

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

Veränderung der begleitenden Trikuspidalklappeninsuffizienz nach interventioneller Edge-to-Edge Mitralklappenrekonstruktion und Einfluss auf die Langzeitprognose

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

Vorgelegt von

Sonja Born
aus Mainz

Mainz, 2025

Wissenschaftlicher Vorstand: Univ.-Prof. Dr. med. Philipp Drees

1. Gutachter: PD Dr. med. Martin Geyer

2. Gutachter: PD Dr. med. Daniel-Sebastian Dohle

Tag der Promotion: 21.10.2025

Nutzungslizenz: C-1.0 (Urheberrechtsschutz)

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	I
Abbildungsverzeichnis.....	IV
Tabellenverzeichnis.....	V
1 Einleitung / Ziel der Dissertation.....	1
2 Literaturdiskussion.....	2
2.1 Mitralklappeninsuffizienz.....	2
2.1.1 Ätiologie, Pathophysiologie, Prävalenz, Prognose.....	2
2.1.2 Begleitende Trikuspidalklappeninsuffizienz bei Patienten mit Mitralklappeninsuffizienz.....	5
2.1.3 Mitralklappenanatomie.....	6
2.1.4 Diagnostik.....	6
2.2 Spezifische Therapieoptionen der Mitralklappeninsuffizienz.....	9
2.2.1 Therapieoptionen.....	9
2.2.2 Chirurgische Therapiemöglichkeiten.....	14
2.2.3 Interventionelle Therapieoptionen.....	17
2.2.4 Aktuelle Studien.....	23
3 Material und Methoden.....	29
3.1 Datenerhebung und Kriterien.....	29
3.2 Therapie und Verlaufskontrollen.....	30
3.3 Statistische Analyse.....	31
4 Ergebnisse.....	32
4.1 Eingeschlossene Patienten.....	32
4.2 Patientenkollektiv.....	33
4.2.1 Zeitpunkt der Indexprozedur/Baseline.....	33
4.2.2 Follow-up.....	34
4.2.3 Unterschiede zwischen Patienten mit postinterventioneller TR-Reduktion gegenüber denjenigen ohne TR-Reduktion.....	36

5	Diskussion	43
5.1	Interpretation der Studienergebnisse	43
5.2	Limitationen	47
5.3	Zusammenfassung.....	48
6	Literatur.....	49
7	Anhang	64
8	Danksagung.....	65
9	Tabellarischer Lebenslauf.....	66

Abkürzungsverzeichnis

6MGT	Sechsminutengehtest
ACT	Ziel-activated-clotting-time
ACVB	Aortocoronarer Venenbypass
AFMR	atriale funktionelle Mitralklappeninsuffizienz
AML	Anteriores Mitralsegel
ASE	American Society of Echocardiography
BMI	Bodymass-Index
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CRT	Kardiale Resynchronisations-Therapie
CS	Koronarsinus (Coronary sinus)
DCM	Dilatative Kardiomyopathie
DMR	Degenerative Mitralklappeninsuffizienz
EACVI	European Association of Cardiovascular Imaging
EROA	effective reguritation orifice area
FMR	Funktionelle Mitralklappeninsuffizienz
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HCM	Hypertrophe Kardiomyopathie
HF _r EF	Herzinsuffizienz mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion
HF _{mr} EF	Herzinsuffizienz mit mäßiggradig eingeschränkter linksventrikulärer Ejektionsfraktion
HLM	Herz-Lungen-Maschine
HR	Herzfrequenz
HRST	Herzrhythmusstörungen
INR	International Normalized Ratio
IQR	Interquartilsabstand
KHK	Koronare Herzkrankheit

LA	Linksatrial
LAA	Linkes Vorhofohr
LV	Linksventrikulär
LVAD	Linksventrikuläres Assist Device
LVEDV	Linksventrikuläres enddiastolisches Volumen
LVEF	Linksventrikuläre Auswurfraction
LVEDS	Linksventrikuläres endsystolisches Volumen
LVOT	Linksventrikulärer Ausflusstrakt
MKE	Mitralklappenersatz
MKR	Mitralklappenrekonstruktion
MR	Mitralklappeninsuffizienz
M-TEER	Mitrale Transkatheter edge-to-edge Reparatur
NYHA	New York Heart Association
OMT	Optimale medikamentöse Therapie
PAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PISA	Proximal isovelocity surface area
PML	Posteriores Mitralsegel
PMR	Primäre Mitralklappeninsuffizienz
PTFE	Polytetrafluoroethylen
RA	Rechtsatrial
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RCX	Ramus circumflexus
RV	Rechtsventrikulär
RVol	Regurgitationsvolumen
sPAP	Systolischer pulmonalerarterieller Druck
TAPSE	Tricuspid annular plane systolic excursion
TASH	Transcoronare Ablation des Septums

TEE	Transoesophageale Echokardiographie
TMVR	Transkatheter Mitralklappenersatz
T-TEER	Transkatheter trikuspidal edge-to-edge reparatur
TR	Trikuspidalklappeninsuffizienz
TRAMI	Transcatheter mitral valve interventions registry
SV	Schlagvolumen
VC	Vena contracta
VCA	Vena-contracta Fläche (area)
VFMR	ventrikuläre funktionelle Mitralklappeninsuffizienz
ZVD	Zentralvenöser Druck

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 - Carpentier Klassifikation der Mitralinsuffizienz [17].....	3
Abbildung 2 - Echokardiographische Klassifikation der MR [9].....	9
Abbildung 3 - Therapieempfehlungen für die primäre Mitralklappeninsuffizienz nach klinischer Evaluation [112].....	11
Abbildung 4 - Therapieempfehlungen für die sekundäre Mitralklappeninsuffizienz nach klinischer Evaluation [112].....	13
Abbildung 5 - Direkte Anuloplastiesysteme: (A) Cardioband (Edwards Lifesciences); (B) Mitralign (Mitralign Inc.); (C) Millipede (Boston Scientific Corp.) [43]	19
Abbildung 6 - Schaubild der eingeschlossenen Patienten [45]	33
Abbildung 7 - TR Grade der Patienten bei der Baseline, dem 30-Tage Follow-up und dem 1-Jahres Follow-up [45]	35
Abbildung 8 - Kaplan–Meier Kurve für das Langzeitüberleben nach TMVR stratifiziert nach der Baseline TR Schweregrad nach zwei Gruppen [45].....	37
Abbildung 9 - Kaplan–Meier Kurve für das Langzeitüberleben nach TMVR stratifiziert für die postinterventionellen Veränderungen der TR nach 30 Tagen, Vergleich von zwei Gruppen [45]	39

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 - Gruppenspezifische Analysen nach der Schwere der TR.....	40
--	----

1 Einleitung / Ziel der Dissertation

Die Mitralklappeninsuffizienz (MR) ist neben der Aortenklappenstenose die häufigste Erkrankung des Klappenapparates in Industrienationen mit einer altersabhängigen Prävalenz von bis zu 10 % bei Patienten über dem 75. Lebensjahr. Ein großer Anteil dieser Patientengruppe weist ein erhöhtes chirurgisches Risiko auf, weshalb die perkutane minimalinvasive, kathetergestützte Mitralklappenrekonstruktion (M-TEER / mitral transcatheter edge-to-edge repair) eine häufig genutzte Therapieoption für dieses Patientenkollektiv darstellt. Es gibt verschiedene Versorgungssysteme (Devices) zur M-TEER; mit dem MitraClip®-System bestehen bislang die meisten Erfahrungen. [54, 77]

Auch die Trikuspidalklappeninsuffizienz (TR) ist eine häufige Komorbidität bei älteren Patienten. Die Framingham Heart Study beschrieb eine Inzidenz der moderaten bis schweren TR von 5,6 % bei Frauen über 70 Jahren und 1,5 % bei Männern über 70 Jahren. Die sekundäre TR ist in über 90 % durch linksventrikuläre Erkrankungen bedingt und tritt häufig im Zusammenhang mit zunehmender MR auf. So tritt eine relevante TR bei ca. 30-50 % der Patienten mit MR auf und stellt einen individuellen Prädiktor für eine schlechte Prognose dar. Es konnte gezeigt werden, dass eine M-TEER den Schweregrad der begleitend bestehenden TR bei ca. 25-33 % der MR-Patienten verbessern kann. Die Frage nach der prognostischen Auswirkung der TR-Schwere auf Patienten mit signifikanter MR gewinnt zunehmend an Relevanz und es gibt bisher nur wenige Untersuchungen insbesondere zur prognostischen Auswirkung der postinterventionellen TR-Reduktion nach M-TEER. [18, 30, 40, 60, 72, 79, 101, 110]

Ziel dieser Doktorarbeit ist es, die prognostischen Auswirkungen der begleitenden TR bei Patienten mit MR, die einen MitraClip erhielten, auf mittel- und langfristiges Überleben zu untersuchen. Dabei wurde der Schweregrad der TR sowohl vor Therapie, als auch 30 Tage und 1 Jahr postinterventionell nach M-TEER bestimmt. Durch Regressionsanalysen sollte auch ein eventueller prognostische Einfluss der Veränderung der begleitenden TR nach M-TEER analysiert werden. Die Studie wurde im Zentrum für Kardiologie der Universitätsmedizin Mainz anhand einer retrospektiven Analyse (Zeitraum 6/2010 – 3/2018) mit einer Kohorte von insgesamt 587 Patienten durchgeführt. Die primären Endpunkte der Studie waren die Krankenhausmortalität, der Überlebensstatus nach 30 Tagen, nach einem Jahr sowie das Langzeitüberleben über den gesamten Beobachtungszeitraum.

2 Literaturdiskussion

2.1 Mitralklappeninsuffizienz

2.1.1 Ätiologie, Pathophysiologie, Prävalenz, Prognose

Die Mitralklappeninsuffizienz ist mit einer Inzidenz von 2 % pro Jahr eine häufige Erkrankung des Klappenapparates. Sie kann sowohl akut (z.B. nach Myokardinfarkt oder durch Endokarditis) als auch chronisch auftreten. Mit dem steigenden Lebensalter nimmt das Risiko für eine Herzklappenerkrankung zu. Die Mitralklappeninsuffizienz ist nach der Aortenklappenstenose das zweithäufigste Klappenvitium in Industrienationen mit einer altersabhängigen Prävalenz von bis zu 10% bei Patienten über 75 Jahren. [54, 59]

Die Schlussunfähigkeit der Klappe verursacht eine Regurgitation in den linken Vorhof. Die zusätzliche Volumenbelastung führt im Verlauf zu einer Dilatation des linken Atriums. Aufgrund des erhöhten enddiastolischen Volumens im linken Ventrikel kommt es zu einem erhöhten Schlagvolumen und langfristig zu einer konzentrischen Hypertrophie (Frank-Starling-Mechanismus). Die Patienten bleiben aufgrund dieser Kompensationsmechanismen lange beschwerdefrei oder beschwerdearm. Durch die andauernde Volumenbelastung des Ventrikels entwickelt sich eine exzentrische Hypertrophie und die Ejektionsfraktion des linken Ventrikels nimmt mit der Zeit ab. Es kommt zu einem Rückstau in die Lungenstrombahn, es resultiert das Hauptsymptom einer belastungsabhängigen Dyspnoe im Rahmen der Herzinsuffizienz. Aufgrund der Dilatation des linken Atriums treten bei den Patienten gehäuft supraventrikuläre Herzrhythmusstörungen (HRST), wie zum Beispiel Vorhofflimmern oder -flattern auf. Diese können zu einer Dekompensation der Herzinsuffizienz führen. Klinisch zeigen die Patienten je nach Ausprägung und Kompensationsgrad sehr variable Symptome. Bei progredienter pulmonaler Stauung entwickeln sie häufig eine konsekutive pulmonale Hypertonie bis hin zur Rechtsherzinsuffizienz. [16, 52]

Man teilt die Mitralklappeninsuffizienz u. a. nach anatomischen Kriterien analog der Klassifikation nach Carpentier ein (siehe *Abbildung 1*). Bei Typ I besteht eine normale Segelbeweglichkeit und die Insuffizienz wird meistens durch eine Ringdilatation hervorgerufen. Die Ringdilatation kann sowohl durch eine Dilatation des Ventrikels als auch des Vorhofs ausgelöst werden. Da bei dieser Form der Mitralinsuffizienz die Pathologie des Ventrikels bzw. des Vorhofs im Vordergrund steht und die Mitralklappe selbst intakt ist, bezeichnet man sie als funktionelle oder sekundäre Mitralklappeninsuffizienz. Liegt führend eine atriale Dilatation vor spricht man von einer Atrialen funktionellen Mitralklappeninsuffizienz (AFMR) in Abgrenzung zu einer durch Dilatation des Ventrikels bedingten ventrikulären funktionellen Mitralinsuffizienz (VFMR). Bei Typ II liegt eine vermehrte Segelbeweglichkeit, beispielsweise durch einen Segelprolaps oder rupturierte oder elongierte Chordae tendinae, vor. Er ist der primären

Mitralklappeninsuffizienz zugeordnet und tritt vor allem degenerativ, im Rahmen einer Endokarditis oder rheumatischem Fieber, sowie akut ischämisch oder traumatisch auf. Eine reduzierte Segelbeweglichkeit durch kommissurale Verschmelzungen, verdickte Segel oder Sehnenfäden liegt bei Typ IIIa vor, der beispielsweise postrheumatisch durch Fibrosierung oder Verkalkung auftritt und der primären Mitralklappeninsuffizienz zugeordnet wird. Typ IIIb ist definiert durch eine im Rahmen einer ischämischen oder dilatativ auftretenden Papillarmuskeldislokation oder -dysfunktion verminderten Segelbeweglichkeit und wird der funktionellen Mitralklappeninsuffizienz zugeordnet. [17] Diese tritt häufig im Rahmen von ischämischen oder dilatativen Kardiomyopathie auf bei der entweder durch Papillarmuskeldislokation oder -dysfunktion ein verstärkter Zug auf die Chordae tendinae ausgeübt wird. Dies wird auch als Tethering bezeichnet.

