

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

Identifikation von Einflussfaktoren auf das Langzeitüberleben nach interventioneller
edge-to-edge Mitralklappenrekonstruktion in einer monozentrischen retrospektiven
Analyse

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

Vorgelegt von

Kevin Daniel Bachmann
aus Frankfurt am Main

Mainz, 2023

Wissenschaftlicher

Vorstand:

Univ.-Prof. Dr. U. Förstermann

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der Promotion:

22.08.2023

In Liebe für
meine Tochter

Inhaltsverzeichnis

Publikationen	I
Abkürzungsverzeichnis	II
Abbildungsverzeichnis	III
Tabellenverzeichnis	V
1 Einleitung	6
1.1 Ziel der Dissertation	7
2 Literaturdiskussion	8
2.1 Erkrankungen der Herzklappen	8
2.2 Die Mitralklappe und ihre Erkrankungen	9
2.3 Die Mitralklappeninsuffizienz	12
2.3.1 Ätiologie der primären und sekundären MI	14
2.3.2 Pathophysiologie	15
2.3.3 Symptome der MI	17
2.3.4 Diagnostik der MI	19
2.3.5 Therapie der MI	26
2.4 Chirurgische Behandlung der MI	27
2.5 Transkatheter Edge-to-Edge Reparatur (TEER)	31
2.5.1 Das MitraClip® System	33
2.5.2 Das Edwards Pascal® System	34
2.6 Bisherige Studiendaten zur Transkatheter Edge-to-Edge Reparatur	35
3 Material und Methoden	37
3.1 Datenerhebung und ethische Gesichtspunkte	37
3.2 Patientenkollektiv	37
3.2.1 Ein- und Ausschlusskriterien	38
3.3 Rekrutierung und Screening	39
3.3.1 Kardiologische Aufnahme	39
3.3.2 Apparative Untersuchungen	40
3.4 Anatomische Eignung für das MitraClip® verfahren	40
3.4.1 Invasive Untersuchungen	41
3.4.2 Heart Team	41
3.4.3 Scoring Systeme	42
3.5 Klinische Endpunkte nach dem Mitral Valve Academic Research Consortium (MVARC)	44
3.6 Follow-ups	46
3.7 Statistik	46
4 Ergebnisse	48
4.1 Basischarakteristika und Studieneinschluss	48
4.2 Überleben bei Entlassung und Follow-up	51
4.3 Unterschiede der Patientencharakteristika stratifiziert nach 1-Jahres-Überleben	52
4.4 Prädiktoren für den Tod im Krankenhaus	55
4.5 Basischarakteristika als Prädiktoren für die 1-Jahres-Mortalität	56

4.6	Komplikationen im Krankenhaus und Auswirkungen auf das Überleben	57
4.7	Unterschiede zwischen DMR und FMR.....	59
5	Diskussion.....	60
5.1	Vergleich der Datenlage bezüglich der Krankenhaus-Mortalität und 1-Jahres-Mortalität.....	61
5.2	Prädiktoren der Krankenhaus-Mortalität und 1-Jahres-Mortalität im Vergleich zum TRAMI Register	62
5.3	Prozedurassoziierte Mortalitätssenkung.....	63
5.4	COAPT versus Mitra-FR	64
5.5	Limitationen/Beschränkungen	66
6	Zusammenfassung.....	67
7	Literaturverzeichnis	69
	Danksagung.....	76
	Tabellarischer Lebenslauf.....	77

Publikationen

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Geyer M, Keller K, Born S, Bachmann K, Tamm AR, Ruf TF, et al. Predictors of short- and long-term outcomes of patients undergoing transcatheter mitral valve edge-to-edge repair. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2021;97(3):E390-e401.

Geyer M, Keller K, Tamm AR, Born S, Bachmann K, Ruf TF, et al. Early symptomatic benefit indicates long-term prognosis after transcatheter mitral valve edge-to-edge repair in functional and degenerative etiology. *Int J Cardiol.* 2021;344:141-6.

Geyer M, Keller K, Bachmann K, Born S, Tamm AR, Ruf TF, et al. Concomitant tricuspid regurgitation severity and its secondary reduction determine long-term prognosis after transcatheter mitral valve edge-to-edge repair. *Clin Res Cardiol.* 2021;110(5):676-88.

Abkürzungsverzeichnis

ACVB-OP	aortocoronarer Venenbypass Operation
AML	<i>anterior mitral leaflet</i>
ARC	<i>Academic Research Consortium</i>
BNP	<i>brain natriuretic peptide</i>
CI	Konfidenzintervall
COPD	chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CRT	<i>cardiac resynchronization therapy</i>
CW-Doppler	<i>Continuous-wave Doppler</i>
DMR	degenerative Mitralklappeninsuffizienz
EF	Ejektionsfraktion
EROA	<i>effective regurgitant orifice area</i>
ESC	<i>European Society of Cardiology</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FMR	funktionelle Mitralklappeninsuffizienz
GDMT	leitliniengerechte medikamentöse Therapie
HI	Herzinsuffizienz
HR	<i>Hazard Ratio</i>
hsTnl	hochsensitives Troponin I
IHF	Institut für Herzinfarktforschung
KHK	koronare Herzerkrankung
KIS	Krankenhausinformationssystem
KÖF	Klappenöffnungsfläche
logES	logistischer EuroScore
LVAD	<i>left ventricular assist device</i>
LV-Dysfunktion	linksventrikuläre Dysfunktion
LVEDD	linksventrikulärer enddiastolischer Diameter
LVEDV	linksventrikuläres enddiastolisches Volumen
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MI	Mitralklappeninsuffizienz
MKP	Mitralklappenprolaps
MVARC	<i>Mitral Valve Academic Research Consortium</i>
OR	<i>Odds Ratio</i>
PISA	<i>Proximal isovelocity surface area</i>
PML	<i>posterior mitral leaflet</i>
PW-Doppler	<i>Pulsed-wave Doppler</i>
RF	Regurgitationsfraktion
RV	Regurgitationsvolumen
RV-Dysfunktion	rechtsventrikuläre Dysfunktion
sPAP	systolischer Pulmonalarteriendruck
TAA	Tachyarrhythmia absoluta
TAVI	transkatheter Aortenklappen-Implantation
TEER	Transkatheter Edge-to-Edge Reparatur
TMVR	<i>transcatheter mitral valve repair</i>
TRAMI	<i>Transcatheter Mitral Valve Interventions Register</i>
VC	Vena contracta

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Anatomie der Segel- und Taschenklappen des Herzens. Dargestellt ist die Ventilebene mit Blick von kranial auf die jeweiligen Herzklappen (6).	8
Abbildung 2: Anatomie der Mitralklappe. Septaler Anschnitt mit Blick nach lateral. Systole bei geschlossener Mitralklappe (6).	10
Abbildung 3: Darstellung der Ventilebene des Herzens mit Blick nach kaudal. Einblick auf die Segel (AML und PML) der Mitralklappe mit jeweiligen Abschnitten (12).....	11
Abbildung 4: Unterteilung nach zeitlichem Verlauf, Ursache und Mechanismen. Zu beachten ist, dass die Ätiologie untereinander im Zusammenhang stehen können.....	13
Abbildung 5: NYHA-Klassifikation zur Einteilung der Herzinsuffizienz in verschiedene Stadien (44). <i>Beschwerden: Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Dyspnoe, Angina pectoris</i>	18
Abbildung 6: Sinusrhythmus mit P-mitrale (48) und Übergang in P-Pulmonale (gelb) (49).	19
Abbildung 7: Kriterien für eine hochgradige MI mittels TTE nach aktuellen Leitlinien (7). Abk.: cw - continuous wave, TVI - time-velocity integral (Zeit-Geschwindigkeits-Integral)	20
Abbildung 8: Echokardiographische Basisuntersuchung zur Abschätzung des Schweregrades (54).....	23
Abbildung 9: Quantitative Beurteilung zur Bestimmung des Schweregrades der MI via PISA-Methode (15).	24
Abbildung 10: Berechnung von Regurgitationsvolumen und Regurgitationsfraktion	24
Abbildung 11: Echokardiographische Klassifikation der MI aus dem Positionspapier der DGK unter Berücksichtigung der aktuellen Leitlinien der AHA/ESC (50).....	25

Abbildung 12: modifizierter Algorithmus für Diagnostik und Therapie der sekundären MI nach der Leitlinie 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease (7).	27
Abbildung 13: Ringanuloplastie nach Carpentier. (22).....	29
Abbildung 14: Ringanuloplastie mit kombinierter AML-Reparatur bei Sehnenfadenruptur nach Carpentier (22).	30
Abbildung 15: Mit Polypropylenfäden aneinander genähte Segel und dadurch entstehenden doppelten Klappenöffnung zur Reduzierung der MI (67).	30
Abbildung 16: Schematische Darstellung der MitraClip® Implantation (65).	32
Abbildung 17: Vollständiges MitraClip® System inkl. Delivery System und Clip (70).	33
Abbildung 18: Abmessungen der 1. Generation des MitraClip® der Fa. Abbott Inc. (71).	34
Abbildung 19: Pascal® System der Firma Edwards Lifesciences (75).	35
Abbildung 20: Flussdiagramm der Studienpopulation zum Stichtag 08. März 2018	50
Abbildung 21: Kaplan-Meier Kurve für Patient:innen, die mit einer MitraClip®-Implantation behandelt wurden, stratifiziert in Altersgruppen >80 Jahre grüne Linie, <80 Jahre blaue Linie.....	51
Abbildung 22: Darstellung der Krankenhaussterblichkeit zu Beginn und Ende der Studie (08. März 2018)	52
Abbildung 23: Kaplan-Meier Kurve für Patient:innen mit DMR und FMR.....	59

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einteilung der MI nach Carpentier und modifiziert nach <i>Nickening et al</i> (31).....	14
Tabelle 2: Symptome und Zeichen der Herzinsuffizienz, auszugsweise aus der Leitlinie (2021) „akute und chronische Herzinsuffizienz“ der European Society of Cardiology (ESC) (45).	18
Tabelle 3: Vergleich präoperativer Risikofaktoren zur Berechnung mit den jeweiligen Scoringsystemen.....	43
Tabelle 4: klinische Endpunkte mit Subgruppen für Studien mit Mitralklappentherapie (93).	45
Tabelle 5: Basischarakteristika zum Beginn der Studie Abk.: <i>IQR = Interquartilsbereich; LV-Ejektionsfraktion = linksventrikuläre Ejektionsfraktion</i>	49
Tabelle 6: Basischarakteristika aller Patient:innen mit 1-Jahres-Überleben	54
Tabelle 7: Signifikante Prädiktoren für Tod im Krankenhaus nach uni- und multivariaten Regressionsmodell; CAVE: pAVK/LVEF nicht signifikant in multivariaten Regressionsmodell.....	56
Tabelle 8: Signifikante Prädiktoren für die 1-Jahres Mortalität nach uni- und multivarianten Regressionsmodell.....	57
Tabelle 9: Adverse Ereignisse während des Index-Krankenhausaufenthaltes	58
Tabelle 10: Gemeinsamkeiten sowie Unterschiede von Einschlusskriterien und Design von COAPT und MITRA-FR	65

1 Einleitung

Mit einer Prävalenz von über 10% in der Altersgruppe der über 75-jährigen und einer Prävalenz von 1-2% der Allgemeinbevölkerung handelt es sich bei der Mitralklappeninsuffizienz nach der Aortenklappenstenose um den häufigsten behandlungsbedürftigen Herzklappenfehler beim erwachsenen Menschen in Industrienationen (1). In leichten Stadien kann die Mitralklappeninsuffizienz durchaus asymptomatisch verlaufen. Die Mitralklappeninsuffizienz (MI) wird unter anderem nach Art des Verlaufs bzw. der Ätiologie klassifiziert. Man differenziert zwischen einer akuten Mitralklappeninsuffizienz, beispielsweise im Rahmen einer Endokarditis oder einer Papillarmuskelruptur und einer chronischen Mitralklappeninsuffizienz. Ferner wird die chronische Mitralklappeninsuffizienz in eine primäre / degenerative MI (DMR) und sekundäre / funktionelle MI (FMR) unterteilt. Die Unterteilung findet hier je nach zeitlichem Verlauf, Ursache und Mechanismus statt. Allerdings ist zu beachten, dass die Ätiologie untereinander im Zusammenhang stehen kann.

Die Therapiemöglichkeiten der Mitralklappeninsuffizienz sind unter anderem von Ätiologie und Risikoprofil der Patient:innen abhängig. Bei der akuten MI ist häufig eine unverzügliche Therapie mittels herzchirurgischer operativer Verfahren indiziert. Die chronische MI ist häufig im Kontext der gleichzeitig bestehenden Herzinsuffizienz (HI) zu sehen. Dementsprechend werden vorzugsweise die Symptome, beziehungsweise die daraus resultierende HI, initial gemäß aktuell gültiger Leitlinie medikamentös behandelt und eine weitere apparative Therapie (implantierbare Devices oder Klappentherapie) kann je nach Verlauf indiziert sein (2).

Eine entsprechende kritische Evaluation einer interventionellen/chirurgischer Herzklappentherapie erfolgt unter Einbeziehung aller anatomischen sowie individuellen Risikofaktoren der Patient:innen (u. a. Alter, Begleiterkrankungen, Konstitution). In Zusammenschau kann in aller Regel durch interdisziplinäre Diskussion im sog. „Heart Team“ eine herzchirurgische Versorgung oder ein interventionelles Verfahren im Sinne eines perkutanen Transkatheterverfahrens angeboten werden. Die Transkatheter Mitralklappenreparatur (TMVR) wird heutzutage ganz überwiegend durch Anwendung der Transkatheter Edge-to-Edge Reparatur (TEER), z. B. mittels Abbott Mitraclip® (Abbott Vascular, Santa Clara, CA, USA) durchgeführt.

Bei diesem Verfahren wird durch eine kathetergestützte Koaptation des anterioren und posterioren Mitralsegels eine doppelte Klappenöffnungsfläche geschaffen und das dadurch erreichte Remodelling der Mitralklappe eine Reduktion der MI erzielt (3).

Mittlerweile handelt es sich hierbei um ein etabliertes System zur Behandlung der FMR wie auch der DMR bei entsprechender anatomischer Eignung und entsprechendem Risikoprofil. Bislang wurden weltweit > 150.000 Patient:innen mit diesem Verfahren behandelt. Die Universitätsmedizin ist eines der international größten Zentren, die dieses Verfahren routinemäßig seit 2010 anbietet. Während zwischenzeitlich die Wirksamkeit hinsichtlich Reduktion und Mortalität gegenüber einer rein medikamentösen Therapie bei der FMR in einer prospektiv-randomisierten Studie gezeigt werden konnte (COAPT-Studie, (4)), sind Ergebnisse bezüglich Langzeit-Überleben und diesbezüglicher Einflussfaktoren weiterhin limitiert.

1.1 Ziel der Dissertation

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit einer retrospektiven Auswertung aller TMVR-Prozeduren via TEER an der Universitätsmedizin Mainz zwischen Beginn des TEER-Programms in Mainz im Jahr 2010 und dem 8. März 2018 sowie dem Langzeit-Überlebensstatus der behandelten Patient:innen nach der Prozedur im genannten Zeitraum. Ziel war die Identifizierung von relevanten Risikofaktoren bzw. Prädiktoren, welche Einfluss auf ebendiese kurz- und langfristige Mortalität von Patient:innen nach TEER durch das MitraClip®-System in unserer Kohorte haben. Hierfür stellte nicht nur die Krankenhaus-Mortalität einen klinischen Endpunkt dar, sondern auch der Überlebensstatus nach 30 Tagen, einem Jahr und in des Langzeitüberlebens über den gesamten Beobachtungszeitraum, wobei für die hier vorliegende Auswertung vorrangig die Krankenhausmortalität und das Einjahresüberleben die primären Endpunkte darstellten.

2 Literaturdiskussion

2.1 Erkrankungen der Herzklappen

Erkrankungen des Herzklappenapparates können prinzipiell alle vier Herzklappen betreffen und umfassen somit sowohl die Segel- als auch Taschenklappen (Abb. 1). Ferner wird die jeweilige Erkrankung der betroffenen Herzklappe klassischerweise in eine Stenose, Insuffizienz oder kombiniertes Klappenitium differenziert. Während die Klappenstenose durch eingeschränkte Flexibilität eine verminderte Klappenöffnungsfläche (KÖF) vorweist und dadurch den vorwärts gerichteten Blutfluss einschränkt, kommt es bei der Klappeninsuffizienz zu einer sogenannten Schlussunfähigkeit. Beide Formen können eine degenerative oder entzündliche Genese als Ursprung haben und akut, wie auch chronisch verlaufen (5).

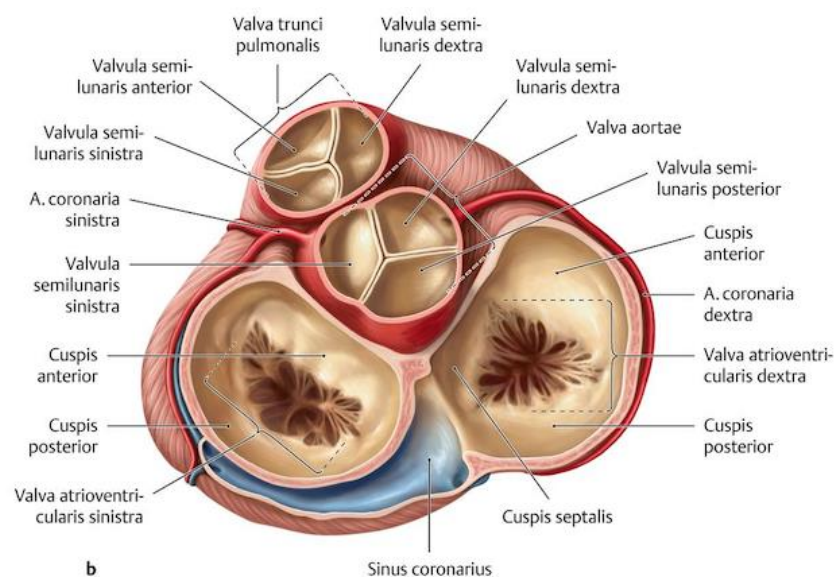


Abbildung 1: Anatomie der Segel- und Taschenklappen des Herzens. Dargestellt ist die Ventilebene mit Blick von kranial auf die jeweiligen Herzklappen (6).

Die Sicherung sowie Klassifizierung der Diagnose und des Schweregrades von Klappenerkrankungen erfolgt primär mittels transthorakaler und ggf. -oesophagealer Echokardiographie (7); ergänzend kann eine erweiterte Bildgebung z. B. mittels Kernspintomographie, Angiographie und ggf. direkter invasiver Messung der Hämodynamik zur genaueren Quantifizierung erforderlich sein (8). Anschließend

erfolgt die Therapie der Herzklappenerkrankung auf dem Boden einer daraus resultierenden HI unter Berücksichtigung folgender Gesichtspunkte, welche von *Braunwald et al.* definiert wurden (9): der Ätiologie und Schwere der Herzklappenerkrankung, der Prävention fortschreitender oder zusätzlich auftretender Herzklappenerkrankungen durch rheumatisches Fieber oder im Rahmen einer Endokarditis, Aufklärung der Patienten und Patientinnen über die Art der Erkrankung und Symptome, die Reduktion und Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren, wie arterieller Hypertonie, Vorhofflimmern, Arteriosklerose sowie der koronaren Herzkrankheit. Ergänzt werden diese Maßnahmen ggf. durch das optimale Timing einer herzchirurgischen oder interventionellen Therapie, um das Fortschreiten der Erkrankung zu verhindern sowie ggf. mit symptomatischer und / oder prognostischer Implikation.

Klinisch manifestieren sich Herzklappenerkrankungen in aller Regel durch Symptome der begleitenden HI die – neben einer ggf. ursächlichen Therapie der Klappenerkrankung – entsprechend leitliniengerecht diagnostiziert und therapiert wird. Schritte zur Diagnose sind u.a. eine genaue Anamnese, körperliche Untersuchung sowie die Durchführung eines EKGs, Labor (u. a. Bestimmung natriuretischer Peptide sowie Nierenfunktion) und weiterer apparativer Untersuchungen, wie Echokardiographie und ggf. weiterer radiologischer Diagnostik (10).

2.2 Die Mitralklappe und ihre Erkrankungen

Die Mitralklappe trennt den linken Vorhof von der linken Kammer. Es handelt sich hierbei um eine Segelklappe, welche aus mehreren Komponenten besteht und mit Sehnenfäden an den Papillarmuskeln befestigt ist. Die einzelnen Komponenten des Mitralklappenapparates lauten wie folgt: anteriores und posteriores Segel (auch AML und PML genannt), ein Mitraring/Anulus und der subvalvuläre Klappenapparat, bestehend aus Sehnenfäden/Chordae tendineae und Papillarmuskeln (Abb. 2).

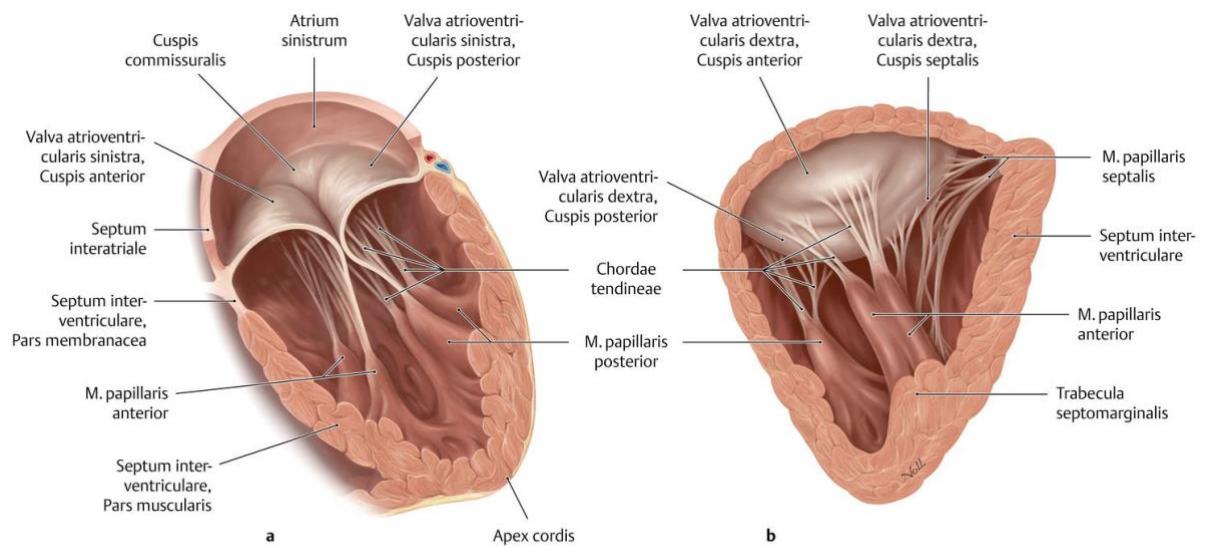


Abbildung 2: Anatomie der Mitralklappe. Septaler Anschnitt mit Blick nach lateral. Systole bei geschlossener Mitralklappe (6).

Nur durch das synchrone Zusammenspiel aller anatomischer Komponenten kann die Mitralklappe ihre Funktion regelhaft erfüllen; bei einem „mismatch“ kann u.a. hierdurch eine Insuffizienz entstehen (11). Die Krankheitsbilder der Mitralklappe umfassen die Mitralklappenstenose und Mitralklappeninsuffizienz.

Anatomie der gesunden Mitralklappe

Die Mitralklappe beinhaltet zwei Klappensegel, welche sowohl an der Basis am Anulus befestigt sind und am freien Ende ihren Halt am subvalvulären Apparat finden. Bei den Segeln handelt es sich um ein anteriores Segel (AML) und ein posteriores Segel (PML). Das PML, erstreckt sich über fast 2/3 des Anulusdurchmessers. Das verbleibende Drittel wird durch das AML komplettiert. Das PML wird meist durch 2 Vertiefungen (sog. Indentationen) in 3 unterschiedlich große Abschnitte P1-P3 unterteilt (Abb. 3). Sowohl P1 als auch P3 bilden den externen und internen Anteil des Segels und interagieren mit den ortsnahen Strukturen. Das AML hat ein halbkreisförmiges Aussehen ohne Vertiefungen. Dennoch wird es aus anatomischen Gründen analog zum PML in ebenfalls drei Abschnitte A1-A3 unterteilt (Abb. 3).

