	p-Wert
APd-2D, mm	$36,9 \pm 5,5$	$33,6 \pm 4,1$	$39,1 \pm 5,2$	< 0,001
APd-3D, mm	$37,1 \pm 5,4$	$33,8 \pm 4,0$	$39,3 \pm 5,1$	< 0,001
ICd-2D, mm	$36,8 \pm 4,9$	$33,9 \pm 3,9$	$38,7 \pm 4,5$	< 0,001
ICd-3D, mm	$38,4 \pm 4,5$	$35,5 \pm 3,3$	$40,3 \pm 4,1$	< 0,001
AA-3D, cm^2	$11,6 \pm 2,8$	$9,7 \pm 1,8$	$12,8 \pm 2,6$	< 0,001
AML, mm	$30,7 \pm 5,0$	$28,3 \pm 5,5$	$32,3 \pm 4,0$	< 0,001
PML, mm	$14,2 \pm 3,5$	$12,5 \pm 3,0$	$15,3 \pm 3,4$	< 0,001

APd-2D = anterior-posteriorer Durchmesser (2D); APd-3D = anterior-posteriorer Durchmesser (3D); ICd-2D = intercommissuraler Durchmesser (2D); ICd-3D = intercommissuraler Durchmesser (3D); AA-3D = Annulus Area (3D), AML = anteriores Mitralsegel; PML = posteriores Mitralsegel

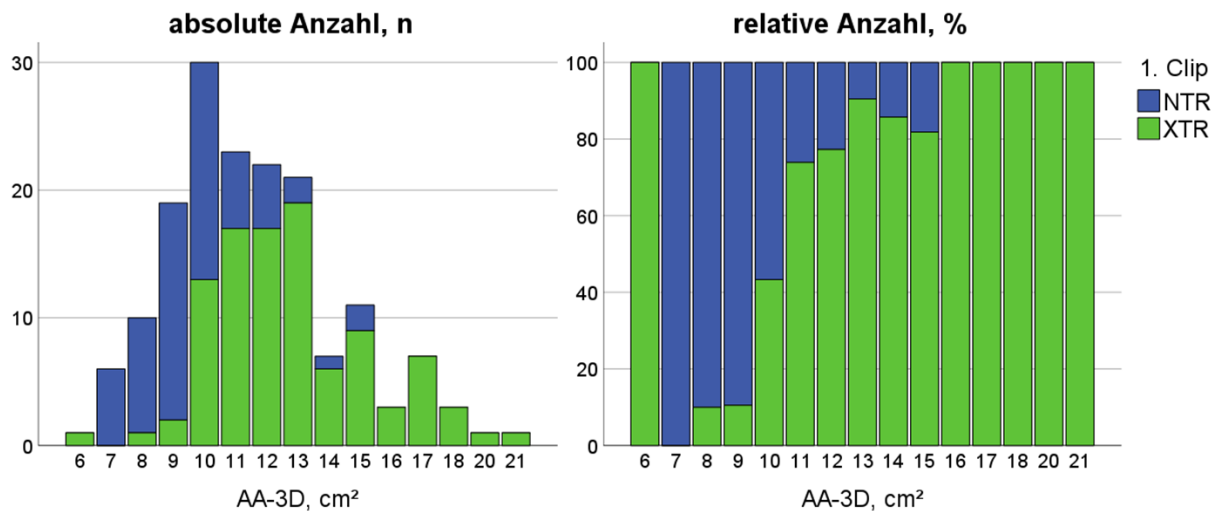


Abbildung 7: Verteilung der Clipgruppen in Bezug zur Annulus-Fläche

Die Verteilung ist im linken Graphen in absoluten Zahlen und im rechten Graphen in relativen Zahlen dargestellt. Der relative Anteil der XTR-Gruppe steigt mit der Zunahme der Annulus-Fläche.

4.3 Prozedur

Die Prozedur war zu 93,2% in der NTR-Gruppe und zu 94,3% in der XTR-Gruppe technisch erfolgreich ($p=0,763$) (siehe Tab 6). In beiden Gruppen kam es in jeweils drei Fällen zu einer akuten Verletzung eines Klappensegels und in jeweils zwei Fällen zu einer unbeabsichtigten Öffnung des Clips. Ein insuffizienter Segelgriff mit unmittelbarem Herauslösen des Segels nach Ablösen des Clips trat einmal in der NTR-Gruppe sowie zweimal in der XTR-Gruppe auf. Es kam in keinem der Fälle zu einem prozeduralen Tod oder zu einer akuten Überführung zur offenen Herzchirurgie.

81,1% der Patienten aus der NTR-Gruppe, sowie 82,9% aus der XTR-Gruppe hatten bei Entlassung keine oder eine leichtgradige MI. 16,2% der NTR-Gruppe und 14,3% der XTR-Gruppe hatten eine mittelgradige MI. 2,7% der NTR-Gruppe und 2,9% der XTR-Gruppe hatten eine schwergradige MI ($p = 0,911$).

Bezüglich der Clipanzahl unterschieden sich die Gruppen hoch signifikant voneinander. Durchschnittlich wurden in der NTR-Gruppe $1,26 \pm 0,47$ Clips implantiert, in der XTR-Gruppe waren es $1,65 \pm 0,69$ Clips ($p < 0,001$). Bei 29 Patienten wurde eine Kombination aus NTR- und XTR-Clips implantiert, wobei der erste Clip, bis auf eine einzige Ausnahme, stets ein XTR war ($p < 0,001$).

Prozedural gab es keine Unterschiede hinsichtlich des mittleren und maximalen Druckgradienten, bei Entlassung war der mittlere Druckgradient mit $3,7 \pm 1,6$ mmHg in der NTR-Gruppe signifikant höher als in der XTR-Gruppe mit $3,0 \pm 1,2$ mmHg ($p = 0,003$).

Der durchschnittliche Krankenhausaufenthalt betrug insgesamt 9 ± 7 Tage und nach Intervention 5 ± 4 Tage. Es gab diesbezüglich keine Unterschiede zwischen den beiden Clip-Gruppen.

Tabelle 6: Prozedurale Ergebnisse

	alle (179)	NTR (74)	XTR (105)	p-Wert
Total				
KKH-Aufenthalt gesamt, d \pm SD	9,2 \pm 6,6	9,4 \pm 5,7	9,0 \pm 7,1	0,695
KKH-Aufenthalt nach Intervention, d \pm SD	4,9 \pm 4,4	4,8 \pm 3,7	5,0 \pm 4,8	0,806
Prozedural				
Technischer Erfolg, n (%)	168 (93,9)	69 (93,2)	99 (94,3)	0,763
Segelverletzung, n (%)	6 (3,4)	3 (4,1)	3 (2,9)	0,692
Insuffizienter Segelgriff, n (%)	3 (1,7)	1 (1,4)	2 (1,9)	1,000
Unbeabsichtigte Clipöffnung, n (%)	4 (2,2)	2 (2,7)	2 (1,9)	1,000
Akute Überführung zur offenen Herzchirurgie, n (%)	0	0	0	1,000
Prozeduraler Tod, n (%)	0	0	0	1,000
Implantation > 1 Clip, n (%)	71 (39,7)	18 (24,3)	53 (50,5)	< 0,001
2 Clips	58 (32,4)	17 (23,0)	41 (39,0)	
3 Clips	13 (7,3)	1 (1,4)	12 (11,4)	
Clipanzahl, n \pm SD	1,47 \pm 0,63	1,26 \pm 0,47	1,65 \pm 0,69	< 0,001
Kombination NTR/XTR, n (%)	29 (16,2)	1 (1,4)	28 (26,7)	< 0,001
Pmean, mmHg \pm SD	2,6 \pm 1,3	2,7 \pm 1,4	2,5 \pm 1,2	0,295
Pmax, mmHg \pm SD	7,3 \pm 2,6	7,6 \pm 2,6	7,1 \pm 2,6	0,239
Bei Entlassung				

MI-Schweregrad, n (%)				0,911
0	23 (12,8)	8 (10,8)	15 (14,3)	
1	125 (69,8)	52 (70,3)	72 (68,6)	
2	27 (15,1)	12 (16,2)	15 (14,3)	
3	4 (2,2)	2 (2,7)	3 (2,9)	
Pmean, mmHg \pm SD	3,3 \pm 1,4	3,7 \pm 1,6	3,0 \pm 1,2	0,003

KKH = Krankenhaus; Pmean = mittlerer Druckgradient; Pmax = maximaler Druckgradient; MI = Mitralsuffizienz

4.3.1 Implantationsstrategie

Abbildung 8 präsentiert die Reihenfolge der Clipsetzung mit entsprechenden Fallzahlen. In 105 Fällen war der erste Clip ein XTR, in 74 Fällen war es ein NTR. Dabei wurde zu 39,7% mehr als ein Clip implantiert (siehe Tab. 6). Die Mehrheit davon erhielt zwei Clips, bei 13 Patienten wurden drei Clips eingesetzt. War der erste Clip ein NTR, so folgte in 24,3% der Fälle ein zweiter Clip. Bei einem XTR als ersten Clip hingegen wurde mit 50,5% etwa doppelt so häufig ein zweiter Clip eingesetzt, wobei als zweiter Clip ungefähr gleich häufig ein NTR (47,2%) und XTR (52,8%) verwendet wurden. Ein dritter Clip wurde am häufigsten nach zwei XTRs gesetzt.

Insgesamt wurden 263 Clips gesetzt, davon waren 122 NTR-Clips (46,4%) und 141 XTR-Clips (53,6%).