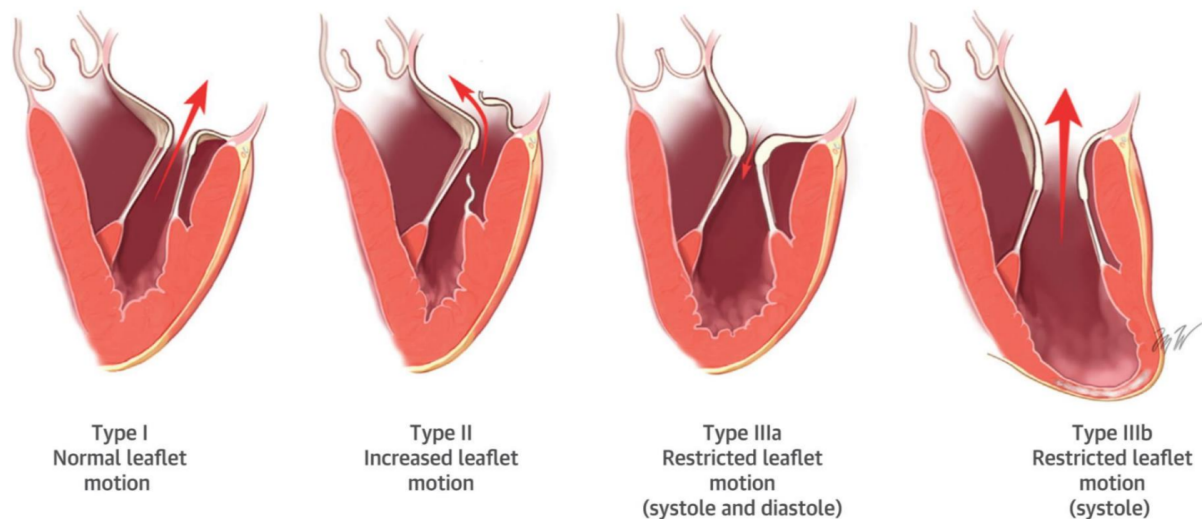


Abbildung 1 - Carpentier Klassifikation der Mitralinsuffizienz [17]

Viele Patienten mit geringgradiger Mitralklappeninsuffizienz haben über Jahre einen stabilen Verlauf. Schreitet die Insuffizienz jedoch voran und liegt eventuell zusätzlich eine Funktionseinschränkung des linken Ventrikels vor, werden die Patienten zunehmend symptomatisch und die Lebenserwartung sinkt je nach Ausprägung der Herzinsuffizienz und der Mitralklappeninsuffizienz. Dabei spielen weitere Faktoren, wie beispielsweise das Vorliegen eines Vorhofflimmerns, einer Niereninsuffizienz oder einer ausgeprägten Dyspnoe NYHA Klasse III oder IV eine wichtige Rolle. [16, 52]

Die jährliche Mortalitätsrate von über 50-jährigen liegt bei moderater Mitralklappeninsuffizienz bei ca. 3 %, bei schwerer MR bei ca. 6 %. Bei über 60-Jährigen mit primärer Mitralklappeninsuffizienz ergaben Studien Mortalitätsraten zwischen 10 % und 30 % pro Jahr. Betrachtet man die Gruppe der Patienten mit reduzierter linksventrikulärer Auswurfraction (LVEF) und Mitralklappeninsuffizienz ergaben sich 5-Jahres-Überlebensraten von 54 % ohne

relevante Mitralklappeninsuffizienz, über 48,7 % bei milder MR und 39,9 % bei moderater oder schwerer MR. [26, 28, 61, 111]

Ergänzend zur Carpentier-Klassifikation teilt man die Mitralklappeninsuffizienz nach führendem Pathomechanismen in zwei Hauptformen ein: die primäre und sekundäre Mitralklappeninsuffizienz.

2.1.1.1 Degenerative oder primäre Mitralklappeninsuffizienz

Die degenerative Mitralklappeninsuffizienz (DMR) ist das Resultat degenerativer Prozesse unmittelbar am Klappenapparat, die zu einer Schlussunfähigkeit der Klappe führen. Oft findet sich bei Patienten, die eine DMR entwickeln im Vorfeld ein Mitralklappenprolaps. Dieser tritt relativ häufig mit einer Prävalenz von 2-3 %, familiär gehäuft, sowie vermehrt bei weiblichem Geschlecht auf. Ebenso stellen Bindegewebserkrankungen wie das Ehlers-Danlos- oder das Marfan-Syndrom Risikofaktoren dar. Durch eine Myokardischämie kann es zur Ruptur oder Elongation der an den Papillarmuskeln ansetzenden Chordae tendinae kommen (akute ischämische Mitralklappeninsuffizienz). Des Weiteren kann der Klappenapparat in seltenen Fällen durch rheumatische oder bakterielle Endokarditiden, sowie andere inflammatorische Erkrankungen, wie z.B. systemischen Lupus erythemathodes, Amyloidose, Sarkoidose oder Sklerodermie geschädigt werden. [8, 16, 52]

2.1.1.2 Funktionelle oder sekundäre Mitralklappeninsuffizienz

Bei der funktionellen Mitralklappeninsuffizienz (FMR) entsteht die Mitralklappeninsuffizienz durch Dilatation des Mitralklappenannulus bei intaktem Klappenapparat. Meist wird die Ringdilatation bedingt durch eine Dilatation des linken Ventrikels im Rahmen einer Herzinsuffizienz, aufgrund einer ischämischen oder dilatativen Kardiomyopathie, oder Dilatation des linken Atriums z.B. bei lange bestehendem Vorhofflimmern.[64]

Ebenso kann eine lokal begrenzte ischämische linksventrikuläre Dysfunktion z.B. der Papillarmuskeln eine FMR nach sich ziehen. Auch eine asynchrone Kontraktion der Kammern im Rahmen eines Schenkelblocks oder nach Implantation eines Einkammer-Schrittmachers können zu einer FMR führen. [8, 16, 52]

Im Rahmen der hypertrophen Kardiomyopathie (HCM) kann es durch eine systolische Verlagerung des anterioren Segels zu einer FMR, teils auch mit Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstraktes (LVOT), kommen. [99]

Man unterteilt die FMR nochmals in eine atriale und ventrikuläre Form (AFMR und VFMR, siehe unter der Einteilung nach Carpentier unter Typ I).

Die ventrikuläre FMR wird durch Herzinsuffizienz im Rahmen einer ICM oder DCM, Aortenklappenvitien, hypertensive Herzerkrankung, ventrikuläre Arrhythmien oder

Überleitungsstörungen verursacht. Daher sollte vor ggf. Therapie der MR ebenso die zugrundeliegende Erkrankung diagnostiziert und behandelt werden. [112]

Zur weiteren Beschreibung der ventrikulären FMR wurden die Begriffe einer proportionalen und disproportionalen FMR in der Literatur diskutiert. Sie beschreiben den Zusammenhang zwischen Schwere der MR im Vergleich zum linksventrikulären enddiastolischen Volumen (LVEDV). Anhand der bisher vorliegenden Studienergebnisse wird postuliert, dass Patienten mit einer proportionalen FMR eher von OMT profitieren könnten, wohingegen Patienten mit einer disproportionalen FMR eventuell weniger von einer OMT profitieren, da der linke Ventrikel weniger Potenzial für ein reverse Remodelling hat. Jedoch scheinen diese Patienten mehr von der M-TEER zu profitieren. [87]

Die atriale FMR ist eher mit der Herzinsuffizienz mit erhaltener Pumpfunktion (HFpEF) und in aller Regel Vorhofflimmern assoziiert; auch das weibliche Geschlecht ist häufiger betroffen. Sie zeichnet sich durch eine erhaltene linksventrikuläre Funktion und strukturell normale Mitralklappe aus bei vergrößertem linken Atrium und dilatiertem Mitralklappenannulus aus. Meistens bildet sich bei dieser Form ein zentraler mittiger Insuffizienzjet bei Malkoaptation der Segel aus. In einer zweiten und selteneren Form kommt es zu exzentrischen posterioren Jets entlang des PML. Bei Patienten mit atrialer FMR und Vorhofflimmern kann die Rhythmisierung in den Sinusrhythmus die Funktion des Atriums verbessern und die MR-Schwere reduzieren. [74, 104]

Retrospektive Daten zu M-TEER bei Patienten mit atrialer FMR legen ein besseres Ansprechen dieser Patienten hinsichtlich Verbesserung der Herzinsuffizienzsymptome und höherer Überlebensraten als bei Patienten mit ventrikulärer FMR nahe. [24, 117]

Der Schweregrad der FMR ist sehr dynamisch und hängt stark von der Volumenbelastung des Ventrikels ab. [31]

2.1.2 Begleitende Trikuspidalklappeninsuffizienz bei Patienten mit Mitralklappeninsuffizienz

Die TR ist eine häufige Erscheinung bei älteren Patienten. Die Framingham Heart Study beschrieb eine Inzidenz der moderaten bis schweren TR von 5,6 % bei Frauen über 70 Jahren und 1,5 % bei Männern über 70 Jahren. Die sekundäre TR ist in über 90 % durch linksventrikuläre Erkrankungen bedingt und tritt häufig im Zusammenhang mit zunehmender MR auf. So tritt eine relevante TR bei ca. 30-50 % der Patienten mit MR auf und scheint ein Prädiktor für eine schlechte Prognose zu sein. Es konnte gezeigt werden, dass eine M-TEER den Schweregrad der begleitend bestehenden TR bei ca. 25-33 % der MR-Patienten verbessern kann. Die Frage nach der prognostischen Auswirkung der TR-Schwere auf Patienten mit signifikanter MR gewinnt zunehmend an Relevanz, zumal mittlerweile interventionelle Verfahren für die Behandlung der TR zugelassen wurden, bisher gab es

zudem nur wenig Evidenz insbesondere zur prognostischen Auswirkung der postinterventionellen TR-Reduktion nach M-TEER. [18, 30, 40, 60, 72, 79, 101, 110]

2.1.3 Mitralklappenanatomie

Die Mitralklappenfunktion ist vom Zusammenspiel zwischen den Segeln, dem subvalvulären Apparat bestehend aus den Sehnenfäden und Papillarmuskeln, sowie Anulus und linkem Ventrikel abhängig. Die beiden Segel bezeichnet man als posteriores (PML) und anteriores (AML) Segel und teilt beide zusätzlich in drei Segmente P1-3 und A1-3. Das posteriore Segel ist deutlich größer als das anteriore Segel und setzt an ca. 2/3 des Anulus an. A1 und P1 sind anterolateral in der Nähe des linken Vorhofohres (LAA) lokalisiert, wohingegen A3 und P3 angrenzend an den Klappenanulus der Trikuspidalklappe gelegen sind. Je nach in der Echokardiographie ermittelter Morphologie kann die Insuffizienz einer der Carpentier-Klassen zugeteilt und anhand weiterer Kriterien erwogen werden, ob eine Rekonstruktion möglich und sinnvoll ist. [17, 63]

2.1.4 Diagnostik

Die exakte Quantifizierung des Insuffizienzgrades einer MR ist eine komplexe Aufgabe, bei der stets mehrere Parameter berücksichtigt werden müssen. Bei der echokardiographischen Graduierung sollen qualitative, semi-quantitative oder quantitative Methoden Anwendung finden.