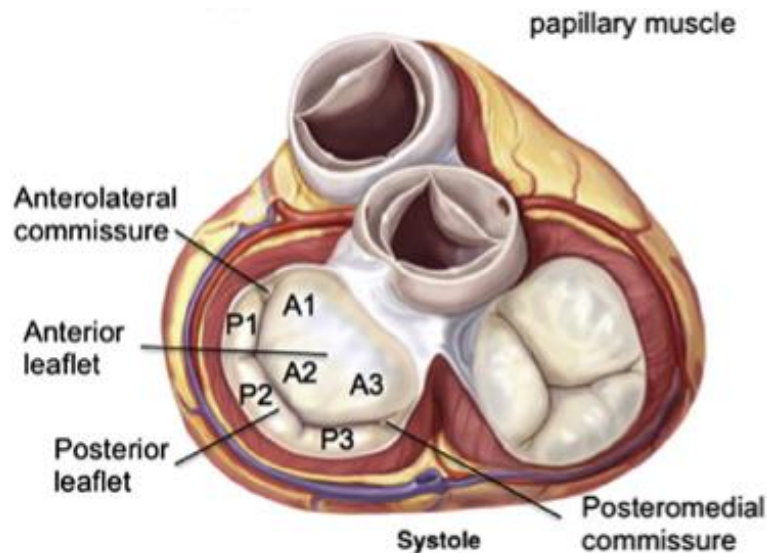


Abbildung 3: Darstellung der Ventilebene des Herzens mit Blick nach kaudal. Einblick auf die Segel (AML und PML) der Mitralklappe mit jeweiligen Abschnitten (12).

Die sog. Kommissuren bilden den lateralen Abschluss bzw. Berührungspunkt von AML und PML im Anulus. Es entsteht eine sogenannte Koaptationslinie durch die Kommissur, welche nach anatomischer Lage als anterolaterale oder posteromediale Kommissur bezeichnet wird.

Der Mitralling ist eine sattelförmige anatomische Struktur und stellt die anatomische Grenze zwischen linken Vorhof und linken Ventrikel dar. Er wird durch eben diese Strukturen sowie der Segel (AML und PML) definiert (13, 14). Die Ringstruktur reduziert die einwirkenden Kräfte und die daraus resultierende Beanspruchung der Klappensegel und des subvalvulären Klappenapparates. Durch eine pathologische Dilatation des Ringes kommt es zu einer Stressbelastung für die Klappensegel und Chordae tendineae, was den Hauptpathomechanismus für die meisten Formen der funktionellen Mitralklappeninsuffizienz darstellt (12).

Die Chordae tendineae sind faserartige, bindegewebehaltige Fäden und werden in primäre, sekundäre sowie tertiäre Chordae unterteilt. Die Sehnenfäden ziehen von den Papillarmuskeln ausgehend zu den Klappensegeln (Abb. 2). Die Besonderheit liegt darin, dass die primären Chordae zu den freien Enden der Segel ziehen und somit ein Durchschlagen während der Systole verhindern. Die sekundären Chordae inserieren zu den kammerseitigen Segeln und reduzieren die einwirkenden Scherkräfte. Zuletzt haben die tertiären Chordae lediglich zum PML Kontakt und verbinden den basalen Segelanteil sowie Anulus mit der Papillarmuskulatur. Pathologische Auswirkungen

wie eine Ruptur der Sehnenfäden, oder degenerative Veränderungen wie Kalzifizierung können eine (degenerative / primäre) MI zur Folge haben. Die Papillarmuskulatur wird in anterolaterale und posteromediale Muskulatur eingeteilt. Als zugehöriger Teil des linken Ventrikels verfügt die Papillarmuskulatur in der Gesamtheit über eine verschiedene Anzahl von Muskelköpfen, von denen aus die Sehnenfäden entspringen und zu den Klappensegeln ziehen (15, 16). Dementsprechend korreliert die Funktion der Mitralklappe mit dem Funktionszustand des linken Ventrikels (17). Eine Ruptur der Papillarmuskulatur, beispielsweise im Rahmen eines akuten Myokardinfarktes, geht mit der Ausbildung eines MI einher und kann je nach Schweregrad der Ruptur bis hin zu einem akuten Lungenödem mit Schocksymptomatik führen (18).

2.3 Die Mitralklappeninsuffizienz

Die Mitralklappeninsuffizienz kann in eine primäre oder sekundäre Form (FMR – funktionelle oder sekundäre MI, DMR – primäre oder degenerative MI) eingeteilt werden (1). Hierbei handelt es sich um eine akute oder chronische Schlussunfähigkeit der Segelklappe zwischen linken Vorhof und linken Ventrikel mit einhergehendem systolischem retrogradem Blutfluss. Mit einer altersabhängigen Prävalenz in der Gesamtbevölkerung von ca. 1-2 % ist die MI die zweithäufigste Erkrankung des Klappenapparates bei Erwachsenen in Industrienationen (19-21).

Neben Einteilung in DMR und FMR wird nach Pathophysiologie und Verlauf zwischen akuter und chronischer, sowie ischämischer und nicht-ischämischer MI unterschieden (Abb. 4). Damit die bestmögliche Therapie den Patient:innen ermöglicht werden kann, ist es wichtig sich mit der Ursache sowie dem Pathomechanismus auseinanderzusetzen. Hier lässt sich unter Betrachtung der Gesichtspunkte unter Umständen die Durchführbarkeit einer operativen oder interventionellen Versorgung prüfen (22).

Übersicht der Ätiologie der Mitralklappeninsuffizienz

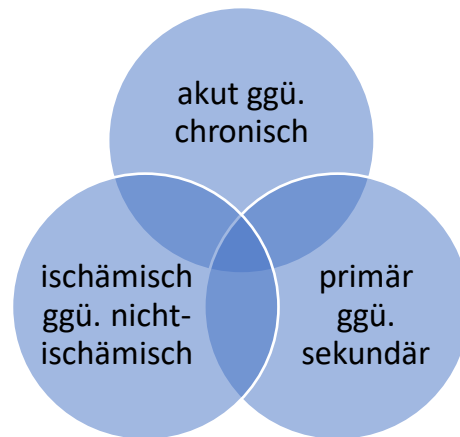


Abbildung 4: Unterteilung nach zeitlichem Verlauf, Ursache und Mechanismen. Zu beachten ist, dass die Ätiologie untereinander im Zusammenhang stehen können.

Der Mitralklappenprolaps (MKP), auch Barlows' Disease genannt, ist mit einer Prävalenz zwischen 0,6-2,4 % eine ebenfalls häufige Erkrankung der Mitralklappe (23). Ursprung findet der MKP im Rahmen (angeborener) myxomatöser Veränderungen der Mitralsegel und Dilatation des Mitralringes mit systolischer Vorwölbung und ist mit dem Auftreten einer MI assoziiert (24). John Brereton Barlow beschrieb als einer der ersten Kardiologen seiner Zeit, das Vorhandensein von auskultatorischen mittelsystolischen Klick- und endsystolischen Herzgeräuschen, welche mit elektrokardiographischen Veränderungen, vorwiegend T-Negativierungen in den Ableitungen II, III, aVF und den Brustwandableitungen V5-6 einhergehen können und mit den Chordae tendineae im Zusammenhang stehen (25). Schließlich erfolgte im Jahre 1966 der fluoroskopische Nachweis des MKP und zusätzliche Beleg der Korrelation mit den systolischen Herzgeräuschen (26). Der MKP kann asymptomatisch und benigne verlaufen, jedoch auch mit einer erhöhten Mortalität und Auftreten von kardioembolischen Ereignissen und Arrhythmien einhergehen (27, 28). Die Literatur ist, insbesondere bei den asymptomatischen Patient:innen, bezüglich des Zeitpunktes zur Durchführung einer chirurgischen Therapie uneinig (29). Zur möglichen prognostischen Vorhersage eines Auftretens von bösartigen Arrhythmien, bietet sich die Diagnostik via Kernspintomographie zur Bestimmung des fibrotischen Umbaus des linken Ventrikels an (30). Dennoch sollte bei den vorgenannten

symptomatischen Fällen eine operative Versorgung zur weiteren Prävention und Behandlung diskutiert werden (2).

Aus chirurgisch-anatomischen Gesichtspunkten (Segelmobilität) entwickelte Carpentier eine nach ihm benannte ergänzende Klassifikation der MI. Die Einteilung erfolgt in 4 mögliche Typen (Typ I Typ II und Typ IIIa-b). Die jeweiligen Typen werden nach Pathophysiologie (u. a. ischämisch/nicht-ischämisch, degenerativ / rheumatisch) und dem Muster ihrer jeweiligen Segelbewegungen - normal, exzessiv und restriktiv - charakterisiert. Bei Typ III erfolgt eine Subgraduierung in Abhängigkeit davon, ob der Segelschluss nur durch verminderte systolische Bewegung (III b) beeinträchtigt ist, oder ob eine Störung in Sys- und Diastole vorliegt (IIIa) (Tab. 1)

	Primär (degenerativ bzw. organisch)			Sekundär (funktionell)
	Typ I ^a	Typ II ^b	Typ IIIa ^c	Typ I ^a /Typ IIIb ^c
Nicht-ischämisch	Degenerativ	Degenerativ („flail leaflet“)	Rheumatisch (chronisch)	Kardiomyopathie
	Endokarditis (Perforation)	Endokarditis (rupturierte Chordae)	Iatrogen (Bestrahlung, Medikamente)	Myokarditis
	Kongenital	Traumatisch (rupturierte Chordae, Papillarmuskel)	Inflammatorisch (Lupus, eosinophile Endokarditis)	Andere Ursachen der LV-Dysfunktion
		Rheumatisch (akut)		
Ischämisch		Rupturierter Papillarmuskel		Funktionelle Ischämie
Legende/Abk.: ^a normale, ^b exzessive, ^c restriktive Segelbewegung, IIIa in Systole/Diastole, IIIb in Systole, LV: linker Ventrikel				

Tabelle 1: Einteilung der MI nach Carpentier und modifiziert nach *Nickening et al* (31)

2.3.1 Ätiologie der primären und sekundären MI

Ätiologie der primären Mitralklappeninsuffizienz

Die primäre MI fasst mehrere Genesen zusammen. So kann es durch eine Endokarditis oder humangenetische Erkrankungen, wie beispielsweise dem Ehlers-Danlos-

Syndrom oder Marfan-Syndrom, zu myxomatösen Veränderungen des Mitralklappensegels kommen. Eine Sonderstellung nimmt bereits erwähnte Mitralklappenprolaps, als sogenannte Barlow's Disease ein. Jedoch können auch akute Ereignisse, wie ein Thoraxtrauma oder ein akuter transmuraler Herzinfarkt zu einer Ruptur oder Elongation der Sehnenfäden und einer daraus resultierenden primären MI führen. Hier ist im Sinne der akuten MI mit einhergehender, erhöhter Mortalität, die zügige operative Versorgung entscheidend (32-34). Die Verkalkungen im Rahmen einer Degeneration und weiteren Komorbiditäten wie arterielle Hypertonie, chronische Niereninsuffizienz, aber auch steigendes Alter oder weibliches Geschlecht, sind häufiger mit einer leichten bis mittleren MI assoziiert (27, 35). Auch unterschiedliche rheumatologische Erkrankungen, wie z. B. das rheumatische Fieber, welches wie bereits dargestellt in sogenannten Entwicklungsländern noch eine relevante Rolle spielt, können zur Entwicklung einer primären MI führen (36, 37).

Ätiologie der sekundären Mitralklappeninsuffizienz

Der sekundären MI liegt ein Mismatch zwischen Klappenapparat und linken Ventrikel zugrunde. Sie wird auch funktionelle MI genannt, da im Gegensatz zur primären MI keine pathologische Veränderung des Klappenapparates selbst vorliegt. Hier kommt es auf dem Boden einer Erkrankung des linken Ventrikels oder des linken Atriums zu einer Verformung des Anulus mit konsekutiver Beeinträchtigung der Kompetenz des Mitralsschlusses. Durch die systolische Vorwölbung der Mitralsegel in den linken Ventrikel und/oder durch Dilatation des Anulus kommt es hierbei zu geometrischen Veränderungen der Klappenarchitektur. Auslösende Genese kann beispielsweise eine dilatative Kardiomyopathie, Myokarditis oder ischämische Dysfunktion des linken Ventrikels, meist auf Grundlage einer koronaren Herzerkrankung, sein. Desweiteren wird in der aktuellen Literatur ferner die atriale Form der funktionellen MI auf dem Boden einer primären Vergrößerung des linken Vorhofs, z. B. durch Vorhofflimmern, mit konsekutiver Dilatation des Mitralklappenanulus von der primär ventrikulären Form abgegrenzt (38).

2.3.2 Pathophysiologie

Unabhängig von der zugrunde liegenden Ätiologie kommt es durch den inadäquaten Schluss der Segelklappen während der Systole zu einem retrograden Blutfluss in das

linke Atrium und einer damit verbundenen Volumenbelastung für die linke Herzhälfte. Physiologische Kompensationsmechanismen (u. a. Frank-Starling-Mechanismus) des Herzens führen zu einem Circulus vitiosus: die Volumenbelastung führt zu einer Steigerung der Inotropie, was wiederum die Regurgitation erhöhen kann. Abhängig ist das Regurgitationsvolumen von der Druckdifferenz zwischen Ventrikel und Vorhof sowie vom anatomischen Ausmaß des Klappenschlussdefektes - der *effective regurgitation orifice area* (EROA).

Im Rahmen einer akuten MI kommt es zu einer Steigerung der Vorlast durch Belastung mit Volumen. Normalerweise erwartet man hier eine konstante Erhöhung der Ejektionsfraktion. Bei fehlenden Kompensationsmechanismen und fehlender atrioventrikulärer Adaption führt dies zu einer pulmonalen Hypertonie mit Ausbildung eines kardialen Lungenödems (34, 39). In Zusammenschau herrscht medizinischer Handlungsbedarf durch forcierte Herzinsuffizienztherapie und ggf. interventioneller und/oder operativer Versorgung. Der Zustand kann bei Vorwärtsversagen mit kardiogenen Schock und Rückwärtsversagen mit Lungenödem neben einer hämodynamischen Instabilität akut letal verlaufen (40).

Bei der sekundären MI beruht der Pathomechanismus auf morphologische Veränderungen der linken Herzhälfte. Durch relevantes Regurgitationsvolumen erhöht sich der Druck im linken Vorhof und endet in einer linksatrialen Dilatation. Die Druckerhöhung zieht eine pulmonalvenöse Hypertonie mit erhöhten pulmonalen Gefäßwiderstand mit sich (41). Nachfolgend wird die myokardiale Kontraktilität eingeschränkt, was desweiteren zu einem Abfall der Ejektionsfraktion (EF) führen kann. Durch ischämische Beeinträchtigungen der lateralen Papillarmuskeln führt dies zu einem asymmetrischen Zug der Chordae tendineae, so genanntes „tethering“ und damit zu einer eingeschränkten Mobilität der Klappensegel. Die Segel der Mitralklappe bleiben in der Regel unverändert. Durch genügend Adaptionszeit kommt es neben relevanter Dilatation des linken Herzens, ebenfalls zur Ausbildung einer Hypertrophie. Insbesondere die linksatriale Dilatation kann im weiteren Verlauf die Ausbildung von Vorhofflimmern mit sich ziehen (42). Bei langanhaltender Chronifizierung mit fortschreitender Insuffizienz, kann es auch hierbei zu kombinierten Vorwärts- und Rückwärtsversagen kommen. Die Änderungen in den pulmonalen Gefäßen haben ebenfalls Auswirkung auf die Leistung und Funktionsfähigkeit des rechten Herzens und führen somit zu einer globalen HI (43).

Folglich hat die MI-assoziierte Volumenbelastung von linken Atrium und linken Ventrikel ungünstige Auswirkungen auf den Mitralklappenapparat (31).

Diese sind nachfolgend:

- Die ursprüngliche Sattelform des Mitralklappenannulus wird durch die Dilatation des linken Ventrikels abgeflacht, wodurch die Klappensegel auseinanderweichen (12, 31).
- Die Motilität der Segel wird, im Rahmen einer regionalen Ischämie oder linksventrikulären Dilatation, durch asymmetrischen Zug der Sehnenfäden eingeschränkt und hat somit Auswirkung auf den Klappenhalteapparat.
- Intensivierung des Pathomechanismus durch asynchrones/schaukelndes Kontraktionsmuster des linken Ventrikels.

2.3.3 Symptome der MI

Bei der akuten MI fehlen sämtliche Adaptionmöglichkeiten. Folglich resultieren durch das kombinierte Vorwärts- und Rückwärtsversagen ein kardiales Lungenödem mit additiver progredienter Dyspnoe und kardiogenen Schock. Die chronische MI kann durch entsprechende Adaption für längere Zeit asymptomatisch bis leicht symptomatisch verlaufen. Klinisch führend sind unspezifische oder allgemeine Symptome der Herzinsuffizienz, wie beispielsweise leichte Erschöpfbar- oder Müdigkeit. Sobald die Kompensationsmöglichkeiten des linken Ventrikels aufgebraucht sind, kann es zu einer progredienten Symptomatik im Sinne von Belastungsdyspnoe, nächtlichen Husten, Zyanose, progredienter Leistungsminderung, Venenstauung oder zu der Ausbildung von peripheren Ödemen kommen (Tab. 2). Eine Einteilung anhand der Beschwerden sowie alltäglichen Belastung erfolgt nach gängiger Art und Weise mittels der sog. NYHA-Klassifikation statt (44) (Abb. 5). Das gleichzeitige Vorliegen einer Tachyarrhythmia absoluta (TAA) ist ebenfalls prognostisch ungünstig.

NYHA-Klassifikation

I	Herzerkrankte ohne körperliche Limitationen. Keine Einschränkung der alltäglichen Belastung.
II	Herzerkrankte mit leichter körperlicher Einschränkung, jedoch ohne Beschwerden in Ruhe.
III	Herzerkrankte mit höhergradiger körperlicher Einschränkung, jedoch keine Beschwerden in Ruhe. Leichte Belastung führt zu Beschwerden.
IV	Herzerkrankte mit Beschwerden in Ruhe und unter Belastung.

Abbildung 5: NYHA-Klassifikation zur Einteilung der Herzinsuffizienz in verschiedene Stadien (44).
Beschwerden: Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Dyspnoe, Angina pectoris
 NYHA – New York Heart Association

Symptome und Zeichen der Herzinsuffizienz

Typische Symptome	Eher spezifische Zeichen
<ul style="list-style-type: none"> • Kurzatmigkeit • Orthopnoe • paroxysmale nächtliche Dyspnoe • reduzierte körperliche Belastbarkeit • Fatigue • Müdigkeit • Knöchelschwellung 	<ul style="list-style-type: none"> • Erhöhter Jugularvenendruck • Hepatojugulärer Reflux • 3. Herzton (Galopprrhythmus)
Weniger typische Symptome	Eher unspezifische Zeichen
<ul style="list-style-type: none"> • nächtliches Husten • Völlegefühl • Depression • Palpitationen • Synkopale Ereignisse • Appetitlosigkeit 	<ul style="list-style-type: none"> • Gewichtszunahme (> 2kg/Woche) • Gewichtsverlust (bei fortgeschrittener Krankheit) • Kachexie • Periphere Ödeme • Tachykardie • Aszites • Kalte Extremitäten • Oligurie • Pulsunregelmäßigkeit • Hepatomegalie

Tabelle 2: Symptome und Zeichen der Herzinsuffizienz, auszugsweise aus der Leitlinie (2021) „akute und chronische Herzinsuffizienz“ der European Society of Cardiology (ESC) (45).

2.3.4 Diagnostik der MI

Das diagnostische Vorgehen setzt sich sowohl nach amerikanischen als auch europäischen Leitlinien aus klinischer Untersuchung sowie bildgebener Diagnostik zusammen (7, 46). Die Echokardiographie nimmt im Rahmen der Diagnosestellung eine herausragende Stellung ein. So wird bei Vorliegen oder vermuteter MI ein TTE als Methode der ersten Wahl zur Diagnosestellung empfohlen (7). Ergänzend soll gemäß amerikanischer Leitlinie die Anwendung weiterer bildgebener Verfahren wie bspw. die transösophageale Echokardiographie (TEE) und ggf. radiologischer Diagnostik wie der Kernspintomographie zur möglichen Identifizierung der Ätiologie in Betracht gezogen werden (46). Wegweisend für das Vorliegen einer MI sollte auch die klinische Untersuchung sowie das ausführliche Anamnesegespräch sein. Hierbei kann ein nach links verlagerter Herzspitzenstoß, ein bandförmiges Holosystolikum direkt nach dem ersten Herzton mit Punctum maximum über dem Apex und lateraler Fortleitung in die linke Axilla und ggf. ein kurzes Intervalldiastolikum und ein dritter Herzton (Galopprrhythmus) vorliegen (45). Die weitere Basisdiagnostik sollte die Durchführung eines 12-Kanal EKGs sowie Labordiagnostik beinhalten.

Elektrokardiographisch gibt es eher unspezifische Zeichen, welche auf eine MI hinweisen könnten. Dennoch kann sich eine doppelgipflige P-Welle, ein sogenanntes P-mitrale, als Zeichen einer linksatrialen Belastung zeigen. Im weiteren Verlauf kann sich bei progredienter Chronifizierung mit simultaner pulmonaler Hypertonie ein P-pulmonale elektrokardiographisch demaskieren (erhöhte Amplitude: $> 0,020$ mV), wobei dieses auch im Rahmen akuter Rechtsherzbelastungen auftreten kann (47) (Abb. 6).

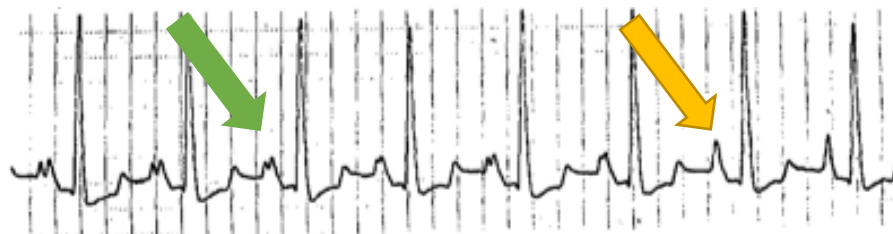


Abbildung 6: Sinusrhythmus mit P-mitrale (48) und Übergang in P-Pulmonale (gelb) (49).

Die Echokardiographie bildet wie eingangs erwähnt die Methode der ersten Wahl zur Diagnosestellung und Quantifizierung der MI. Gemäß europäischer Leitlinien kann hier eine Graduierung anhand qualitativer, quantitativer, semiquantitativer sowie struktureller Merkmale erfolgen (7) (Abb. 7). Unter Anwendung der jeweiligen echokardiographischen Verfahren lässt sich somit mittels Farbdoppler in der transthorakalen, ggf. ergänzend transösophagealen Echokardiographie das Ausmaß des Regurgitationsvolumens bestimmen und zusammenfassend eine Aussage zur Schwere der vorliegenden MI, u. a. durch Messung der Vena contracta (VC), des Flussprofils in den Pulmonalarterien und Bestimmung des Regurgitationsvolumens, z. B. durch die sog. "Proximal isovelocity surface area" Methode (PISA), treffen.

Durch die dreidimensionale Darstellung der Mitralklappe mittels TEE kann eine weitere Graduierung des Schweregrades sowie differenziertere Klärung des Pathomechanismus der MI vor Planung einer definitiven Therapie erfolgen (50). Zur weiteren Evaluierung eines operativen oder interventionellen Vorgehens sollte eine invasive Diagnostik mittels Herzkatheter zwecks Abklärung einer möglicherweise begleitenden koronaren Herzerkrankung, ferner. ggf. ein Rechtsherzkatheter zur invasiven Evaluation einer möglichen pulmonalen Hypertonie erfolgen.