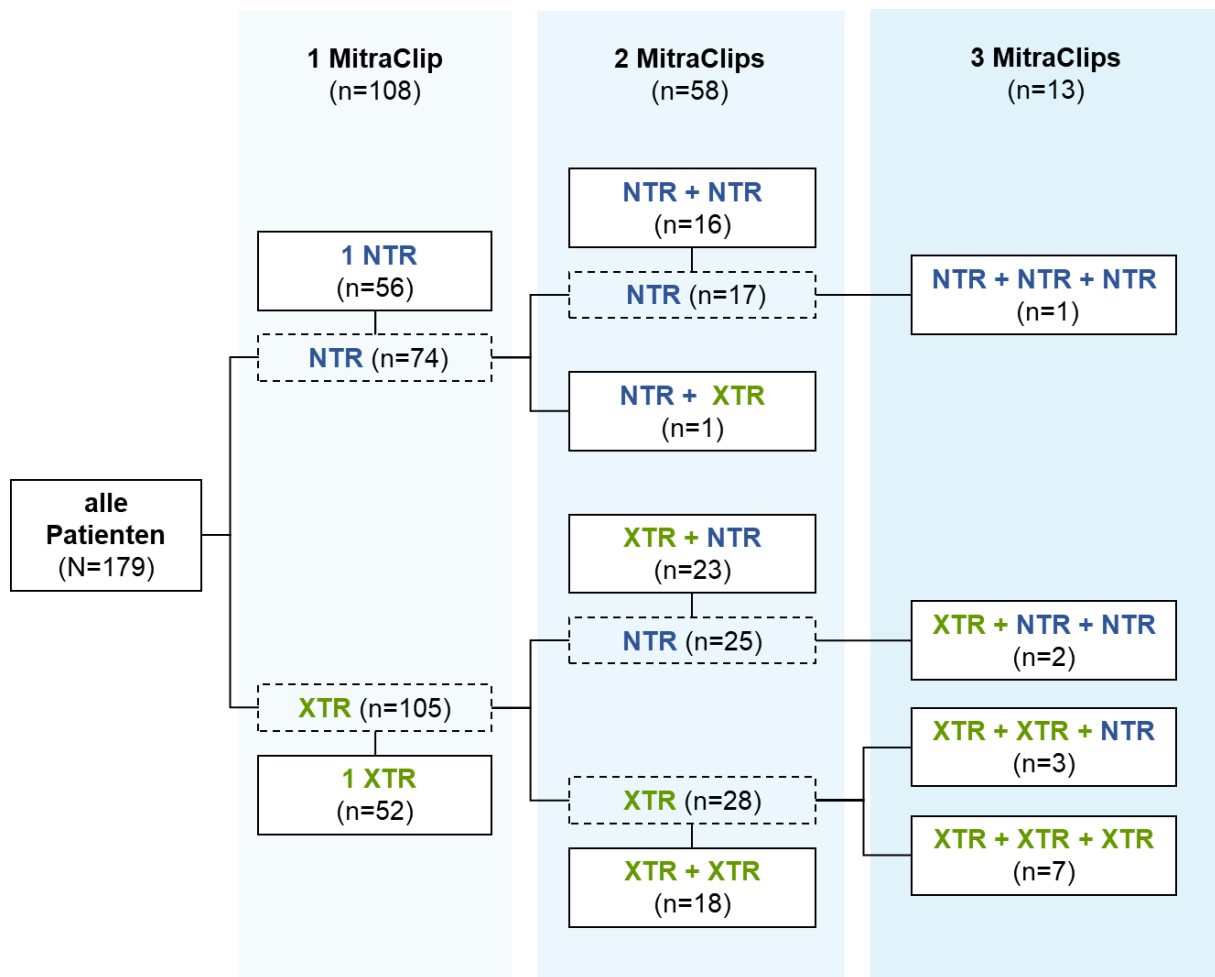


Abbildung 8: Reihenfolge Clipimplantation

56-mal wurde ein NTR als erster Clip gesetzt, 105-mal ein XTR. Die gestrichelten Kästen geben an, wie häufig ein weiterer Clip gesetzt wurde, in den vollständig umrandeten Kästen steht das Endresultat.

4.4 Annuloplastischer Effekt

Es konnte eine hochsignifikante Veränderung aller Annulus-Dimensionen durch die Clipimplantation, mit Ausnahme der Annulus-Fläche in der NTR-Gruppe, beobachtet werden ($p < 0,001$; siehe Tab. 7). Der APd-3D verkleinerte sich von $33,8 \pm 4,1$ mm auf $31,8 \pm 3,9$ mm in der NTR-Gruppe und von $39,2 \pm 5,4$ mm auf $36,5 \pm 5,1$ mm in der XTR-Gruppe. Der ICd-3D vergrößerte sich in der NTR-Gruppe von $35,6 \pm 3,2$ mm auf $36,9 \pm 3,5$ mm und in der XTR-Gruppe von $40,3 \pm 4,2$ mm auf $42,0 \pm 4,3$ mm. Die Annulus-Fläche verringerte sich bei XTR-Patienten von $12,8 \pm 2,8$ cm² auf $12,4 \pm 2,8$ cm².

Tabelle 7: Annulus-Dimensionen vor und nach Clipimplantation

NTR (55)			
	pre	post	p-Wert
APd-2D, mm	33,4 ± 4,1	31,4 ± 4,2	< 0,001
APd-3D, mm	33,8 ± 4,1	31,8 ± 3,9	< 0,001
ICd-2D, mm	34,2 ± 3,7	36,4 ± 3,5	< 0,001
ICd-3D, mm	35,6 ± 3,2	36,9 ± 3,5	< 0,001
AA-3D, cm ²	9,7 ± 1,7	9,6 ± 1,6	0,200

XTR (76)			
	pre	post	p-Wert
APd-2D, mm	39,2 ± 5,3	35,6 ± 5,1	< 0,001
APd-3D, mm	39,2 ± 5,4	36,5 ± 5,1	< 0,001
ICd-2D, mm	39,0 ± 4,6	41,1 ± 5,0	< 0,001
ICd-3D, mm	40,3 ± 4,2	42,0 ± 4,3	< 0,001
AA-3D, cm ²	12,8 ± 2,8	12,4 ± 2,8	< 0,001

APd-2D = anterior-posteriorer Diameter (2D); APd-3D = anterior-posteriorer Diameter (3D); ICd-2D = intercommissuraler Diameter (2D); ICd-3D = intercommissuraler Diameter (3D); AA-3D = Annulus Area (3D)

Der APd-2D und die Annulus-Fläche veränderten sich relativ betrachtet in der XTR-Gruppe signifikant stärker als in der NTR-Gruppe (APd-2D $-9,0 \pm 7,0$ vs. $-5,9 \pm 6,4\%$, $p = 0,015$; AA-3D $-3,1 \pm 6,0$ vs. $-0,9 \pm 6,7\%$, $p = 0,049$; siehe Tab. 8). Die weiteren relativen Veränderungen der Annulus-Dimensionen wiesen keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen auf.

Abbildung 9 stellt die relative Veränderung der Annulus-Parameter für beide Gruppen dar.

Tabelle 8: Relative Veränderung der Annulus-Dimensionen

relative Veränderung, %	NTR (55)	XTR (76)	p-Wert
APd-2D	-5,9 ± 6,4	-8,9 ± 6,9	0,017
APd-3D	-5,6 ± 6,6	-6,8 ± 5,0	0,211
ICd-2D	6,8 ± 8,1	5,6 ± 7,9	0,410
ICd-3D	3,8 ± 4,5	4,4 ± 5,0	0,463
AA-3D	-0,9 ± 6,7	-3,1 ± 6,0	0,049

APd-2D = anterior-posteriorer Diameter (2D); APd-3D = anterior-posteriorer Diameter (3D); ICd-2D = intercommissuraler Diameter (2D); ICd-3D = intercommissuraler Diameter (3D); AA-3D = Annulus Area (3D)

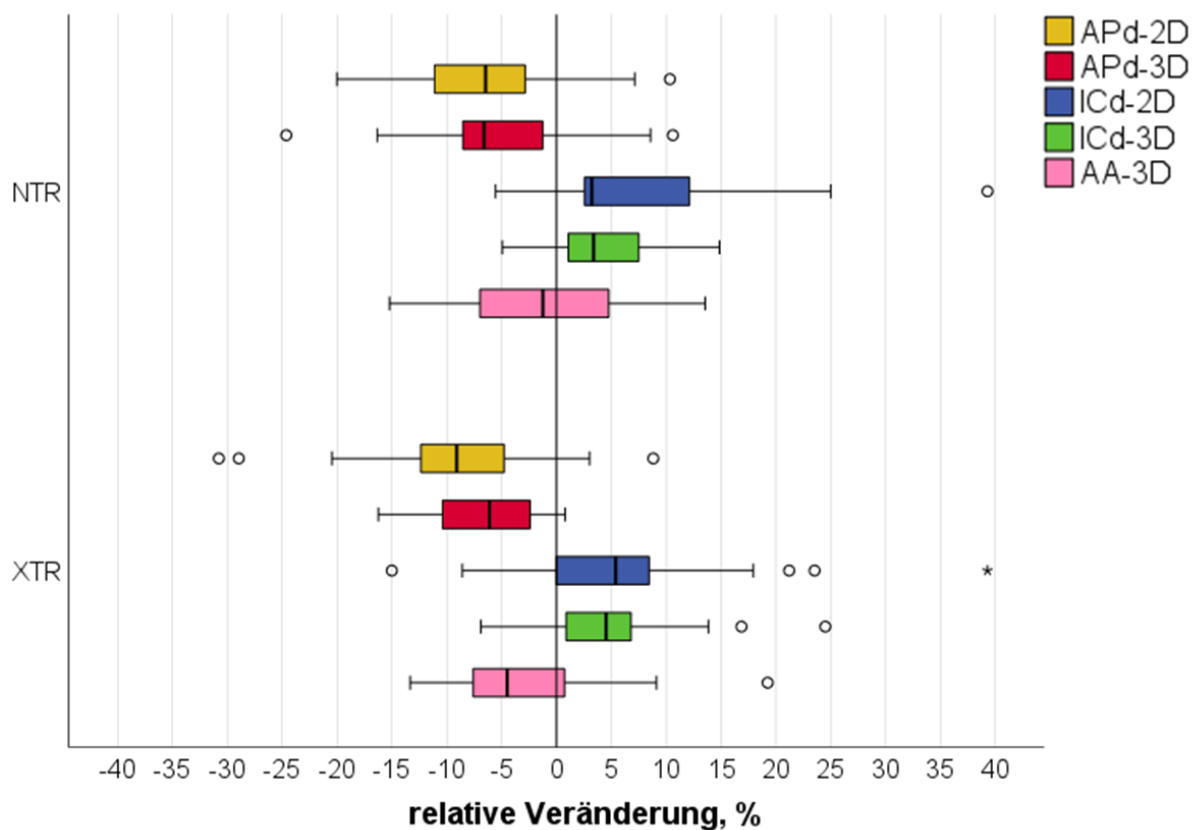


Abbildung 9: Relative Veränderung der Annulusparameter

Die AP-Diameter beider Gruppen verkleinerten sich, die IC-Diameter vergrößerten sich. Die Annulusfläche nahm in der NTR-Gruppe nicht und in der XTR-Gruppe leicht ab.

4.5 Korrelation von 2D- und 3D-Messwerten im TEE

Es bestand zwischen den mittels Mitral Valve Quantifikation vermessenen Ergebnissen (3D) und den im 2D-Bild gemessenen Diametern eine hohe Korrelation (APd-2D_pre vs. APd-3D_pre, Pearson $r=0,961$, $p<0,001$; APd-2D_post vs. APd-3D_post, Pearson $r=0,914$, $p<0,001$; ICd-2D_pre vs. IC-3D_pre, Pearson $r=0,877$, $p<0,001$; ICd-2D_post vs. ICd-3D_post, Pearson $r=0,911$, $p<0,001$).

4.6 Follow-Up

4.6.1 Echokardiographische Veränderung nach 30 Tagen (TTE)

Der Verlauf der echokardiographischen Basisparameter beider Gruppen (initial vs. 30 Tage nach Intervention) ist in Tabelle 9 aufgeführt. Es zeigte sich eine signifikante Verschlechterung der linksventrikulären Pumpfunktion bei XTR-Patienten ($53,4 \pm 13,8$ vs. $48,7 \pm 13,1\%$, $p = 0,009$). Es gab keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Diameter und Volumina des linken Ventrikels und der TAPSE in beiden Gruppen. Das Volumen des linken Vorhofs verkleinerte sich lediglich in der XTR-Gruppe signifikant ($123,5 \pm 88,4$ vs. $111,0 \pm 82,2$ ml, $p = 0,007$). In beiden Gruppen gab es einen signifikanten Anstieg des mittleren Druckgradienten (NTR $2,4 \pm 1,7$ vs. $3,7 \pm 1,7$ mmHg, $p=0,003$; XTR $1,8 \pm 0,9$ vs. $3,0 \pm 1,6$ mmHg, $p < 0,001$).