Der Farbdopplerjet eignet sich gut zur ersten visuellen Detektion einer MR und kann je nach Intensität und Ausdehnung des Insuffizienzjets in den linken Vorhof auch Hinweise auf die Schwere der MR geben. Je nach Verlauf des Regurgitationsjets bspw. bei sehr exzentrischen Verläufen, d.h. am Rand bzw. an der Wand des linken Vorhofs entlang, kann die Schwere der MR rein anhand der Farbfläche jedoch deutlich unterschätzt werden. Zur genaueren Quantifizierung der MR stellt als semiquantitatives Verfahren die Messung der Vena contracta (VC) als Korrelat der Regurgitationsöffnungsfläche eine sinnvolle Untersuchungstechnik dar. Die VC-Messung sollte immer in mehreren Ebenen stattfinden. Anhand von 3D Bildrekonstruktionen sollte ggf. ergänzend eine 3-dimensionale Messung der VC und der Vena contracta area erfolgen. Je nach Genese der MR kann der Koaptationsdefekt eher eine rundliche/zirkuläre oder eine längliche Form, insb. bei der FMR, annehmen. Bei der FMR mit eher ellipsoiden Regurgitationsöffnung wird der Schweregrad der MR mittels der zweidimensionalen Messung der VC eher unterschätzt. Sollte der Patient mehrere Jets aufweisen, können die VC-Messungen nicht ohne weiteres zu einem Wert zusammenaddiert werden. In diesem Fall sollte der Schweregrad der MR ergänzenden Methoden bestimmt werden. [6, 63]

Eine weitere empfohlene Methode zur quantitativen Messung des Insuffizienzgrades der Mitralklappe stellt die so genannten PISA-Methode (proximal isovelocity surface area) dar. Sie eignet sich sowohl für zentrale als auch exzentrische Jets. Die EROA (effective regurgitation orifice area) ist eine errechnete Größe, die ein Maß für die Fläche der Öffnung, durch die das Blut während der Systole zurückfließt, darstellt. Man errechnet aus der gemessenen PISA Zone und der maximalen Jetgeschwindigkeit die EROA. Das PISA Konzept beruht auf der physikalischen Eigenschaft, dass das Blut, das auf eine enge Öffnung - wie ein Insuffizienzjet - zufließt, eine hemisphärische Konvergenzfläche mit gleichmäßiger Geschwindigkeit bildet. Die PISA-Halbkugel ist die Fläche, auf der das Blut mit einer bestimmten Geschwindigkeit (isovelocitäre Oberfläche) auf die undichte Klappe zufließt. Der Radius der PISA-Halbkugel wird im Doppler-Echokardiogramm gemessen. Dazu wird ein Farbdopplerbild mit angepasster sog. „aliasing-Geschwindigkeit“ (das Detektionsfenster von Geschwindigkeiten für den Farbdoppler muss so angepasst werden, dass Geschwindigkeiten von 25-40 cm/sec. als Grenzwert eingestellt sind) verwendet, um die Flusskonvergenzregion (die PISA-Region) zu identifizieren. Die Messung erfolgt ab der Klappenöffnung bis zum Punkt, an dem die Flussgeschwindigkeit eine vordefinierte Geschwindigkeit erreicht. Die Berechnung des Volumenflusses im ml/s durch die PISA-Halbkugel erfolgt mit der Formel: $\text{Volumenfluss} = 2 \times \pi \times (\text{PISA-Radius})^2$. Die EROA wird berechnet, indem der Volumenfluss durch die PISA-Region durch die maximale Regurgitationsgeschwindigkeit der Klappe geteilt wird. Diese wird mittels kontinuierlicher Wellen-Dopplersonographie (CW-Doppler) gemessen.

Aufgrund der oft exzentrischen Regurgitationsöffnung sowie auch der PISA-Zone wird bei der FMR die EROA häufig unterschätzt, sodass unter anderem hier niedrigere Grenzwerte für die Graduierung der hochgradigen Mitralklappeninsuffizienz verwendet werden. [63]

Als weitere Methode werden mittels Pulsdoppler Parameter über eine Formel das diastolische Füllvolumen über der Mitralklappe und das systolische Schlagvolumen der Aorta errechnet, welche dann über eine weitere Formel auf das Regurgitationsvolumen und damit die EROA schließen lassen, verwendet. Die Methode eignet sich nur für Patienten ohne Aortenklappeninsuffizienz. [61] Anhand des Puls-Doppler Signals oberhalb der Koaptation der Mitralklappe kann das Mitraleinstromprofil dargestellt werden. Anhand der maximalen Geschwindigkeit des Mitraleinstroms und dem Verhältnis der E-Welle zur A-Welle können Rückschlüsse auf den Schweregrad der MI gezogen werden.

Ebenso können pulmonalvenöse Flussmuster herangezogen werden. Die typischen Flussmuster sind die S-Welle (Bluteinstrom in das linke Atrium während der Systole), sowie die nachfolgende D-Welle (Bluteinstroms ins Atrium während der Diastole). Normalerweise sollte die D-Welle kleiner als die S-Welle sein. Zudem gibt eine A-Welle, die durch die Vorhofkontraktion Ende der Diastole auftritt und einen retrograden Fluss in die Pulmonalvenen

generiert. An pathologischen Flussprofilen gibt es beispielsweise das pseudonormale Muster mit einer in etwa gleich großen S- und D-Welle und prominenten A-Welle, was auf eine frühe diastolische Dysfunktion hinweisen kann. Beim restriktiven Muster ist die S-Welle kleiner als die D-Welle. Dieses auch als blunted systolic flow bezeichnete Muster zeigt sich bei Druckbelastung des linken Atriums zum Beispiel aufgrund einer Mitralklappeninsuffizienz oder bei diastolischer Dysfunktion, im Rahmen einer systolischen Dysfunktion oder bei restriktiver Kardiomyopathie. Das umgekehrte Flussmuster oder flow reversal zeichnet sich durch eine sehr prominente A-Welle aus und tritt bei Patienten mit hoher Druckbelastung des Atriums aufgrund einer MR, bei diastolischer Dysfunktion oder restriktiver Kardiomyopathie auf. Eine systolische pulmonale Flussumkehr ist allerdings ein spezifisches Zeichen der schweren MR. Allerdings sind auch bei den Pulmonalvenen mögliche Fehlerquellen wie diastolische Dysfunktion, Vorhofflimmern und generell erhöhte linksatriale Drücken zu bedenken, die das Flussmuster der Pulmonalvenen auch ohne Vorliegen einer MR pathologisch verändern können. [63]

Um die Auswirkungen der MR auf das gesamte Herz und die Lungenstrombahn einschätzen zu können, ist es notwendig linksventrikuläre (LV) Diameter, LV-Volumen und LVEF, sowie das linksatriale (LA) Volumen und den systolischen pulmonalarteriellen Druck (sPAP) zu bestimmen. Die Stress-Echokardiographie kann zur Einschätzung belastungsinduzierter Veränderungen der MR, der linksventrikulären Funktion und des sPAP sinnvoll sein. Besonders in Bezug auf die FMR neigen alle bisher genannten Verfahren zu einer Unterschätzung des Insuffizienzgrades. Bei einer bei reduzierten LVEF konsekutiv vermindertem Schlagvolumen (SV) und damit auch Regurgitationsvolumen (RVol), wird die FMR anhand der absoluten Werte tendenziell zu niedrig eingestuft. Setzt man aber das RVol mit dem linksventrikulären enddiastolischen Volumen (LVEDV) ins Verhältnis, ergibt sich die Regurgitationsfraktion. Diese Einschätzung kann im Hinblick auf den Therapieerfolg einer Mitralklappenrekonstruktion bei FMR potenziell eine vielversprechende Methode darstellen. [2, 6, 48]

Ergänzend wird die Messung der Vena-contracta Fläche (VCA) mittels 3D-Farbdoppler. Hierbei wird die Defektfläche der Klappe bestimmt und die hochgradige MR nach jetzigem Kenntnisstand ggf. sensitiver und spezifischer identifiziert als mit der 2D-echokardiographischen PISA-Methode. Besonders mittels transoesophagealer Echokardiographie (TEE) kann die VCA so valide mit geringer Untersucherabhängigkeit bestimmt werden. Ebenso können mittels dieser Methode mehrere Jets vermessen und deren VCA, anders als in den anderen Verfahren zu einer gesamten VCA addiert werden, was die 3D-Messung der VCA besonders nach perkutaner Rekonstruktion wie Mitraclip zu einer geeigneten Methode zur Beurteilung des Therapieerfolges macht. [2, 6, 61]

Des Weiteren stellt die Magnetresonanztomographie (MRT) mit ihrer hohen Auflösung und geringen Untersucherabhängigkeit eine allerdings auch zeit- und kostenintensive Alternative zu echokardiographischen Verfahren zur quantitativen Evaluation der MR dar. Es können sowohl Volumina als auch die Ventrikelfunktion gut ermittelt werden. [119]

In *Abbildung 2* sind die entsprechenden Kriterien zur Einteilung der MR abgebildet.

Tab. 1 Graduierung der Mitralklappeninsuffizienz ^a				
ESC/DGK-Graduierung	I.° Leichtgradig	II.° Mittelgradig		III.° Schwergradig
ASE/AHA/ACC-Graduierung	1+	2+	3+	4+
<i>B-Mode</i>				
Mitralklappe	Keine relevanten morphologischen Pathologien	Mäßige Segelverdickungen, Tenting (SMI mit „tenting area“ >1,0 cm ²), Anulusverkalkung		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
<i>Doppler</i>				
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
<i>Farbdoppler</i>				
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

Abbildung 2 - Echokardiographische Klassifikation der MR [9]

2.2 Spezifische Therapieoptionen der Mitralklappeninsuffizienz

2.2.1 Therapieoptionen

In Bezug auf die DMR ohne Einschränkung der LVEF gibt es aktuell keine eindeutige Studienlage und Empfehlungen zu einer (medikamentösen) Therapie. Bei eingeschränkter LVEF ist eine stadiengerechte Etablierung einer Herzinsuffizienzmedikation vorzunehmen. Ebenso sollten Begleiterkrankungen, wie eine KHK oder ein arterieller Hypertonus leitliniengerecht behandelt werden. Im Allgemeinen wird empfohlen symptomatische Patienten mit PMR zügig einer bevorzugt operativen Rekonstruktion oder Mitralklappenersatz oder bei zu hohem operativen Risiko einem interventionellen Verfahren zuzuführen. [13, 80]

Spätestens ab einer LVEF < 60 % oder einem linksventrikulären endsystolischen Durchmesser (LVESD) > 40 mm oder LA-Volumen > 49 ml/m², sPAP > 50 mmHg und Vorhofflimmern sollte

die PMR chirurgisch oder interventionelle therapiert werden, da mit zunehmender Verschlechterung der linksventrikulären Funktion Mortalität und Morbidität stark ansteigen. [25, 112]

Es ist schwer vorherzusagen, welche Patienten einen Progress der MR über den zeitlichen Verlauf entwickeln werden, was die Bestimmung des richtigen Zeitpunktes für den Eingriff erschwert. Eine Studie, in der 82 Patienten mit MR bei Mitralklappenprolaps und normaler LVEF über 4,5 Jahre beobachtet wurden, ergab, dass keiner der Patienten mit milder MR einen Progress in eine höhere Insuffizienzklasse zeigte, wohingegen 50% der Patienten mit initial moderater MR im Verlauf eine schwere MR entwickelten. [66, 97]

Die aktuelle Leitlinie aus dem Jahr 2021 (zum Zeitpunkt der Datenerhebung noch nicht veröffentlicht) empfiehlt aufgrund neuer Daten zur schlechten langfristigen Prognose von Patienten mit MR regelmäßige Verlaufskontrollen alle 6 Monate von Patienten mit asymptomatischer hochgradiger MR und alle 12 Monate bei mittelgradiger MR und erhaltener LVEF. Zur Abschätzung des Therapiezeitpunktes, können BNP und die kardiale MRT verwendet werden. Asymptomatische Patienten mit hochgradiger MR und progressiver linksventrikulärer Dilatation sollten aufgrund der Daten aus dem MIDA Register niederschwelliger behandelt werden (Klasse-I- Indikation für Patienten mit einem LVESD ≥ 40 mm und/oder LVEF < 60 %). [49] Die Operation sollte in Zentren mit großer Expertise und hoher Rekonstruktionsrate (> 90 % bei Mitralklappen- prolaps bzw. > 95 % bei P2-Prolaps) mit niedriger operativer Letalitätsrate (< 1 %) erfolgen. Der Empfehlungsgrad (Klasse I bei LVESD ≥ 40 mm und/oder LVEF < 60 % bzw. Klasse-IIa bei LVEF > 60 % und LVESD < 40 mm) und die Grenzwerte decken sich mit den Empfehlungen der amerikanischen Leitlinie. Diese enthalten zusätzlich eine Klasse-IIb-Empfehlung für die Rekonstruktion bei Patienten, die eine Zunahme der Diameter des LV bzw. eine Abnahme der LVEF in 3 aufeinanderfolgenden Kontrollen aufweisen. Außerdem ist bei einer Vergrößerung des LA auf ≥ 60 ml/m² oder ein LA-Diameter von ≥ 55 mm bei Sinusrhythmus in die Entscheidungsfindung miteinzubeziehen. [86, 112]