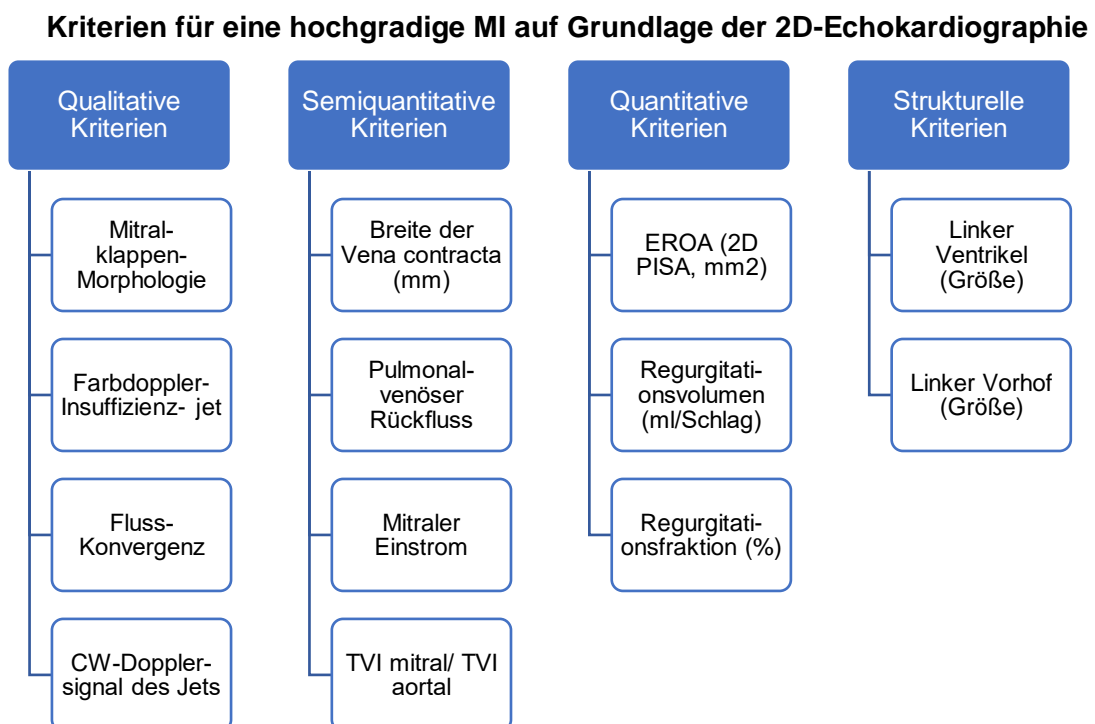


Abbildung 7: Kriterien für eine hochgradige MI mittels TTE nach aktuellen Leitlinien (7). *Abk.: cw - continuous wave, TVI - time-velocity integral (Zeit-Geschwindigkeits-Integral)*

Klassifikation/Graduierung der MI via Echokardiographie (TTE/TEE)

Vor allem bei der FMR empfiehlt sich eine Kontrolle des Schweregrades nach einer medikamentösen Rekompensationstherapie vor Evaluation einer operativen oder interventionellen Therapie. Nachfolgend sind die wesentlichsten Punkte aus dem Positionspapier der DGK zur Interventionellen Therapie von AV-Klappenerkrankungen dargestellt, welche auf der Grundlage der Empfehlungen der ASE/AHA/ACC und ESC beruhen (7, 46) (Abb. 11).

Morphologische Gesichtspunkte zur Schweregradbestimmung der AV-Klappen:

- Vorhofgröße
- Ringweite
- Beweglichkeit der Segel
- Länge der Segel
- Länge der Chordae/Papillarmuskeldistanz
- Grad der Kalzifizierung

Funktionelle Gesichtspunkte zur Schweregradbestimmung der AV-Klappen:

- Bestimmung der VC
- Bestimmung der EROA nach PISA Methode
- Bestimmung der Jet-Richtung zentral/exzentrisch
- Bestimmung des Regurgitationsvolumens und -fraktion
- Bestimmung der visuellen linken Ventrikel- und Vorhofgröße
- Bestimmung des Mitralklappeneinstroms und des Pulmonalvenenflusses

Vena contracta (semiquantitativ)

Die Vena contracta-Methode ist eine der einfachsten und schnelltesten Methoden zur orientierenden Quantifizierung des Schweregrades einer MI. Als Vena contracta bezeichnet man den, im Farbdoppler, am schmalsten gemessenen Durchmesser, unmittelbar distal der Mitralklappe. Über den gemessenen Durchmesser des Regurgitationsjets lassen sich Rückschlüsse bzw. Abschätzungen auf den

Schweregrad der MI schließen, welches ein gängiges Messverfahren darstellt (51). Hierfür ist eine zentrale oder exzentrische Jetformation in der farbkodierten Dopplerechokardiographie notwendig, ohne diese der Durchmesser nicht adäquat bestimmt werden kann (15). Der Vorteil bei der Bestimmung der VC liegt darin, dass die Messung einfach durchzuführen und hämodynamisch unabhängig ist (52). In einzelnen Ebenen ist eine Über- oder Unterschätzung möglich, weshalb die Vena contracta in mehreren Ebenen gemessen und ggf. gemittelt werden sollte; die ursprünglichen Grenzwerte ergaben sich aus der Messung in der parasternal langen Achse (53). Gemessene Durchmesser von < 3 mm sprechen für eine leichtgradige MI und > 8 mm für eine schwergradige MI. Zur genauen Quantifizierung bzw. Bestätigung einer schwergradigen MI sollten noch weitere (semi-)quantitative Methoden, siehe unten, angewandt werden (15).

Praktisches Vorgehen in der Echokardiographie

Neben der Vielzahl der echokardiographischen Parameter und Messmethoden, empfiehlt sich in der Praxis zunächst eine echokardiographische Basisuntersuchung. Hierfür eignen sich 4 Basisparameter (Abb. 8):

- Jet-Größe
- Jet-Richtung
- Vorhofgröße
- Proximale Jet-Breite (VC)

Diese Art einer möglichen Basisuntersuchung kann zur initialen Beurteilung mit Abschätzung der Richtung des Schweregrades (leicht- oder schwergradig) dienen und tatsächlich bei erhärtetem Verdacht, weitere ableitbare Messmethoden zur Diagnosesicherung nach sich ziehen (54, 55). Hier sei erneut auf die aktuell gültigen Leitlinien der amerikanischen und europäischen Fachgesellschaften zur Evaluation der MI hingewiesen (Abb. 8).

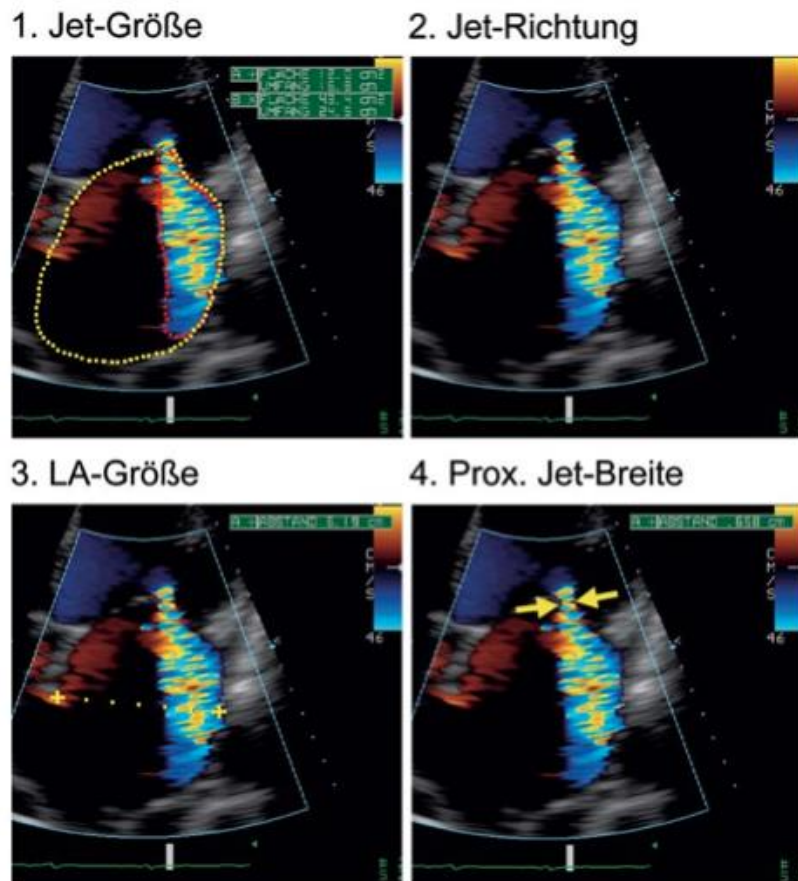


Abbildung 8: Echokardiographische Basisuntersuchung zur Abschätzung des Schweregrades (54).

Proximale Flusskonvergenzmethode (quantitativ)

Die PISA-Methode dient zur erweiterten echokardiographischen Quantifizierung der MI und hat im Laufe der Jahre einen höheren Stellenwert in der Diagnostik erreicht (15). Zur Durchführung empfiehlt sich der apikale 4- und 2-Kammerblick; bei der Farbdopplerechokardiographie muss zuvor die sog. „Aliasing“-Geschwindigkeit entsprechend angepasst werden, um die proximale Flusskonvergenz-Zone adäquat bestimmen zu können (35, 56) (Abb. 9).

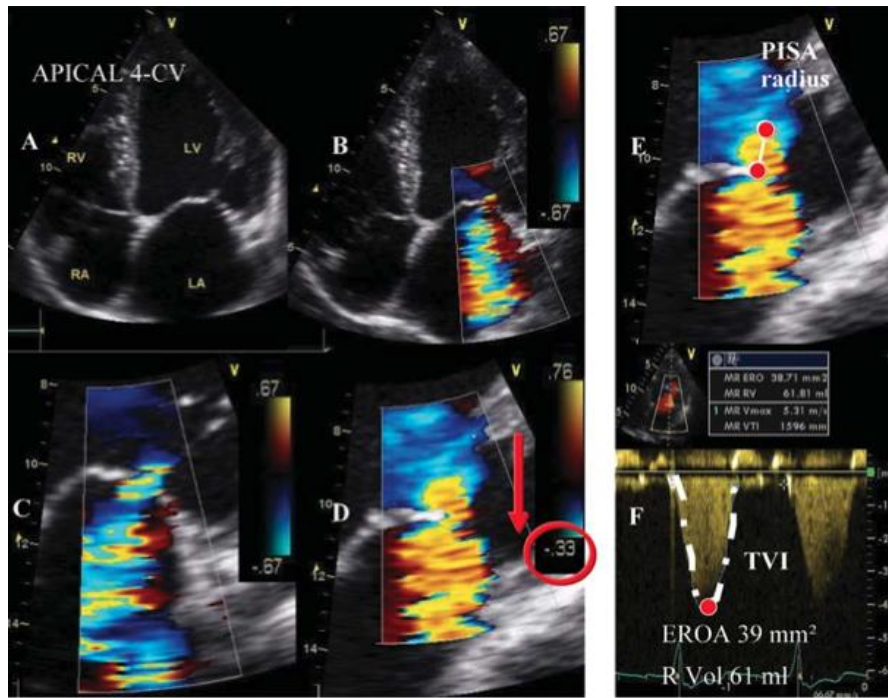


Abbildung 9: Quantitative Beurteilung zur Bestimmung des Schweregrades der MI via PISA-Methode (15).

Via PISA-Methode kann desweiteren die EROA durch Errechnung abgeschätzt werden. Die EROA stellt einen weiteren Baustein zur echokardiographischen Schweregradeinteilung der MI dar. Aus der EROA sowie Messung des Dopplersignals des Regurgitationsjets der MI (Geschwindigkeits-Zeit-Integral / VTI) kann das Regurgitationsvolumen (RV) in Milliliter sowie die Regurgitationsfraktion (RF) in Prozent mit den nachfolgenden Gleichungen abgeschätzt werden:

$$\text{Reg.-Vol.} = \text{EROA} \times \text{VTI}$$

$$\text{Reg.}\% = \text{Reg.-Vol.} / \text{LV-Schlagvolumen} \times 100$$

Abbildung 10: Berechnung von Regurgitationsvolumen und Regurgitationsfraktion

Gemäß aktueller Fachliteratur und Empfehlungen der Fachgesellschaften sollte eine Quantifizierung des Schweregrades der MI auch in Zusammenschau der ermittelten Komponenten (EROA, RV (ml) und RV (%)) erfolgen (35, 36) (Abb. 11).

ESC/DGK-Graduierung	I.° Leichtgradig	II.° Mittelgradig	III.° Schwergradig
ASE/AHA/ACC-Graduierung	1+	2+	3+
B-Mode			
Mitralklappe	Keine relevanten morphologischen Pathologien	Mäßige Segelverdickungen, Tenting (SMI mit „tenting area“ >1,0 cm ²), Anulusverkalzung	Deutliche Veränderungen <i>Primär:</i> großer Prolaps, Flail <i>Sekundär:</i> große „tenting area“
LA	Normal	Dilatiert	Dilatiert
LV	Normal	Normal/vergrößert (SMI)	Normal/vergrößert
Doppler			
Insuffizienzsignal, V _{max} (m/s)	V _{max} >6,0	Holosystolisch, mäßig stark, V _{max} >6,0	Holosystolisch, stark, niedrigere V _{max}
Mitralklappeneinstrom	A-Welle dominant	E-Welle dominant V _{max} >1,2 m/s	E-Welle dominant V _{max} >1,2 m/s
Pulmonalvenenfluss	S > D	D > S	S-Suppression oder S-Umkehr
Farbdoppler			
Jetfläche (Nur ASE/AHA/ACC)	Klein	Mäßig diffus	Groß/exzentrisch (>50 % der LA-Fläche)
Konvergenzzone	Klein	Mittel	Groß
V. contracta (mm)	<3 (oder 4)	<7	≥7 (biplan >8)
EROA (2D PISA) (cm ²) Primäre MI (PMI)	<0,2 cm ²	0,2–0,39	≥0,4
EROA (2D PISA) (cm ²) Sekundäre MI (SMI)	<0,2 cm ²	–	≥0,4 (ASE/AHA/ACC) ≥0,3 (COAPT) ≥0,2 (ESC)
RVol (ml)	<20	≥20–44	≥45
(ASE/AHA/ACC)	<30	30–44	45–59
Regurgitationsfraktion (%)	<30	30–39	40–49
			≥50

Cave: Exzentrischer Jetverlauf sowie eingeschränkte Schallfenster v. a. im TTE können Schweregrad systematisch unterschätzen

Abbildung 11: Echokardiographische Klassifikation der MI aus dem Positionspapier der DGK unter Berücksichtigung der aktuellen Leitlinien der AHA/ESC (50).

Weitere Messmethoden zur erweiterten Abschätzung des MI-Schweregrades

Als weitere Messmethoden kommen laut europäischer Leitlinie volumetrische Messmethoden, wie unter Anwendung des Pulsed-wave (PW) Doppler in Betracht. Hier sei zu erwähnen, dass es sich um ein zeitintensives Messverfahren, welches eher eine Alternative bei mangelnden Gegebenheiten zur Anwendung der PISA-Methode darstellt und mit Nachteilen verbunden ist (15). So lässt sich zum einen die anterograde Geschwindigkeit des Mitraleinstroms (Mitralklappeneinstromprofil) unter Betrachtung der transmitralen Flussgeschwindigkeit während der diastolischen Füllung messen. Zusätzlich wird die Flussgeschwindigkeit während der Vorhofkontraktion gemessen und ins Verhältnis gesetzt (Abb. 11). Mittels PW-Doppler lässt sich außerdem das Pulmonalvenenflussprofil bestimmen, welches bei zunehmendem Schweregrad der MI den pulmonalvenöse Einstrom in den LA behindert (Abb. 11). Darüber hinaus kann im Rahmen der MI eine systolische Umkehr der Flussrichtung in mindestens 2 Pulmonalvenen nachgewiesen werden (15, 51).

Abschließend gehen die europäischen Leitlinien auf die Beurteilung der Schwere der MI via Continuous-wave (CW) Doppler ein. Hier wird nicht auf Flussgeschwindigkeiten geachtet, sondern auf die Signalintensität des Rückflusssignals, also die Jet-Dichte. Eine hohe Signalintensität deutet auf einen erhöhten LA-Druck beziehungsweise auf eine ausgeprägte rückfließende Druckwelle in den linken Vorhof hin und spiegelt eine Schwere MI wider (57).

2.3.5 Therapie der MI

Neben den chirurgischen und interventionellen Verfahren – welche nachfolgend vorgestellt werden – stellt vor allem die medikamentös-konservative Therapie einen Grundpfeiler in der Behandlung der MI dar. Vor allem bei der sekundären MI kommen erst nach Ausschöpfung aller konservativen Therapieoptionen erweiterte chirurgische oder interventionelle Verfahren in Betracht. Aktuell empfiehlt die ESC eine konsekutive Ausschöpfung einer optimierten und erweiterten Herzinsuffizienzmedikation nach Verträglichkeit als vordringliche und erste Maßnahme bei chronischer MI (Abb. 12). Im Rahmen einer akuten MI soll durch die Applikation von Nitraten und Diuretika zur Vorlastsenkung eine Reduktion relevanter Füllungsdrücke stattfinden. Ferner sollte man bei hämodynamischer Instabilität der Patient:innen über intensivmedizinische Bereitschaft im Hintergrund verfügen und ggf. anwenden (7). Abschließend können bei Erfolglosigkeit auch linksventrikuläre Unterstützungssysteme *left ventricular assist device* (LVAD) als Bridging-Maßnahme bis zur definitiven Therapie (z. B. OP) in Betracht gezogen werden.

Bei der sekundären MI wird eine optimale medizinische Therapie unter Anwendung der leitliniengerechten medikamentösen Therapie (GDMT) nach aktueller Guideline der ESC zur Behandlung der Herzinsuffizienz empfohlen. Hier wird u.a. eine medikamentöse Kombinationstherapie empfohlen (45, 58) und eine kardiale Resynchronisationstherapie (CRT) sollte rechtzeitig diskutiert werden, sofern die entsprechenden Voraussetzungen patientenseitig vorliegen (45). In mehreren Studien konnte nachgewiesen werden, dass die CRT bei entsprechender Voraussetzung mit einer Reduktion der Morbidität und Mortalität (59) einhergeht und die Lebensqualität der Patient:innen steigern kann (60, 61). Darüber hinaus sollte die medikamentöse Therapie eine Behandlung mittels Betablocker, ACE-Hemmer, ARNI, Natrium-Glukose-Co-Transporter-2-Hemmer und Ivabradin umfassen, sofern dies angezeigt ist

(45). Bei Persistenz der hochgradigen Mitralklappeninsuffizienz erfolgt die Evaluation einer operativen oder interventionellen Behandlung der MI im interdisziplinären Heart Team (Abb. 12).

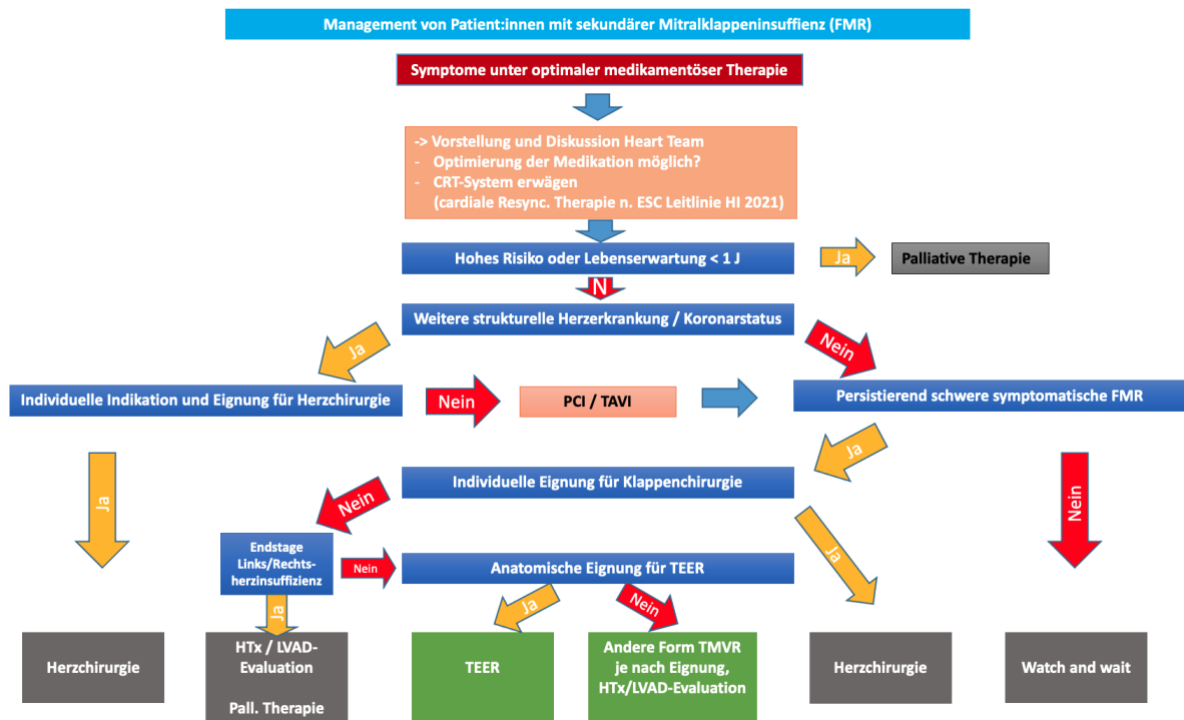


Abbildung 12: modifizierter Algorithmus für Diagnostik und Therapie der sekundären MI nach der Leitlinie 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease (7).

2.4 Chirurgische Behandlung der MI

Im Rahmen der MI wird laut aktueller Leitlinie der ESC eine operative Versorgung der Mitralklappe bei primärer MI unter den nachfolgenden Gesichtspunkten empfohlen (7):

1. Akute primäre MI
2. Schwere symptomatische primäre MI
 - Heart Team Entscheidung
 - Akzeptables operatives Risiko

Erhöhtes operatives Risiko bei Vorliegen folgender Parameter:

- Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) kleiner/gleich 60%
- LA Volumen größer/gleich 60 ml/m²
- systolischer Pulmonalarteriendruck (sPAP) größer 50 mmHg
- Vorhofflimmern

Hier zeigen sich bei Abwesenheit der Risikofaktoren und einer zeitnahen chirurgischen Versorgung Vorteile in Bezug auf das Langzeitüberleben (62). Im Gegensatz dazu stellt „watchful waiting“ eine sichere Alternative für asymptomatische Patient:innen mit schwerer primärer MI dar (7).

Sollte der Entschluss einer operativen Versorgung der Mitralklappe bei primärer MI getroffen werden, so stellt an operativen Verfahren vor dem Mitralklappenersatz, die Mitralklappenrekonstruktion bei besserer Überlebensrate das chirurgische Verfahren der ersten Wahl dar (63). Ferner ist die TMVR via TEER eine geeignete Alternative bei Patient:innen mit schwerer primärer MI mit hohem chirurgischen Risiko sowie entsprechender anatomischer Eignung (64, 65).

Bei der sekundären MI sollte nach ausgeschöpfter medikamentöser Therapie und persistierender hochgradiger MI eine operative oder interventionelle Behandlung diskutiert werden. Zur Festlegung eines interventionellen oder operativen Verfahrens sollte immer eine individuelle Entscheidung durch ein interdisziplinäres Heart Team getroffen werden, das üblicherweise aus Vertreter:innen der interventionellen Kardiologie, der Herzchirurgie, der Anästhesiologie und ggf. weiterer an der Behandlung beteiligter Fachrichtungen besteht. Kardiale Komorbiditäten spielen in der Entscheidungsfindung eine wichtige Rolle, denn weiterer herzchirurgischer Behandlungsbedarf wie beispielsweise ein aortocoronarer Venenbypass OP (ACVB-OP) können auf die Wahl des Behandlungsverfahrens der MI (operativ oder interventionell) natürlich entscheidenden Einfluss haben (7) (Abb. 12). Bei erhöhten operativen Risiko sollte eine interventionelle Therapie der MI evaluiert werden; bei entsprechender anatomischer Eignung wird nach aktuellen Leitlinien-Empfehlungen das Verfahren der TEER bevorzugt.

Mitralklappenrekonstruktion

Bei der Mitralklappenrekonstruktion stellt die Grundlage typischerweise eine Anuloplastie dar. Zum einen wird die Nahtanuloplastie sowie die Ringanuloplastie angewendet. Hierfür mit Hilfe eines prothetisch eingenähten Rings eine Raffung des Mitralanulus und somit ein Remodelling der Pathophysiologie erzielt (22) (Abb. 13). Zur heutigen Zeit haben sich minimal invasive Verfahren unter Durchführung einer anterolateralen Minithorakotomie als Standard im Rahmen einer isolierten Mitralklappenoperation etabliert (66).