Tabelle 9: Echokardiographisches Follow-Up nach 30 Tagen (TTE)

	NTR (46)		
	pre	30 d	p-Wert
LVEF, % \pm SD	$48,4 \pm 13,4$	$47,7 \pm 14,4$	0,642
LVEDD, mm \pm SD	$50,4 \pm 9,1$	$50,9 \pm 8,9$	0,524
LVESD, mm \pm SD	$38,5 \pm 10,6$	$40,4 \pm 10,0$	0,070
LVEDV, ml \pm SD	$104,0 \pm 38,6$	$103,7 \pm 37,7$	0,918
LVESV, ml \pm SD	$55,4 \pm 29,8$	$56,3 \pm 30,6$	0,675
LA-Vol, ml \pm SD	$113,2 \pm 52,3$	$106,0 \pm 50,2$	0,122
Pmean, mmHg \pm SD	$2,4 \pm 1,7$	$3,7 \pm 1,7$	0,003
TAPSE, mm \pm SD	$17,0 \pm 5,1$	$18,0 \pm 5,5$	0,251

	XTR (52)		
	pre	30 d	p-Wert
LVEF, % ± SD	53,4 ± 13,8	48,7 ± 13,1	0,009
LVEDD, mm ± SD	50,7 ± 9,4	50,7 ± 9,8	0,944
LVESD, mm ± SD	38,4 ± 11,2	39,6 ± 11,9	0,259
LVEDV, ml ± SD	114,6 ± 53,2	112,8 ± 54,4	0,594
LVESV, ml ± SD	57,5 ± 42,5	61,9 ± 48,0	0,098
LA-Vol, ml ± SD	123,5 ± 88,4	111,0 ± 82,2	0,007
Pmean, mmHg ± SD	1,8 ± 0,9	3,0 ± 1,6	<0,001
TAPSE, mm ± SD	19,3 ± 5,3	19,3 ± 4,5	0,984

LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LVEDD = linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser; LVESD = linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser; LVEDV = linksventrikuläres enddiastolisches Volumen; LVESV = linksventrikuläres endsystolisches Volumen; LA-Vol = linksatriales Volumen; Pmean = mittlerer Druckgradient; TAPSE = Tricuspid annular plane systolic excursion

4.6.2 Letztes Follow-Up

Die durchschnittliche Nachverfolgungsdauer betrug 430 ± 206 Tage (siehe Tab. 10). Mit 17 Todesfällen in der NTR-Gruppe (23%) und 22 in der XTR-Gruppe (21%) gab es keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Sterberate. Alle 4 Patienten, die nach der MitraClip-Intervention eine offene Herz-OP erhielten, waren in der XTR-Gruppe. Hinsichtlich einer Reintervention mittels MitraClip gab es keine signifikanten Unterschiede. In der XTR-Gruppe hatten mit 60,3% tendenziell mehr Patienten ein optimales Ergebnis ($MI \leq 1$) nach einem Jahr als in der NTR-Gruppe mit 49,0% ($p = 0,277$). Es gab keine Unterschiede hinsichtlich des Schweregrades klinischer Symptome der Herzinsuffizienz.

Tabelle 10: Letztes Follow-Up

	alle	NTR	XTR	p-Wert
Total, n	179	74	105	
Nachverfolgungszeit, d ± SD	430 ± 206	450 ± 211	415 ± 203	0,271
Tod, n (%)	39 (21,8)	17 (23,0)	22 (21,0)	0,854

Reintervention MitraClip, n (%)	6 (3,4)	2 (2,7)	4 (3,8)	1,000
Überführung zur offenen Herzchirurgie, n (%)	4 (2,2)	0 (0,0)	4 (3,8)	0,143
MI Schweregrad nach 12 Mo, n	129	51	78	0,277
optimal ($MI \leq 1$), n (%)	72 (55,8)	25 (49,0)	47 (60,3)	
suboptimal ($MI > 1$), n (%)	57 (44,2)	26 (51,0)	31 (39,7)	
NYHA - Stadium, n	135	56	79	0,869
1, n (%)	32 (23,7)	12 (21,4)	20 (25,3)	
2, n (%)	73 (54,1)	31 (55,4)	42 (53,2)	
3, n (%)	30 (22,2)	13 (23,2)	17 (21,5)	

MI = Mitralinsuffizienz; NYHA = New York Heart Association

5 Diskussion

Die wesentlichen Ergebnisse der vorliegenden retrospektiven, monozentrischen Studie sind im Einzelnen folgende:

1. Die NTR- und die XTR-Gruppe unterschieden sich signifikant hinsichtlich relevanter klinischer und echokardiographischer Parameter. In der XTR-Gruppe wurden Patienten mit einer ausgeprägteren MI und einer größeren Mitralklappen-Anatomie behandelt.
2. In der XTR-Gruppe wurden signifikant mehr Clips gesetzt.
3. Es lag in beiden Gruppen ein hochsignifikanter annuloplastischer Effekt vor, wobei sich die Annulus-Fläche relativ betrachtet signifikant mehr in der XTR-Gruppe verkleinerte.
4. XTR-Patienten hatten initial zwar einen signifikant schwereren MI-Schweregrad, aber häufiger ein optimales Ergebnis nach 12 Monaten als NTR-Patienten.
5. Es gab keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der prozeduralen Erfolgsparameter und der Ereignisse Tod und Reintervention über den gesamten Beobachtungszeitraum.

5.1 Kollektiv

Die Patienten der vorliegenden Studie waren mit 79 Jahren im Durchschnitt älter als im TRAMI-Register mit 76 Jahren, im TCVT (TransCatheter Valve Treatment) - Register mit 74 Jahren und in der deutschen MitraClip-Studie mit 77 Jahren (5). Auch in der MITRA-FR- und der COAPT-Studie waren die Studienpopulationen mit im Mittel 70 und 72 Jahren wesentlich jünger (70). In der deutschlandweiten MitraClip-Studie konnte ein signifikanter Trend zu einem höheren Alter von 2011 bis 2015 nachgewiesen werden (5). Das höhere durchschnittliche Alter der vorliegenden Studie könnte unter der Voraussetzung des Fortbestehens dieses Trends erklärt werden.

Die Register (TRAMI und TCVT) und die deutsche MitraClip-Studie hatten einen ähnlichen Frauenanteil von 36,9 - 40,0%, in dieser Studie hingegen wurden nahezu

gleich viele Frauen wie Männer behandelt (5). Ein Grund hierfür ist nicht weiter zu erkennen.

Als Prädiktoren einer stationären Sterblichkeit nannten Von Bardeleben et al. unter anderem Niereninsuffizienz, Vorhofflimmern, arterielle Hypertonie, pAVK und das NYHA-Stadium III / IV. Für Niereninsuffizienz, Vorhofflimmern und pAVK war in dem fünfjährigen Zeitraum der deutschlandweiten MitraClip-Studie ein signifikanter Anstieg zu verzeichnen (5). Die Zahlen der Studie lagen hierfür allerdings alle unter denen der vorliegenden Analyse, was darauf schließen lässt, dass nicht nur in dem beobachteten Zeitraum die Patienten kränker wurden, sondern der Trend zu immer älteren, multimorbiden Patienten auch nach 2015 weiter fortbestand. Hinsichtlich der Niereninsuffizienz gab es große Unterschiede zwischen den beiden Registern (TRAMI-Register: 65,5%; TCVT-Register 30,5%), der deutschen MitraClip-Studie (46,0%) und den vorliegenden Ergebnissen (64,8%) (5).

Das NYHA-Stadium III / IV allerdings war in der aktuellen Analyse mit 81,0% seltener vertreten als mit 89,0% im TRAMI- und 85,5% im TCVT-Register und der MitraClip-Studie mit 87,6% (5). Die MITRA-FR- (67,1%) und COAPT-Studie (60,8%) gingen mit einem wesentlich niedrigeren Anteil der NYHA-Stadien III und IV einher (70). Da die Stadien rein subjektiv erhoben wurden, müssen die Unterschiede zurückhaltend bewertet werden.

Die Patienten der MITRA-FR- und COAPT-Studie waren zwar wesentlich jünger, jedoch wiesen sie mit einer durchschnittlichen LVEF von $33 \pm 7\%$ in der MITRA-FR- und $31 \pm 9\%$ in der COAPT-Studie eine weitaus schwerere LV-Dysfunktion auf als Patienten der vorliegenden Studie mit einer LVEF von $49,6 \pm 13,7\%$ (70). Die deutlich schlechtere linksventrikuläre Pumpfunktion ist sehr wahrscheinlich dadurch bedingt, dass in beiden Studien ausschließlich Patienten mit einer funktionellen Mitralsuffizienz eingeschlossen wurden, in der vorliegenden Analyse hingegen auch Patienten mit einer degenerativen und gemischten Ätiologie vertreten sind. Die EROA der eigenen Auswertung lag mit $32 \pm 21 \text{ mm}^2$ zwischen beiden Studien (MITRA-FR $31 \pm 10 \text{ mm}^2$; COAPT $41 \pm 15 \text{ mm}^2$) (70).

5.2 Clipgruppen NTR und XTR

Trotz der noch mangelnden Erfahrung bezüglich der Performance des neuen Clips erhielten mehr Patienten einen MitraClip XTR als ersten Clip als einen MitraClip NTR. Die beiden Clipgruppen ähnelten sich hinsichtlich ihrer Basisdaten größtenteils in der vorliegenden Analyse. Eine der ersten Studien, welche anhand einer größeren Kohorte mit insgesamt 113 Patienten die beiden Clips NTR und XTR gegenüberstellte, wurde 2021 von Doldi et al. veröffentlicht. Patienten, die mit beiden Clipytypen behandelt wurden, wurden zur XTR-Gruppe zugeordnet (54). Damit entspricht die Gruppenzuteilung, der der vorliegenden Analyse, mit lediglich einer einzigen Ausnahme, welche prozentual kaum von Relevanz ist (einmalig XTR nach NTR-Clipsetzung). Auch in der Studie von Doldi et al. ähnelten sich die beiden Clipgruppen bis auf wenige Ausnahmen hinsichtlich der Basisdaten.

Das Patientenkollektiv setzte sich insgesamt aus nahezu gleich vielen Männern wie Frauen zusammen, jedoch war nur etwa jeder dritte NTR-Patient ein Mann, wohingegen sich das Geschlechterverhältnis in der XTR-Gruppe gegenläufig verhielt. Männern wurde folglich in 73,0% der Fälle zuerst ein XTR gesetzt, Frauen hingegen erhielten zu 44,4% als ersten Clip einen XTR. Diese signifikanten Unterschiede sind höchstwahrscheinlich auf die unterschiedlich großen Annulus-Dimensionen der beiden Geschlechter zurückzuführen. Auch in einer multizentrischen Beobachtungsstudie von Praz et al., in der der technische Erfolg und die Wirksamkeit des XTR-Clips untersucht wurden, waren 69% der 107 in die Studie eingeschlossenen Patienten männlich (10). Der Männeranteil in der Studie von Doldi et al. war mit 64,6% höher als in unseren Datenerhebungen, jedoch wurde nur bei 56,2% der Männer und bei 35,0% der Frauen ein XTR gesetzt (54). Wie auch in der vorliegenden Analyse war in der Studie die Clip-Wahl von der Präferenz des interventionellen Kardiologen abhängig (54). Unter der Annahme ähnlich großer Annuli schien die Entscheidung zum größeren Clip hierbei strengeren individuellen Indikationsbedingungen zu unterliegen.