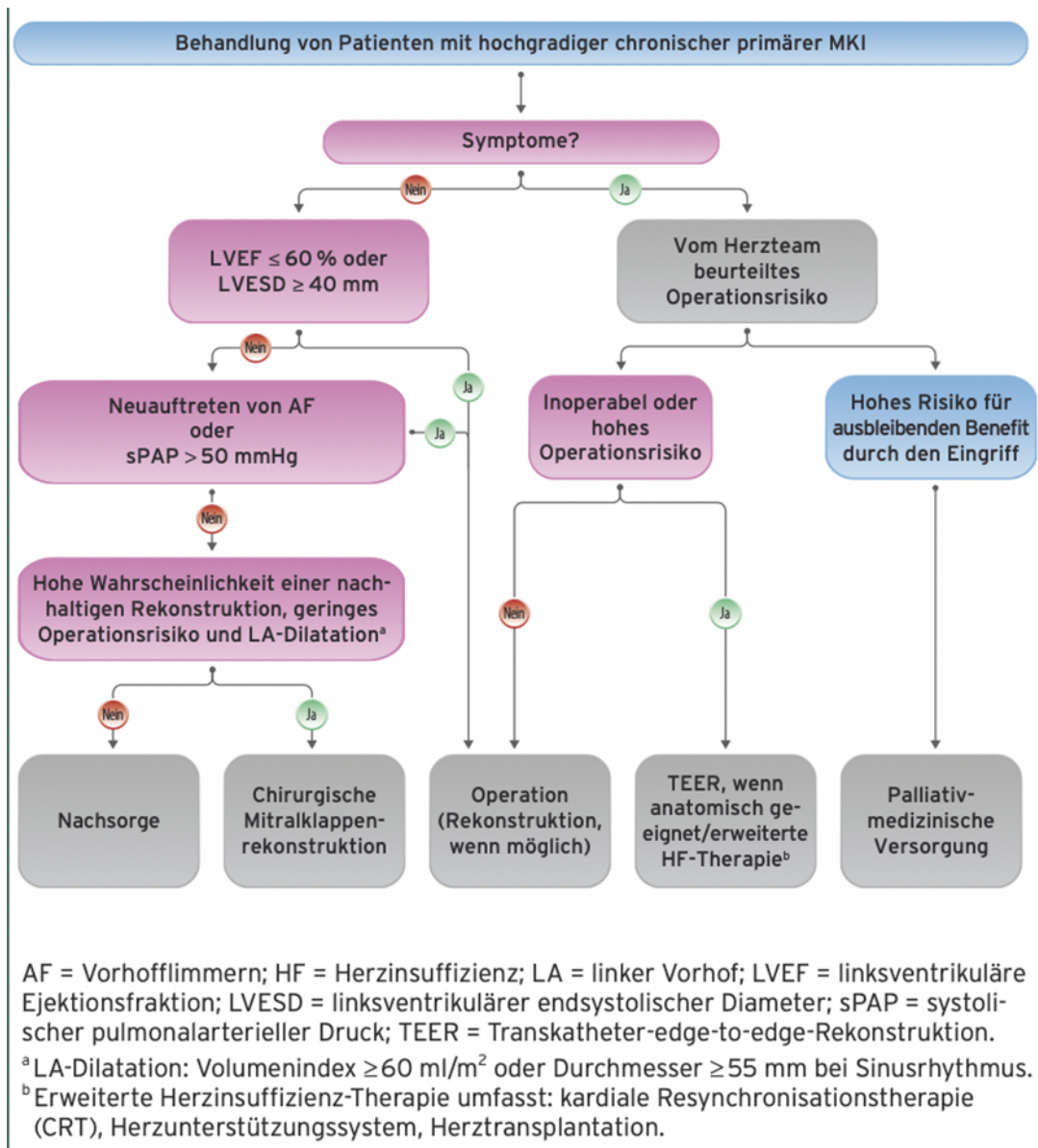


Abbildung 3 - Therapieempfehlungen für die primäre Mitralklappeninsuffizienz nach klinischer Evaluation [112]

Die aktuelle Leitlinie definiert qualitative, (semi)quantitative und strukturellen Kriterien für die Diagnose einer hochgradigen chronischen FMR. Die echokardiographische Evaluation sollte in einem rekompensierten Zustand des Patienten erfolgen.

Patienten mit Herzinsuffizienz mit reduzierter LVEF (HFrEF) ($LVEF \leq 40\%$) und FMR müssen zunächst eine medikamentöse und Device-Therapie (insbesondere auch kardiale Resynchronisationstherapie [CRT], wenn indiziert) erhalten. Hierzu zählen die 4 Medikamente der Empfehlungsklasse I Angiotensinrezeptor-Nepriylsin- Inhibitoren (ARNI), Betablocker, Mineralokortikoidrezeptorantagonisten (MRA) und SGLT2-Inhibitoren. Die amerikanische Leitlinie 2020 empfiehlt für Patienten mit HFrEF explizit die Gabe von ARNI statt ACE-Hemmern, da hierfür auch eine Verringerung der sekundären MI gezeigt werden konnte. [10] Ebenso konnte für SGLT2-Inhibitoren eine Verbesserung des linksventrikulären Re-modelings

gezeigt werden und es sind positive Effekte mit Verminderung einer FMR zu erwarten. [94] Ergänzend gibt es gemäß der Leitlinie für Herzinsuffizienz für die HFrEF bei weiter symptomatischen Patienten eine Klasse-II-Empfehlungen für Ivabradin oder Vericiguat.

Die Therapie der persistierend mittel- bis hochgradigen FMR trotz OMT sollte anhand klinischer, anatomischer und prozeduraler Aspekte, unter spezieller Berücksichtigung des Patientenwunsches, in einem multidisziplinären Heart-Team evaluiert werden.

Herzklappeneingriffe (chirurgisch oder interventionell) der schweren chronischen FMR erhalten eine IB-Empfehlung für Patienten, die trotz leitliniengerechter Herzinsuffizienztherapie symptomatisch bleiben. Die M-TEER wurde im Vergleich zur früheren Leitlinie aus dem Jahr 2017 von einer IIb- zu einer IIa-Empfehlung aufgewertet. Zur Evaluation einer M-TEER- sollten funktionelle Parameter wie die LVEF 20–50 %, der LVESD < 70 mm, aber auch erhöhte natriuretische Peptide und anatomische Voraussetzungen berücksichtigt werden.

Eine Mitralklappenoperation kann erwogen werden, wenn eine vollständige Wiederherstellung der Mitralklappenfunktion als realistisch erachtet wird, um ein mögliches LV-Remodeling zu unterstützen. Für symptomatische Patienten mit fortgeschrittenem Remodeling sollen alle weiteren Therapiemöglichkeiten wie ventrikuläre Assist-Devices die Herztransplantation und eine M-TEER individuell unter Berücksichtigung des Alters und der Komorbiditäten in Betracht gezogen werden. [105]

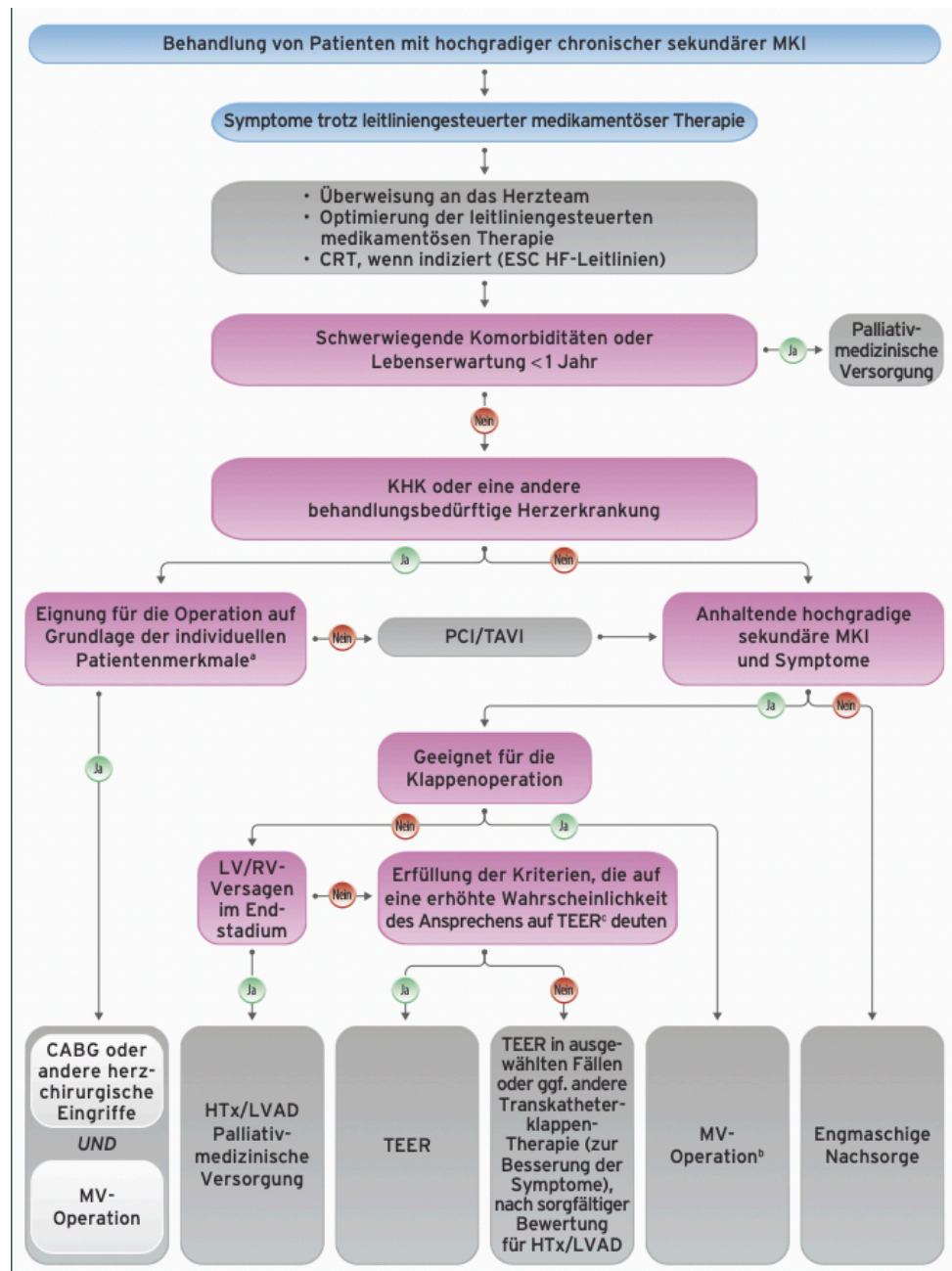
Die operative Behandlung der hochgradigen FMR im Rahmen einer Bypassoperation oder einer anderen Herzoperation ist in der aktuellen Leitlinie zu einer IB-Indikation aufgewertet worden. Für die moderate FMR gibt es keine klare Empfehlung im Kontext kombinierter chirurgischer Eingriffe. Die Viabilität des Myokards und eine Zunahme der MI unter Belastung sowie ein vorwiegend atriales Remodeling mit anulärer Dilatation sind dabei aber Indikatoren, die für eine Rekonstruktion sprechen.

Für Patienten mit einem erhöhten operativen Risiko besteht eine IIaC-Empfehlung für eine interventionelle Therapie. In der Regel handelt es sich hierbei um ein zweizeitiges Verfahren, das das führende Problem (z.B. weiteres Klappenvitium, koronare Herzkrankheit oder MI) zuerst adressiert.

Insgesamt ist die Evidenz für eine chirurgische Intervention bei FMR begrenzt, sodass eine strenge Indikationstellung zur isolierten Mitralklappenchirurgie empfohlen wird und die Indikation zur katheterbasierten Rekonstruktion an den COAPT-Kriterien ausgerichtet werden sollte.