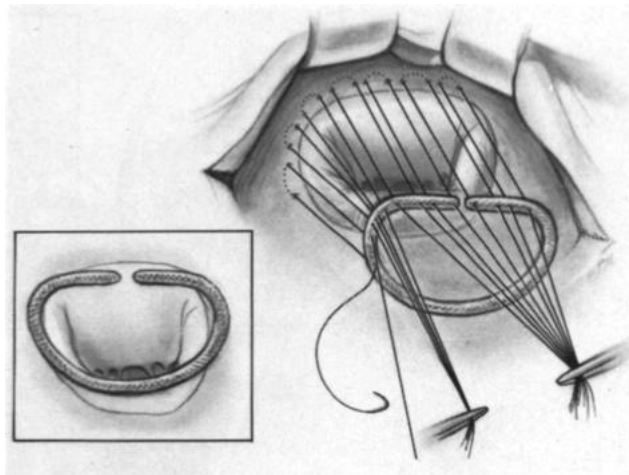


Abbildung 13: Ringanuloplastie nach Carpentier. (22)

In Abhängigkeit der Pathophysiologie sind auch andere Rekonstruktionsverfahren, teils in Kombination mit Ringanuloplastie etabliert – beispielsweise mit Resektion eines erkrankten Segelteils (Abb. 14).

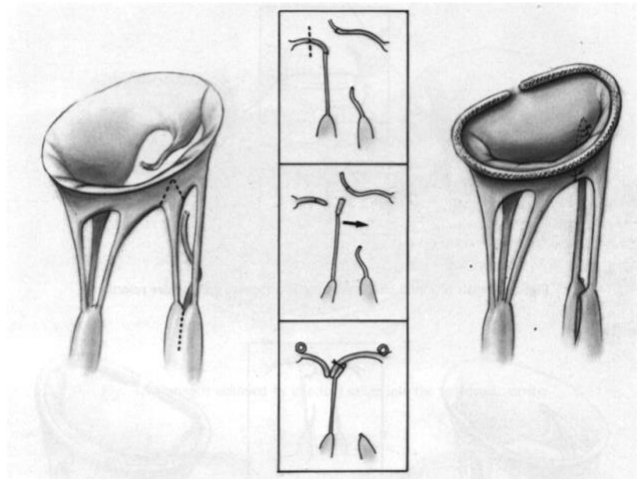


Abbildung 14: Ringannuloplastie mit kombinierter AML-Reparatur bei Sehnenfadenruptur nach Carpentier (22).

Erstmals im Jahr 1991 stellte Alfieri ein recht einfaches operatives Rekonstruktionsverfahren zur Behandlung der MI vor: die sogenannte Edge-to-Edge Therapie. Hierbei werden mittels Naht die gegenüberliegenden Segel medial mit Polypropylenfäden vernäht. Dadurch entsteht aus der ursprünglichen großen Klappenöffnung jeweils medial und lateral der Naht eine kleinere Klappenöffnung (Abb. 15). Auf diese einfache Art und Weise lässt sich die hochgradige MI reduzieren (3). Dieses Verfahren stellte die Grundlage für die spätere Entwicklung der gängigsten interventionellen Therapieformen der MI dar (TEER) (67). Der sog. „Alfieri-Stitch“ zeigte auch ohne zusätzliche Annuloplastie in Studien teils über 12 Jahre postoperativ anhaltende und zufriedenstellende Ergebnisse (68).



Abbildung 15: Mit Polypropylenfäden aneinander genähte Segel und dadurch entstehenden doppelten Klappenöffnung zur Reduzierung der MI (67).

2.5 Transkatheter Edge-to-Edge Reparatur (TEER)

Die Transkatheter Edge-to-Edge Reparatur ahmt in gewisser Weise das chirurgische Verfahren zur Herstellung zweier Klappenöffnungsflächen / „Alfieri-Stitch“ nach (Abb. 16). Aktuell sind zwei in Europa zwei TEER-Verfahren kommerziell verfügbar: der MitraClip® (Abbott Vascular, St. Clara, CA, USA), mit dem bei mittlerweile > 150.000 Implantationen weltweit die mit Abstand meisten Erfahrungen vorliegen, sowie das Edwards Pascal® System (Edwards Lifesciences, Irvine, CA, USA). Beide rein transvenöse-transseptale Verfahren werden unter Durchleuchtung und gleichzeitiger Steuerung mittels TEE im Herzkatheterlabor unter Teil- oder Vollnarkose durchgeführt. Nach der Punktion der Vena femoralis und dem Vorbringen des Führungskatheters durch die Vena cava inferior folgt die transseptale Punktion. Anschließend wird das sogenannte Delivery System via Führungs-/Guidekatheter in den linken Vorhof vorgebracht. Unter echokardiographischer Kontrolle wird das Device zentriert und meist primär über den nachgewiesenen Jet der MI platziert. In geschlossenem Zustand wird das Device in den linken Ventrikel, unterhalb der Mitralsegel vorgebracht, anschließend geöffnet und unterhalb AML und PML so platziert, dass beide Segel auf den „Armen“ des Devices zum Liegen kommen. Durch Schluss des Devices soll dies im Anschluss zu einer idealen Koaptation der Mitralsegel führen. Die Reduktion der MI wird zeitgleich unter TEE-Kontrolle reevaluiert. Bei insuffizientem Ergebnis ist eine erneute Öffnung des Device und Repositionierung möglich, solange das Device nicht freigesetzt ist. Wenn das Ergebnis zufriedenstellen ist, wird das Device vom Katheter freigesetzt. In gleicher Sitzung können je nach Ergebnis der MI, transvalvulären Gradienten und anatomischen Erfordernissen ggf. mehrere Devices zum Einsatz kommen. Am Ende der Prozedur wird das Delivery-System über das Septum in das rechte Atrium zurückgezogen und zuletzt transvenös entfernt (Abb. 17).

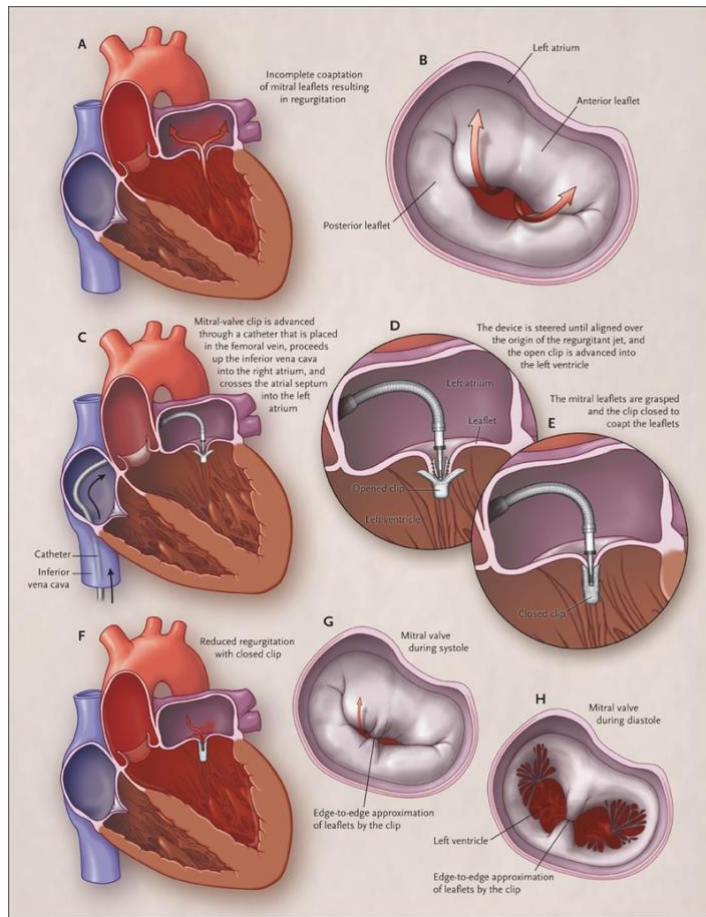


Abbildung 16: Schematische Darstellung der MitraClip® Implantation (65).

2.5.1 Das MitraClip® System

Das MitraClip® System wird von der Firma Abbott (Abbott, Santa Clara, CA, USA) vertrieben. Das System wird über ein tri-axiales Kathetersystem bedient und beinhaltet neben einen Führungskatheter und dem Clip Delivery System einen implantierbaren Clip. Der Führungskatheter hat eine Größe von 24 French und ist mit einem Dilatator ausgestattet. Über ein proximales Bedienrad lässt sich der Führungskatheter nach distal beugen. Am Delivery System ist der MitraClip® am distalen Ende befestigt. Hier werden ebenfalls zwei Bedienräder benutzt. Diese lassen eine Steuerung in medial-lateral und anteroposterior zu. Die initialen EVEREST I und EVEREST II Studien führten zur Erteilung der CE-Zertifizierung in Europa (65, 69) (Abb. 17).

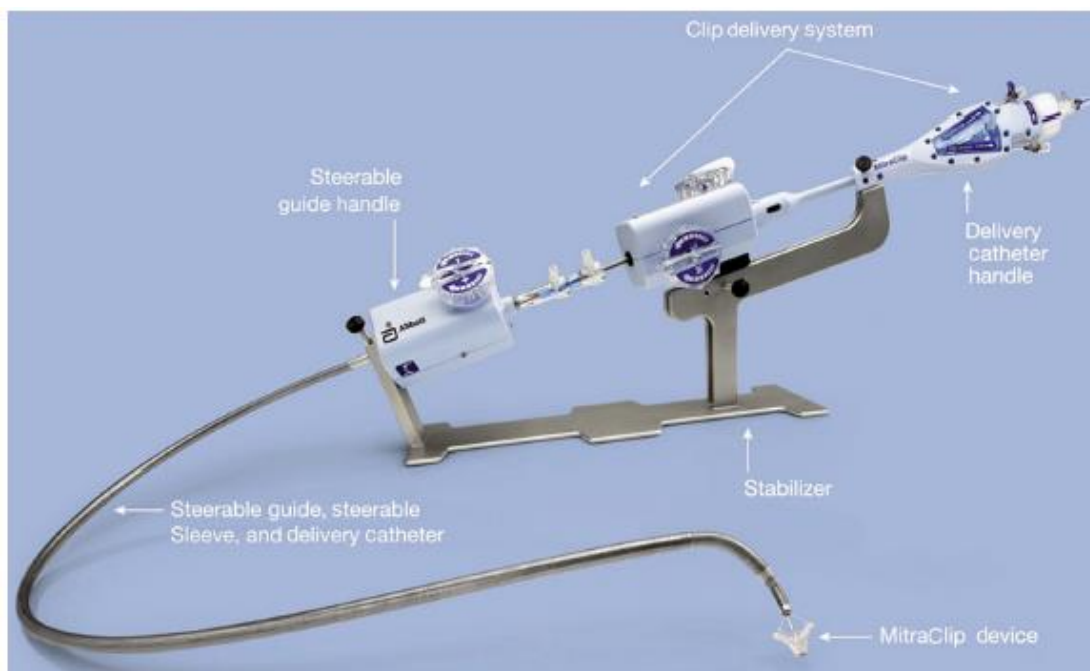


Abbildung 17: Vollständiges MitraClip® System inkl. Delivery System und Clip (70).

Der MitraClip® der 1. Generation ist ein ca. 15 mm langes implantierbares Kobalt-Chrom Device. Die Clips sind mit einem polyesterartigen Stoff überzogen und soll somit Endothelwachstum anregen. Er besteht aus zwei Armen, welche sich über einen Mechanismus am Delivery System steuern lassen (Abb. 18). In der Innenseite des Clips befinden sich die Greifer („grippers“), welche vor Schluss des Devices die Segel fixieren und sich in neueren Generationen des Devices auch getrennt voneinander, schließen lassen. Desweiteren sind aktuelle Generationen des Devices in

unterschiedlichen „Armlängen“ und –„breiten“ verfügbar (G4: NT analog der bisherigen Standardgröße, XT mit längeren „Armen“, NTW und XTW mit breiterem Device).

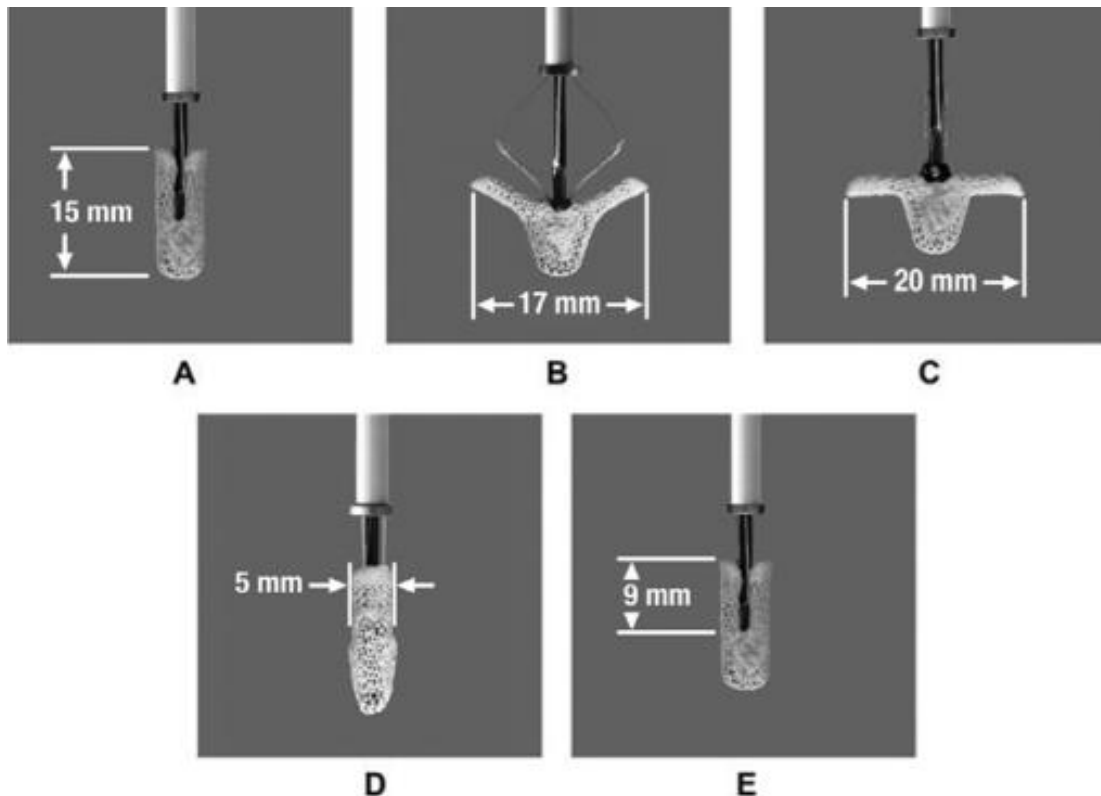


Abbildung 18: Abmessungen der 1. Generation des MitraClip® der Fa. Abbott Inc. (71).

2.5.2 Das Edwards Pascal® System

Ein weiteres mittlerweile kommerziell verfügbares TEER-Device stellt das Pascal® System der Firma Edwards Lifesciences (Edwards Lifesciences, Irvine, CA, USA) dar. Seit 2019 ist dieses auf den Markt und wurde aufgrund von Zulassungsstudien in den Jahren 2016 und 2017 in Studien bezüglich der Durchführbarkeit und Sicherheit in Europa CE-zertifiziert (72). Bei beiden verfügbaren TEER-Devices (Pascal® sowie den Systemen von Abbott) sind mittlerweile Iterationen zur Behandlung der Trikuspidalklappeninsuffizienz ebenfalls verfügbar. Aufgrund der noch eingeschränkten Datenlage werden Langzeiterfahrungen mit dem Pascal® sowie direkte Vergleichsstudien zum Abbott-Device aktuell noch erwartet. Aktuelle Studien weisen auf einen vergleichbaren Effekt hinsichtlich Reduktion der MI durch das Device hin (73, 74). Das Grundprinzip des Designs sowie Durchführung der Intervention sind analog des Devices von Abbott. Bei dem Device von Edwards ist ebenfalls eine

Reposition möglich. Zum gegenwertigen Zeitpunkt nur zwei Devicegrößen (Pascal und Pascal ACE) verfügbar und zugelassen ist (Abb. 19).

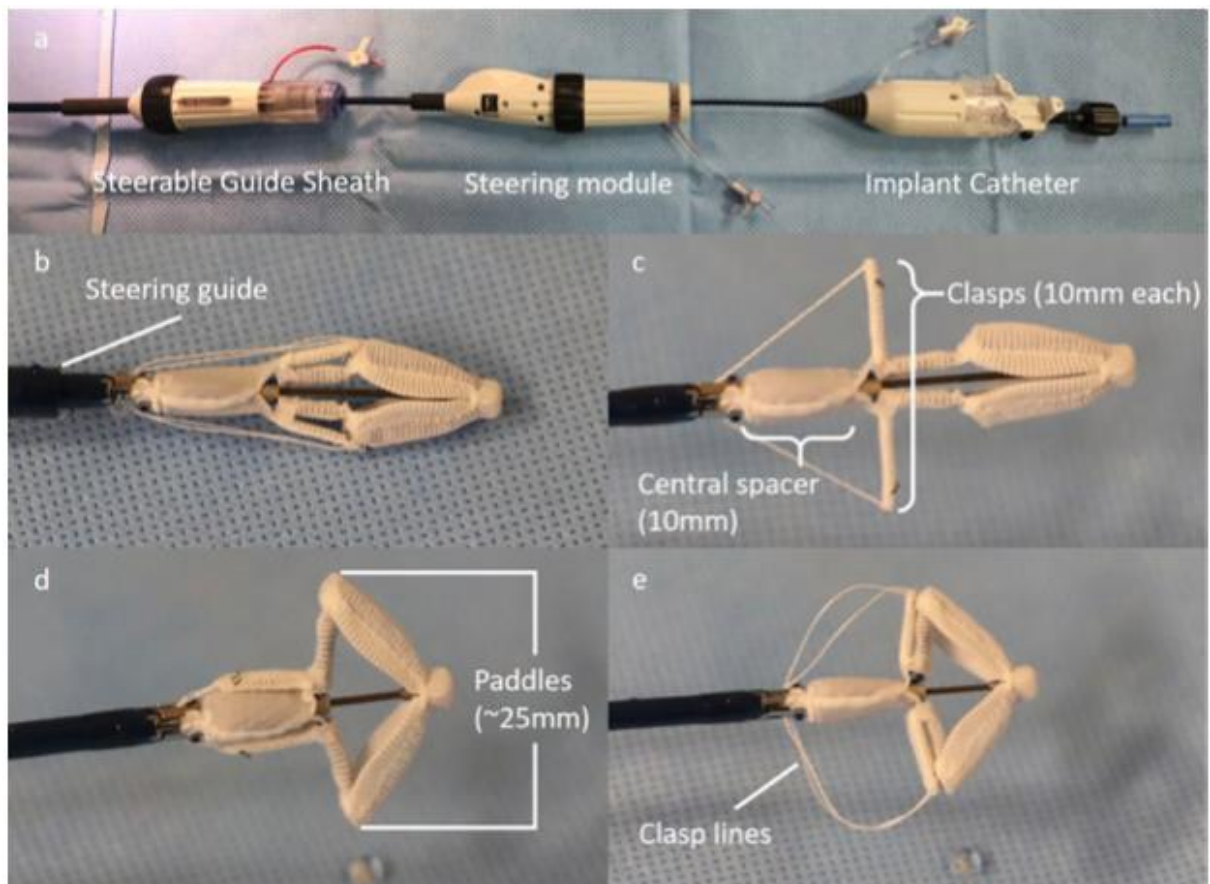


Abbildung 19: Pascal® System der Firma Edwards Lifesciences (75).

2.6 Bisherige Studiendaten zur Transkatheter Edge-to-Edge Reparatur

In den letzten Jahren konnten mittlerweile Ergebnisse von mehreren retrospektiven Registern und zwei prospektiven Studien zur TEER-Therapie mit MitraClip® Studien veröffentlicht werden. Ein multizentrisches deutsches Register stellt das Transcatheter Mitral Valve Interventions Register (TRAMI) dar. Dieses fungiert als zentrales deutsches Mitralklappenregister, ist industrieunabhängig und wurde federführend durch eine Initiative der Stiftung Institut für Herzinfarktforschung (IHF) in Ludwigshafen gegründet und wird ergänzend durch die Deutsche Herzstiftung e.V. gefördert (76). Das Register beherbergt Daten aus 21 teilnehmenden Zentren in Deutschland (77). Hier konnte gezeigt werden, dass die MitraClip® Prozedur eine sichere und effektive Therapiemöglichkeit bei Patient:innen mit schwerer MI darstellt (77, 78). Weitere europäische Register sind das European Sentinel Registry und ACCESS-EU, die

analoge Schlussfolgerungen erlaubten. Die dort eingeschlossenen Patient:innen weisen ein deutlich höheres Risikoprofil auf und lassen möglicherweise realistischere Daten in Bezug auf die vordefinierten Studienendpunkte zu (76, 79-81).

COAPT und Mitra-FR waren die ersten beiden größeren randomisiert-kontrollierten prospektiven Studien zum Effekt einer Therapie der MI mittels TEER (MitraClip®-Device) gegenüber einer rein-medikamentösen Therapie bei funktioneller MI. Beide Studien wurden zeitgleich 2018 im New England Journal of Medicine publiziert. Die US-amerikanische COAPT Studie konnte einen symptomatischen und auch prognostischen Nutzen hinsichtlich eines signifikant besseren Überlebens hinsichtlich des TEER-Verfahren gegenüber optimaler medikamentöser Therapie der sekundären MI nachweisen. Demgegenüber konnte die französische Mitra-FR Studie bei ausgeschöpfter medikamentös-konservativer Therapie keinen Vorteil mittels zusätzlicher Edge-to-Edge Reparatur nachweisen. Diese beiden Studien sorgten – neben den bereits genannten Registerstudien – für Kontroversen hinsichtlich des prognostischen Nutzens bezüglich einer TEER-Behandlung bei Patient:innen mit FMR (82). Diese Diskordanz wird u.a. durch die Betrachtung der jeweiligen Einschlusskriterien nachvollziehbar (83); hierauf wird – ebenso wie der Einordnung der Daten der bereits genannten großen Mitralklappenregister - in der Diskussion der vorliegenden Arbeit noch genauer eingegangen.

3 Material und Methoden

3.1 Datenerhebung und ethische Gesichtspunkte

Die Datenerhebung für die zur Grunde liegende Dissertationsschrift erfolgte ausschließlich anhand retrospektiver Analysen der Krankenunterlagen der im Zentrum für Kardiologie der Universitätsmedizin Mainz behandelten Patient:innen. Der Großteil der benötigten Daten konnte hierbei dem internen elektronischen Krankenhausinformationssystem (KIS); kommerzielle Softwarelösung der Firma SAP (SAP, Walldorf, Deutschland) entnommen werden. Darüber hinaus erfolgte zur Vervollständigung der Analysen eine Datenbank-Abfrage des Überlebensstatus bei den Meldebehörden des Landes Rheinland-Pfalz (KommWis Gesellschaft für Kommunikation und Wissenstransfer mbH, 55118 Mainz). Im Zusammenschluss wurde im Vorfeld für die Durchführung der retrospektiven Analysen ein positives Votum der Ethikkommission der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz für die Methodik der aufgeführten Auswertungen eingeholt (Nr. 2019-14692 retrospektiv). Aufgrund des Studiendesigns einer anonymisierten retrospektiven Auswertung der im Rahmen rein medizinisch begründeter Behandlung erhobenen Daten der eingeschlossenen Patient:innen war gemäß des Ethikvotums und Gesetzeslage die Einholung einer individuellen Einverständniserklärung nicht erforderlich. Bei den Darstellungen der Ergebnisse – unabhängig vom verwendeten grammatikalischen Genus – sind jeweils alle Geschlechter gleichermaßen gemeint, sofern nicht gesondert darauf hingewiesen wurde.

3.2 Patientenkollektiv

Bis Mai 2019 wurden mehr als 1000 Patient:innen des Zentrums für Kardiologie, der Kardiologie I der Universitätsmedizin Mainz, mittels TMVR/TEER behandelt; unser Zentrum stellt somit eines der weltweit größten Zentren in der Erfahrung bei TEER-Prozeduren dar. Für die vorliegende Arbeit wurden alle bis zum Stichtag der Mortalitätsabfrage der Studie, dem 8. März 2018, behandelte (insgesamt 725) behandelte Patient:innen erfasst.

3.2.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien

Alle eingeschlossenen Patient:innen waren Erwachsene (>18 Jahre), die vor Behandlung an einer mindestens mittel- bis hochgradigen MI litten.