Das Verhältnis zwischen einer degenerativen, funktionellen und gemischten MI-Ätiologie bei NTR- und XTR-Patienten war im untersuchten Kollektiv nahezu gleich. Die Clipwahl schien somit von der Ätiologie unabhängig zu sein, was einen Vergleich der beiden Gruppen ungeachtet der Ätiologie ermöglichte. Ähnliche Verteilungen fanden sich in anderen NTR- und XTR-Studien, was auf eine sich stark ähnelnde

Population bezüglich der Ätiologie, unabhängig vom gesetzten Clip, hindeutet (10, 52, 71).

Patienten, welche als ersten Clip einen XTR erhielten, hatten signifikant häufiger eine schwergradige MI als Patienten mit einem NTR als ersten Clip. Dies steht im Widerspruch zum subjektiven Empfinden der klinischen Einschränkung durch die Erkrankung. NTR-Patienten gaben vor Therapiebeginn ähnlich häufig ein NYHA-Stadium 3 oder 4 an wie Patienten der XTR- Gruppe. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass NTR-Patienten aus medizinischer Sicht zwar im Mittel an einer milderen Mitralsuffizienz litten, subjektiv jedoch ähnlich starke Leistungseinbußen zu beklagen hatten. Auch bei Doldi et al. wies die XTR-Gruppe initial eine tendenziell schwerere MI auf, bei den NYHA-Stadien war jedoch kein klarer Trend zu erkennen (54).

Patienten der XTR-Gruppe in der Studie von Doldi et al. wiesen im Vergleich zu denen der NTR-Gruppe dementsprechend auch eine größere EROA und ein größeres Regurgitationsvolumen auf (54). Die XTR-Patienten der vorliegenden Analyse hatten zwar lediglich eine tendenziell größerer EROA, jedoch eine signifikant größere VC-Breite. Der XTR-Clip schien somit bei Patienten mit einer großen Regurgitationsöffnungsfläche durch seine längeren Cliparme bevorzugt verwendet worden zu sein. Dies könnte ein Grund für die höhere Anzahl von schwergradigen Mitralsuffizienzen in der XTR-Gruppe sein.

Die TAPSE war in der Studie von Doldi et al. in der XTR-Gruppe tendenziell höher, in den eigenen Ergebnissen sogar signifikant höher. In beiden Analysen trat in der XTR-Gruppe seltener eine Trikuspidalklappeninsuffizienz auf als in der NTR-Gruppe (54). Dies weist auf eine höhere Rechtsherzbelastung und damit auf einen komplexeren Erkrankungsgrad in der NTR-Gruppe hin.

Die Annahme, dass ein größerer Clip bei größeren Herzen eingesetzt wurde, konnte mit einem signifikant größeren LVEDD und LVEDV in der XTR-Gruppe bestätigt werden.

5.3 Prozedurales Ergebnis

Die Patienten dieser Studie waren unabhängig des gesetzten Clip-Typs durchschnittlich 9 Tage im Krankenhaus, dies steht im Einklang mit der deutschen Behandlungsrealität, die in der deutschlandweiten MitraClip-Studie mit 10 Tagen beschrieben worden ist (5).

Ein technischer Erfolg war in 93,9% nachzuweisen. Damit gleichen die vorliegenden Ergebnisse, jenen der XTR-Studie von Praz et al. mit 93%.

Hauptursachen für einen prozeduralen Misserfolg waren in der vorliegenden Studie ein insuffizienter Segelgriff in 1,7% und eine Segelverletzung in 3,4% der Fälle. Bei Praz et al. waren es zu 4% ein insuffizienter Segelgriff und zu 2% eine Segelverletzung. Eine Segelverletzung könnte hierbei laut Praz et al. durch eine erhöhte Spannung auf die Klappensegel durch den größeren Clip bedingt sein. In beiden Studien kam es nicht zu einem prozeduralen Tod, jedoch war im Gegensatz zu der vorliegenden Studie in 4% der Fälle bei Praz et al. eine akute Überführung zur offenen Herzchirurgie erforderlich (10). Im Vergleich zu vorherigen Registern konnte von Praz et al. eine verbesserte MI-Reduktion durch den Clip der dritten Generation nachgewiesen werden (10). Dies könnte aufgrund des Zusammenhangs zwischen dem residualen MI-Schweregrad und einem nachteiligen Ereignis nach perkutaner edge-to-edge Klappenreparatur zu einer Verbesserung der Prognose durch den XTR-Clip führen (10, 72).

Ein klarer Unterschied hinsichtlich der prozeduralen Erfolgsparameter zwischen der NTR- und der XTR-Gruppe war in den eigenen Ergebnissen bei sehr geringen Ereigniszahlen nicht zu erkennen. Doldi et al. beschrieben ebenfalls eine vergleichbare Wirksamkeit der beiden Clips, jedoch traten in der XTR-Gruppe entgegengesetzt zu den eigenen Ergebnissen mehr Segelverletzungen auf (54). Komplikationen in der XTR-Gruppe waren häufig bei Patienten mit einer degenerativen Mitralinsuffizienz und großen Annulus-Dimensionen zu beobachten. Da häufig Segelverletzungen bei Patienten mit kalzifizierten Annuli oder fragilen Segeln auftraten, rieten Doldi et al. in solchen Fällen den NTR-Clip zu präferieren (54).

In 39,7% der Fälle wurde mehr als ein Clip eingesetzt. Dies gleicht den Ergebnissen des TVT- (Transcatheter Valve Therapy) und European Sentinel Registers (37%), sowie der ACCESS-EU-Studie (40%) (10). In MITRA-FR (54%) und COAPT (62%)

hingegen bekamen mehr als die Hälfte der Patienten einen zweiten Clip (10, 54). Es ist diesbezüglich somit kein relevanter Unterschied zwischen den vorliegenden Ergebnissen und den großen Registerstudien erkennbar.

In der XTR-Gruppe erhielten etwa die Hälfte der Patienten mehr als einen Clip, wobei als zweiter Clip in dieser Gruppe sowohl der NTR als auch der XTR in ähnlicher Häufigkeit verwendet wurden. In der XTR-Studie von Praz et al. wurde mit 43% etwas seltener ein zweiter Clip gesetzt, die ausgewogene Cliptypverteilung an zweiter Position ähnelt hierbei jedoch sehr stark der Verteilung der vorliegenden Ergebnisse (10).

War der erste Clip ein XTR, so wurde signifikant häufiger ein weiterer Clip gesetzt. Dies mag daran liegen, dass der XTR bei durchschnittlich größeren Ringparametern, einer tendenziell größeren Regurgitationsöffnungsfläche und einer schwereren Mitralinsuffizienz eingesetzt wurde. Die Ergebnisse von Patzelt et al., in denen eine signifikante Korrelation zwischen dem MI-Schweregrad und der Clipanzahl nachgewiesen werden konnte, stützen diese Erkenntnis (52). Mit einer größeren Spannweite konnte der XTR-Clip zwar einen größeren anterior-posterioren Abstand zwischen den Segeln überbrücken, jedoch unterschieden sich die beiden Clips nicht hinsichtlich ihrer Breite. Bei einem großen intercommissuralen Durchmesser konnte offenbar erst durch das Setzen eines zweiten Clips neben den ersten Clip die Regurgitationsöffnungsfläche befriedigend verringert werden.

5.4 Annuloplastischer Effekt

Der Einfluss einer perkutanen edge-to-edge Reparatur der Mitralklappe auf die Ringgeometrie wurde bereits mehrfach untersucht (8, 48, 50, 51). In einigen Studien konnte hierbei lediglich bei FMI-Patienten eine Veränderung der Annulus-Dimensionen auf signifikantem Niveau nachgewiesen werden (48, 51). Noack et al. nahmen an, dass bei Patienten mit einer FMI ohne signifikante Dilatation des Annulus trotz komplett unterschiedlicher Techniken eine Behandlung mittels MitraClip zu ähnlichen morphologischen Veränderungen des Mitralklappenannulus führe wie eine chirurgische Mitralklappen-Reparatur (50).

Auch in der vorliegenden Analyse wurden etwaige Veränderungen der Annulus-Geometrie durch die MitraClip-Therapie analysiert, insbesondere um potenzielle Unterschiede zwischen den Clipgruppen aufzudecken. Ein signifikanter annuloplastischer Effekt war in beiden Gruppen nachweisbar, mit Ausnahme der Annulus-Fläche in der NTR-Gruppe. Ähnlich wie bei Schueler et al. und Schmidt et al. konnte eine signifikante Abnahme des AP-Durchmessers objektiviert werden. Entgegen den Ergebnissen dieser beiden Studien jedoch konnte eine signifikante Vergrößerung des intercommissuralen Diameters beobachtet werden (48, 51). Die Annulus Area verkleinerte sich demgemäß nur in geringem Ausmaß. Einen Erklärungsansatz hierfür könnte die Studie von Noack et al. liefern, in der die Veränderungen der Annulus-Dimensionen nach MitraClip-Intervention über den ganzen Herzzyklus analysiert wurden. Hierbei konnte gezeigt werden, dass sich der intercommissurale Diameter in der Diastole um bis zu 7% vergrößerte, wohingegen in der Systole keine signifikante Veränderung zu beobachten war. Die Annulus Area nahm folglich in der Systole induziert durch die Reduktion des AP-Diameters postinterventionell kleinere Werte an, währenddessen es in der Diastole aufgrund der Zunahme des IC-Diameters zu keiner Veränderung kam (50). Diese Beobachtungen bestätigen die vorliegenden Ergebnisse, da im Gegensatz zu vorherigen Studien nicht endsystolisch, sondern enddiastolisch gemessen wurde. Wie schon von Noack et al. erläutert, könnten diese Erkenntnisse durch eine gegenseitig bedingte Strukturveränderung, beschrieben von Jimenez et al., erklärt werden (73). Durch die vom MitraClip herbeigeführte verminderte Öffnungsfläche der Mitralklappe komme es zu einer erhöhten Blutflussgeschwindigkeit, welche wiederum in der Diastole zu einer Steigerung des Drucks auf die Segel und infolgedessen auf den Ring führe. Da der Annulus in AP-Richtung durch den Clip fixiert werde, sei hierbei lediglich eine Aufdehnung in intercommissuraler Richtung möglich (50, 73). Die Relevanz des Messzeitpunkts für den Vergleich der Parameter vor und nach Clipimplantation wurde zudem durch die Ergebnisse von Schueler et al. deutlich. Die IC-Breite und Annulus Area unterschieden sich hierbei sowohl in der Baseline als auch postinterventionell in der Endsystole signifikant von den Werten in der Enddiastole. Der AP-Abstand hingegen veränderte sich vor Intervention noch signifikant, wohingegen er nach der Clipsetzung nur noch eine sehr geringe Variabilität über den Herzzyklus aufwies (48).