Bei Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz (hochgradig reduzierte LVEF, ausgeprägte LV- bzw. RV-Dilatation) und nur eingeschränkten Möglichkeiten zur Optimierung der OMT (z.

B. wegen Hypotonie, Niereninsuffizienz) sollte eine Evaluation hinsichtlich einer Implantation eines linksventrikulären Assist-Devices (LVAD) bzw. einer Herztransplantation erfolgen. Kommen Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz und insbesondere höherem Alter hierfür nicht infrage, ist eine palliative Therapie zu erwägen. Herzklappeneingriffe bei Patienten mit einer LVEF von < 15 % sind laut Leitlinie keine Therapieoption.



AF = Vorhofflimmern; HF = Herzinsuffizienz; LA = linker Vorhof; LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LVESD = linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser; sPAP = systolischer pulmonalarterieller Druck; TEER = Transkatheter-edge-to-edge-Rekonstruktion.

^a LA-Dilatation: Volumenindex $\geq 60 \text{ ml/m}^2$ oder Durchmesser $\geq 55 \text{ mm}$ bei Sinusrhythmus.

^b Erweiterte Herzinsuffizienz-Therapie umfasst: kardiale Resynchronisationstherapie (CRT), Herzunterstützungssystem, Herztransplantation.

Abbildung 4 - Therapieempfehlungen für die sekundäre Mitralklappeninsuffizienz nach klinischer Evaluation [112]

Bei der proportionalen FMR bewirkt die progrediente Ventrikeldilatation eine proportionale Dilatation des Mitralklappenannulus. Die EROA vergrößert sich also proportional zu den linksventrikulären Volumina, wie z.B. dem LVEDV. Diese Patientengruppe profitiert mehr von Therapieansätzen, die ein reverses Remodelling und eine Reduktion der Volumina bewirken. Patienten mit dysproportionaler FMR haben eine höhere MR als es die linksventrikulären Volumina erwarten lassen würden. Die Dilatation ist also weniger ausgeprägt als die MR, was im Rahmen von dyssynchroner LV-Kontraktion bei elektrischer Dyssynchronie oder bei regionalen Wandbewegungsstörungen auftreten kann. Diese Patienten profitieren von einer Therapie zur Reduktion der MR. [48]

Bei Patienten mit FMR ohne Bypass-Indikation ist interdisziplinär im Heart-Team je nach Operationsrisiko, echokardiographischen und klinischen Parametern zu evaluieren, ob sich ein operativer, interventioneller oder rein konservativer Behandlungsansatz am besten eignet. [80]

2.2.2 Chirurgische Therapiemöglichkeiten

Der Zugang zum Herzen erfolgt entweder über eine mediane Sternotomie oder links- oder rechtsseitige Thoraktomie und unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine. (Obadia et al.) Der häufigste Zugang zur Mitralklappe erfolgt über eine Eröffnung des linken Vorhofes über den Sulcus interatrialis. Ebenso kann eine Inzision am linken Vorhofdach zwischen Aorta und Vena cava superior als alternativer Zugang gewählt werden. Dieser Zugang eignet sich besonders bei partieller oberer Sternotomie im Vorfeld. Des Weiteren kann der linke Vorhof transseptal über den rechten Vorhof eröffnet werden. Im Rahmen der Operation ist ein Verschluss oder die Resektion des linken Vorhofes zur Thrombembolieprophylaxe möglich. [51, 84]

2.2.2.1 Mitralklappenersatz

Die Hauptindikation zum Klappenersatz ist die MR. Wichtig bei der Wahl der Prothese ist eine möglichst gute Ventilfunktion mit geringen Druckgradienten und einer hohen Langlebigkeit. Komplikationen des chirurgischen Mitralklappenersatzes stellen Verletzungen des posterioren Anulus, Ramus circumflexus (RCX), Ventrikelruptur am atrioventrikulären Übergang und Verletzungen der Aortenklappe und des Reizleitungssystems dar. Mechanische Prothesen weisen in Mitralposition eine hohe Thrombogenität auf, weshalb eine suffiziente Antikoagulation mittels Vitamin-K-Antagonisten notwendig ist. Eine Alternative stellen biologische Prothesen aus Schweine- oder Rinderperikard, dar, bei denen keine lebenslange Antikoagulation nötig ist, allerdings eine Degeneration nach ca. 10-15 Jahren nach der Implantation zu erwarten ist. [51]

2.2.2.2 Klappenerhaltende Operationen

2.2.2.2.1 Offene Mitralklappenkommissurotomie

Die Kommissurotomie kommt bei verklebten Kommissuren mit ansonsten gut beweglichen Segeln Typ IIIa nach Carpentier zum Einsatz und spielt durch die Entwicklung von interventionellen Methoden wie der Ballonvalvuloplastie nur noch eine untergeordnete Rolle. Bleibt nach Kommissurotomie weiterhin eine relevante Insuffizienz der Klappe bestehen, ist ein Klappenersatz ratsam. [51]

2.2.2.2.2 Mitralklappenrekonstruktion

Die Rekonstruktion der Mitralklappe erspart dem Patienten bei gutem Endergebnis eine Antikoagulation und weist eine lange Haltbarkeit auf. Eine gute Segelbeweglichkeit und ausreichend Klappengewebe, um eine schlussfähige Klappe zu kreieren, sind günstig im Hinblick auf eine erfolgreiche Rekonstruktion. Ziel der Rekonstruktion ist es eine möglichst breite Koaptationsfläche der beiden Segel herbeizuführen. Hierzu kann man den Mitralklappenannulus mittels Ringplastik oder Nahttechniken verkleinern. Der Anulusanteil des anterioren Segels bleibt durch das Herzgerüst konstant, lediglich der posteriore Anulus lässt sich verkürzen. Diese Technik kommt insbesondere in Rahmen einer Vorhof- und/ oder Ventrikeldilatation und damit des Klappenhalteapparates, also einer Mitralklappeninsuffizienz Typ I nach Carpentier aber auch häufig kombiniert mit weiteren Techniken zum Einsatz. Die Auswahl der richtigen Ringgröße, erfolgt mittels Ringmessgeräten an der Basis des anterioren Segels zwischen den Kommissuren. Beim Einnähen der Prothese muss auf die in unmittelbarer Nachbarschaft verlaufende RCX und das Reizleitungssystem geachtet werden, um diese Strukturen nicht zu verletzen. Die Whooler-Plastik ist eine Nahttechnik zur Verkürzung des posterioren Anulus im Bereich der Kommissuren. Bei der Paneth-Plastik wird der posteriore Anulus beidseits von den Kommissuren ausgehende kontinuierlich zur Mitte hin gerafft. Dies ergibt eine ausgeprägtere und homogenere Verkürzung des Anulus und eignet sich daher bei starker Anulusdilatation. Die Langzeitergebnisse beider Nahttechniken ohne zusätzliche Stabilisierung durch eine Ringimplantation sind allerdings unbefriedigend mit hoher Re-Operationsrate. Liegt eine MR Typ II nach Carpentier vor, bietet sich bei Segelelongationen eine Verschiebeplastik unter Erhaltung der Chordae tendinae an. In der Regel reicht eine Korrektur des posterioren Segels, meist mit Resektion im Bereich von Segment P2 aus. Anschließend werden P1 und P2 miteinander vernäht und Anteile von P1 und P3 zunächst von Anulus gelöst, dann verschoben und refixiert und der posteriore Anulus gerafft. Zur Sicherung des Ergebnisses kann eine Ringanuloplastie angeschlossen werden. Bei Chordarupturen können diese entweder ersetzt, der betreffende Segelanteil resiziert, oder eine Plikaturplastik mit oder ohne Chordatransfer angefertigt werden. Das posteriore Segel insbesondere in Segment P2 ist am häufigsten von Chordarupturen betroffen. Diese treten

besonders beim Mitralklappenprolaps und bei Patienten mit Bindegewebserkrankungen, wie dem Marfan-Syndrom auf. Der Einsatz sogenannter Neo-Chordae kann sowohl per Thorakotomie mit Herz-Lungen-Maschine (HLM) erfolgen, als auch mittlerweile mittels eines interventionellen Verfahrens ohne Einsatz der HLM. Bei rupturierten Papillarmuskeln sollte entweder direkt ein Klappenersatz erfolgen oder es kann ein Versuch der einer Rekonstruktion des Papillarmuskels unternommen werden. Bei einer MR Typ Carpentier IIIb stehen bei bleibender relevanter MR nach Revaskularisierung und OMT (optimale medikamentöse Therapie) rekonstruktive Verfahren oder ein Klappenersatz als Therapieoptionen zur Verfügung, da die Wiederherstellung der Schlussfähigkeit der Klappe einen positiven Einfluss auf das Langzeitüberleben hat. Ein weiteres Verfahren zur Mitralklappenrekonstruktion stellt die Alfieri - Plastik dar, an deren Funktionsweise sich auch die Entwicklung des Mitraclips orientierte. Dabei werden das A2 und P2 Segment an den Rändern „edge to edge“ miteinander vernäht und es entstehen zwei laterale Öffnungsflächen, double orifice genannt. Diese Technik eignet sich besonders bei zentralen Mitralklappeninsuffizienzen. [51, 95]

2.2.2.3 Outcome der chirurgischen Therapie

Bei der DMR wird bei Patienten mit niedrigem OP-Risiko in aller Regel eine operative Therapie angewendet. Insbesondere Die Mitralklappenrekonstruktion weist mit niedrigem perioperativen Risiko, guten Überlebensraten (76 % 10 Jahres-Überlebensrate) und positivem Einfluss auf die LVEF, sowie geringen Rezidivraten von 5-10 % innerhalb von 10 Jahren ein positives Nutzen-Risiko-Profil auf. Jedoch zeigen asymptotische Patienten mit hochgradiger MR ohne eingeschränkte LV-Funktion und pulmonale Hypertonie auch unter konservativer Therapie hohe Überlebensraten von 91 % über eine Beobachtungszeitraum von 8 Jahren und bei mehr als der Hälfte der über 8 Jahre konservativ behandelten Patienten besteht weiterhin keine OP-Indikation. [27, 80, 93]

Die FMR Patienten stellen aufgrund der häufig bestehenden Komorbiditäten, sowie der LV-Funktionseinschränkung ein deutlich risikoreicheres Patientenkollektiv dar. Ihre operative Mortalität liegt mit 8,8 % bis 21 % im Schnitt eher hoch. Daher gibt es aktuell nur eine Empfehlung zur operativen Therapie, falls gleichzeitig ein aortocoronarer Venenbypass (ACVB) durchgeführt wird. Die Resultate der frühen EVEREST II Studie ergaben im 1-Jahres-Follow-up zwar eine bessere Reduktion des Grades der MR nach MKR im Vergleich zum perkutanen Verfahren, allerdings keine Unterschiede im LV-Remodelling oder in Bezug auf den klinischen Zustand der Patienten. [36, 83, 107]

2.2.3 Interventionelle Therapieoptionen

2.2.3.1 Interventioneller Mitralklappenersatz

Für Patienten, die sich schlecht für andere interventionelle Verfahren eignen und ein zu hohes chirurgisches Risiko für einen offenen Mitralklappenersatz haben, besteht die Möglichkeit die Mitralklappe interventionell zu ersetzen. Vor allem bei Patienten mit einer Mitralklappenfläche $<4 \text{ cm}^2$, stark verkalkten Segeln, einem sehr kurzen PML, rheumatischer Ätiologie, Mitralklappenprolaps und bei Läsionen der Segel, ist mit den anderen Verfahren eher keine ausreichende Reduktion der MR erzielbar. [38]

Seit Anfang 2020 ist die Tendyne-Klappe (Abbott) zugelassen. Diese wird transapikal in Intubationsnarkose unter TEE-Steuerung implantiert. Sie ist selbstexpandierend mit ovaler Öffnung und besteht aus drei Taschen aus Schweineperikard. Man wählt zumeist eine Klappe, die einen größeren Durchmesser als die native Mitralklappe aufweist. [115]

Ein Führungskatheter wird von apikal durch die Mitralklappe in das linke Atrium vorgeschoben und darüber dann die Prothese eingeführt. Dort wird die Prothese teilweise entfaltet und unter TEE-Kontrolle zurückgezogen bis sie auf dem Boden des linken Atriums zu liegen kommt. Dann wird der Rest der Prothese im Anulus entfaltet und die Prothese mit ihrem Anker epikardial am Apex fixiert. Eine Plättchenhemmung mit Aspirin oder Clopidogrel und eine Vollantikoagulation mit einem Ziel-INR von 2,5-3,5 für mindestens 3 Monate postprozedural sind notwendig. [78]

Bei voroperierten Patienten mit Z.n. biologischem Mitralklappenersatz oder Z.n. Ringanuloplastie kann eventuell ein Valve-in-Valve bzw. Valve-in-Ring Verfahren angewendet werden unter Verwendung von Prothesen, die für den Einsatz in Aortaler Position beim Kathetergestützten Aortenklappenersatz (TAVI) zugelassen sind.