Folgende Einschlusskriterien im Detail:

- Intervention zwischen Juni 2010 und Stichtag 8. März 2018
- Intervention mittels MitraClip® Classic oder MitraClip® NT (Die Datenerhebung erfolgte vor der Einführung der neuesten Generation des MitraClip® NTR/XTR)
- Patientenalter größer/gleich 18 Jahre
- Mittel- bis hochgradige oder hochgradige MI (Graduierung gemäß Empfehlungen der Fachgesellschaften, siehe entsprechendes Kapitel der Einleitung) trotz optimaler medizinischer Behandlung, einschließlich kardialer Resynchronisationstherapie
- Diskussion des Falles in einem interdisziplinären Heart Team (siehe unten) und entsprechende Entscheidung zugunsten eines interventionellen Verfahrens

Ausschlusskriterien

Folgende Kriterien, welche primär oder im Verlauf zum Ausschluss der Patient:innen führten (siehe Abb. 20 im Ergebnisteil):

- primäre (d. h. in gleicher Sitzung des Indexeingriffs) durchgeführte Kombinationstherapie aus TEER mit anderem TMVR-Verfahren, z. B. Anuloplastie (z. B. Edwards Cardioband®) oder Rekonstruktion der Sehnenfäden (z. B. NeoChord®)
- Primäre Erfolglosigkeit der Index-Prozedur, d. h. die TEER-Prozedur wurde begonnen, es erfolgte aber keine Implantation des Devices
 - o Bspw. aufgrund periinterventionell ungenügender anatomischer Gegebenheiten, welche eine Implantation des Devices erlaubt hätten (z. B. konsekutive Stenosierung der Mitralklappe beim probatorischen Schließen des Devices)

- Bspw. aufgrund präinterventionelle Komplikationen bspw. im Rahmen der Anästhesie, die zum Abbruch des Implantationsversuchs führten

Ein- und Ausschluss der inkludierten Patient:innen, siehe auch Abb. 20 im Ergebnisteil.

3.3 Rekrutierung und Screening

Der Einschluss der Patient:innen in die vorliegende Studie erfolgte unabhängig von der Dringlichkeit der Behandlung; sowohl elektive Zuweisungen (durch niedergelassene Kolleg:innen oder andere Kliniken) als auch notfällige Vorstellungen an unserem Zentrum wurden für den Einschluss in diese Analyse berücksichtigt. Alle Patient:innen durchliefen ein stationäres „Screening“ mit Voruntersuchungen (meist ca. 3-tägig) hinsichtlich Eignung und Indikationsstellung für das TEER-Verfahren, das folgende Schritte umfasste:

3.3.1 Kardiologische Aufnahme

Im Rahmen des stationären Aufenthaltes erfolgte eine ausführliche Anamnese mit Erfragung einer möglichen Dyspnoe und ableitbarer NYHA-Klassifizierung sowie körperlicher Untersuchung. Im Hinblick auf weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren beinhaltete die Anamneserhebung die Befragung auf das Vorliegen einer arteriellen Hypertonie, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, Adipositas, Nikotinabusus und Familienanamnese. Ergänzend wurde nach weiteren Vorerkrankungen sowie der aktuellen Dauermedikation gefragt und gegebenenfalls zuweisende Kolleg:innen zwecks evtl. vorliegender Vorbefunden kontaktiert. Im Falle einer eingeschränkter Möglichkeit der Erhebung einer Eigenanamnese (z. B. im Falle neurologischer Komorbiditäten) wurde diese ggf. mittels Fremdanamnese vervollständigt.

Neben der körperlichen Untersuchung erfolgte bereits bei Aufnahme zur weiteren Evaluation der körperlichen Belastbarkeit idealerweise ein 6 Minuten Gehstest. Nachfolgend wurden weitere apparative Untersuchungen, welche nachfolgend weiter ausgeführt werden, durchgeführt.

3.3.2 Apparative Untersuchungen

Es erfolgte eine routinemäßige Labor- und 12-Kanal EKG Diagnostik. Diese umfasste u. a. Globalteste der Gerinnung, Bestimmung der Serumelektrolyte und Nierenretentionsparameter, Bestimmung von hochsensitivem kardialen Troponin I sowie des brain natriuretic peptides (BNP). Ferner erfolgte in jedem Falle eine transthorakale Echokardiographie zur Bestimmung der links- und rechtsventrikulären Funktion sowie Graduierung der Klappenvitien. Desweiteren wurden je nach Klinik weitere apparative Untersuchungen (z. B. Röntgen-Thorax zur Frage Pleuraergüsse, Stauung, Infiltrate), ggf. CT-Diagnostik oder weiterführende Untersuchungen veranlasst.

In aller Regel erfolgte bei den meisten Patient:innen eine in Ergänzung zum TTE eine TEE-Untersuchung zur erweiterten Evaluation der anatomischen Indikation sowie Eignung für das TEER-Verfahren.

3.4 Anatomische Eignung für das MitraClip® verfahren

In der Literatur wurden verschiedene anatomische Kriterien beschrieben, welche bei der Evaluation hinsichtlich Eignung für eine MitraClip® Prozedur berücksichtigt werden sollten (67).

- Koaptationslänge sollte mindestens 2 mm betragen
- Koaptationstiefe sollte kleiner 11 mm sein
- Bei Vorliegen eines „flail leaflet“ darf der Abstand maximal 10 mm und die Weite des „gaps“ maximal 15 mm betragen

Darüber hinaus ist der Grad der Kalzifizierung der Segel sowie eine Beurteilung hinsichtlich Fehlen von ggf. Endokarditis-assoziierten Läsionen von entscheidender Relevanz für die Beurteilung der Eignung für das TEER Verfahren. Aufgrund der erheblich höheren erreichbaren Bildauflösung ist gerade für grenzwertige Befunde die TEE der TTE in der Aussagekraft weit überlegen.

3.4.1 Invasive Untersuchungen

Zum Ausschluss einer stenosierenden koronaren Herzerkrankung und zur Bestimmung der LVEF sowie linksventrikulären Füllungsdrücken wurde nach entsprechender Indikationsstellung, Aufklärung und Vorbereitung aller Patient:innen eine koronarangiographische Linksherzkatheterdiagnostik durchgeführt. Im Falle eines transthorakalen echokardiographischen Hinweis auf einen relevant erhöhten sPAP wurde ggf. additiv, bei separater Aufklärung der Patient:innen, eine Rechtsherzkatheteruntersuchung zur weiteren Differenzierung einer pulmonalen Hypertonie (u. a. Differenzierung in prä- gegenüber postkapilläre pulmonale Hypertonie) durchgeführt.

3.4.2 Heart Team

Das Heart Team (= Heart Valve Team) stellt ein multidisziplinäres Team dar und hat mit Beginn bei der transkatheter Aortenklappen-Implantation (TAVI)-Ära und konsekutiven Verbreitung interventioneller Therapieoptionen bei strukturellen Herzerkrankungen stark an Bedeutung und Verbreitung gewonnen (84). Das Team – bestehend aus Fachärzt:innen der Kardiologie, Herzchirurgie und Anästhesiologie sowie ggf. weiteren hinzugezogenen Fachabteilungen – soll eine kritische Risiko-Nutzen Abwägung möglicher Therapieoptionen (operativ, interventionell oder medikamentös-konservativ) vornehmen und stellt daher einen Grundpfeiler jeder Therapie-Entscheidung u. a. für eine TEER-Therapie bei MI dar (85). Grundlagen einer Heart-Team Entscheidung bestehen u. a. in

- Klinik der Patient:innen und Pathophysiologie des Klappenvitiums
- Anatomischer Eignung für das jeweilige Verfahren
- Individueller Risiko-Nutzen-Abwägung für ein operatives und/oder interventionelles Verfahren unter Berücksichtigung der Guidelines, unter anderem auf dem Boden von
 - Alter
 - Risikoscores (u. a. EuroScore I und II, logistischer EuroScore (logES), STS-Score, s. u.)
 - „frailty“ (Gebrechlichkeit) und
 - Komorbiditäten mit Einfluss auf die Wahl der Prozedur (z. B. relevante koronare Herzerkrankung) oder auf Risikoprofil und

Zugangsweg (z. B. Nierenfunktion, COPD, Diabetes, pAVK, Immobilität, etc.) (86)

3.4.3 Scoring Systeme

EuroScore

Verschiedene Scoringssysteme wurden zur perioperativen Risikoabschätzung für kardiochirurgische Maßnahmen entwickelt. Für die Entwicklung des sog. EuroScores wurden circa 20.000 Patient:innen aus 128 Kliniken in 8 europäischen Ländern in eine Studie mit den primären Endpunkten, Überleben oder Tod, eingeschlossen und durch Regressionsanalysen ein Scoring-System für perioperative Mortalität nach Baseline-Risikofaktoren entworfen. Beim EuroScore gibt es ein additives sowie ein logistisches Modell (87). Schwachpunkt des additiven Modells ist hierbei die Unterschätzung des operativen Risikos durch die Kumulation der verschiedenen Komorbiditäten, weshalb heute überwiegend die logistischen EuroScores Verwendung finden, welche mit Hilfe eines Kalkulators berechnet werden (88). 2011 wurde der nochmalig modifizierte EuroScore II vorgestellt. EuroScore I und II stellen oft eine wesentliche Mit-Grundlage für die Risikoabschätzung des Heart Teams dar (89).

STS-Score

Im Vergleich zum EuroScore umfasst der STS-Score deutlich mehr präoperative Variablen und ist daher deutlich komplexer in der Berechnung. Der EuroScore beachtet beispielsweise 18 verschiedene Basischarakteristika, während der STS-Score von bis zu 40 klinischen Parametern beeinflusst wird (Tab. 3) (90). Eine weitere Besonderheit stellen beim STS-Score die primären Endpunkte da. Ähnlich wie beim EuroScore berechnet der STS-Score nicht nur die postoperative Mortalität, sondern es ist auch möglich, mit den erhobenen präoperativen Risikofaktoren, eine Abschätzung zur Entwicklung eines postoperativen Nierenversagens, einer verlängerten Beatmungsdauer oder dem Risiko einer notwendigen Reoperation zu treffen (91).

Zusammenfassend sind beide Scores zur Abschätzung der perioperativen Mortalität geeignet, wobei der EuroScore in Studien teilweise sogar eine gewisse Überlegenheit zeigte (90, 92) (Tab. 3). Für die statistischen Analysen der vorliegenden Studie fand

aufgrund der Datenverfügbarkeit bei allen Patient:innen der logistische EuroScore I Berücksichtigung.

Erfasste präoperative Risikofaktoren	EuroScore	STS-Score
Alter	x	x
Geschlecht	x	x
Herkunft		x
Gewicht/KÖF		x
IABP/Ionotropika	x	x
LV-Funktion	x	x
Nieren- und Lungenerkrankung	x	x
pAVK	x	x
Diabetes mellitus		x
Neurologische Dysfunktion	x	x
Akute Endokarditis	x	
Instabile AP/kürzlicher Myokardinfarkt	x	x
Z.n. herzchirurgischem Eingriff	x	x
Kombinationseingriff	x	x
Aortenbeteiligung	x	x
Gefäß- und Notfallchirurgie	x	x
<i>KÖF: Körperoberfläche IABP: intraaortale Ballonpumpe pAVK: peripher arterielle Verschlusskrankheit</i>		

Tabelle 3: Vergleich präoperativer Risikofaktoren zur Berechnung mit den jeweiligen Scoringsystemen

3.5 Klinische Endpunkte nach dem Mitral Valve Academic Research Consortium (MVARC)

Das *Mitral Valve Academic Research Consortium* (MVARC) veröffentlichte im Jahr 2015 Konsensusempfehlungen für Endpunkte von Studien, welche die Ergebnisse von Mitralklappenerkrankungen untersuchen (93). Der Ursprung der MVARC Kriterien findet sich in der im Jahr 2006 gegründeten *Academic Research Consortium* (ARC). Die Gründung resultierte aus dem Bedarf heraus, in medizinischen Studien zuverlässig, einfach sowie nachvollziehbar eine klinisch relevante Einschätzung über die Sicherheit und Effektivität eines medizinischen Devices geben zu können. Das ARC entstand aus der interdisziplinären Zusammenarbeit zwischen vier akademischen Forschungseinrichtungen: dem Harvard Clinical Research Institute (HCRI), Cardialysis, der Cardiovascular Research Foundation (CRF) und dem Duke Clinical Research Institute (DCRI), welche darüber hinaus von der US-amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) beraten werden. Die ARC-Empfehlungen konzentrieren sich in den Bereichen der klinischen Endpunkte für perkutane Herzklappenstudien (valve ARC, oder VARC), für die Charakterisierung von Blutungskomplikationen in kardiovaskulären Studien (bleeding ARC, oder BARC), für periphere Interventionen (peripheral ARC, oder PARC) und für Vorhofflimmern (AF-ARC) (94).

Als klinische Endpunkte für Studien wurden durch das MVARC die nachfolgenden Punkte u.a. in Subgruppen definiert. Die Mortalität in Subgruppen, die Hospitalisierung, neurologische Ereignisse im Sinne von Stroke oder TIA mit Subgruppen, Myokardinfarkt, Eintritts- und Gefäßkomplikationen, Blutungskomplikationen durch modifizierte VARC/BARC Richtlinien, das akute Nierenversagen, Arrhythmien, erfolgreich durchgeführte Prozeduren sowie in Bezug auf das Device entstehende Komplikationen wurden hier definiert und beschrieben (93) (Tab. 4).

Klinische Endpunkte für Studien		
Mortalität		
kardiovaskulär	nicht-kardiovaskulär periprozedural	nicht-periprozeduraler Device-Zusammenhang
Hospitalisierung		
Herzinsuffizienz	anderes kardiovaskuläres Ereignis	kein kardiovaskuläres Ereignis
Neurologisches Ereignis		
Stroke ischämisch ggü. hämorrhagisch ggü. unbekannt	Transitorische ischämische Attacke (95)	
Myokardinfarkt		
periprozedural	nicht-periprozedural	
Zugangs- und vaskuläre Komplikationen		
arteriell	venös	kardial
Blutungskomplikationen		
modifizierte VARC Skala	modifizierte BARC Skala	
Akutes Nierenversagen		
Analog zu VARC-2		
Arrhythmien		
VHF und andere atriale Arrhythmien	VT und andere ventrikuläre Arrhythmien	
Device und Erfolg der Prozedur		
Spezifischer technischer Devicefehler und Komplikationen		

Tabelle 4: klinische Endpunkte mit Subgruppen für Studien mit Mitralklappentherapie (93).

Ferner definiert und stratifiziert das MVARC die Endpunkte bzgl. Erfolg der Prozedur wie folgt:

- Technischer Erfolg: Patient:in verlässt lebend den Hybrid-OP/Herzkatheterlabor
 - o Device konnte wie vorgesehen platziert werden
 - o Device delivery system konnte ohne Komplikationen entfernt werden
- Device-Erfolg: nach 30 Tagen sowie fest definierten Follow-up Intervallen
 - o Spiegelt die Effektivität des Devices hinsichtlich der Reduzierung des Schweregrades der MI
- Prozedurerfolg: Resultat aus Sicherheit und Effektivität nach 30 Tagen
 - o Device-Erfolg und Abwesenheit von signifikanten Komplikationen / adverse effects im Zusammenhang mit der Prozedur

- Adverse effects, u. a.: Tod, Stroke, lebensbedrohliche Blutung, Myokardinfarkt
- Patientenerfolg: gemessen an den oben genannten Punkten nach einem Jahr
 - Bestehender Device-Erfolg, keine rezidivierende Hospitalisierung durch MI oder HI, nachhaltige Symptomverbesserung sowie der Lebensqualität

Die meisten Endpunkte der vorliegenden Studie bzw. adverse effects wie akute Nierenschädigung, Myokardinfarkt, Lungenembolie, die Notwendigkeit einer weiteren chirurgischen Behandlung in Form einer nachfolgenden Mitralklappenoperation, ein Schlaganfall sowie hämodynamisch relevanter Perikarderguss für die Dauer des klinischen Aufenthaltes wurden gemäß MVARC-Kriterien definiert. Bezüglich des Langzeitüberlebens waren nur Informationen bezüglich des Überlebensstatus und nicht der Todesursache („all-cause-mortality“) für die statistische Analyse verfügbar (siehe auch Abb. 21).

3.6 Follow-ups

Alle Patient:innen wurden routinemäßig nach dem Eingriff aus rein klinischen Gesichtspunkten zu Follow-up Untersuchungen eingeladen, die in aller Regel nach 1 Monat und 12 Monaten, ggf. nach klinischen Beweggründen darüber hinaus auch später, vereinbart wurden. Hierbei erfolgte eine jeweils erneute Anamnese über das aktuelle Beschwerdebild (u. a. NYHA-Klasse), ein erneuter 6-Minuten Gehstest, sowie Blutentnahme mit Labor-Analysen (4) und eine transthorakale Echokardiographie. Die hier erhobenen Daten wurden in die Analysen der vorliegenden Studie einbezogen.

3.7 Statistik

Grundlage der rein retrospektiv erhobenen Analyse waren überwiegend die im Kliniksystem verfügbaren Daten zur Krankengeschichte, Durchführung der Prozedur sowie Follow-ups in unserem Krankenhaus. Hinsichtlich des Endpunktes des Langzeit-Überlebens wurde ferner eine Abfrage bei den Standesämtern des Landes Rheinland-Pfalz durchgeführt (KommWis Gesellschaft für Kommunikation und Wissenstransfer mbH, 55118 Mainz).

Die computergestützte Analyse wurde abschließend mit der Software *SPSS®* (Version 23.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA) durchgeführt.

Für die relevanten Vergleiche hinsichtlich der Ausgangsmerkmale von Überlebenden und Nicht-Überlebenden wurde deskriptive Statistik mit Median und Interquartilsbereich (IQR) bei fehlender Normalverteilung der Variable (sonst Mittelwert und Standardabweichung im Falle der Normalverteilung) oder absoluten Zahlen und entsprechenden Prozentsätzen angegeben. Kontinuierliche Variablen wurden mit dem Wilcoxon-Whitney-U-Test und kategoriale Variablen mit dem exakten Test von Fisher oder dem χ^2 -Test verglichen. Es wurden lineare Regressionen berechnet, um den Trend hinsichtlich einer Zunahme der jährlichen Anzahl von Patient:innen zu untersuchen, die sich zwischen 2010 und 2017 einer perkutanen Mitralklappen-Edge-to-Edge-Reparatur mit dem MitraClip®-Verfahren unterzogen.

Patient:innen, die nach dem 08. März des Jahres 2018 behandelt wurden, wurden aufgrund des Endes der Rekrutierungsphase am 08. März 2018 nicht in diese Trendanalyse einbezogen. Die Ergebnisse wurden als Beta (β) und 95% Konfidenzintervalle (CI) dargestellt.

Desweiteren wurden univariate logistische Regressionsmodelle berechnet, um den Einfluss der Patientencharakteristika sowie der Untersuchungsergebnisse auf die Krankenhaus-Mortalität zu untersuchen. Die Ergebnisse wurden als Odds Ratio (OR) und 95% CI dargestellt. Alle diese Analysen wurden sowohl univariat als auch multivariat adjustiert durchgeführt. Multivariate logistische Regressionsanalysen wurden um den Einfluss des Alters adjustiert. Darüber hinaus wurden Cox-Regressionen berechnet, um den Einfluss der Patientencharakteristika sowie der Untersuchungsergebnisse auf die 1-Jahres-Mortalität zu untersuchen. Diese Ergebnisse wurden als Hazard Ratio (HR) mit 95% CI sowohl univariat als auch multivariat, adjustiert hinsichtlich Alter und Geschlecht, dargestellt. Nur p-Werte von $< 0,05$ (zweiseitig) wurden als statistisch signifikant gewertet.

4 Ergebnisse

4.1 Basischarakteristika und Studieneinschluss

Mehr als 1000 interventionelle Prozeduren wurden an der Mitralklappe bis Mai 2019 in unserem Zentrum durchgeführt. Dabei haben 120 Patient:innen eine andere Form der TMVR ohne TEER-Verfahren erhalten. 210 Patient:innen wurden nach dem Stichtag, dem 8. März 2018 behandelt, sodass diese ebenfalls nicht in die retrospektive Analyse mit eingeflossen sind. Insgesamt wurden 725 Patient:innen zwischen dem 09. Juni 2010 und dem 08. März 2018 einer perkutanen Edge-to-Edge-Therapie mittels MitraClip®-Implantation behandelt. 90 Patient:innen die eine TMVR durch gleichzeitige Kombination der Edge-to-Edge-Therapie und einer anderen Form interventioneller Behandlungsoptionen, beispielsweise einer interventionelle Anuloplastie oder Rekonstruktion der Chordae erhielten, wurden ebenfalls von der Studie ausgeschlossen. Darüber hinaus wurden 8 Patient:innen auf Grund eines erfolglosen Indexverfahrens nicht eingeschlossen. Somit wurden 627 Patient:innen in die Studie mittels TEER-Verfahren via MitraClip® eingeschlossen (Abb. 20). Die primäre Erfolglosigkeit bzw. Ausschluss war in durch fehlende anatomische Eignung (resultierende Mitralstenose, daher keine Implantation) in 6 Fällen, desweiteren in 2 Fällen durch hämodynamische Instabilität bzw. einer Perikardtamponade vor Einführen des Devices, in einem Fall mit unmittelbarer Reanimationspflicht und Todesfolge bedingt (Abb. 20).

Die untenstehende Tabelle (Tab. 5) zeigt die Basischarakteristika der eingeschlossenen Patient:innen zum Studienbeginn. Im Median waren die Patient:innen zum Studienbeginn 78,6 Jahre alt (davon 88,2% älter als 70 Jahre). Der Anteil der Frauen war mit nahezu 47% ausgeglichen. Die vorherrschende Ätiologie war eine FMR in 57,4% der Fälle (DMR in 30,6% und gemischter Ätiologie 12% der Fälle). Der logistische EuroScore I lag im Median bei 29,7% (IQR 18,4/37,8). Die echokardiographisch bestimmte LVEF war im Median leichtgradig reduziert 41,6% (IQR 30,0/55,0). Die MI wurde vor dem Eingriff in 570 Fällen (91,4 %) als schwer und in 54 Fällen als mittel- bis schwergradig (8,6%) eingestuft. Die jährlichen Zahlen der TMVR mit einem Edge-to-Edge-Ansatz (MitraClip®) stiegen kontinuierlich von 20 Implantationen im Jahr 2010 auf 129 im Jahr 2017 (β 0,06 [95%CI 0,05-0,07], $p <$

0,001). Im Median wurden bei jedem Index-Eingriff 1,5 (IQR 1,0/2,0) MitraClips® implantiert.