Es zeigten sich in der vorliegenden Analyse signifikante relative Unterschiede zwischen beiden Gruppen hinsichtlich der Annulus-Fläche und dem APd-2D. Dies führt zu der Annahme, dass der XTR-Clip mit seinen längeren Cliparmen einen größeren Einfluss auf die Geometrie der Mitralklappe auszuüben scheint als der NTR-Clip. Hierbei ist jedoch zu berücksichtigen, dass die AP-Reduktion lediglich in der 2D-Messung signifikant war, wobei in der 3D-Messung, welche den Goldstandard darstellt, lediglich eine Tendenz erkennbar war. Somit ist hier potenziell von einer Messvarianz auszugehen.

Der Vergleich beider Gruppen hinsichtlich des Einflusses der Clip-Größe auf die Annulus-Dimensionen ist nur eingeschränkt möglich, da sich die Kollektive hinsichtlich der echokardiographischen Basisparameter und der implantierten Clipanzahl stark unterschieden. Erwähnenswert hierzu sind allerdings die Studien von Schmidt et al. und Schueler et al., in denen es hinsichtlich der Reduktion der Annulus Area und AP-Breite keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit einem Clip zu denen mit zwei Clips gab (48, 51). Die weiteren Clips scheinen hierbei lediglich zur zusätzlichen Fixierung der Segel und einer daraus resultierenden Verkleinerung der Regurgitationsöffnungsfläche ohne Einfluss auf die Annulus-Geometrie zu dienen (51).

Um zu untersuchen, ob sich die Mitralklappen-Geometrie nach MitraClip-Intervention langfristig weiter verändert, verglichen Schueler und Kollegen die Werte direkt nach Clipsetzung mit denen nach einem Jahr. Es zeigten sich hierbei keine relevanten Unterschiede zwischen den Werten der beiden Messzeitpunkte (8).

Über den Einfluss des annuloplastischen Effektes auf die Wirksamkeit der Klappenintervention wird diskutiert. In einer Studie von Herbrand et al. wurde der Einfluss eines veränderten Mitralklappenrings auf das klinische Outcome bei FMI-Patienten untersucht. Lediglich die Gruppe der High Responder (Patienten mit einer Verbesserung der NYHA-Klassifikation im Follow-Up um $\geq 1,5$) wies eine signifikante Reduktion des AP-Diameters auf (9). Auch bei Schueler et al. war eine Reduktion des AP-Diameters mit einem guten klinischen Ergebnis nach sechs Monaten assoziiert, dies traf jedoch lediglich auf FMI-Patienten zu (48). Schmidt et al. und Donmez et al. konnten hingegen keine signifikante Korrelation zwischen einer Reduktion des anterior-posterioren Diameters und einer Reduktion des MI-Schweregrades in einer

Studienkohorte mit DMI- und FMI-Patienten feststellen (51, 74). Bei Kim et al. wiederum korrelierten in einer Studienkohorte mit fast ausschließlich DMI-Patienten eine erweiterte enddiastolische LV-Größe und Annulus Area in der Baseline sowie das Ausmaß der Reduktion des Annulus-Umfangs auf signifikantem Niveau mit einer suboptimalen therapeutischen Antwort (definiert als $MI \geq 1+$ im 4-stufigen Modell) (75). Dies führt zu der Vermutung, dass lediglich bei Patienten mit einer funktionellen Mitralsuffizienz die Annuloplastie mit einem positiven Ergebnis verbunden sein könnte.

Hinsichtlich des annuloplastischen Effekts des XTR-Clips im Vergleich zu älteren Clipgenerationen und anderen Techniken liegt bislang nur eine mangelnde Datenlage vor. Weitere Forschung diesbezüglich ist anzustreben.

5.5 Korrelation von 2D- und 3D- Messwerten im TEE

Insgesamt zeigte sich eine ausgezeichnete Korrelation zwischen 2D- und 3D-TEE abgeleiteten mitralen Ringdiametern, wobei die Korrelation für den anterior-posterioren Diameter größer war als für den intercomissuralen Diameter. Dies weist darauf hin, dass für den klinischen Entscheidungsprozess 2D-TEE Messungen ausreichen. Die Unterschiede der vermessenen IC-Diameter im 2D- und 3D-TEE könnten auf eine unpräzisere Bestimmung des größten IC-Diameters aufgrund einer ungenauen Einstellung der axialen Schnittebene im 2D-TEE zurückzuführen sein.

5.6 Reverse remodeling

Immer wieder wurde in früheren Studien von der prognostischen Bedeutung eines reverse remodeling des linken Ventrikels auf das langfristige Outcome einschließlich der Sterblichkeit bei Patienten, die sich verschiedenen Behandlungen unterzogen haben, berichtet (76, 77). Scandura et al. berichteten von einer signifikanten Verbesserung der LVEF sowie einem signifikanten reverse remodeling des linken Ventrikels sechs Monate nach MitraClip-Behandlung in einer Population, die sich sowohl aus DMI- als auch aus FMI-Patienten zusammensetzte (78). Laut Grayburn et al. war sowohl bei einer degenerativen als auch bei einer funktionellen MI die

Reduktion des LVEDV und des LA-Volumens mit dem residualen MI-Schweregrad nach 12 Monaten assoziiert (36).

Die vorliegenden Ergebnisse aus dem transthorakalen Echo 30 Tage nach Intervention zeigen im Vergleich zu den Ausgangswerten eine verringerte LVEF, bedingt durch eine tendenzielle geringe Zunahme des linksventrikulären Diameters und Volumens endsystolisch mit einer gleichzeitigen tendenziellen Abnahme enddiastolisch. Da sich die Werte lediglich minimal verändert haben ist eine Deutung diesbezüglich von geringer Aussagekraft, jedoch ähneln die Tendenzen den Ergebnissen von Brouwer et al. nach 30 Tagen und deuten auf eine wahrscheinliche Diskrepanz der Nachlast hin (79). In genannter Studie von Brouwer et al. über linksventrikuläre Remodelierungsmuster nach MitraClip-Implantation bei Patienten mit einer schweren Mitralinsuffizienz wurde ein reverse remodelling nach 6 Monaten nur in 51% der Fälle nachgewiesen. Die LVEF der Studienpopulation lag im Mittel bei 39%. Brouwer et al. beobachteten dabei die Entwicklung des linksventrikulären und linksatrialen Volumens sowie die Veränderung der Pumpfunktion in einem Zeitraum von sechs Monaten nach der Intervention. Die Volumina des linken Ventrikels sowohl enddiastolisch als auch endsystolisch wiesen ein biphasisches Muster mit einem kurzzeitigen Anstieg nach einem Monat und einer anschließenden Abnahme der Volumina auf. Die linken Vorhofvolumina zeigten während der sechs Monate einen stetigen Rückgang, während sich die LVEF nicht signifikant veränderte. Eine bereits bestehende schlechte linksventrikuläre Funktion sowohl systolisch als auch diastolisch schienen hierbei das Risiko für die Entwicklung einer Nachlast-Diskrepanz und einer anschließenden Beeinträchtigung der Herzleistung frühzeitig nach Klappenreparatur zu erhöhen (79). Eine mögliche Verbesserung der Werte im Sinne eines reverse remodeling konnte aufgrund der fehlenden Echoauswertung nach einem Jahr in der vorliegenden Studie nicht gezeigt werden.

Auch Cimino et al. berichteten von einer ähnlich niedrigen Remodeling-Rate. Patienten ohne reverse remodeling hatten zum Zeitpunkt vor der MitraClip-Implantation höhere Risikoscores, ein größeres LV-Volumen, eine stärkere Beeinträchtigung des rechten Ventrikels und einen erhöhten pulmonalen Druck (80). Die Diskrepanz der Ergebnisse verschiedener Studien schien hierbei durch die geringe Rate an Patienten mit schlechter LV-Basisfunktion in früheren Studien bedingt zu sein (79).

Dem entgegenstehend beobachteten Foster et al. in ihrer Population mit einer anhaltenden MI-Reduktion und einer zuvor bestehenden LV-Dysfunktion eine Verbesserung der LVEF nach einem Jahr im Gegensatz zu der Gruppe mit einer normalen LV-Funktion in der Baseline, welche mit einer Verschlechterung der LVEF einherging. Beide Gruppen wiesen eine Reduktion des linksventrikulären enddiastolischen Volumens und der Wandspannung auf, unterschieden sich aber hinsichtlich der Veränderung des endsystolischen Volumens (81). Auch in vorausgegangenen Studien über die chirurgische Behandlung einer MI wurde ein früher Rückgang der LV-Funktion aufgrund einer Abnahme des linksventrikulären diastolischen Volumens mit einem unveränderten systolischen Volumen dargestellt. Manche Forscher beschrieben hierzu laut Foster et al. einen postoperativen Anstieg der linksventrikulären Wandspannung durch den ausbleibenden linksventrikulären Auswurf in den linken Vorhof (81).

In einer Studie von Toyama und Kollegen wurden die Auswirkungen von einer perkutanen und einer chirurgischen Mitralklappen-Reparatur in Hinblick auf die longitudinale mitrale Annulusbewegung (MAM) bewertet und miteinander verglichen. Die MAM stellt hierbei eine Maßzahl dar, welche die linksventrikuläre Pumpfunktion widerspiegelt. Während jene sich in der chirurgisch behandelten Gruppe einen Monat nach Eingriff signifikant verringert hatte, waren in der MitraClip-Gruppe nur geringe Unterschiede feststellbar. Die LVEF war bei Patienten mit Operation mit -10% dementsprechend stärker gesunken als bei MitraClip-Patienten mit absolut nur -3%. (82). Weswegen Toyama et al. annahmen, dass Patienten mit einer reduzierten systolischen LV-Funktion von einem MitraClip-Verfahren im Vergleich zur Mitralklappenchirurgie profitieren könnten (82). Sowohl der Ausgangswert mit 52,4% als auch die absolute Reduktion der linksventrikulären Pumpfunktion mit -3,0% der Kohorte ähnelten denen der vorliegenden Studie mit initial 48,4% bei NTR- und 53,4% bei XTR-Patienten und einer Reduktion von -1,4% in der NTR- und -8,8% in der XTR-Gruppe. Die Reduktion der LVEF in der XTR-Gruppe war signifikant.

Wie zu erwarten war der mittlere transmitrale Druckgradient in beiden Clipgruppen nach Intervention signifikant höher als zuvor. Dabei waren die Werte der NTR-Gruppe jeweils höher als die der XTR-Gruppe. Dies könnte durch die durchschnittlich kleineren Annulus-Dimensionen der NTR-Gruppe erklärt werden. Da der Druckgradient

hinsichtlich beider Clipgenerationen jedoch nicht unabhängig von der Annulusgröße untersucht wurde, konnte keine Aussage über den direkten Zusammenhang zwischen Clip-Typ und Druckgradient getroffen werden. Damit wurde die Hypothese von Praz et al., dass ein größerer Clip auch eine größere Stenose verursachen könnte, von den hier vorliegenden Ergebnissen lediglich bedingt widerlegt (10). Zu diesem Ergebnis kamen auch Praz et al., deren Werte für den mittleren transmitralen Druckgradienten bei Entlassung aus einer mit XTR behandelten Kohorte mit denen von den großen NTR-Registern, wie dem Europäischen Sentinel Register, vergleichbar waren. Dies galt auch für den durchschnittlichen Druckgradienten von Patienten mit zwei implantierten XTR-Clips, jedoch nicht für diejenigen, welche mit einer Kombination aus NTR und XTR behandelt wurden. Möglicherweise dadurch begründet, dass Patienten mit einer Clipkombination eine grenzwertige Mitralklappen-Fläche für die Behandlung mit zwei Clips aufwiesen, im Gegensatz zu mit zwei XTR-Clips behandelten Patienten mit einer durchschnittlich größeren Mitralklappen-Fläche (10).