All diesen Verfahren ist gemein, dass ein nicht zu vernachlässigendes Risiko besteht eine LVOT-Obstruktion zu verursachen. Daher ist eine präprozedurale CT-Bildgebung mit 3D-Rekonstruktion zur Abschätzung des Risikos und zur Planung des Eingriffs essentiell. Eventuell kann es nötig sein, das anteriore Mitralsegel interventionell zu spalten (sog. „Lampoon“ Technik) oder eine transcoronare Ablation des Septums (TASH) durchzuführen. [58, 71, 113]

Das Auftreten eines Linksschenkelblockes bis hin zur Schrittmacherpflicht ist möglich, ebenso das Neuauftreten von supraventrikulären Tachykardien, wie Vorhofflimmern. Das Device weist ein gutes Risikoprofil mit Freiheit von Tod, Apoplex und Device-Dysfunktion von 86,7 % beim 30-Tage-Follow-up auf. Dort zeigten sich neben einer sehr guten Reduktion der MR auf unter ersten Grades, auch reduzierte linksventrikuläre Volumina und eine Verbesserung der NYHA-Klasse und Lebensqualität. [78]

Mehrere weitere interventionelle Klappensysteme bzw. Devices befinden sich in der Entwicklung oder klinischen Testphase.

2.2.3.2 Interventionelle rekonstruktive Verfahren

2.2.3.2.1 Direkte Annuloplastie

Das Cardioband-System wird über einen transvenösen femoralen Zugang und eine transeptale Punktion unter Allgemeinanästhesie in das linke Atrium vorgeschoben. Dort werden bis zu 16 im Cardioband-Device integrierte einzelne Anker supraannular von anterior lateral beginnend nach posterior medial eingebracht (siehe Abbildung 5A). Die Implantation erfolgt unter fluoroskopischer und 3D-TEE Steuerung. Die Größe des Device wird über eine Planungs-CT bestimmt. Nachdem alle Anker im Gewebe fixiert sind, wird das Cardioband und damit der Mitralklappenannulus unter 3D-TEE Kontrolle gerafft bis eine zufriedenstellende Koaptation der Segel und Reduktion der MR erreicht ist. Das Verfahren kann auch bei Patienten angewandt werden, die ein zu hohes Risikoprofil für eine chirurgische MKR aufweisen und wurde für Patienten mit FMR entwickelt. [76]

Da die Anker in unmittelbarer Nähe der RCX und des Coronarsinus (CS) eingebracht werden, kann es im Rahmen dieses Eingriffes zu einer Verletzung der Gefäße mit Einblutung in das Perikard bis hin zur Tamponade kommen. Zudem kann es zu einer Kompression des RCX durch das Band kommen, einhergehend mit einer Perfusionsstörungen im Versorgungsgebiet. Aufgrund einer Dislokation einzelner Anker ist eine Lockerung des Bandes und damit eine reduzierte Effektivität möglich. Es wurde von keiner Embolisation der Anker und auch nicht von Embolisationen eines Device berichtet. Beim 1-Jahres-Follow-up einer multizentrischen Studie (Follow-up-Quote 65 %) zeigten 95 % der Patienten eine leichte oder moderate MR. Auch die Lebensqualität, sowie klinische Parameter wie die NYHA Klasse und der Sechsminutengehtest (6MGT) verbesserten sich im Vergleich zur Baseline. Einige Patienten benötigten aufgrund unzureichender Reduktion der MR ein zweites interventionelles Verfahren und bei 22 % der initial erfolgreich behandelten Patienten verschlechterte sich die MR im Beobachtungszeitraum von einem Jahr erneut um einen Grad oder mehr. [75]

Weitere direkte, bisher nicht zertifizierte Annuloplastie-Systeme stellen das Mitralign System (Abbildung 4B) und Millipede System (Abbildung 5C) dar. Beim Mitralign System wird der posteriore Mitralkanulus an den beiden Kommissuren je zwei Mal durchstoßen und „Pledgets“ atrial und ventrikulär angebracht. Diese beiden Punkte werden dann über einander angenähert und der Ring analog der offenchirurgischen Whooley-Plastik gerafft. [43]

Bei der Millipede Technik wird ein kompletter Ring im linken Atrium entfaltet. Die daran angebrachten Anker werden dann unter TEE und Fluoskopie in den Anulus geschraubt und anschließend der Ring so lange verkleinert bis eine gute Koaptation der Segel vorliegt. Das

Device weist aktuell eine sehr gute MR Reduktion, Reduktion der linksventrikulären und atrialen Volumina, sowie klinischer Parameter, wie der NYHA Klasse auf. (Rogers et al., 2018)

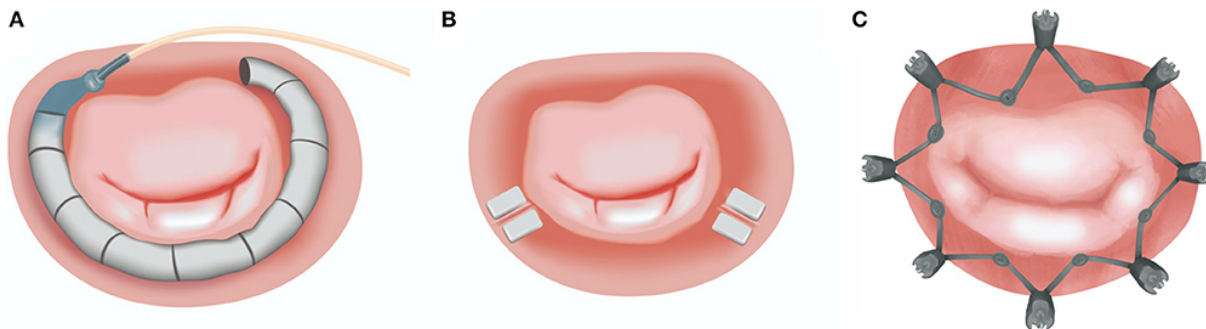


Abbildung 5 - Direkte Anuloplastiesysteme: (A) Cardioband (Edwards Lifesciences); (B) Mitralign (Mitralign Inc.); (C) Millipede (Boston Scientific Corp.) [43]

2.2.3.2.2 Indirekte Anuloplastie

Die seit 2012 CE-zertifizierte Carillon-Spange wird unter Verwendung der Fluoroskopie mit Coronarangiographie über eine arterielle Schleuse plus einer venösen in der Jugularvene für den Zugang zum rechten Herzen und TEE in Allgemeinanästhesie implantiert. Sie wurde zur Behandlung der FMR mittels indirekter Anuloplastie entwickelt. Zum Lokalisieren des CS verwendet man die venöse Phase der Coronarangiographie. Aus dem Gesamtbild der venösen und arteriellen Phase wird die Größe des Device bestimmt. Der Führungskatheter wird in den CS vorgeschoben und das selbstexpandierende Device schrittweise unter Zug von distal nach proximal freigesetzt. Sollte das Device keine ausreichende MR-Reduktion erzeugen oder Komplikationen auftreten, kann der Führungskatheter wieder vorgeschoben und das Device so repositioniert oder entfernt werden. [23, 96]

Bei bis zu 50 % der Patienten ist eine Implantation des Device nicht möglich, da es aufgrund der anatomischen Nähe häufig zur Kompression des RCX kommt. Weitere Komplikationen stellen Perforationen oder Thrombosen des CS dar. Es können durch die mechanische Reizung des rechten Atriums und der Nähe zum atriovenösen Knoten sowohl bradykarde als auch tachykarde HRST provoziert werden. [7, 23]

Bei der Mehrheit der Patienten verläuft der RCX zwischen CS und Mitralklappenebene und der CS oberhalb des posterioren Mitralklappenannulus. Je weiter die Dilation des Myokards vorangeschritten ist, desto häufiger liegt der CS superior des Annulus, was eine ausreichende Reduktion der MR durch die Carillon Spange erschwert. [47, 109]

Das Device verbessert nach erfolgreicher Implantation die NYHA Klasse, die Lebensqualität und den 6MGT. Erste Studien zeigen eine Reduktion der linksventrikulären Volumina im Vergleich zu OMT 12-24 Monate postprozedural. Das Carillon Device kann mit weiteren rekonstruktiven Verfahren, wie zum Beispiel dem Mitraclip kombiniert werden. [7, 100, 116]

Weitere bisher nicht zertifizierte Verfahren stellen das ARTO-Device und Mitra Loop dar. Für beide Verfahren werden je zwei venöse Zugänge benötigt, da über zwei Katheter die Anuloplastie erfolgt. Ebenfalls gemein ist den Systemen, dass sie weniger Druck auf den CS in der Gesamtlänge ausüben und so weniger Komplikationen in Bezug auf RCX-Kompression aufweisen. Der Mitra Loop benötigt zudem noch einen arteriellen Zugang, da hier ein zusätzlicher Katheter in den RCX eingeführt wird, um diesen vor eine Kompression zu schützen. Beide Verfahren zeigen bisher gute Ergebnisse hinsichtlich MR-Reduktion, Reduktion der atrialen und linksventrikulären Volumina, sowie klinischen Parametern, wie der NYHA Klasse oder dem 6MGT. [29, 88]

2.2.3.2.3 Pascal

Das Pascal-System beruht wie das Mitraclip-System auf der Alfieri-Technik, bietet aber einige technische Vorzüge im Vergleich zu den frühen Mitraclip-Generationen, weshalb es mittlerweile ebenfalls häufig zur M-TEER zum Einsatz kommt. Es kann ähnlich wie das MitraClip-Verfahren in drei Dimensionen bewegt werden, was es auch für komplexere Klappenanatomien einsetzbar macht. Die Clips besitzen etwas breitere Arme, sowie einen Spacer in der Mitte des Clips, um einen bessere Koaptation der Segel bei geringerer Segelspannung zu erreichen. Die Arme des Spacers und die Fixierspangen können unabhängig voneinander bewegt werden, was das Aufladen der Mitralsegel erleichtert. Es kann sowohl bei DMR als auch FMR und bei gemischten Ätiologie verwendet werden und weist bisher eine sehr gute MR-Reduktion und Verbesserungen in Bezug auf die NYHA-Klasse, den 6MGT und die Lebensqualität bei kaum postprozeduralen Mitralstenosen auf. [62, 65]

In den 1-Jahres-Follow-up Ergebnissen der CLASP-Studie zeigt sich eine niedrige Komplikationsrate und hohes Überleben, reduzierte Raten an Rehospitalisation aufgrund Herzinsuffizienz, sowie eine anhaltende Reduktion der MR mit deutlichen Verbesserungen der Lebensqualität, NYHA-Klasse und 6-Minuten-Gehtest. Diese Ergebnisse zeigten sich auch im 2- und 3-Jahres Follow-up weitestgehend konstant verbessert, zudem konnte ein linksventrikuläres reverse Remodelling festgestellt werden. [103, 106, 114]

Ebenso wurde der Einsatz des Device bei Trikuspidalklappeninsuffizienzen in Studien evaluiert und erhielt das CE-Mark auch für die Behandlung dieser Klappe [22, 32, 91]

2.2.3.2.4 Interventionelle Chordae-Reparatur

Das Neochord Device erhielt 2012 sein CE-Zertifikat und wurde mehr als 1200 Mal implantiert. Es werden unter Intubationsnarkose über eine Minithorakotomie transapikal PTFE Fäden durch die betroffenen Segelabschnitte gestochen und die Fäden dann unter TEE Kontrolle

angezogen bis eine gute Koaptation erreicht ist. Anschließend werden die Fäden mit einem Teflonplättchen an der LV-Wand fixiert. [20]

In einer multizentrischen Studie zeigte sich im Follow-up ein Jahr postprozedural eine hohe Sicherheit des Verfahrens. Die häufigste Komplikation waren Blutungen direkt postoperativ. 77,3 % der Patienten wiesen eine MR-Reduktion auf mild oder nicht messbar, sowie eine Verbesserung der NYHA-Klasse auf. Der Erfolg der Neochordae hängt von der Anatomie der geschädigten Mitralklappe ab. So wurden bei Patienten deren PML betroffen war deutlich bessere Ergebnisse erzielt als bei Patienten mit AML-Prolaps oder wenn beide Segel betroffen waren. [19, 21]