Baseline mit Studieneinschluss			
Alter (Jahre) (IQR) bei Implantation	78,6 (74,2/84,2)		
Geschlecht	53% männlich	47% weiblich	
Ätiologie	57,4% FMR	30,6% DMR	12% gemischt
log EuroScore I in % (IQR)	29,7 (18,4/37,8)		
LV-Ejektionsfraktion (IQR)	41,6% (30,0/55,0)		
Schweregrad der MI vor Intervention	91,4% schwergradig	8,6% mittel- bis schwergradig	
Implantierte Clips je Indexprozedur (IQR)	1,5 (1,0/2,0)		

Tabelle 5: Basischarakteristika zum Beginn der Studie Abk.: *IQR = Interquartilsbereich; LV-Ejektionsfraktion = linksventrikuläre Ejektionsfraktion*

Studienpopulation

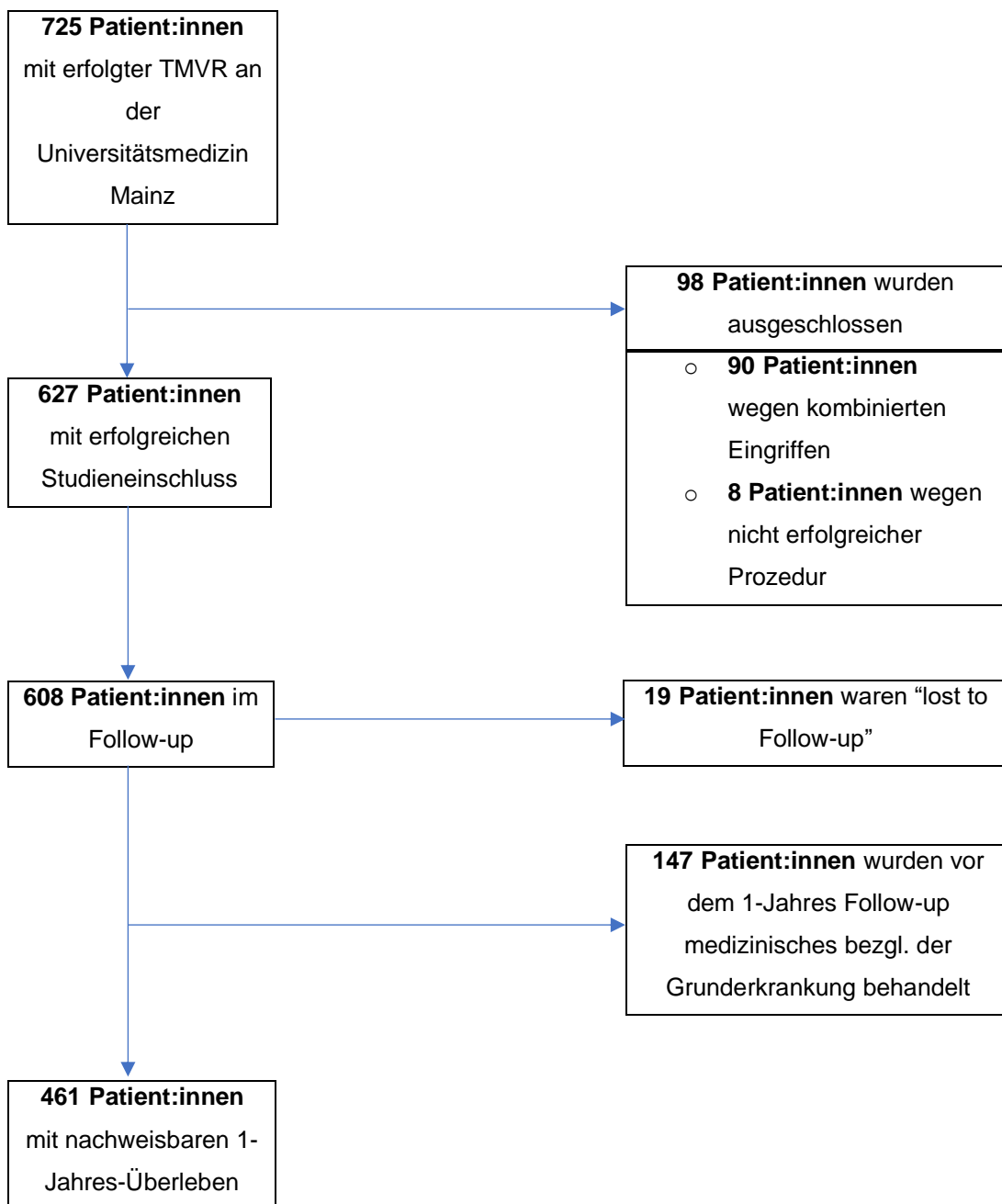


Abbildung 20: Flussdiagramm der Studienpopulation zum Stichtag 08. März 2018

4.2 Überleben bei Entlassung und Follow-up

Zum Stichtag am 8. März 2018 war der Überlebensstatus von 608 Patient:innen (97,0% der Kohorte) erfolgreich zu ermitteln. Fast drei viertel der Patient:innen, in Summe 461 (73,5%) Patient:innen, hatten zu diesem Zeitpunkt bereits das 1-Jahres-Follow-up absolviert. 97,6% der Patient:innen konnten lebend entlassen werden. Nach einem Jahr lebten noch 75,7% der Patient:innen, nach 3 Jahren 54,5%, nach 5 Jahren 37,6% und nach 7 Jahren Follow-up 21,7%.

Beachtenswert ist, dass der Anteil der behandelten Patient:innen, die älter als 70 Jahre waren, von 70,5% in den Jahren 2010/2011 auf 95,9% in den Jahren 2017/2018 ($p < 0,001$) anstieg – Medianes Alter 75,2 Jahre (IQR 67,7/80,1) in 2010/2011 und 80,6 Jahre (IQR 76,6/85,3) in 2017/2018. Dennoch sank die Krankenhaus-Mortalität deutlich von 9,1% in den Jahren 2010/2011 auf 0,6% in den Jahren 2017/2018 ($p = 0,001$) (Abb. 21). Abbildung 21 zeigt das Langzeit-Überleben unserer Studienpatient:innen, die mit einer MitraClip®-Implantation behandelt wurden stratifiziert nach Altersgruppen bei Indexprozedur, über den gesamten Beobachtungszeitraum bis März 2018.

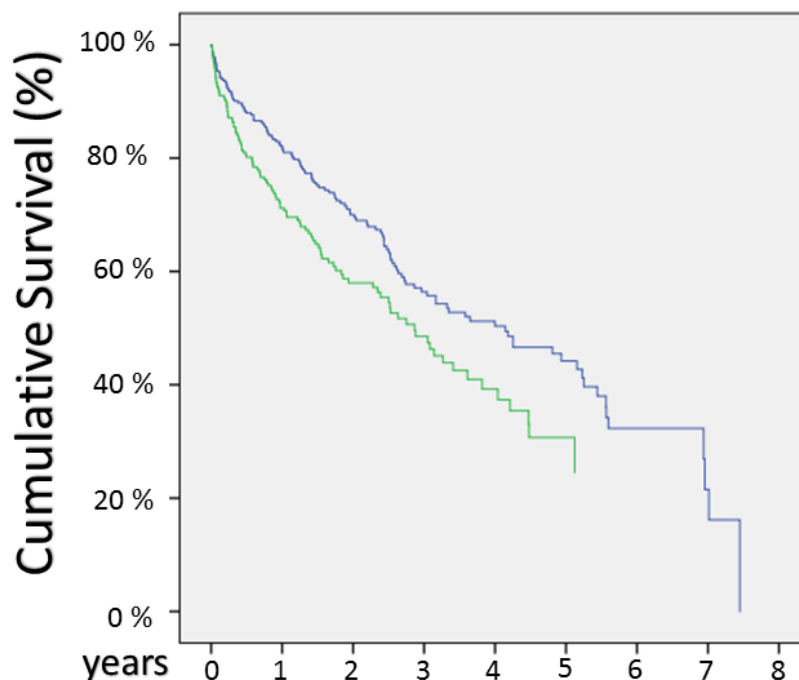


Abbildung 21: Kaplan-Meier Kurve für Patient:innen, die mit einer MitraClip®-Implantation behandelt wurden, stratifiziert in Altersgruppen >80 Jahre grüne Linie, <80 Jahre blaue Linie

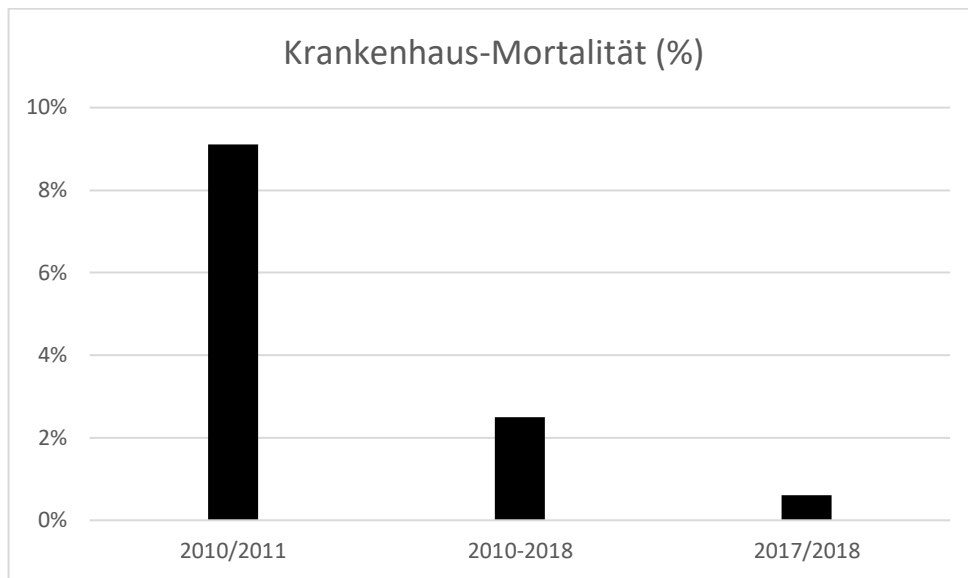


Abbildung 22: Darstellung der Krankenhaussterblichkeit zu Beginn und Ende der Studie (08. März 2018)

4.3 Unterschiede der Patientencharakteristika stratifiziert nach 1-Jahres-Überleben

Tabelle 6 veranschaulicht die Unterschiede der Basis- und prozeduralen Charakteristika der Patient:innen vor Indexprozedur in Abhängigkeit vom 1-Jahres-Überlebensstatus. Die Nicht-Überlebenden der 1-Jahres-Follow-up-Periode waren im Vergleich zu den Überlebenden ähnlich alt. Wie zu erwarten war, lag der berechnete logistische EuroScore I bei den Nicht-Überlebenden des ersten Jahres mit 37,0% (IQR 24,5/51,2) signifikant höher als bei den Überlebenden mit 24,0% (IQR 17,7/34,7) ($p < 0,001$). Hinsichtlich der zugrunde liegenden Ätiologie der MI oder der Anzahl der implantierten Clips konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden. Beim weiteren Vergleich der Basischarakteristika wurde das Vorliegen einer schweren Dyspnoe (im Sinne der NYHA Klassen III/IV: 95,0 % ggü. 86,6 %, $p = 0,021$) vor dem Eingriff bei den Nicht-Überlebenden nach einem Jahr häufiger als im Vergleich zu den 1-Jahres Überlebenden festgestellt. Hinsichtlich der Prävalenz der meisten kardiovaskulären Risikofaktoren ergaben sich bei Überlebenden und Nicht-Überlebenden keine signifikanten Unterschiede. Jedoch waren eine chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD, 21,4% ggü. 12,9%, $p = 0,028$),

Niereninsuffizienz (67,9% ggü. 43,1%, $p < 0,001$), koronare Herzkrankheit (78,6% ggü. 60,9%, $p = 0,001$) und Myokardinfarkt in der Vorgeschichte (38,4% ggü. 22,9%, $p = 0,001$) bei den nicht-Überlebenden des ersten Jahres signifikant häufiger.

Die Gruppen unterschieden sich bei der medikamentösen Behandlung der HI vor der Intervention sowie bei den meisten echokardiographischen Parametern nicht signifikant. Eine Ausnahme stellte eine niedrigere ventrikuläre Auswurfraction (LVEF) 35% (IQR 27,5/50,0) ggü. 40% (IQR 30,0/55,0) ($p = 0,025$) und ein höherer mittlerer Grad der Trikuspidalklappeninsuffizienz ($p = 0,022$) bei den Nicht-Überlebenden nach einem Jahr dar. Darüber hinaus waren die durchschnittlichen laborchemischen Parameter von Kreatinin, BNP und hochsensitiven Troponin I (hsTnI) bei den Nicht-Überlebenden höher als bei den Überlebenden im ersten Jahr nach der Implantation.

Parameter	Überlebende	Nicht-Überlebende	p-Wert
Alter beim Eingriff (Jahre) (IQR)	78,2 (73,6/83,1)	80,4 (74,4/84,7)	0,068
Alter >70 Jahre	298 (85,4%)	99 (88,4%)	0,423
Weibliches Geschlecht	154 (44,1%)	52 (46,4%)	0,670
Größe (cm) (IQR)	169 (163/175)	167 (160/174)	0,034
Gewicht (kg) (IQR)	74,0 (65,0/84,0)	71 (63,5/80,0)	0,218
BMI (kg/m ²) (IQR)	25,7 (23,4/27,8)	25,2 (23,0/27,8)	0,655
Postinterventionelle Verweildauer Krankenhaus (IQR)	5 (4/6)	6 (5/8)	<0,001
NYHA III oder IV	284 (86,6%)	95 (95,0%)	0,021
Kardiovaskuläre Risikofaktoren			
Adipositas	50 (14,5%)	17 (15,6%)	0,786
Arterielle Hypertonie	286 (81,9%)	96 (85,7%)	0,357
Diabetes mellitus	96 (27,5%)	34 (30,4%)	0,560
Parameter der Intervention			
FMR	200 (57,3%)	67 (59,8%)	0,639
DMR	105 (30,1%)	27 (24,1%)	0,223
Gemischte Ätiologie	44 (12,6%)	18 (16,1%)	0,356
Anzahl der implantierten Clips (IQR)	1 (1/2)	1 (1/2)	0,572
log ES I (Punkte) (IQR)	24,0 (17,7/34,7)	37,0 (24,5/51,2)	<0,001
Komorbiditäten			
COPD	45 (12,9%)	24 (21,4%)	0,028
PAH	215 (61,8%)	72 (64,3%)	0,634
Vorhofflattern	247 (70,8%)	78 (69,6%)	0,819
Niereninsuffizienz	150 (43,1%)	76 (67,9%)	<0,001

KHK	212 (60,9%)	88 (78,6%)	0,001
Myokardinfarkt in der Vorgeschichte	80 (22,9%)	43 (38,4%)	0,001
pAVK	32 (9,2%)	14 (12,5%)	0,306
Schlaganfall in der Vorgeschichte	37 (10,6%)	13 (11,6%)	0,766
Herzoperation in der Vorgeschichte	69 (19,8%)	32 (28,6%)	0,050
Aortenklappenersatz in der Vorgeschichte	11 (9,8%)	22 (6,3%)	0,300
Chirurgische MKR/E in der Vorgeschichte	2 (1,8%)	6 (1,7%)	0,963
Herzschrittmacher	112 (32,1%)	34 (30,4%)	0,731
ICD	64 (18,3%)	21 (18,8%)	0,922
Medikation			
Diuretika	317 (90,8%)	105 (94,6%)	0,210
RAAS-Blocker	295 (84,5%)	94 (84,7%)	0,968
Betablocker	286 (81,9%)	90 (81,1%)	0,837
Echokardiographie			
LVEF (%) prä (IQR)	40,0 (30,0/55,0)	35,0 (27,5/50,0)	0,025
MI (Grad) prä (IQR)	3 (3/3)	3 (3/3)	0,669
MI (Grad) post (IQR)	1 (1/2)	1 (1/2)	0,275
TI (Rate) prä (IQR)	2 (1/2)	2 (1/3)	0,022
Pmean MV (mmHg) prä (IQR)	2,0 (1,1/3,0)	3,0 (2,0/4,0)	0,249
RV-Dysfunktion prä	84 (38,4%)	2 (40,0%)	0,940
sPAP (mmHg) prä (IQR)	50,0 (45,0/60,0)	53,0 (45,0/60,0)	0,585
TAPSE (cm) prä (IQR)	1,7 (1,4/2,1)	1,6 (1,3/2,2)	0,320
Laboruntersuchungen			
Kreatinin (mg/dl) prä (IQR)	1,18 (0,93/1,61)	1,69 (1,08/2,11)	<0,001
BNP (pg/ml) prä (IQR)	488,0 (236,0/1080,0)	933,5 (540,8/2161,8)	<0,001
hsTnI (pg/ml) (IQR)	14,9 (5,8/37,2)	37,3 (17,2/65,9)	<0,001
Übungstests			
6min Gehstest (m/6min) (IQR)	281,5 (220,0/396,3)	220,0 (46,3/282,5)	0,078
<p><i>Abkürzungen: BMI = Body-Mass-Index; NYHA = New York Heart Association; FMI = funktionelle MI; DMI = degenerative MI; COPD = chronisch obstruktive Lungenerkrankung; PAH = pulmonale arterielle Hypertonie; KHK = koronare Herzkrankheit; pAVK = peripher arterielle Verschlusskrankheit; MVR = Mitralklappenersatz; RAS = Renin-Angiotensin; LVEF = linksventrikuläre Auswurfraction; MI = Mitralklappeninsuffizienz (*eingeteilt in 4 Grade: 0=kein/geringfügig, 1=leichtgradig, 2=mittelgradig oder mittel-schwergradig, 3=schwergradig); TI = Trikuspidalklappeninsuffizienz; Pmean = mittlerer Druck; MV = Mitralklappe; RV = rechter Ventrikel; sPAP = systolischer Pulmonalarteriendruck; TAPSE = tricuspid annular plane systolic excursion (systolische Exkursion der Trikuspidalebene); BNP = brain natriuretic peptide; hsTnI = hochsensitives Troponin I IQR = Interquartilsbereich</i></p>			

Tabelle 6: Basischarakteristika aller Patient:innen mit 1-Jahres-Überleben

4.4 Prädiktoren für den Tod im Krankenhaus

Durch Berechnung uni- und multivariater logistischer Regressionsanalysen wurden ein höherer logistischer EuroScore I (univariat: OR 1,05 [95%CI 1,03-1,08]) ($p < 0,001$), COPD (multivariat: OR 3,03 [95%CI 1,01-9,10]) ($p = 0,048$) und Niereninsuffizienz (multivariat: OR 14,44 [95%CI 1,88-110,64]) ($p = 0,010$) als unabhängige Prädiktoren für den Tod im Krankenhaus ermittelt. Interessanterweise war ferner das Jahr der Implantation bedeutsam für das Überleben im Krankenhaus. So war ein aktuelleres Implantationsjahr mit einem besseren Überleben im Krankenhaus verbunden (multivariat: OR 0,73 [95%CI 0,57-0,93]) ($p = 0,010$) (Abb.22). Außerdem waren erhöhte BNP- (multivariat: OR 8,57 [95%CI 1,09-67,47]) ($p = 0,041$) und hsTnl-Werte (multivariat: OR 5,59 [95%CI 1,54-20,28]) ($p = 0,009$) vor Implantation prädiktiv für eine höhere Krankenhaus-Mortalität (Tab. 7).

Parameter der Intervention	Univariate Regression		Multivariate Regression	
	OR (95% CI)	p-Wert	OR (95% CI)	p-Wert
log EuroScore	1,05 (1,03-1,08)	< 0,001		
Jahr der Implantation	0,72 (0,57-0,91)	0,005	0,73 (0,57-0,93)	0,691
Komorbiditäten				
COPD	3,14 (1,05-9,42)	0,041	3,03 (1,01-9,10)	0,048
Niereninsuffizienz	14,90 (1,95-114,00)	0,009	14,44 (1,88-110,64)	0,010
pAVK	2,41 (1,05-11,04)	0,041	3,22 (0,99-10,51)	0,053
Echokardiographie				
LVEF < 50%	4,88 (1,09-21,83)	0,038	4,57 (0,99-21,06)	0,051
LVEF < 30%	2,95 (1,02-8,46)	0,045	2,68 (0,88-8,21)	0,085
Laboruntersuchungen				
BNP > 500 pg/ml präinterventionell	8,59 (1,09-67,54)	0,041	8,57 (1,09-67,47)	0,041
hsTnl > 24 pg/ml präinterventionell	5,56 (1,53-20,13)	0,009	5,59 (1,54-20,28)	0,009

Abk.: COPD = chronisch obstruktive Lungenerkrankung, pAVK = peripher arterielle Verschlusskrankheit, LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion, BNP = brain natriuretic peptide, hsTnl = hochsensitives Troponin I

Tabelle 7: Signifikante Prädiktoren für Tod im Krankenhaus nach uni- und multivariaten Regressionsmodell; CAVE: pAVK/LVEF nicht signifikant in multivariaten Regressionsmodell

4.5 Basischarakteristika als Prädiktoren für die 1-Jahres-Mortalität

Neben einem Patientenalter von mehr als 80 Jahren bei der Indexprozedur war das Vorliegen von weiteren Komorbiditäten mit einer erhöhten 1-Jahres Sterblichkeit verbunden (HR 1,70 [95%CI 1,17-2,46], $p = 0,005$). Das anamnestische Vorliegen eines Myokardinfarktes in der Vergangenheit (multivariat: HR 1,98 [95%CI 1,34-2,91], $p = 0,001$) sowie ein höherer logistischer EuroScore I (univariat: HR 1,03 [95%CI 1,02-1,04], $p < 0,001$) waren ebenso prädiktiv für eine höhere 1-Jahres-Mortalität, als auch eine COPD (multivariat: HR 1,70 [95%CI 1,08-2,67], $p = 0,022$), Niereninsuffizienz (multivariat: HR 2,59 [95%CI 1,74-3,86], $p < 0,001$) und die koronare Herzkrankheit (multivariat: HR 2,16 [95%CI 1,36-3,43], $p = 0,001$) (Tab. 8).

Die meisten echokardiographischen Parameter hatten im multivariaten Regressionsmodell einen signifikanten Einfluss auf die Krankenhaussterblichkeit. Dennoch waren sowohl ein höherer Grad der Trikuspidalklappeninsuffizienz (multivariat: HR 1,30 [95%CI 1,04-1,64], $p = 0,021$) als auch eine rechtsventrikuläre Dysfunktion (multivariat: HR 1,75 [1,17-2,61], $p = 0,007$) vor dem Indexeingriff mit einer erhöhten 1-Jahres-Mortalität assoziiert (Tab. 8).

Laborchemisch korrelierten ebenfalls erhöhte Basiswerte von Kreatinin-, BNP- und hsTnl-Werte mit einer erhöhten 1-Jahres-Mortalität. Hier gingen sowohl hsTnl-Werte ≥ 24 pg/ml als auch BNP-Werte > 500 pg/ml mit einer Hazard Ratio von mehr als 3,3 mit einem erhöhten Risiko einher, innerhalb des ersten Jahres nach der Edge-to-Edge-Therapie zu sterben. Im Gegensatz zur Krankenhaus-Mortalität korrelierte ein späteres Jahr der Implantation nicht mit signifikanten Unterschieden im 1-Jahres-Überleben (multivariat: HR 1,05 [95% CI 0,94-1,17], $p = 0,397$) (Tab. 8).

	Univariate Regression		Multivariate Regression	
	OR (95% CI)	p-Wert	OR (95% CI)	p-Wert
Parameter der Intervention				
log EuroScore	1,03 (1,02-1,04)	< 0,001		
Implantationsjahr	1,06 (0,96-1,18)	0,271	1,05 (0,94–1,17)	0,397
Komorbiditäten				
COPD	1,67 (1,06-2,62)	0,026	1,70 (1,08-2,67)	0,022
Niereninsuffizienz	2,51 (1,69-3,73)	< 0,001	2,59 (1,74-3,86)	< 0,001
KHK	2,11 (1,34-3,31)	0,001	2,16 (1,36-3,43)	0,001
Herzinfarkt in der Vergangenheit	1,88 (1,28-2,75)	0,001	1,98 (1,34-2,91)	0,001
Echokardiographie				
TI (Grad) vor dem Verfahren	1,32 (1,06-1,66)	0,014	1,30 (1,04-1,64)	0,021
RV-Dysfunktion vor dem Verfahren	1,74 (1,16-2,60)	0,007	1,75 (1,17-2,61)	0,007
Laboruntersuchungen				
Kreatinin >1,2 mg/dl präinterventionell	1,92 (1,30-2,84)	0,001	1,98 (1,33-2,95)	0,001
BNP > 500 pg/ml präinterventionell	3,43 (2,14-5,50)	< 0,001	3,55 (2,21-5,71)	< 0,001
hsTnl > 24 pg/ml präinterventionell	3,31 (2,21-4,95)	< 0,001	3,36 (2,24-5,04)	< 0,001
<i>Abk.: COPD = chronisch obstruktive Lungenerkrankung, KHK = koronare Herzerkrankung, TI = Trikuspidalklappeninsuffizienz, RV = rechter Ventrikel, BNP = brain natriuretic peptide, hsTnl = hochsensitives Troponin I</i>				

Tabelle 8: Signifikante Prädiktoren für die 1-Jahres Mortalität nach uni- und multivariaten Regressionsmodell

4.6 Komplikationen im Krankenhaus und Auswirkungen auf das Überleben

Schwerwiegende adverse Ereignisse / Komplikationen während des Index-Krankenhausaufenthaltes waren selten. So wurden bei insgesamt 12 Patient:innen (2,6%) nachfolgende unerwünschte Ereignisse verzeichnet: Insgesamt traten bei 5

(1,1%) Patient:innen akute Nierenschäden auf; 2 Patient:innen (0,4%) mussten einer chirurgischen Behandlung der Mitralklappe wegen anhaltender hochgradiger symptomatischer MI unterzogen werden, da entweder der Verdacht auf eine iatrogene Läsion eines Segels oder eine partielle Ablösung des Devices bestand. An kardiovaskulären Ereignissen wurde ein Myokardinfarkt in 1 (0,2%), eine Lungenembolie in 1 (0,2%), ein Schlaganfall in 2 (0,4%) sowie ein hämodynamisch relevanter Perikarderguss in 1 (0,2%) Fäll(en) registriert (Tab. 9).