5.7 Langfristige Wirksamkeit

Die Wirksamkeit einer perkutanen MK-Reparatur mittels MitraClip sowohl für DMI- als auch für FMI-Patienten mit einem hohen chirurgischen Risiko wurde bereits hinreichend diskutiert (37-39, 83, 84). Besonders bei älteren Patienten und Patienten mit einer FMI und reduzierter LVEF konnte die MitraClip-Therapie als wirksame und sichere Methode überzeugen (37). Viele Register haben hohe prozedurale Erfolgsraten, geringe Komplikationsraten und einen positiven klinischen Verlauf gezeigt (77). Des Weiteren zeigten viele Studien eine signifikante Reduktion der Mitralsuffizienz, verbesserte klinische Symptome und gesunkene LV-Dimensionen im Follow-Up (39, 77). In vorausgegangenen Studien jedoch wiesen Patienten mit einer weit fortgeschrittenen Erkrankung, gekennzeichnet durch stark dilatierte Ventrikel und eine sehr schwer reduzierte Pumpfunktion, höhere Ereignisraten nach MitraClip-Intervention auf als Patienten mit einer weniger ausgeprägten Erkrankung (85-87).

Doch auch bei Patienten mit einem postinterventionellen optimalen Ergebnis konnte nicht immer von einer langfristigen Haltbarkeit der MI-Reduktion ausgegangen werden

(87). De Bonis et al. beschrieben diesbezüglich eine vierjährige Freiheit von einer MI 3+ in nur 75% der Fälle mit einem anfangs guten prozeduralen Ergebnis (88).

Auch in der eigenen Kohorte ist nach einem exzellenten postinterventionellen Ergebnis eine erneute Verschlechterung der Mitralinsuffizienz nach bereits einem Jahr zu beobachten. Hatten postinterventionell insgesamt 82,6% eine MI ≤ 1 so sind es nach einem Jahr lediglich noch 55,8%. Bemerkenswert ist, dass die Patienten der XTR-Gruppe hierbei häufiger ein optimales Ergebnis nach einem Jahr aufwiesen als die Patienten der NTR-Gruppe, wobei postinterventionell noch kein Unterschied hinsichtlich der Erfolgsraten bestand. Dies weist auf eine bessere langfristige Beständigkeit der MI-Reduktion durch den größeren Clip hin.

Nickenig et al. untersuchten bei über 600 Patienten mit einer Katheter-gestützten Mitralklappen-Reparatur das Behandlungsergebnis nach einem Jahr (Patienten aus dem Pilot European Sentinel Register von 2011-2012) (89). Die 1-Jahres-Mortalität betrug hierbei 15,3% gegenüber der vorliegenden Mortalität mit 21,8% bei einem durchschnittlichen Beobachtungszeitraum von 430 ± 206 Tagen. Eine Reintervention fand lediglich in 3,8% der Fälle statt, wobei bei 2,9% eine erneute MitraClip-Intervention durchgeführt wurde (89). In den eigenen Ergebnissen kam es in 2,2% der Fälle zu einer Überführung zur offenen Herzchirurgie und in 3,4% der Fälle zu einer erneuten MitraClip-Intervention. In den 1-Jahres-Ergebnissen der ACCESS-EU-Studie trat eine 1-Jahres-Mortalität in 17,3% der Fälle auf (90). Paranskaya, L. und Kollegen beschrieben hingegen eine höhere 1-Jahres-Mortalitätsrate von 28,9% (91). Die 1-Jahres-Mortalität der vorliegenden Analyse liegt somit leicht über den Sterberaten der großen Register. Zwischen den beiden Clipgruppen waren keine Unterschiede hinsichtlich den Ereignissen Tod und Reintervention ersichtlich. Sowohl die Patienten der Pilot European Sentinel Register-Studie als auch die hier untersuchten Patienten wiesen ein weiterhin gutes klinisches Ergebnis nach einem Jahr auf (überwiegend NYHA ≤ 2) (89).

5.8 Limitationen

Da in der vorliegenden retrospektiven Registerstudie die Zuteilung der Patienten auf die beiden Gruppen XTR und NTR nicht unter randomisiert kontrollierten Bedingungen stattfand, war bei unterschiedlichen Ausgangswerten ein Vergleich der postinterventionellen Werte nur in begrenztem Ausmaß möglich. So war unter anderem ein Vergleich der Clip-bedingten Veränderung der Annulus-Geometrie und des MI-Schweregrades nach Intervention bei signifikant unterschiedlichen Ausgangswerten eingeschränkt. Die Wahl des Clip-Typs wurde hierbei durch das Implantationsteam nach eigenem Ermessen getroffen.

Aufgrund der eingeschränkten Bildqualität mancher Echos reduzierte sich die Anzahl der verwertbaren Datensätze. Alle Echokardiographien wurden von einer Person ausgewertet und von einer weiteren Person stichprobenartig kontrolliert. Es fand keine Validierung von einem unabhängigen Zentrum statt, jedoch weist die hochgradige Korrelation der 2D- und 3D-TEE abgeleiteten Annulus-Messungen auf valide Messungen hin.

Zur Detektion und Beurteilung langfristiger Effekte, wie beispielsweise eines reverse remodeling und einer andauernden Wirksamkeit der Intervention, wäre eine längere Nachverfolgungszeit nötig gewesen.

Zum aktuellen Zeitpunkt liegen nach eigener Recherche nur einzelne Studien über die dritte MitraClip-Generation vor. Die Vergleichbarkeit der prozeduralen und klinischen Ergebnisse zu allen Studien und Registern, die nur die erste und zweite MitraClip-Generation genutzt haben, ist eingeschränkt. Dies hat eine Diskussion über die vorliegenden Ergebnisse deutlich erschwert. Da vor 2018 ausschließlich der kleinere Clip zur Verfügung stand, bekamen Patienten, die inzwischen mit einem XTR behandelt werden würden, trotz großer Annulusparameter keinen Clip oder einen NTR implantiert. Dies hat die Vergleichbarkeit der vorliegenden Daten mit denen älterer Studien stark beeinträchtigt.

Zukünftige Studien über die dritte MitraClip-Generation und den Vergleich der beiden Clips sind erforderlich, um den annuloplastischen Effekt und die langfristige Wirksamkeit zu untersuchen und definierte Grenzwerte festzulegen, wann welcher Clip implantiert werden sollte.

6 Zusammenfassung

In der vorliegenden Studie wurde die perkutane Behandlung der Mitralinsuffizienz mit der dritten MitraClip-Generation untersucht. Ziel der retrospektiven, single-center Untersuchung war es erstens, die klinischen Unterschiede der Patientenpopulationen, die entweder zuerst mit dem MitraClip NTR (Standardgröße) oder zuerst mit dem MitraClip XTR (um 3 mm längere Greifarme) behandelt wurden, zu beschreiben. Zweitens wurde die Bedeutung der gewählten MitraClip-Größe auf den technischen und klinischen Erfolg untersucht. Besonderes Augenmerk lag dabei auf dem Einfluss der MitraClip-Größe auf die Verformung der Geometrie des Mitralklappen-Annulus.

Die Erhebung der klinischen Daten erfolgte anhand der digitalen Patientenakte. Alle prä-, peri- und postinterventionellen Echokardiographien wurden erneut gelesen und befundet. Die Analyse der Annulus-Dimensionen erfolgte semiautomatisch mittels einer spezifischen Software.

Die Patienten der XTR-Gruppe waren im Vergleich zur NTR-Gruppe signifikant häufiger männlich, hatten einen signifikant höheren MI-Schweregrad und signifikant größere Annulus-Dimensionen. Der technische und prozedurale Erfolg war hingegen nicht signifikant unterschiedlich. In der XTR-Gruppe wurden signifikant mehr Clips gesetzt. In beiden Gruppen konnte ein hochsignifikanter annuloplastischer Effekt objektiviert werden. Die Annulus-Fläche verkleinerte sich relativ betrachtet allerdings signifikant mehr in der XTR-Gruppe. Im Langzeitverlauf zeigten sich keine Unterschiede zwischen beiden Gruppen hinsichtlich Mortalität oder Reintervention. Die Patienten der XTR-Gruppe hatten jedoch häufiger ein optimales Ergebnis nach 12 Monaten als die Patienten der NTR-Gruppe.

Aufgrund einer fehlenden Randomisierung hinsichtlich der Therapieentscheidung war der Vergleich der beiden MitraClip-Gruppen nur eingeschränkt möglich. Die Therapie mit dem größeren MitraClip XTR hat sich jedoch in einem Kollektiv mit besonders ausgeprägter MI als sicher und wirksam erwiesen.

In Anbetracht zunehmender therapeutischer Optionen der perkutanen Therapie der MI werden weitere, randomisierte Vergleiche unterschiedlicher Therapie-Verfahren für das künftige Vorgehen entscheidend sein. Angesichts der mangelnden Datenlage diesbezüglich sind weitere Untersuchungen dringend erforderlich.

7 Literaturverzeichnis

1. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2017;38(36):2739-91.
2. Abbott Cardiovascular. MitraClip™ TMVr THE LEADER IN TRANSCATHETER MITRAL VALVE REPAIR TECHNOLOGY [Internet]. zitiert am: 18.11.2021 um 22:00 Uhr. URL: <https://www.structuralheartsolutions.com/us/structural-heart-products-solutions/mitral-valve-mitraclip/overview/>.
3. Feldman T. Rollout of the MitraClip. American College of Cardiology. 2014 [Internet]. zitiert am: 21.11.2021 um 18:00 Uhr. URL: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2014/07/18/12/58/2014-hot-topic-rollout-of-the-mitraclip>.
4. Rogers JH, Franzen O. Percutaneous edge-to-edge MitraClip therapy in the management of mitral regurgitation. *Eur Heart J*. 2011;32(19):2350-7.
5. von Bardeleben RS, Hobohm L, Kreidel F, Ostad MA, Schulz E, Konstantinides S, et al. Incidence and in-hospital safety outcomes of patients undergoing percutaneous mitral valve edge-to-edge repair using MitraClip: five-year German national patient sample including 13,575 implants. *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*. 2019;14(17):1725-32.
6. Stone GW, Lindenfeld J, Abraham WT, Kar S, Lim DS, Mishell JM, et al. Transcatheter Mitral-Valve Repair in Patients with Heart Failure. *The New England journal of medicine*. 2018;379(24):2307-18.
7. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, 3rd, Gentile F, et al. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: 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.
8. Schueler R, Kaplan S, Melzer C, Ozturk C, Weber M, Sinning JM, et al. Impact of interventional edge-to-edge repair on mitral valve geometry. *International journal of cardiology*. 2017;230:468-75.
9. Herbrand T, Eschenhagen S, Zeus T, Kehmeier E, Hellhammer K, Veulemans V, et al. Acute reverse annular remodeling during MitraClip((R)) therapy predicts improved clinical outcome in heart failure patients: a 3D echocardiography study. *European journal of medical research*. 2017;22(1):22-33.
10. Praz F, Braun D, Unterhuber M, Spirito A, Orban M, Brugger N, et al. Edge-to-Edge Mitral Valve Repair With Extended Clip Arms: Early Experience From a Multicenter Observational Study. *JACC Cardiovascular interventions*. 2019;12(14):1356-65.
11. Arastéh K, Baenkler H, Bieber C. *Kardiologie: Herzinsuffizienz: Mitralinsuffizienz*. Duale Reihe: Innere Medizin [E-Book]. 4. Auflage: Thieme; 2018. DOI: 10.1055/b-005-145255.
12. Nickenig G, Mohr FW, Kelm M, Kuck KH, Boekstegers P, Hausleiter J, et al. Konsensus der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung – und der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie zur Behandlung der Mitralklappeninsuffizienz. *Der Kardiologe*. 2013;7(2):76-90.