Das 2017 CE-zertifizierte Harpoon Device wird wie Neochord ebenfalls transapikal verwendet und unterscheidet sich durch die Fixierung der Fäden an den Segeln. Die TRACER Studie zeigte eine sehr gute MR-Reduktion auf mild oder moderat in 93 %, sowie eine deutliche Verbesserung der NYHA-Klasse und der linksventrikulären und atrialen Volumina als Hinweis auf reverses Remodelling. [42]

Das noch nicht zertifizierte Verfahren MitralStitch weist eine ähnliche Funktionsweise wie Harpoon auf. Es gibt diverse weitere transseptale Verfahren, wie CardioMech, Pipeline und ChordArt, sowie Mitral Butterfly (transseptal oder aortaler Zugang) und V-Chordal (Zugang über eine Inzision am linken Atrium). Alle Devices erlauben eine Längenadjustierung der Fäden am schlagenden Herzen, sodass, anders als bei den klassischen chirurgischen Verfahren unter Kardioplegie, eine Anpassung an die tatsächlich vorliegenden hämodynamischen Verhältnisse möglich ist. [39]

2.2.3.3 Interventionelle Edge-to-Edge-Repair mittels Mitra-Clip

Die Alfieri edge-to-edge Technik wurde erstmals 1991 bei Patienten mit Prolaps des AML operativ durchgeführt, um einen Mitralklappenersatz zu vermeiden. Initial wurde diese Technik für Patienten mit herausfordernder Anatomie und geringer Chance auf eine erfolgreiche chirurgische Rekonstruktion mit anderen, damals meist sehr aufwändigen Verfahren ohne zusätzliche Ringanuloplastie angewendet. Sie etablierte sich zunehmend auch für Patienten mit einer FMR und anderen Unterformen der PMR. Die Haltbarkeit der MR-Reduktion erwies sich mit 95 % Freiheit von einer Re-OP sechs Jahre postoperativ als sehr gut bei geringen perioperativen Mortalitätsraten ohne Auftreten von Mitralklappenstenosen. [3, 67]

Von verschiedenen Arbeitsgruppen wurden zunächst am Tiermodell diverse Techniken zur Mitralklappenrekonstruktion am schlagenden Herzen entweder mittels Clip oder Nähten und mit Zugang per Minithorakotomie über den Apex, das Atrium oder perkutan transseptal getestet. Der Clip erwies sich als haltbarer und leichter technisch durchführbar als die Naht. Eine Arbeitsgruppe entwickelte ein System, über das der Clip per Thorakothomie und Punktion

des linken Atriums eingeführt und unter Fluoroskopie und Echokardiographie implantiert wurde. [33]

Hieraus wurde dann der Mitraclip als transseptal eingebrachtes Device von der Firma Evalve entwickelt (Patentverkauf 2009 an Fa. Abbott). In Intubationsnarkose wird zunächst eine femoralvenöse 24 French-Schleuse gelegt, über die ein 22 French-Führungskatheter in das rechte Atrium und dann mittels transseptaler Punktion und Dilatation in das linke Atrium vorgeschoben wird. Über diesen Katheter wird dann das Clipping-System durch die Mitralklappe in den linken Ventrikel eingeführt, wo unter TEE- und fluoroskopischer Steuerung die Klappensegel mit den Armen des Clips gefasst und durch die „Gripper“ beim Schließen des Clips fixiert werden. Über die Jahre wurde der Clip in mehreren Generationen weiterentwickelt; so werden verschiedene Größen angeboten (NT / NTW, XT / XT_w, die sich jeweils in Breite und Spannweite der „Arme“ des Clips unterscheiden) und mittlerweile ist es ebenso möglich, die Gripper seitengetreunt zu schließen, was das „Greifen“ der Segel bei schwierigen Anatomien vereinfachen kann. Nach Platzierung des Clips wird das Ergebnis mittels TEE kontrolliert. Ist die MR unzureichend reduziert, kann der Clip geöffnet und repositioniert oder weitere Clips implantiert werden. Ein Verschluss des iatrogenen Septumdefektes ist in den meisten Fällen nicht nötig, da oft kein relevanter links-rechts shunt besteht und sich dieser in der Regel von selbst schließt. Während der Intervention werden die Patienten mit Heparin unter einer Ziel-activated-clotting-time (ACT) von > 250 s therapeutisch Antikoaguliert. Aspirin sollte anschließend bis zur geschätzten vollständigen Endotheliasierung des Clips für 6-12 Monate, Clopidogrel für 30 Tage eingenommen werden. [34, 98]

Risiken in Bezug auf eine Mitraclip-Implantation sind zum einen Blutungen im Bereich der Punktionsstelle als häufigste Komplikation, einseitiges Ablösen des Clips an einem der Segel (single leaflet detachment), Clipembolisation, Endokarditis und die Entwicklung einer postprozeduralen Mitralstenose. In der frühen EVEREST I Studie wurde das Mitraclip-Device an 27 Patienten mit überwiegend PMR getestet. 64 % der Patienten nach Clip-Implantation hatten einen Monat postprozedural eine milde oder moderate MR mit steigender Rate mit wachsender Untersuchererfahrung. Diese Ergebnisse blieben zu 93 % auch im Follow-up nach sechs Monaten konstant. Es kam zu keiner Clip-Embolisation, aber bei 3 von 24 Patienten kam es zu einem single leaflet detachment. Bei vier Patienten war es nicht möglich einen Clip zu platzieren und sie wurden daher einer elektiven chirurgischen MKR oder MKE zugeführt. Bei insgesamt 6 von 24 Patienten erzielte das Clipping keine ausreichende Reduktion der MR. Auch diese Patienten erhielten eine chirurgische MKE oder MKR. Es kam zu keiner Mitralklappenstenose und bis auf eine transischämische Attacke, traten keine schwerwiegenden Komplikationen periprozedural auf. [34]

2008 erhielt der Mitraclip eine CE-Zertifkat und 2013 die FDA-Zulassung für die PMR, 2019 für die FMR und wurde seither weltweit bereits weit über 100000 Mal implantiert. [97]

2.2.4 Aktuelle Studien

2.2.4.1 Randomisierte kontrollierte Studien

In der frühen multizentrischen Everest II Studie wurden zwischen 2005 und 2008 279 Patienten entweder für ein MitraClip-Device oder für einen chirurgischen Mitralklappeneingriff 3:2 randomisiert. In der chirurgischen Gruppe erhielten 86 % eine MKR, die restlichen Patienten erhielten eine MKE. Ca. 80 % der eingeschlossenen Patienten wiesen eine PMR auf. Das Mitraclip Verfahren zeigte bei PMR-Patienten eine erfolgreiche Implantation in über 90 % bei niedriger Krankenhausmortalität von unter 3 % ein gutes Risikoprofil. [35]

Der gemeinsame primäre Endpunkt war definiert durch Sterblichkeit, Operation wegen Mitralklappendysfunktion und hochgradiger MR. In der interventionellen Gruppe erreichten weniger Patienten den gemeinsamen primären Endpunkt im 12-Monats-Follow-up (55 % vs. 73 %). Im 5-Jahres-Follow-up erlangten 44,2 % in der interventionellen Gruppe vs. 64,3 % den gemeinsamen primären Endpunkt. Innerhalb der ersten 12 Monate postprozedural mussten sich 21 % der Patienten aus der MitraClip-Gruppe (vs. 2 % in der chirurgischen Gruppe) einer Mitralklappenoperation aufgrund einer unzureichenden MR-Reduktion, single leaflet detachment oder Abbruch der MitraClip-Implantation unterziehen. Es kam weder zu einer Embolisation des Device, noch zu Mitralklappenstenosen. Mit steigender Lernkurve sanken die Zahlen der erfolglosen Prozeduren und single leaflet detachments. NYHA-Klasse und Lebensqualität verbesserten sich in beiden Gruppen und blieben auch über den Verlauf von 5 Jahren recht konstant (74 % NYHA-Klasse I und II im 5-Jahres-Follow-up vs. 82,9 % im 1-Jahres-Follow-up). Die chirurgische Gruppe zeigte eine höhere Zahl an Komplikationen in den ersten 30 Tagen postoperativ, vor allem aufgrund häufigerer Notwendigkeit von Transfusionen bei ausgeprägtem Blutverlust (48 % vs. 15 %). In den 5-Jahres-Ergebnissen wiesen Patienten im MitraClip-Arm häufiger eine erneute oder residuelle MR auf (17,9 % vs. 0 % im 1-Jahres-Follow-up und 18,8 % vs. 2,5 % im 5-Jahres-Follow-up) und benötigten daher eine Operation zur Korrektur (27,9 % vs. 8,9 %) meist innerhalb des ersten Jahres postprozedural, jedoch ohne Unterschiede in der Mortalität zwischen den beiden Gruppen. Unabhängige Prädiktoren für die 5-Jahres-Mortalität waren FMR, COPD, Alter, Diabetes mellitus und PAVK. Es war in beiden Gruppen ein reverses Remodelling sichtbar, das bei den chirurgisch behandelten Patienten etwas ausgeprägter ausfiel als bei der interventionellen Gruppe. Die Anulusgröße war insgesamt bei der chirurgischen Gruppe kleiner, jedoch ist es bemerkenswert, dass in der interventionellen Gruppe die Maße des Mitralanulus zwischen dem 1-Jahres- und 5-Jahres-

Follow-up trotz fehlender Anuloplastie unverändert blieben. Insgesamt wurde in der interventionellen Gruppe also eine geringere MR-Reduktion erreicht als in der chirurgischen, jedoch war eine residuelle geringgradige MR nicht mit einer Verschlechterung der MR oder Progress der LV-Dilatation assoziiert. Die geringe Invasivität und hohe Sicherheit des MitraClip stellen einen großen Vorteil gegenüber der Mitralklappenoperation bei Pat. mit hohem OP-Risiko dar. Die Autoren leiten aus ihren Ergebnissen ab, dass in dieser frühen Kohorte bei Patienten mit DMR die Mitralklappenoperation besser geeignet scheint als der MitraClip, wohingegen der MitraClip sich für Patienten mit FMR und bei Patienten mit hohem chirurgischen Risiko anbietet. [37, 57, 69]

Ende 2018 erschienen die Ergebnisse von COAPT und Mitra-FR, die sich mit der Effektivität des Mitraclip bei Patienten mit FMR beschäftigten. Die COAPT- Studie schloss 614 Patienten mit schwerer FMR und einer LV-Dysfunktion mit einer LVEF zwischen 20 % und 50 %, die trotz OMT weiterhin symptomatisch waren, ein. Die mittlere LVEF lag 31 %. In 61 % war eine ICM die der Herzinsuffizienz zugrunde liegende Erkrankung, in 39 % eine DCM. 302 Patienten erhielten ein Mitralclipping plus OMT und 312 Patienten in Kontrollgruppe wurden nur mittels OMT therapiert. Patienten mit sehr starker Ventrikeldilatation mit einem LVESD > 7 cm wurden von der Studie ausgeschlossen.