Von allen schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen war nur die Gruppe der Patient:innen, die eine akute Nierenschädigung entwickelten (3,6 % ggü. 0,3 %, $p = 0,013$) bei den Nicht-Überlebenden im Vergleich zu den späteren Überlebenden des ersten Jahres nach TVMR überrepräsentiert (Tab. 9). Die Notwendigkeit einer Mitralklappenoperation während des Indexbesuchs war mit einem erhöhten Risiko für die Krankenhausmortalität verbunden (univariat: OR 43,57 [95%CI 2,59-732,44]) ($p = 0,009$); (multivariat nach Adjustierung für das Alter: OR 51,52 [95%CI 2,80-892,10]) ($p = 0,007$), aber nicht für die 1-Jahres-Überlebensrate (univariat: HR 3,38 [95%CI 0,47-24,24]) ($p = 0,225$); (multivariat nach Adjustierung für das Alter: HR 3,36 [95%CI 0,46-24,26]) ($p = 0,230$). Eine periprozedurale Lungenembolie war prädiktiv für die Korrelation mit der Krankenhaus-Mortalität (univariat: OR 43,57 [95%CI 2,59-732,44]) ($p = 0,009$); (multivariat nach Adjustierung für Alter: OR 52,46 [95%CI 3,02-910,28]) ($p = 0,007$) sowie für die 1-Jahres-Mortalität (HR 57,10 [95%CI 7,14-456,50]) ($p < 0,001$); (multivariat nach Adjustierung für das Alter: HR 50,61 [95%CI 6,24-410,54]) ($p < 0,001$).

	Überlebende (n=349, 75,7%)	Nicht-Überlebende (n=112, 24,3%)	p-Wert
Akute Nierenschädigung	1 (0,3%)	4 (3,6%)	0,013
Myokardinfarkt	1 (0,9%)	0 (0%)	0,243
Mitralklappen-OP	1 (0,3%)	1 (0,9%)	0,427
Lungenembolie	0 (0%)	1 (0,9%)	0,243
Schlaganfall	0 (0%)	2 (1,8%)	0,059
Perikarderguss	0 (0%)	1 (0,9%)	0,243

Tabelle 9: Adverse Ereignisse während des Index-Krankenhausaufenthaltes

4.7 Unterschiede zwischen DMR und FMR

Im Median waren Patient:innen mit DMR etwa 3 Jahre älter - 81,5 Jahre (IQR 76,3/85,9) - als Patient:innen mit FMR - 78,3 Jahre (IQR 73,9/82,5) - ($p < 0,001$) zum Zeitpunkt des Index-Krankenhausaufenthaltes. Zwischen Patient:innen beider Ätiologien konnten signifikante Unterschiede hinsichtlich des Risikoprofils nach EuroScore festgestellt werden. So wiesen Patient:innen mit DMR mit 22,3% (IQR 14,0/30,8) gegenüber 28,1% (IQR 19,9/40,4) ($p < 0,001$) ein geringeres Risikoprofil auf. Hinsichtlich des 1-Jahres- (DMR: 79,5% ggü. FMR: 74,9%) ($p = 0,304$) und des 5-Jahres-Überlebens (DMR: 44,4% ggü. FMR: 36,4%) ($p = 0,531$) wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen festgestellt. Dennoch zeigte die Cox-Regressionsanalyse für die Langzeitmortalität eine höhere Überlebensrate von DMR-Patient:innen im Vergleich zu FMR-Patient:innen (nicht-adjustierte HR 0,66 [95% CI 0,48-0,91]) ($p = 0,012$) (Abb. 23).

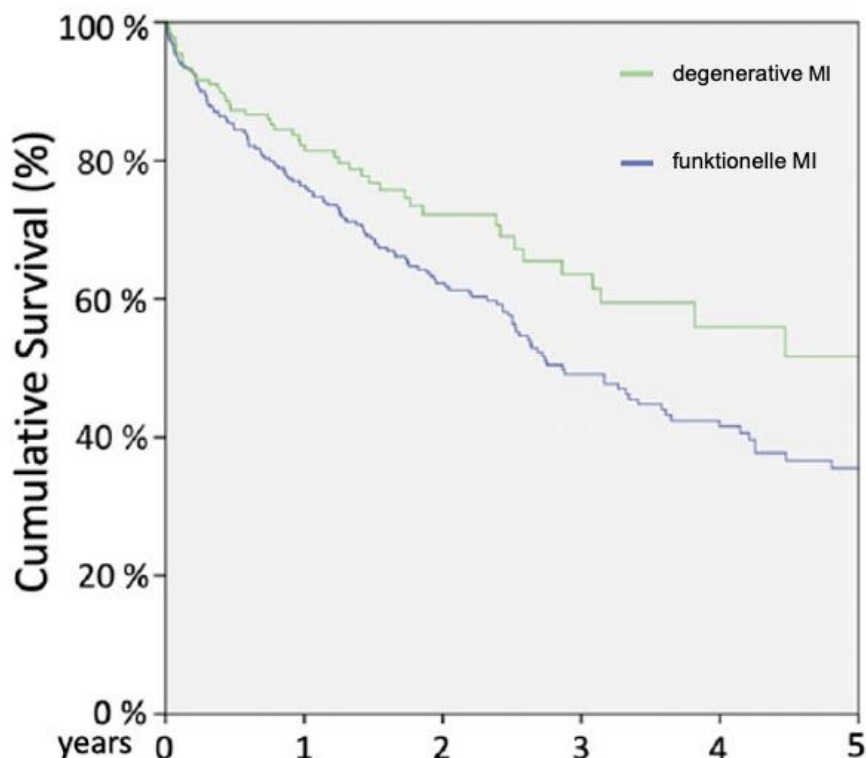


Abbildung 23: Kaplan-Meier Kurve für Patient:innen mit DMR und FMR

5 Diskussion

Die TVMR durch Edge-to-Edge-Therapie ist bei entsprechender anatomischer Eignung eine in den letzten Jahren zunehmend verbreitete und mittlerweile häufig angewandte Therapieform für Patient:innen mit symptomatischer primärer und sekundärer MI. Leitliniengerecht stellt das Verfahren sowohl für FMR- als auch DMR-Patient:innen bei erhöhtem chirurgischen Risiko und nach entsprechender Evaluation von Pathophysiologie und Risikoprofil im interdisziplinären Heart Team eine valide Therapieoption dar (2). COAPT, eine prospektive randomisierte Studie, hat im Jahr 2018 erstmals einen prognostischen und symptomatischen Vorteil für Patient:innen mit symptomatischer funktioneller MI durch die MitraClip® Prozedur im Vergleich zur alleinigen Pharmakotherapie gezeigt (4). Die gleichzeitig publizierte, ebenfalls randomisiert-prospektive Mitra-FR-Studie konnte demgegenüber keinen Vorteil des TEER-Verfahrens gegenüber optimaler medikamentöser Therapie der funktionellen MI hinsichtlich Überlebens und Re-Hospitalisierung zeigen (96). Diese diskrepanten Unterschiede dieser beiden ersten prospektiven randomisierten Studien wurden unter anderem durch Unterschiede in den eingeschlossenen Patient:innen-Kollektiven diskutiert. Bei Betrachtung der jeweiligen Einschlusskriterien und Basischarakteristika der Patient:innen fällt auf, dass unter den jeweiligen Studienpopulationen signifikante Unterschiede vor allem auch hinsichtlich der echokardiographischen Parametern bestanden haben. Somit war das Patientenkollektiv der MITRA-FR Studie signifikant kränker im Vergleich zur COAPT-Population, was messbare Auswirkungen auf die Ergebnisse in den jeweiligen Studien hatte (siehe Kap. 5.4). Ergebnisse einer dritten prospektiven randomisierten multizentrischen Studie zur gleichen Fragestellung (RESHAPE-HF2) werden erwartet, aktuell ist hier die Rekrutierungsphase noch nicht abgeschlossen (ClinTrials.gov NCT02444338).

Im Zuge dieser Dissertationsschrift befasst sich die vorliegende Arbeit retrospektiv mit einer monozentrischen Studienpopulation ohne Kontrollgruppe. Den primären Endpunkt stellte die Gesamtsterblichkeit über folgende Zeiträume dar:

- Krankenhausaufenthalt
- nach 30 Tagen
- nach einem Jahr

- gesamter Beobachtungszeitraum bis maximal etwas mehr als 7 Jahre (longitudinaler Einschluss der Patient:innen)

5.1 Vergleich der Datenlage bezüglich der Krankenhaus-Mortalität und 1-Jahres-Mortalität

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit sind vergleichbar - mit einem Trend zu einer leicht höheren Langzeitmortalität - zu anderen bisher veröffentlichten Registerdaten. Die ersten Erkenntnisse zum Überleben nach TEER mit MitraClip® basierten auf einer ersten Machbarkeitsstudie EVEREST I und der prospektiv randomisierten EVEREST II-Studie und berichteten von einer relativ niedrigen Mortalität bei vergleichsweise geringem perioperativem Risiko in den Interventions- und Kontrollgruppen (97). Ferner wurden in den letzten Jahren Ergebnisse von insgesamt drei multizentrischen Registern (TRAMI, European Sentinel Registry, ACCESS-EU) veröffentlicht, welche aufgrund des deutlich höheren Risikoprofils der Studienteilnehmer:innen potentiell realistischere Daten hinsichtlich der reell behandelten Patient:innenpopulation abbilden könnten (76, 79-81). Bei dem deutschen TRAMI Register, der weltweit größten multizentrischen Kohorte von Patient:innen via Edge-to-Edge-Therapie im Rahmen einer MI wurde eine 30 Tage Mortalität von 4,5% und einer 1-Jahres-Mortalität von 20,3% berichtet. Hier lag die Follow-up-Rate bei 90,5%; als wichtigste Prädiktoren für die 1-Jahres-Mortalität wurden hier eine vorliegende NYHA Klasse IV, das Vorhandensein einer Anämie, frühere Interventionen der Aortenklappe, eine eingeschränkte Nierenfunktion, periphere Arterienerkrankungen, stark reduzierte LV-Funktion sowie schwere Trikuspidalklappeninsuffizienz identifiziert (76). Im Rahmen des European Sentinel Registry, welches ebenfalls multizentrisch aus insgesamt 8 europäischen Ländern rekrutiert wurde und eine Studienpopulation von 628 Patient:innen beinhaltete, konnte eine zur vorliegenden Patientenkohorte dieser Arbeit vergleichbare Krankenhaus-Mortalität von 2,9% beobachtet werden (81). Ferner wurde in der ACCESS-EU Studie eine Studienpopulation von 567 Patient:innen an 14 europäischen Standorten eingeschlossen und über eine 1-Jahres-Mortalität von 18,2% berichtet (80).

Im direkten Vergleich mit den erhobenen Registerdaten der vorliegenden Dissertationsschrift und den drei bereits genannten multizentrischen Registern (TRAMI, European Sentinel Registry, ACCESS-EU) zeigte sich zunächst ein

Altersunterschied zum Patientenkollektiv der vorliegenden Arbeit. Die Patient:innen waren in unserer Kohorte im Schnitt älter als in den anderen drei Registern ($78,6 \pm 7,3$ Jahre in unserem Register gegenüber $75,3 \pm 8,6$ TRAMI; $74,3 \pm 9,7$ Sentinel; $73,7 \pm 9,6$ ACCESS-EU) bei zeitgleich wesentlich höheren logistischen EuroScore ($29,6 \pm 16,9\%$ in unserem Register ggü. $23,7 \pm 16,0\%$ TRAMI; $20,3 \pm 16,7\%$ Sentinel; $23,0 \pm 18,3\%$ ACCESS-EU) was unter Umständen die niedrigeren Kurz- und Langzeitüberlebensraten in unseren Daten erklären könnte. Desweiteren war die Geschlechterverteilung in der vorliegenden Arbeit nahezu ausgewogen (47% Frauen ggü. 39,3% TRAMI; 36,9% Sentinel; 36,2% ACCESS-EU) und die Verteilung der zugrundeliegenden Pathophysiologie der MI zeigte Diskrepanzen zu den anderen Registern (vorliegen einer FMR in unseren Daten 57,4% ggü. 69,3% TRAMI; 72,0% Sentinel; 69,3% ACCESS-EU) (76, 79-81). Die zuletzt in den beiden randomisierten kontrollierten Studien zur Edge-to-Edge-Therapie ausschließlich an FMR-Patient:innen gewonnenen Daten, waren bezüglich der 1-Jahres-Überlebensrate (19,1% in COAPT, 24,3% in MITRA-FR) waren vergleichbar mit unserer aus retrospektiven erhobenen Ergebnissen (4, 96) (weiteres s. 5.4).

5.2 Prädiktoren der Krankenhaus-Mortalität und 1-Jahres-Mortalität im Vergleich zum TRAMI Register

In unserer Kohorte identifizierten wir die Komorbiditäten als wichtigste Prädiktoren für die Krankenhaussterblichkeit und 1-Jahres-Mortalität. Ein höherer logistischer EuroScore und ein Patient:innenalter > 80 Jahre gingen mit einer niedrigeren 1-Jahres-Überlebensrate einher. Ferner konnten durch Regressionsanalysen altersunabhängige Prädiktoren für eine erhöhte 1-Jahres-Mortalität wie das Vorliegen einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD), einer koronaren Herzerkrankung (KHK), einschließlich stattgehabten Myokardinfarktes in der Vorgeschichte und eine Niereninsuffizienz identifiziert werden. Im Gegensatz zur TRAMI-Population zeigte eine reduzierte LVEF auf das Überleben keinen signifikanten Einfluss (98); hinsichtlich Reduktion der 1-Jahres-Überlebensrate unter relevanter TI und rechtsventrikulärer Dysfunktion (RV-Dysfunktion) wurden analoge Beobachtungen zu unserem Patientenkollektiv berichtet (79). Es gibt in der Literatur Hinweise, dass eine vorbestehende relevante Trikuspidalklappeninsuffizienz und pulmonale Hypertonie durch die Edge-to-Edge-Therapie im Verlauf positiv beeinflusst wird (48); auch eine Subgruppenanalyse unserer Daten (nicht Bestandteil der

Analysen dieser Arbeit) konnte eine Reduktion einer relevanten vorbestehenden Trikuspidalklappeninsuffizienz in gut einem Drittel der Fälle zeigen (99). Desweiteren hatten das Vorliegen einer höhergradigen Trikuspidalklappeninsuffizienz (79) sowie hochgradige sPAP Werte (100) im TRAMI-Kollektiv vor der Prozedur einen negativen prognostischen Effekt in Bezug auf das Überleben.

5.3 Prozedurassoziierte Mortalitätssenkung

Auffällig war in den erhobenen Daten, dass ein späteres Jahr der Index-Prozedur zu einer signifikanten Verringerung der Krankenhaus-Mortalität führte. Dieser Effekt war jedoch bereits im 1-Jahres-Follow-up wieder nivelliert. In dem untersuchten Implantationszeitraum von mehr als 7,5 Jahren betrug die mittlere Krankenhaus-Mortalität insgesamt 2,4%, was mit den Beobachtungen der ACCESS-EU- (2,0%), Sentinel- (2,9%) und TRAMI-Kohorten (2,4%) vergleichbar ist (76, 80, 81). Bei graduelltem Rückgang über den Beobachtungszeitraum lag die Krankenhaus-Mortalität im letzten Einschlussjahr bei nur mehr 0,6% und konnte somit sogar die publizierten Daten der neuesten MitraClip® Generation der EXPAND Studie (0,9%) unterbieten (101). Diese relevante Mortalitätssenkung könnte ggf. in einer zunehmenden Erfahrung der Interventionalisten bzw. des Zentrums über die Jahre sowie damit einhergehend einer Optimierung der Patient:innenselektion begründet sein. Zuletzt wurden retrospektive Daten aus der bislang größten publizierten deutschlandweiten Datenbank mit 13.575 Patient:innen veröffentlicht, welche sich über einem Zeitraum von 5 Jahren einer Edge-to-Edge-Therapie unterzogen. Hier wurden die jährlichen Sterblichkeitsraten im Krankenhaus (ca. 3,1 – 3,6%) ermittelt und hier jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsjahren beobachtet (102). Dies muss selbstverständlich im Kontext der Kumulation aller Daten der deutschen Krankenhäuser gesehen und abgewogen werden. Ferner wurde die 1-Jahres-Überlebensrate nicht durch die verbesserte Krankenhaussterblichkeit beeinflusst. Dies könnte die Interpretation stützen, dass das Langzeitüberleben nach TEER dennoch maßgeblich von den Komorbiditäten der Patient:innen bestimmt wird.

5.4 COAPT versus Mitra-FR

Die Sicherheit und Effektivität des MitraClips® wurde bereits in den EVEREST Studien belegt (69, 103). Unbestritten ist, dass bei sekundärer MI und linksventrikulärer Dysfunktion (LV-Dysfunktion) eine erhöhte Sterblichkeit mit relevanter Einschränkung der Lebensqualität vorliegt (104, 105). Deshalb geriet die Frage eines prognostischen Nutzens im Vergleich zu den etablierten leitliniengerechten medikamentösen Therapien in den zunehmendem Fokus der Wissenschaft. Hierfür wurden in der Vergangenheit zwei vom Grundprinzip vergleichbare Studien – MITRA-FR und COAPT – initiiert. Beide Studien waren vom Design prospektiv und randomisiert und rekrutierten nur Patient:innen mit sekundärer MI unter optimaler medikamentöser Therapie. In der Interventionsgruppen wurden die Patient:innen mittels MitraClip® Prozedur sowie leitliniengerechter medikamentöser Therapie behandelt; als Kontrollgruppe fungierte eine Kohorte unter lediglich leitliniengerechter medikamentöser Therapie ohne Intervention der MI. Primäre Endpunkte waren bei beiden Studien eine frühzeitige Hospitalisation aufgrund von Herzinsuffizienz innerhalb eines Jahres. Zusätzlicher primärer Endpunkt war der Tod der Patient:innen in der MITRA-FR Studie. Darüber hinaus gab es eine große Übereinstimmung bei den Basischarakteristika wie Alter, NYHA-Klasse oder LVEF (82). Auf den ersten Blick waren die publizierten Ergebnisse der MITRA-FR Studie ernüchternd, denn es konnte kein prognostischer Nutzen der MitraClip® Prozedur nachgewiesen werden. Im kombinierten primären Studienendpunkt (Tod oder Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz) zeigte sich nach einem Jahr eine Rate von 54,6% in der Interventionsgruppe, verglichen mit 51,3% in der medikamentös behandelten Kontrollgruppe (96). Zeitgleich wurden die neuesten Ergebnisse der COAPT Studie publiziert. Hier konnte wiederum ein prognostischer Nutzen der interventionellen Therapie, mit einer Reduktion von bis zu 50% an herzinsuffizienzbedingten Hospitalisationen belegt und eine signifikante Reduktion der Gesamtmortalität um 29,1% in der Interventionsgruppe verglichen mit 46,1% in der Kontrollgruppe, nachgewiesen werden (4, 106). Die auf den ersten Blick bestehende relevante Diskrepanz der Ergebnisse wurde am ehesten bedingt durch Unterschiede der Auswahl der eingeschlossenen Patient:innen diskutiert. Wenn man sich detaillierter mit den Einschlusskriterien und Basischarakteristika der Patient:innen auseinandersetzt, so fällt auf, dass bei den jeweiligen Studienpopulationen signifikante Unterschiede in den echokardiographischen Parametern vorlagen. COAPT eine US-

amerikanische Studie, welche ihr Patientenkollektiv nach amerikanischen Leitlinien screente, schloss Patient:innen mit einer EROA > 0,3 cm² / RV > 45 ml, linksventrikulären enddiastolischen Volumen (LVEDV)-Index von 135 ± 35 ml/m² ein und Patient:innen mit einem linksventrikulären enddiastolischen Diameter (LVEDD) von > 70 mm aus (Tab. 10). Die MITRA-FR Studie orientierte sich an den europäischen Leitlinien und bestimmte danach den Schweregrad der MI. Hier wurden Patient:innen mit einer EROA > 0,2 cm² / RV > 30 ml und einem LVEDV-Index im Mittel von 101 ± 34 ml/m² eingeschlossen. Dies lässt schlussfolgern, dass trotz des recht analogen Designs insgesamt unterschiedliche Studienpopulationen eingeschlossen wurden und das Patientenkollektiv der MITRA-FR Studie signifikant kränker im Vergleich zur COAPT Studie war (82). Insbesondere im Langzeitverlauf zeigte sich ein signifikanter Überlebensvorteil in der Interventionsgruppe der COAPT Studie. Nach 24 Monaten konnte ein prognostischer Überlebensvorteil von 29% verglichen mit 46% in der Kontrollgruppe erzielt werden (107). Abschließend ist zu erwähnen, dass die MITRA-FR Studie zunächst keinen prognostischen Vorteil auf das Überleben belegen konnte. Dies mag mit der signifikant kränkeren Studienpopulation zusammenhängen, was wiederum ein Hinweis sein könnte, dass ab einem gewissen Stadium der Erkrankung eine Therapie möglicherweise keinen prognostischen Benefit mehr bringen kann und somit eine Therapie bei gegebener Indikation nicht zu weit herausgezögert werden sollte.

	COAPT	MITRA-FR
Studiendesign	Prospektiv, randomisiert	Prospektiv, randomisiert
Randomisierung	MitraClip® + GDMT ggü. GDMT	MitraClip® + GDMT ggü. GDMT
Anzahl der Patient:innen	614	304
NYHA Klassen	II, III, IV	II, III, IVa (ambulant)
Ein-/Ausschlusskriterien	Nach amerikanischen Leitlinien	Nach europäischen Leitlinien
Scoringsystem	STS-Score	EuroScore
MI Grad III – IV ab:	EROA > 30 mm ² od. RV > 45 ml	EROA > 20 mm ² od. RV > 30 ml
Primärer Endpunkt	Hospitalisation wegen HF nach einem Jahr	Tod oder Hospitalisation wegen HF nach einem Jahr
<i>Abk.: GDMT: leitliniengerechte medikamentöse Therapie, HF: Herzinsuffizienz heart failure</i>		

Tabelle 10: Gemeinsamkeiten sowie Unterschiede von Einschlusskriterien und Design von COAPT und MITRA-FR

5.5 Limitationen/Beschränkungen

Das Design der vorliegende Studie dieser Arbeit weist einige Limitationen auf, welche bei der Interpretation der Ergebnisse zwingend diskutiert werden müssen. Es handelt sich bei dem Studiendesign um eine rein retrospektive, monozentrische Analyse ohne Randomisierung und ohne jede Kontrollgruppe. Der primäre Endpunkt ist die Gesamtmortalität von Patient:innen nach interventioneller Edge-to-Edge-Reparatur bei MI ohne Substratifizierung für Todesursachen. Jedoch stellt auch nach MVARC-Kriterien die Gesamtsterblichkeit einen objektiven Endpunkt für Studien dar. (MVARC-Literatur)

Durch eine fast vollständige Nachbeobachtungsrate (96,7%), kann ein relevanter Selektionsbias weitestgehend ausgeschlossen werden. Desweiteren sind schwerwiegende adverse Ereignisse im Krankenhaus selten, was einerseits auf die hohe Sicherheit des Verfahrens zurückzuführen ist, andererseits müssen ggf. Rückschlüsse zu bestimmten Auswirkungen auf die Prognose aufgrund der geringen Anzahl von Ereignissen mit Vorsicht interpretiert werden.

Die Arbeit beinhaltet nur Ergebnisse mit dem MitraClip® classic oder NT und berücksichtigt nicht die neueste Generation des MitraClips® der Firma Abbott – MitraClip G4 NTW/XTW® bzw. auch Daten des Systems von der Firma Edwards mit ihrem Pascal® System. Einen weiteren signifikanten Einfluss auf die Daten durch neuere Systeme kann natürlich (vgl. die Ergebnisse der Expand-Studie, s. o.) nicht ausgeschlossen werden.

6 Zusammenfassung

Die funktionelle Mitralklappeninsuffizienz stellt neben der Aortenklappenstenose das zweithäufigste Klappenvitium des Menschen dar. Neben der leitliniengerechten rein medikamentös-konservativen Therapie kann es in Abhängigkeit der Schwere und der Pathophysiologie der Mitralklappeninsuffizienz notwendig sein, die Herzklappe chirurgisch oder interventionell zu versorgen. Bei Patient:innen mit erhöhtem Risikoprofil für ein operatives Procedere kann, u. a. unter Berücksichtigung des logistischen EuroScores, nach kritischer Evaluation im interdisziplinären Heart Team leitliniengerecht eine kathetergestützte Edge-to-Edge Reparatur infrage kommen. Die Transkatheter-Mitralklappenreparatur via Edge-to-Edge Therapie wird unter anderem mittels Abbott MitraClip® seit nunmehr über einer Dekade erfolgreich durchgeführt; bislang sind weltweit > 150.000 Patient:innen erfolgreich behandelt worden. Die Sicherheit wurde in mehrere Studien belegt und stellt ein weltweit etabliertes Verfahren als Alternative zur einer herzchirurgischen Versorgung dar. Bei dem MitraClip® handelt es sich um ein 15 mm langes implantierbares Device aus Kobalt-Chrom mit 2 Armen, welches via Clip System geöffnet und geschlossen werden können. Die Prozedur wird rein transvenös, transseptal meist unter Vollnarkose und TEE-Steuerung durchgeführt. Der Clip kann während der Intervention adjustiert, repositioniert oder ggf. ein zusätzlicher Clip zur adäquaten Reduktion der MI implantiert werden.