13. Schünke M, Schulte E, Schumacher U. 3.6 Herzklappen im Überblick. Prometheus LernAtlas: Innere Organe [E-Book]. 5. Auflage: Thieme; 2018. DOI: 10.1055/b-006-149645.
14. Dal-Bianco JP, Levine RA. Anatomy of the Mitral Valve Apparatus. *Cardiology Clinics*. 2013;31(2):151-64.
15. Lancellotti P, Moura L, Pierard LA, Agricola E, Popescu BA, Tribouilloy C, et al. European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 2: mitral and tricuspid regurgitation (native valve disease). *Eur J Echocardiogr*. 2010;11(4):307-32.
16. medmedia.at [Internet]. zitiert am: 21.02.2022 um 22:00 Uhr. URL: https://www.bing.com/images/search?view=detailV2&ccid=%2blztC%2fzU&id=3B911B36196DB0FD6E2FCA2FA73808EF64B444E7&thid=OIP.-lztC_zUbGGopDchbqfh2QHaGk&mediaurll.
17. Wiedemann S, Strasser R. Kathetergestützte Mitralklappenrekonstruktion MitraClip® - Ein Leitfaden für die Kitteltasche. Herzzentrum Dresden Universitätsklinik. 2013:1. Auflage:4-14.
18. Chehab O, Roberts-Thomson R, Ng Yin Ling C, Marber M, Prendergast BD, Rajani R, et al. Secondary mitral regurgitation: pathophysiology, proportionality and prognosis. *Heart (British Cardiac Society)*. 2020;106(10):716-23.
19. Ackermann H, Aden K, Aurich M. Mitralklappeninsuffizienz. AllEx [E-Book], 2. Auflage: Thieme; 2014. DOI: 10.1055/b-003-125875.
20. Arastéh K, Baenkler H, Bieber C. Kardiologie: Herzinsuffizienz. Duale Reihe: Innere Medizin [E-Book]. 4. Auflage: Thieme; 2018. DOI: 10.1055/b-005-145255.
21. Hagendorff A, Stoebe S, Tarr A, Pfeiffer D. Standardized transthoracic echocardiography in patients with primary and secondary mitral valve regurgitation. *Ultraschall in der Medizin*. 2015;36(1):10-34.
22. Ackermann H, Aden K, Aurich M. Herzinsuffizienz. AllEx [E-Book]. 2. Auflage: Thieme; 2014. DOI: 10.1055/b-003-125875.
23. Enriquez-Sarano M, Akins CW, Vahanian A. Mitral regurgitation. *The Lancet*. 2009;373(9672):1382-94.
24. Boekstegers P, Hausleiter J, Baldus S, von Bardeleben RS, Beucher H, Butter C, et al. Interventionelle Behandlung der Mitralklappeninsuffizienz mit dem MitraClip®-Verfahren. *Der Kardiologe*. 2013;7(2):91-104.
25. 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. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 2021;60(4):727-800.
26. Harb SC, Griffin BP. Mitral Valve Disease: a Comprehensive Review. *Curr Cardiol Rep*. 2017;19(8):73.
27. Asgar AW, Mack MJ, Stone GW. Secondary mitral regurgitation in heart failure: pathophysiology, prognosis, and therapeutic considerations. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(12):1231-48.
28. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129-200.

29. Wu AH, Aaronson KD, Bolling SF, Pagani FD, Welch K, Koelling TM. Impact of mitral valve annuloplasty on mortality risk in patients with mitral regurgitation and left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45(3):381-7.
30. Abbott Cardiovascular. TENDYNETM TRANSCATHETER MITRAL VALVE IMPLANTATION (TMVI) [Internet]. zitiert am: 27.07.2022 um 15:00 Uhr. URL: <https://www.cardiovascular.abbott/int/en/hcp/products/structural-heart/tendyne-mitral-valve.html>.
31. Alfieri O, Maisano F, De Bonis M, Stefano PL, Torracca L, Oppizzi M, et al. The double-orifice technique in mitral valve repair: a simple solution for complex problems. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery.* 2001;122(4):674-81.
32. Abbott Vascular. MITRACLIP™ TRANSCATHETER MITRAL VALVE REPAIR [Internet]. zitiert am: 14.08.2019 um 18:00 Uhr. URL: <https://www.cardiovascular.abbott/us/en/hcp/products/structural-heart/mitraclip.html>.
33. Taramasso M, Latib A. Percutaneous Mitral Annuloplasty. *Interventional cardiology clinics.* 2016;5(1):101-7.
34. Reis Filho JR, Cardoso JN, Cardoso CM, Pereira-Barretto AC. Reverse Cardiac Remodeling: A Marker of Better Prognosis in Heart Failure. *Arquivos brasileiros de cardiologia.* 2015;104(6):502-6.
35. Auricchio A, Schillinger W, Meyer S, Maisano F, Hoffmann R, Ussia GP, et al. Correction of mitral regurgitation in nonresponders to cardiac resynchronization therapy by MitraClip improves symptoms and promotes reverse remodeling. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(21):2183-9.
36. Grayburn PA, Foster E, Sangli C, Weissman NJ, Massaro J, Glower DG, et al. Relationship between the magnitude of reduction in mitral regurgitation severity and left ventricular and left atrial reverse remodeling after MitraClip therapy. *Circulation.* 2013;128(15):1667-74.
37. Boekstegers P, Hausleiter J, Baldus S, von Bardeleben RS, Beucher H, Butter C, et al. Percutaneous interventional mitral regurgitation treatment using the Mitra-Clip system. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society.* 2014;103(2):85-96.
38. Feldman T, Kar S, Elmariah S, Smart SC, Trento A, Siegel RJ, et al. Randomized Comparison of Percutaneous Repair and Surgery for Mitral Regurgitation: 5-Year Results of EVEREST II. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66(25):2844-54.
39. Glower DD, Kar S, Trento A, Lim DS, Bajwa T, Quesada R, et al. Percutaneous mitral valve repair for mitral regurgitation in high-risk patients: results of the EVEREST II study. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(2):172-81.
40. Reichenspurner H, Schillinger W, Baldus S, Hausleiter J, Butter C, Schaefer U, et al. Clinical outcomes through 12 months in patients with degenerative mitral regurgitation treated with the MitraClip(R) device in the ACCESS-Europe Phase I trial. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery.* 2013;44(4):e280-8.
41. Schillinger W, Senges J. [TRAMI (Transcatheter Mitral Valve Interventions) register. The German mitral register]. *Herz.* 2013;38(5):453-9.
42. Overbeck P. Mitralklappen-Clip ohne prognostischen Nutzen bei sekundärer Mitralinsuffizienz. *Kardiologie.org.* 2018 [Internet]. zitiert am: 01.10.2019 um 17:00 Uhr. URL: <https://www.kardiologie.org/esc-kongress-2018/mitralklappen-clip-ohne-prognostischen-nutzen-bei-sekundaerer-mi/16075530>.

43. Wild C, Erdos, J. for the European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA). Perkutane Mitralklappenreparatur bei chronischer Mitralklappeninsuffizienz (Mitraclip®, Carillon®, NeoChord DS1000) Deutsche Kurzfassung zum gleichnamigen EUnetHTA Bericht. Decision Support Dokument Nr. 93; 2015. Wien: Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment.
44. Obadia JF, Messika-Zeitoun D, Leurent G, lung B, Bonnet G, Piriou N, et al. Percutaneous Repair or Medical Treatment for Secondary Mitral Regurgitation. *The New England journal of medicine*. 2018;379(24):2297-306.
45. Grätzel P. Mitralklappenintervention ist bei sekundärer Mitralinsuffizienz wieder im Rennen. *Kardiologie.org*. 2018 [Internet]. zitiert am: 01.10.2019 um 18:00 Uhr. URL: <https://www.kardiologie.org/tct-kongress-2018/mitralklappenintervention-ist-bei-sekundaerer-mitralinsuffizienz/16146524>.
46. von Bardeleben RS, Keller K, Münzel T. Interventionelle Mitralklappentherapie: Niedrige Komplikationsraten. *aerzteblatt.de*. 2019 [Internet]. zitiert am: 01.10.2019. URL: <https://www.aerzteblatt.de/archiv/206661/Interventionelle-Mitralklappentherapie-Niedrige-Komplikationsraten>.
47. Kreidel F, Zaid S, Tamm AR, Ruf TF, Beiras-Fernandez A, Reinold J, et al. Impact of Mitral Annular Dilation on Edge-to-Edge Therapy With MitraClip-XTR. *Circulation Cardiovascular interventions*. 2021;14(8):e010447.
48. Schueler R, Momcilovic D, Weber M, Welz A, Werner N, Mueller C, et al. Acute changes of mitral valve geometry during interventional edge-to-edge repair with the MitraClip system are associated with midterm outcomes in patients with functional valve disease: preliminary results from a prospective single-center study. *Circulation Cardiovascular interventions*. 2014;7(3):390-9.
49. Mantegazza V, Pasquini A, Agati L, Fusini L, Muratori M, Gripari P, et al. Comprehensive Assessment of Mitral Valve Geometry and Cardiac Remodeling With 3-Dimensional Echocardiography After Percutaneous Mitral Valve Repair. *The American journal of cardiology*. 2018;122(7):1195-203.
50. Noack T, Kiefer P, Mallon L, Lurz P, Bevilacqua C, Banusch J, et al. Changes in dynamic mitral valve geometry during percutaneous edge-edge mitral valve repair with the MitraClip system. *Journal of echocardiography*. 2019;17(2):84-94.
51. Schmidt FP, von Bardeleben RS, Nikolai P, Jabs A, Wunderlich N, Munzel T, et al. Immediate effect of the MitraClip procedure on mitral ring geometry in primary and secondary mitral regurgitation. *European heart journal cardiovascular Imaging*. 2013;14(9):851-7.
52. Patzelt J, Zhang Y, Magunia H, Ulrich M, Jorbenadze R, Droppa M, et al. Improved mitral valve coaptation and reduced mitral valve annular size after percutaneous mitral valve repair (PMVR) using the MitraClip system. *European heart journal cardiovascular Imaging*. 2018;19(7):785-91.
53. Hidalgo F, Mesa D, Ruiz M, Delgado M, Rodriguez S, Pardo L. Effekts of mitral anulus remodeling following mitraclip procedure on reduction of FMR. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69(11):1020-5.
54. Doldi PM, Brinkmann I, Orban M, Stolz L, Orban M, Stocker T, et al. Percutaneous edge-to-edge repair of severe mitral regurgitation using the MitraClip XTR versus NTR system. *Clinical cardiology*. 2021;44(5):708-14.
55. Al-Hijji M, El Sabbagh A, Fender EA, Thaden J, Rihal CS, Eleid MF. Utility of MitraClip XTR System in Percutaneous Edge-To-Edge Mitral Valve Repair for Severe Flail Leaflet. *Heart views : the official journal of the Gulf Heart Association*. 2020;21(1):45-8.

-
56. Möllmann H, Bayer M, Blumenstein J, Dörr O, Marks M, Dyckmanns N, et al. First Experience with the New MitraClip NTR/XTR Device. *Structural Heart*. 2019;3(4):288-95.
57. Schneider H, Nienaber C. Kardiologie: Herzinsuffizienz: Diagnostik: Körperliche Untersuchung: Linksherzinsuffizienz. In: Arastéh K, Baenkler H, Bieber C. *Duale Reihe: Innere Medizin [E-Book]*. 4. Auflage: Thieme; 2018. DOI: 10.1055/b-005-145255.
58. Sullivan PG, Wallach JD, Ioannidis JP. Meta-Analysis Comparing Established Risk Prediction Models (EuroSCORE II, STS Score, and ACEF Score) for Perioperative Mortality During Cardiac Surgery. *The American journal of cardiology*. 2016;118(10):1574-82.
59. Ad N, Holmes SD, Patel J, Pritchard G, Shuman DJ, Halpin L. Comparison of EuroSCORE II, Original EuroSCORE, and The Society of Thoracic Surgeons Risk Score in Cardiac Surgery Patients. *The Annals of thoracic surgery*. 2016;102(2):573-9.
60. Nashef S, Roques F, Michel P, Goldstone T. euroSCORE interactive calculator [Internet]. zitiert am: 24.09.2019 um 14:00 Uhr. URL: <http://euroscore.org/calcold.html>.
61. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2005;18(12):1440-63.
62. Ratanasit N, Karaketklang K, Krittayaphong R. Left atrial volume index as an independent determinant of pulmonary hypertension in patients with chronic organic mitral regurgitation. *BMC cardiovascular disorders*. 2016;16:141.
63. Ashikhmina E, Shook D, Cobey F, Bollen B, Fox J, Liu X, et al. Three-dimensional versus two-dimensional echocardiographic assessment of functional mitral regurgitation proximal isovelocity surface area. *Anesthesia and analgesia*. 2015;120(3):534-42.
64. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2010;23(7):685-713; quiz 86-8.
65. De Bonis M, Taramasso M, Lapenna E, Denti P, La Canna G, Buzzatti N, et al. MitraClip therapy and surgical edge-to-edge repair in patients with severe left ventricular dysfunction and secondary mitral regurgitation: mid-term results of a single-centre experiencedagger. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 2016;49(1):255-62.
66. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, 3rd, Guyton RA, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(22):e57-185.
67. Zoghbi WA, Adams D, Bonow RO, Enriquez-Sarano M, Foster E, Grayburn PA, et al. Recommendations for Noninvasive Evaluation of Native Valvular Regurgitation:

- A Report from the American Society of Echocardiography Developed in Collaboration with the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *Journal of the American Society of Echocardiography* : official publication of the American Society of Echocardiography. 2017;30(4):303-71.
68. Seeger J, Muller P, Gonska B, Scharnbeck D, Markovic S, Walcher D, et al. Percutaneous Mitral Valve Repair With the MitraClip in Primary Compared With Secondary Mitral Valve Regurgitation Using the Mitral Valve Academic Research Consortium Criteria. *The Journal of invasive cardiology*. 2017;29(4):145-50.
69. Stone GW, Adams DH, Abraham WT, Kappetein AP, Genereux P, Vranckx P, et al. Clinical Trial Design Principles and Endpoint Definitions for Transcatheter Mitral Valve Repair and Replacement: Part 2: Endpoint Definitions: A Consensus Document From the Mitral Valve Academic Research Consortium. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(3):308-21.
70. Pibarot P, Delgado V, Bax JJ. MITRA-FR vs. COAPT: lessons from two trials with diametrically opposed results. *European heart journal cardiovascular Imaging*. 2019;20(6):620-4.
71. Öztürk C, Friederich M, Werner N, Nickenig G, Hammerstingl C, Schueler R. Single-center five-year outcomes after interventional edge-to-edge repair of the mitral valve. *Cardiol J*. 2021;28(2):215-22.
72. Orban M, Orban M, Lesevic H, Braun D, Deseive S, Sonne C, et al. Predictors for long-term survival after transcatheter edge-to-edge mitral valve repair. *Journal of interventional cardiology*. 2017;30(3):226-33.
73. Jimenez JH, Forbess J, Croft LR, Small L, He Z, Yoganathan AP. Effects of annular size, transmitral pressure, and mitral flow rate on the edge-to-edge repair: an in vitro study. *The Annals of thoracic surgery*. 2006;82(4):1362-8.
74. Donmez E, Salcedo EE, Quaife RA, Burke JM, Gill EA, Carroll JD. The acute effects of edge-to-edge percutaneous mitral valve repair on the shape and size of the mitral annulus and its relation to mitral regurgitation. *Echocardiography*. 2019;36(4):732-41.
75. Kim J, Palumbo MC, Khaliq OK, Rong LQ, Sultana R, Das M, et al. Transcatheter MitraClip repair alters mitral annular geometry - device induced annular remodeling on three-dimensional echocardiography predicts therapeutic response. *Cardiovascular ultrasound*. 2019;17(1):31.
76. Kramer DG, Trikalinos TA, Kent DM, Antonopoulos GV, Konstam MA, Udelson JE. Quantitative evaluation of drug or device effects on ventricular remodeling as predictors of therapeutic effects on mortality in patients with heart failure and reduced ejection fraction: a meta-analytic approach. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(5):392-406.
77. Adamo M, Godino C, Giannini C, Scotti A, Liga R, Curello S, et al. Left ventricular reverse remodelling predicts long-term outcomes in patients with functional mitral regurgitation undergoing MitraClip therapy: results from a multicentre registry. *European journal of heart failure*. 2019;21(2):196-204.
78. Scandura S, Ussia GP, Capranzano P, Caggegi A, Sarkar K, Cammalleri V, et al. Left cardiac chambers reverse remodeling after percutaneous mitral valve repair with the MitraClip system. *Journal of the American Society of Echocardiography* : official publication of the American Society of Echocardiography. 2012;25(10):1099-105.
79. Brouwer HJ, Den Heijer MC, Paelinck BP, Debonnaire P, Vanderheyden M, Van De Heyning CM, et al. Left ventricular remodelling patterns after MitraClip implantation

- in patients with severe mitral valve regurgitation: mechanistic insights and prognostic implications. *European heart journal cardiovascular Imaging*. 2019;20(3):307-13.
80. Cimino S, Maestrini V, Cantisani D, Petronilli V, Filomena D, Mancone M, et al. 2D/3D echocardiographic determinants of left ventricular reverse remodelling after MitraClip implantation. *European heart journal cardiovascular Imaging*. 2019;20(5):558-64.
81. Foster E, Kwan D, Feldman T, Weissman NJ, Grayburn PA, Schwartz A, et al. Percutaneous mitral valve repair in the initial EVEREST cohort: evidence of reverse left ventricular remodeling. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013;6(4):522-30.
82. Toyama K, Rader F, Ayabe K, Kar S, Trento A, Nishioka T, et al. Mitral annular motion in patients after transcatheter MitraClip and mitral valve surgery. *Echocardiography*. 2017;34(3):334-9.
83. Mendirichaga R, Singh V, Blumer V, Rivera M, Rodriguez AP, Cohen MG, et al. Transcatheter Mitral Valve Repair With MitraClip for Symptomatic Functional Mitral Valve Regurgitation. *The American journal of cardiology*. 2017;120(4):708-15.
84. LaPar DJ, Isbell JM, Crosby IK, Kern J, Lim DS, Fonner E, Jr., et al. Multicenter evaluation of high-risk mitral valve operations: implications for novel transcatheter valve therapies. *The Annals of thoracic surgery*. 2014;98(6):2032-8.
85. Capodanno D, Adamo M, Barbanti M, Giannini C, Laudisa ML, Cannata S, et al. Predictors of clinical outcomes after edge-to-edge percutaneous mitral valve repair. *American heart journal*. 2015;170(1):187-95.
86. Rudolph V, Huntgeburth M, von Bardeleben RS, Boekstegers P, Lubos E, Schillinger W, et al. Clinical outcome of critically ill, not fully recompensated, patients undergoing MitraClip therapy. *European journal of heart failure*. 2014;16(11):1223-9.
87. Stolfo D, De Luca A, Morea G, Merlo M, Vitrella G, Caiffa T, et al. Predicting device failure after percutaneous repair of functional mitral regurgitation in advanced heart failure: Implications for patient selection. *International journal of cardiology*. 2018;257:182-7.
88. De Bonis M, Lapenna E, Buzzatti N, La Canna G, Denti P, Pappalardo F, et al. Optimal results immediately after MitraClip therapy or surgical edge-to-edge repair for functional mitral regurgitation: are they really stable at 4 years? *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 2016;50(3):488-94.
89. Nickenig G, Estevez-Loureiro R, Franzen O, Tamburino C, Vanderheyden M, Luscher TF, et al. Percutaneous mitral valve edge-to-edge repair: in-hospital results and 1-year follow-up of 628 patients of the 2011-2012 Pilot European Sentinel Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(9):875-84.
90. Maisano F, Franzen O, Baldus S, Schäfer U, Hausleiter J, Butter C, et al. Percutaneous mitral valve interventions in the real world: early and 1-year results from the ACCESS-EU, a prospective, multicenter, nonrandomized post-approval study of the MitraClip therapy in Europe. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(12):1052-61.
91. Paranskaya L, D'Ancona G, Bozdag-Turan I, Akin I, Kische S, Turan GR, et al. Percutaneous mitral valve repair with the MitraClip system: perioperative and 1-year follow-up results using standard or multiple clipping strategy. *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions*. 2013;81(7):1224-31.

8 Danksagung

Großer Dank geht an meinen Betreuer der Doktorarbeit, dessen Unterstützung maßgeblich für die Fertigstellung dieser Arbeit war. Die grenzenlose Begeisterung für deinen Beruf mitzuerleben war mir eine große Inspiration. Ich habe unglaublich viel von dir gelernt. Danke für die unzähligen Stunden Arbeit, die du in mich und diese Arbeit investiert hast.

Ich danke den Gutachtern für Ihre investierte Zeit und den Aufwand verbunden mit dieser Arbeit.

Ebenso danke ich den Mitarbeitern der Universitätsbibliothek der Uniklinik Mainz für die allzeit schnelle und freundliche Unterstützung und Problemlösung in technischen Krisenzeiten, sowie die überaus lehrreichen Kurse.

Außerdem möchte ich meinem Partner und meinen Eltern danken, die mich immer bedingungslos unterstützt haben, egal in welcher Lebenslage.