An der Universitätsmedizin Mainz wurden in dieser großen monozentrischen Kohorte von 627 Patient:innen mit deutlich erhöhtem chirurgischen Risiko (mittlerer logistischer EuroScore 29,7 %), die mittels Edge-to-Edge Therapie an der Mitralklappe behandelt wurden, moderate Gesamtmortalitätsraten über einen langen Beobachtungszeitraum von bis zu 7 Jahren nachgewiesen. Zusammenfassend betrug

- die Sterblichkeit im Krankenhaus 2,4%
- die Sterblichkeit nach einem Jahr 24,3%
- nach drei Jahren 45,5%
- nach fünf Jahren 72,3%
- nach sieben Jahren 78,3%

Verglichen mit anderen bereits publizierten Registern waren die Patient:innen in der vorliegenden Arbeit älter und wiesen einen höheren logistischen EuroScore auf. Ferner konnte gezeigt werden, dass die Prognose bezüglich der Langzeitüberlebensrate nach Edge-to-Edge-Therapie, maßgeblich von den Komorbiditäten der Patient:innen beeinflusst wird. Darüber hinaus konnte mittels steigender Erfahrung und zunehmenden Behandlungsvolumen des implantierenden Zentrums eine Reduktion der Kurzzeitmortalität dokumentiert werden. Diese Ergebnisse könnten zu einer Optimierung der Patientenauswahl beitragen, sowie das aktuelle Positionspapier der DGK hinsichtlich der geforderten Mindestfallzahlen an durchgeführten Prozeduren je Zentrum und Untersucher für die Zertifizierung von MitraClip®-Zentren stützen.

7 Literaturverzeichnis

1. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet*. 2006;368(9540):1005-11.
2. 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.
3. Alfieri O, Maisano F, De Bonis M, Stefano PL, Torracca L, Oppizzi M, et al. The double-orifice technique in mitral valve repair: a simple solution for complex problems. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2001;122(4):674-81.
4. Stone GW, Lindenfeld J, Abraham WT, Kar S, Lim DS, Mishell JM, et al. Transcatheter Mitral-Valve Repair in Patients with Heart Failure. *N Engl J Med*. 2018;379(24):2307-18.
5. Iung B, Vahanian A. Epidemiology of valvular heart disease in the adult. *Nat Rev Cardiol*. 2011;8(3):162-72.
6. Schünke M, Schulte, E., Schumacher, U., Voll, M. Prometheus: LernAtlas der Anatomie Innere Organe. Stuttgart: Thieme Verlag; 2018.
7. 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. *Eur Heart J*. 2022;43(7):561-632.
8. Popescu BA, Andrade MJ, Badano LP, Fox KF, Flachskampf FA, Lancellotti P, et al. European Association of Echocardiography recommendations for training, competence, and quality improvement in echocardiography. *Eur J Echocardiogr*. 2009;10(8):893-905.
9. Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Mann DL, Tomaselli GF, Braunwald E. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine: Elsevier; 2018.
10. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2012;14(8):803-69.
11. O'Gara P, Sugeng L, Lang R, Sarano M, Hung J, Raman S, et al. The role of imaging in chronic degenerative mitral regurgitation. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2008;1(2):221-37.
12. Dal-Bianco JP, Levine RA. Anatomy of the mitral valve apparatus: role of 2D and 3D echocardiography. *Cardiol Clin*. 2013;31(2):151-64.
13. Daimon M, Saracino G, Gillinov AM, Koyama Y, Fukuda S, Kwan J, et al. Local dysfunction and asymmetrical deformation of mitral annular geometry in ischemic mitral regurgitation: a novel computerized 3D echocardiographic analysis. *Echocardiography*. 2008;25(4):414-23.
14. Levine RA, Triulzi MO, Harrigan P, Weyman AE. The relationship of mitral annular shape to the diagnosis of mitral valve prolapse. *Circulation*. 1987;75(4):756-67.
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. Oosthoek PW, Wenink AC, Wisse LJ, Gittenberger-de Groot AC. Development of the papillary muscles of the mitral valve: morphogenetic background of parachute-

- like asymmetric mitral valves and other mitral valve anomalies. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1998;116(1):36-46.
17. Komeda M, Glasson JR, Bolger AF, Daughters GT, 2nd, Ingels NB, Jr., Miller DC. Papillary muscle-left ventricular wall "complex". *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1997;113(2):292-300; discussion -1.
 18. Harari R, Bansal P, Yatskar L, Rubinstein D, Silbiger JJ. Papillary muscle rupture following acute myocardial infarction: Anatomic, echocardiographic, and surgical insights. *Echocardiography.* 2017;34(11):1702-7.
 19. Iung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Bärwolf C, Levang OW, et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J.* 2003;24(13):1231-43.
 20. Klein AL, Burstow DJ, Tajik AJ, Zachariah PK, Taliencio CP, Taylor CL, et al. Age-related prevalence of valvular regurgitation in normal subjects: a comprehensive color flow examination of 118 volunteers. *J Am Soc Echocardiogr.* 1990;3(1):54-63.
 21. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Barón-Esquivias G, Baumgartner H, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J.* 2012;33(19):2451-96.
 22. Carpentier A. Cardiac valve surgery--the "French correction". *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1983;86(3):323-37.
 23. Freed LA, Levy D, Levine RA, Larson MG, Evans JC, Fuller DL, et al. Prevalence and clinical outcome of mitral-valve prolapse. *N Engl J Med.* 1999;341(1):1-7.
 24. Anyanwu AC, Adams DH. Etiologic classification of degenerative mitral valve disease: Barlow's disease and fibroelastic deficiency. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2007;19(2):90-6.
 25. Barlow JB, Bosman CK. Aneurysmal protrusion of the posterior leaflet of the mitral valve. An auscultatory-electrocardiographic syndrome. *Am Heart J.* 1966;71(2):166-78.
 26. Criley JM, Lewis KB, Humphries JO, Ross RS. Prolapse of the mitral valve: clinical and cine-angiographic findings. *Br Heart J.* 1966;28(4):488-96.
 27. Avierinos JF, Gersh BJ, Melton LJ, 3rd, Bailey KR, Shub C, Nishimura RA, et al. Natural history of asymptomatic mitral valve prolapse in the community. *Circulation.* 2002;106(11):1355-61.
 28. Castelletti S. Mitral valve prolapse and sport: how much prolapse is too prolapsing? *Eur J Prev Cardiol.* 2021;28(10):1100-1.
 29. Adams DH, Rosenhek R, Falk V. Degenerative mitral valve regurgitation: best practice revolution. *Eur Heart J.* 2010;31(16):1958-66.
 30. Kitkungvan D, Nabi F, Kim RJ, Bonow RO, Khan MA, Xu J, et al. Myocardial Fibrosis in Patients With Primary Mitral Regurgitation With and Without Prolapse. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(8):823-34.
 31. 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.
 32. Kishon Y, Oh JK, Schaff HV, Mullany CJ, Tajik AJ, Gersh BJ. Mitral valve operation in postinfarction rupture of a papillary muscle: immediate results and long-term follow-up of 22 patients. *Mayo Clin Proc.* 1992;67(11):1023-30.
 33. Russo A, Suri RM, Grigioni F, Roger VL, Oh JK, Mahoney DW, et al. Clinical outcome after surgical correction of mitral regurgitation due to papillary muscle rupture. *Circulation.* 2008;118(15):1528-34.

34. Wei JY, Hutchins GM, Bulkley BH. Papillary muscle rupture in fatal acute myocardial infarction: a potentially treatable form of cardiogenic shock. *Ann Intern Med.* 1979;90(2):149-52.
35. Enriquez-Sarano M, Avierinos J-F, Messika-Zeitoun D, Detaint D, Capps M, Nkomo V, et al. Quantitative Determinants of the Outcome of Asymptomatic Mitral Regurgitation. *New England Journal of Medicine.* 2005;352(9):875-83.
36. Enriquez-Sarano M, Akins CW, Vahanian A. Mitral regurgitation. *Lancet.* 2009;373(9672):1382-94.
37. Marcus RH, Sareli P, Pocock WA, Barlow JB. The spectrum of severe rheumatic mitral valve disease in a developing country. Correlations among clinical presentation, surgical pathologic findings, and hemodynamic sequelae. *Ann Intern Med.* 1994;120(3):177-83.
38. 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.
39. Perrucci GL, Zanobini M, Gripari P, Songia P, Alshaikh B, Tremoli E, et al. Pathophysiology of Aortic Stenosis and Mitral Regurgitation. *Compr Physiol.* 2017;7(3):799-818.
40. Watanabe N. Acute mitral regurgitation. *Heart.* 2019;105(9):671-7.
41. Kiefer TL, Bashore TM. Pulmonary hypertension related to left-sided cardiac pathology. *Pulm Med.* 2011;2011:381787.
42. Delgado V, Di Biase L, Leung M, Romero J, Tops LF, Casadei B, et al. Structure and Function of the Left Atrium and Left Atrial Appendage: AF and Stroke Implications. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(25):3157-72.
43. Jameson AG. PATHOLOGIC PHYSIOLOGY IN MITRAL VALVE DISEASE. *Ann N Y Acad Sci.* 1965;118:486-9.
44. Chacko KA. AHA Medical/Scientific Statement: 1994 revisions to classification of functional capacity and objective assessment of patients with diseases of the heart. *Circulation.* 1995;92(7):2003-5.
45. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021;42(36):3599-726.
46. 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.
47. Thomson D, Kourounis G, Trenear R, Messow CM, Hrobar P, Mackay A, et al. ECG in suspected pulmonary embolism. *Postgrad Med J.* 2019;95(1119):12-7.
48. Frangieh AH, Gruner C, Mikulicic F, Attinger-Toller A, Tanner FC, Taramasso M, et al. Impact of percutaneous mitral valve repair using the MitraClip system on tricuspid regurgitation. *EuroIntervention.* 2016;11(14):e1680-6.
49. Malcolm I. P mitrale-P pulmonale variation. *Am Heart J.* 1996;132(6):1322.
50. Baldus S, v. Bardeleben RS, Eggebrecht H, Elsässer A, Hausleiter J, Ince H, et al. Interventionelle Therapie von AV-Klappenerkrankungen – Kriterien für die Zertifizierung von Mitralklappenzentren. *Der Kardiologe.* 2020;14(5):339-63.
51. Zoghbi WA, Enriquez-Sarano M, Foster E, Grayburn PA, Kraft CD, Levine RA, et al. Recommendations for evaluation of the severity of native valvular regurgitation with two-dimensional and Doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2003;16(7):777-802.

52. Baumgartner H, Schima H, Kühn P. Value and limitations of proximal jet dimensions for the quantitation of valvular regurgitation: an in vitro study using Doppler flow imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 1991;4(1):57-66.
53. Thavendiranathan P, Phelan D, Collier P, Thomas JD, Flamm SD, Marwick TH. Quantitative assessment of mitral regurgitation: how best to do it. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2012;5(11):1161-75.
54. Buck T, Plicht B, Erbel R. Aktuelle Empfehlungen zur echokardiographischen Schweregradbeurteilung der Mitralklappeninsuffizienz. *Herz Kardiovaskuläre Erkrankungen.* 2006;31(1):30-7.
55. Grayburn PA, Weissman NJ, Zamorano JL. Quantitation of Mitral Regurgitation. *Circulation.* 2012;126(16):2005-17.
56. Kahlert P, Plicht B, Schenk IM, Janosi RA, Erbel R, Buck T. Direct assessment of size and shape of noncircular vena contracta area in functional versus organic mitral regurgitation using real-time three-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2008;21(8):912-21.
57. El Haddad M, De Backer T, De Buyzere M, Devos D, Swillens A, Segers P, et al. Grading of mitral regurgitation based on intensity analysis of the continuous wave Doppler signal. *Heart.* 2017;103(3):190-7.
58. Kang DH, Park SJ, Shin SH, Hong GR, Lee S, Kim MS, et al. Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibitor for Functional Mitral Regurgitation. *Circulation.* 2019;139(11):1354-65.
59. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med.* 2005;352(15):1539-49.
60. Cleland JG, Abraham WT, Linde C, Gold MR, Young JB, Claude Daubert J, et al. An individual patient meta-analysis of five randomized trials assessing the effects of cardiac resynchronization therapy on morbidity and mortality in patients with symptomatic heart failure. *Eur Heart J.* 2013;34(46):3547-56.
61. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, et al. Longer-term effects of cardiac resynchronization therapy on mortality in heart failure [the CArdiac REsynchronization-Heart Failure (CARE-HF) trial extension phase]. *Eur Heart J.* 2006;27(16):1928-32.
62. Suri RM, Vanoverschelde JL, Grigioni F, Schaff HV, Tribouilloy C, Avierinos JF, et al. Association between early surgical intervention vs watchful waiting and outcomes for mitral regurgitation due to flail mitral valve leaflets. *Jama.* 2013;310(6):609-16.
63. Jung JC, Jang MJ, Hwang HY. Meta-Analysis Comparing Mitral Valve Repair Versus Replacement for Degenerative Mitral Regurgitation Across All Ages. *Am J Cardiol.* 2019;123(3):446-53.
64. Buzzatti N, Van Hemelrijck M, Denti P, Ruggeri S, Schiavi D, Scarfò IS, et al. Transcatheter or surgical repair for degenerative mitral regurgitation in elderly patients: A propensity-weighted analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2019;158(1):86-94.e1.
65. Feldman T, Foster E, Glower DD, Kar S, Rinaldi MJ, Fail PS, et al. Percutaneous repair or surgery for mitral regurgitation. *N Engl J Med.* 2011;364(15):1395-406.
66. Downs EA, Johnston LE, LaPar DJ, Ghanta RK, Kron IL, Speir AM, et al. Minimally Invasive Mitral Valve Surgery Provides Excellent Outcomes Without Increased Cost: A Multi-Institutional Analysis. *Ann Thorac Surg.* 2016;102(1):14-21.
67. Feldman T, Kar S, Rinaldi M, Fail P, Hermiller J, Smalling R, et al. Percutaneous mitral repair with the MitraClip system: safety and midterm durability in the initial EVEREST (Endovascular Valve Edge-to-Edge REpair Study) cohort. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(8):686-94.

68. Maisano F, Viganò G, Blasio A, Colombo A, Calabrese C, Alfieri O. Surgical isolated edge-to-edge mitral valve repair without annuloplasty: clinical proof of the principle for an endovascular approach. *EuroIntervention*. 2006;2(2):181-6.
69. 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.
70. Sherif MA, Paranskaya L, Yucel S, Kische S, Thiele O, D'Ancona G, et al. MitraClip step by step; how to simplify the procedure. *Neth Heart J*. 2017;25(2):125-30.
71. Abbott Vascular Inc. SC, CA, USA. MitraClip® Instructions for use: U.S. Food & Drug Administration accessdata; 2013-10 [Available from: https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf10/P100009c.pdf].
72. Praz F, Spargias K, Chrissoheris M, Büllsfeld L, Nickenig G, Deuschl F, et al. Compassionate use of the PASCAL transcatheter mitral valve repair system for patients with severe mitral regurgitation: a multicentre, prospective, observational, first-in-man study. *Lancet*. 2017;390(10096):773-80.
73. Gerçek M, Roder F, Rudolph TK, Fortmeier V, Zittermann A, Rudolph V, et al. PASCAL mitral valve repair system versus MitraClip: comparison of transcatheter edge-to-edge strategies in complex primary mitral regurgitation. *Clin Res Cardiol*. 2021;110(12):1890-9.
74. Sugiura A, Vogelhuber J, Öztürk C, Schwaibold Z, Reckers D, Goto T, et al. PASCAL versus MitraClip-XTR edge-to-edge device for the treatment of tricuspid regurgitation: a propensity-matched analysis. *Clin Res Cardiol*. 2021;110(3):451-9.
75. Kriechbaum SD, Boeder NF, Gaede L, Arnold M, Vigelius-Rauch U, Roth P, et al. Mitral valve leaflet repair with the new PASCAL system: early real-world data from a German multicentre experience. *Clin Res Cardiol*. 2020;109(5):549-59.
76. Puls M, Lubos E, Boekstegers P, von Bardeleben RS, Ouarrak T, Butter C, et al. One-year outcomes and predictors of mortality after MitraClip therapy in contemporary clinical practice: results from the German transcatheter mitral valve interventions registry. *Eur Heart J*. 2016;37(8):703-12.
77. Schillinger W, Senges J. [TRAMI (Transcatheter Mitral Valve Interventions) register. The German mitral register]. *Herz*. 2013;38(5):453-9.
78. Schillinger W, Hünlich M, Baldus S, Ouarrak T, Boekstegers P, Hink U, et al. Acute outcomes after MitraClip therapy in highly aged patients: results from the German TRANscatheter Mitral valve Interventions (TRAMI) Registry. *EuroIntervention*. 2013;9(1):84-90.
79. Kalbacher D, Schäfer U, RS VB, Eggebrecht H, Sievert H, Nickenig G, et al. Long-term outcome, survival and predictors of mortality after MitraClip therapy: Results from the German Transcatheter Mitral Valve Interventions (TRAMI) registry. *Int J Cardiol*. 2019;277:35-41.
80. 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.
81. Nickenig G, Estevez-Loureiro R, Franzen O, Tamburino C, Vanderheyden M, Lüscher 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.
82. Pibarot P, Delgado V, Bax JJ. MITRA-FR vs. COAPT: lessons from two trials with diametrically opposed results. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2019;20(6):620-4.

83. Grayburn PA, Sannino A, Packer M. Proportionate and Disproportionate Functional Mitral Regurgitation: A New Conceptual Framework That Reconciles the Results of the MITRA-FR and COAPT Trials. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019;12(2):353-62.
84. Tommaso CL, Bolman RM, 3rd, Feldman T, Bavaria J, Acker MA, Aldea G, et al. Multisociety (AATS, ACCF, SCAI, and STS) expert consensus statement: operator and institutional requirements for transcatheter valve repair and replacement, part 1: transcatheter aortic valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012;143(6):1254-63.
85. Boudriot E, Schuler G, Mohr F-W, Seeburger J. Die „Heart-Team“-Entscheidung: Wie ist eine sinnvolle Umsetzung möglich? *Aktuelle Kardiologie*. 2013;2:225-32.
86. Holmes DR, Jr., Rich JB, Zoghbi WA, Mack MJ. The heart team of cardiovascular care. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(9):903-7.
87. Nashef SA, Roques F, Michel P, Gauducheau E, Lemeshow S, Salamon R. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *Eur J Cardiothorac Surg*. 1999;16(1):9-13.
88. Roques F, Michel P, Goldstone AR, Nashef SA. The logistic EuroSCORE. *Eur Heart J*. 2003;24(9):881-2.
89. 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. *Ann Thorac Surg*. 2016;102(2):573-9.
90. Ad N, Barnett SD, Speir AM. The performance of the EuroSCORE and the Society of Thoracic Surgeons mortality risk score: the gender factor. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2007;6(2):192-5.
91. Shroyer AL, Coombs LP, Peterson ED, Eiken MC, DeLong ER, Chen A, et al. The Society of Thoracic Surgeons: 30-day operative mortality and morbidity risk models. *Ann Thorac Surg*. 2003;75(6):1856-64; discussion 64-5.
92. Nashef SA, Sharples LD. Editorial comment: Pride without prejudice: EuroSCORE II, the STS score and the high-risk patient subset. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2013;44(6):1012.
93. Stone GW, Adams DH, Abraham WT, Kappetein AP, Généreux P, Vranckx P, et al. Clinical trial design principles and endpoint definitions for transcatheter mitral valve repair and replacement: part 2: endpoint definitions: A consensus document from the Mitral Valve Academic Research Consortium. *Eur Heart J*. 2015;36(29):1878-91.
94. Krucoff MW, Mehran R, van Es G-A, Boam AB, Cutlip DE. The Academic Research Consortium Governance Charter. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2011;4(5):595-6.
95. Atianzar K, Zhang M, Newhart Z, Gafoor S. Why Did COAPT Win While MITRA-FR Failed? Defining the Appropriate Patient Population for MitraClip. *Interv Cardiol*. 2019;14(1):45-7.
96. Obadia JF, Messika-Zeitoun D, Leurent G, Iung B, Bonnet G, Piriou N, et al. Percutaneous Repair or Medical Treatment for Secondary Mitral Regurgitation. *N Engl J Med*. 2018;379(24):2297-306.
97. Feldman T, Wasserman HS, Herrmann HC, Gray W, Block PC, Whitlow P, et al. Percutaneous mitral valve repair using the edge-to-edge technique: six-month results of the EVEREST Phase I Clinical Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(11):2134-40.
98. Geis NA, Puls M, Lubos E, Zuern CS, Franke J, Schueler R, et al. Safety and efficacy of MitraClip™ therapy in patients with severely impaired left ventricular ejection fraction: results from the German transcatheter mitral valve interventions (TRAMI) registry. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(3):598-608.

99. Geyer M, Keller K, Bachmann K, Born S, Tamm AR, Ruf TF, et al. Concomitant tricuspid regurgitation severity and its secondary reduction determine long-term prognosis after transcatheter mitral valve edge-to-edge repair. *Clin Res Cardiol.* 2021;110(5):676-88.
100. Tigges E, Blankenberg S, von Bardeleben RS, Zürn C, Bekeredjian R, Ouarrak T, et al. Implication of pulmonary hypertension in patients undergoing MitraClip therapy: results from the German transcatheter mitral valve interventions (TRAMI) registry. *Eur J Heart Fail.* 2018;20(3):585-94.
101. Von Bardeleben R, Rottbauer W, Mahoney P, editors. Contemporary, real-world, clinical outcomes with the next generation MitraClip™(NTR/XTR) System: Results from the 1000+ patient global EXPAND Study. European Society of Cardiology Congress Paris, FR; 2019.
102. 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.* 2019;14(17):1725-32.
103. 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.
104. Agricola E, Ielasi A, Oppizzi M, Faggiano P, Ferri L, Calabrese A, et al. Long-term prognosis of medically treated patients with functional mitral regurgitation and left ventricular dysfunction. *Eur J Heart Fail.* 2009;11(6):581-7.
105. Sannino A, Smith RL, 2nd, Schiattarella GG, Trimarco B, Esposito G, Grayburn PA. Survival and Cardiovascular Outcomes of Patients With Secondary Mitral Regurgitation: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Cardiol.* 2017;2(10):1130-9.
106. Asch FM, Grayburn PA, Siegel RJ, Kar S, Lim DS, Zaroff JG, et al. Echocardiographic Outcomes After Transcatheter Leaflet Approximation in Patients With Secondary Mitral Regurgitation: The COAPT Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(24):2969-79.
107. Friedrichs K, Rudolph V. [MITRA-FR and COAPT : Why are the results so different and what are the consequences for the daily routine?]. *Herz.* 2019;44(7):592-5.

Danksagung

Hiermit möchte ich allen Personen, die an Entstehung und Durchführung dieser Arbeit beteiligt waren, Danke sagen!

Ich danke herzlich Herrn Univ.-Prof. Dr. (X), welcher mir die Option eröffnete und damit die Gelegenheit gab innerhalb seiner Klinik wissenschaftlich zu arbeiten. Darüber hinaus danke ich meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. (X) welcher mir unter besten Voraussetzungen sowie Planung die wissenschaftliche Tätigkeit in seiner Arbeitsgruppe ermöglichte.

Ferner danke ich Univ.-Prof. Dr. (X), welcher durch seine herausragende Arbeit die interventionelle Mitralklappentherapie der Universitätsmedizin Mainz national sowie international vertritt und maßgeblich daran beteiligt war, ein Alleinstellungsmerkmal für die Universitätsmedizin Mainz im Rahmen der MitraClip®-Implantation zu schaffen.

Ich danke von Herzen Dr. (X) für die umfassende Betreuung sowie tatkräftige Unterstützung im Rahmen der gesamten Arbeit. In enger Abstimmung mit Prof. Dr. (X) hätte ich keine bessere Betreuung haben können. Ferner danke ich meiner Mit-Doktorandin (X) für die wertvolle Zusammenarbeit – insbesondere im Rahmen der umfangreichen Datenerhebung.

Damit dieser Weg überhaupt erst bestritten werden konnte, liegt nicht zuletzt an meiner Lebensgefährtin (X), weshalb ich ihr von Herzen Danke sagen möchte.

Tabellarischer Lebenslauf