Im MitraClip-Arm konnte in 98 % erfolgreich ein Clipping durchgeführt werden und 95 % der Patienten mit Clipping zeigten bei Entlassung eine milde oder moderate residuelle MR. Im 1-Jahres-Follow-up wiesen weiterhin 94,8 % der geclippten Patienten eine milde oder moderate MR auf, wohingegen die Kontrollgruppe nur in 46,9 % eine milde oder moderate MR erlangten. Auch in anderen Bereichen, wie der 2-Jahres-Mortalität (29,1 % vs. 46,1 %) und 2-Jahres-Hospitalisationsrate aufgrund Herzinsuffizienz (35,8 % vs. 67,9 % pro Patientenjahr) schnitt die interventionelle Gruppe deutlich besser ab. Die Number-needed-to-treat (NNR) um eine Hospitalisation aufgrund Herzinsuffizienz pro Jahr zu verhindern, lag bei 3,1, die NNT, um einen Tod auf 24 Monate betrachtet zu verhindern lag bei 5,9. Ebenso gaben Patienten des MitraClip-Arms eine höhere Quote an niedriger NYHA-Klasse I-II (72,2 % vs. 49,6 %) und höhere Lebensqualität an und schnitten auch im 6MGT besser ab. Das LVEDV als Hinweis auf ein reverses Remodelling verringerte sich im Interventionsarm im 1-Jahres-Follow-up im Vergleich zur Baseline, wohingegen es in der Kontrollgruppe zunahm. Linksventrikuläre Assist-Devices und Herztransplantationen wurden in der Interventionsgruppe seltener benötigt als in der Kontrollgruppe. [105]

Die Mitra-FR-Studie schloss 304 symptomatische Patienten mit einer LVEF zwischen 15 bis 40 % und moderater bis schwerer MR ein. Es wurden 152 Patienten der Interventionsgruppe zum Mitralclipping plus OMT zugeteilt und 152 der Kontrollgruppe nur mit OMT. In 95,8 % konnte erfolgreich ein Clipping erfolgen und 91,9 % der geclippten Patienten zeigten bei der

Entlassung eine moderate oder milde residuelle MR. Im 12-Monats-Follow-up wiesen noch 82 % der geclippten Patienten eine milde oder moderate MR auf. In dieser Studie gab es zwischen der Mortalität und den Hospitalisationen aufgrund von Herzinsuffizienz, sowie in Bezug auf die NYHA-Klasse und Lebensqualität im Gegensatz zu COAPT-Studie keinen Unterschied zwischen interventions- und Kontrollgruppe. Die NYHA-Klasse verbesserten sich in beiden Gruppen in etwa gleich im Vergleich zu Baseline. In dieser Studie profitierten die Patienten also anders als die COAPT-Kohorte nicht vom Mitralclipping. Außerdem wiesen sie mit 14,6 % eine relativ hohe Rate an periinterventionellen Komplikationen wie Apoplex, Nierenersatzverfahren und Blutungen auf. [53, 84]

Eine mögliche Erklärung für die unterschiedlichen Ergebnisse von COAPT und Mitra-FR ist, dass Patienten der COAPT-Studie im Durchschnitt eine ausgeprägtere MR bei weniger stark dilatierten Ventrikeln, also nach Grayburn et al. eher eine dysproportionale FMR aufwiesen. Die Mitra-FR Patienten hatten eher eine proportionale FMR und insgesamt mehr moderate als schwere MR. Man geht davon aus, dass die MR ein Ausdruck der schon weit fortgeschrittenen Herzinsuffizienz ist und an diesem Punkt der Dilatation kein nennenswertes reverses Remodelling mehr möglich ist. [48, 70]

Die prospektive, randomisierte, multizentrische RESHAPE-HF2-Studie schloss zwischen März 2015 und Oktober 2023 in 9 Ländern Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz mit einer LVEF zwischen 20-50% trotz OMT ein. Es erfolgte eine 1:1 Randomisierung in eine Interventionsgruppe mit M-TEER und einer leitliniengerechten medizinischen Therapie und eine Kontrollgruppe mit nur OMT. Die drei primären Endpunkte waren die Rate der Krankenhauseinweisungen wegen Herzinsuffizienz oder kardiovaskulärem Tod innerhalb von 24 Monaten, die Rate der Krankenhauseinweisungen wegen Herzinsuffizienz innerhalb von 24 Monaten und die Veränderung der Punktzahl auf dem Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-Overall Summary vom Ausgangswert bis zu 12 Monaten. Nach 24 Monaten betrug die Rate der Krankenhauseinweisungen wegen Herzinsuffizienz oder kardiovaskulärem Tod 37,0 Ereignisse pro 100 Patientenjahre in der Interventionsgruppe und 58,9 Ereignisse pro 100 Patientenjahre in der Kontrollgruppe (Rate ratio 0,64; 95 % Konfidenzintervall [KI] 0,48 bis 0,85; P = 0,002). Die Rate der Krankenhauseinweisungen wegen Herzinsuffizienz betrug 26,9 Ereignisse pro 100 Patientenjahre in der Interventionsgruppe und 46,6 Ereignisse pro 100 Patientenjahre in der Kontrollgruppe (Rate ratio 0,59; 95 % CI, 0,42 bis 0,82; P = 0,002). Der KCCQ-OS-Score stieg um durchschnittlich (\pm SD) 21,6 Punkte in der Interventionsgruppe und 8,0 Punkte in der Kontrollgruppe (mittlerer Unterschied, 10,9 Punkte; 95% CI, 6,8 bis 15,0; P<0,001). Gerätespezifische Sicherheitsereignisse traten bei 4 Patienten (1,6 %) auf.

Die Interventionsgruppe zeigte zusammenfassend eine geringere Rate an Krankenhausaufhalten wegen Herzinsuffizienz oder kardiovaskulärem Tod sowie zu einer geringeren Rate an Krankenhausaufhalten wegen Herzinsuffizienz nach 24 Monaten und einem besseren Gesundheitszustand nach 12 Monaten als die medikamentöse Therapie allein. [5]

Die Baseline-Charakteristika der Patienten ähneln denen in COAPT und MITRA-FR in Bezug auf Alter, Komorbiditäten, CRT und LVEF. Jedoch war der Schweregrad der FMR in RESHAPE-HF2 im Vergleich zu früher veröffentlichten Studien geringer, was sich in niedrigeren EROA-Werten und einem geringeren Anteil von Patienten mit einem MR-Schweregrad 4+ zeigte. Außerdem beobachteten wir in RESHAPE-HF2 einen höheren Anteil von Patienten, die eine leitliniengerechte medizinische HF-Therapie erhielten, als in den beiden anderen Studien. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass die in RESHAPE-HF2 eingeschlossenen Patienten möglicherweise eine dritte unterschiedliche Population darstellen, die größtenteils aus mittelschwerer bis schwerer FMR besteht und nicht nur aus schwerer FMR, wie sie in den Studien COAPT und MITRA-FR rekrutiert wurde. [4]

Die MATTERHORN Studie ist eine Nichtunterlegenheitsstudie, die Patienten mit symptomischer Herzinsuffizienz und FMR trotz OMT 1:1 in eine M-TEER Gruppe (Interventionsgruppe) und eine chirurgische Gruppe mit MKR oder MKE randomisierte. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war eine Kombination aus Tod, Krankenhausaufenthalt wegen Herzinsuffizienz, erneuter Mitralklappenintervention, Implantation eines LVAD oder Schlaganfall innerhalb eines Jahres nach dem Eingriff. Der primäre Sicherheitsendpunkt war ein Kompositum aus schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen innerhalb von 30 Tagen nach dem Eingriff. Insgesamt wurden 210 Patienten randomisiert. Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 70,5 Jahre, 39,9 % waren Frauen, und die mittlere linksventrikuläre Ejektionsfraktion betrug 43 %. Die Transkatheter-Edge-to-Edge-Reparatur war der Mitralklappenoperation nicht unterlegen, wenn es um Tod, Rehospitalisierung wegen Herzinsuffizienz, Schlaganfall, Reintervention oder Implantation eines LVAD nach 1 Jahr ging. [11]

2.2.4.2 Register-Daten

Um einen Überblick über Langzeit-Outcomes zu erhalten, wurden mehrere Register ins Leben gerufen. Die ACCESS-EU-Studie ist eine europäische, multizentrische, nicht randomisierte, prospektive Beobachtungsstudie. Es wurden insgesamt 567 Patienten mit einem mittleren Alter von 73,7 Lebensjahren in 14 europäischen Kliniken eingeschlossen. 52,7 % der eingeschlossenen Patienten hatten eine LVEF < 40 %, 11 % der Patienten sogar < 20 %. 11% der Patienten hatten im Vorhinein schon ein CRT-System erhalten. Die Patienten mit FMR zeigten im Mittel mehr Komorbiditäten und höhere logistische EuroScores. 84,8 % der

Patienten wiesen zu Beginn der Studie NYHA-Klasse III oder IV auf. In 99,6 % konnte das Device erfolgreich implantiert werden. 91,2 % wiesen bei Entlassung eine milde oder moderate residuelle MR oder besser auf. Die 30-Tages-Mortalität lag bei 3,4 %, wobei die häufigsten Todesursachen kardialer Natur waren oder auf Multiorganversagen zurückzuführen waren. Die Patienten konnten im Mittel nach 6 Tagen aus dem Krankenhaus entlassen werden und lagen einen Tag auf der Intensivstation. In 4,8 % kam es zu single leaflet detachments, alle innerhalb der ersten sechs Monate postprozedural. In 6,3 % war aufgrund unzureichender MR-Reduktion eine Mitralklappenoperation nötig, 3,4 % des Kollektivs benötigten ein zweites Mitralclipping. Die erneuten Eingriffe waren in 74 % in der Lage die MR auf ein akzeptables Maß zu reduzieren. Im 12-Monats-Follow-up zeigten sogar 79,8 % der Patienten eine milde bis moderate MR oder besser. 71,4 % gaben die NYHA-Klasse I und II an und zeigten damit deutliche Verbesserungen im Vergleich zur Baseline. Der 6MGT und die Lebensqualität verbesserten sich ebenfalls. Der MitraClip erwies sich als sehr sicherer Eingriff mit niedriger Krankenhausmortalität und adverse events und führte zu einer Verbesserung des klinischen Zustandes, sowie der Lebensqualität der Patienten. [68]

Das Sentinel Register stellt ebenfalls ein europäisches, multizentrisches Register dar, das zwischen 2011 und 2012 628 Patienten mit einem mittleren Alter von 74,2 Jahren untersuchte. Der Großteil der Patienten (72 %) wies eine FMR auf. 85,5 % der Patienten gaben zu Beginn der Studie NYHA-Klasse III oder IV an. Die LVEF war bei den FMR-Patienten deutlich niedriger (37,1 % vs. 59,9 %), wobei die PMR-Gruppe im Mittel eine schwerere MR und höhere sPAP-Werte aufwies. In 95,4 % konnte ein Mitralclipping erfolgreich durchgeführt werden. 98,2 % der geclippten Patienten wiesen bei Entlassung eine milde oder moderate residuelle MR auf. Die Krankenhaussterblichkeit lag bei 2,9 %. Auch die 1-Jahres-Mortalität war bei FMR- und PMR-Patienten gleich und lag bei 15,3 %, jedoch war die Rehospitalisationsrate aufgrund von Herzinsuffizienz im ersten Jahr postprozedural in der FMR-Subgruppe deutlich höher als in der PMR-Gruppe (25,8 % vs. 12 %). Im 1-Jahres-Follow-up zeigten 6 % der geclippten Patienten eine residuelle hochgradige MR. 3,8 % der Patienten benötigten innerhalb der ersten Jahres nach Clipping einen zweiten Eingriff in Form eines erneuten Clips oder chirurgischer MKR oder MKE. In der FMR-Gruppe kam es zu keinem nennenswerten reversen Remodelling, was vermutlich auf die schon zu weit fortgeschrittene Herzinsuffizienz des Kollektivs zurückzuführen ist. Beide Subgruppen gaben im 1-Jahres-Follow-up deutlich gebesserte NYHA-Klassen an (NYHA-Klasse I und II zu 70,9 % in der FMR-Gruppe vs. 83,9 % in der PMR-Gruppe). [81]

Das deutsche transcatheter mitral valve interventions registry (TRAMI) schloss zwischen 2010 und 2013 an 21 Kliniken 823 Patienten nach MitraClip- Implantation mit einem mittleren Alter von 76 Jahren ein. In 96,8 % konnte das Clipping erfolgreich durchgeführt werden. Die Krankenhausmortalität lag bei 2,4 %, schwerwiegende periinterventionelle Komplikationen

traten bei 3,1 % der geclippten Patienten auf, davon am häufigsten respiratorische Probleme und Blutungen. Es traten keine Clip-Embolisationen auf und das single leaflet detachment war mit einer Quote von 0,7 % sehr selten. Im Mittel konnten die Patienten nach 9 Tagen aus dem Krankenhaus entlassen werden. Bei Entlassung wiesen lediglich 2,3 % der geclippten Patienten eine schwere residuelle MR auf. NYHA-Klasse (NYHA-Klasse I und II in 63,3 % ein Jahr postprozedural vs. 11 % zu Beginn der Studie) und Lebensqualität verbesserten sich in Vergleich zur Baseline. Bemerkenswert ist, dass die NYHA-Klasse sich in der Subgruppe der Patienten mit eingeschränkter LVEF < 30 % häufiger um mehr als eine NYHA-Klasse verbesserte (69,5 % bei LVEF <30 % vs. 56,8 % bei LVEF > 50 %). Viele Patienten erlangten die Fähigkeit zurück sich selbständig versorgen zu können (74 % im 1-Jahres-Follow-up vs. 58,6 % zu Beginn der Studie) und die Rate an bettlägerigen Patienten nahm ab (7 % Baseline vs. 1,3 % im 1-Jahres-Follow-up). Die 1-Jahres-Mortalität lag bei 20,3 %. Prädiktoren für die 1-Jahres-Mortalität waren NYHA-Klasse IV, Anämie, vorhergehende Eingriffe an der Aortenklappe, Serum-Kreatinin > 1,5 mg/dl, PAVK, eine LVEF < 30 %, schwere Trikuspidalklappeninsuffizienz und erfolgloses Clipping. 14,1 % der Patienten mussten innerhalb des ersten Jahres postprozedural aufgrund kardiologischer Probleme rehospitalisiert werden. 8,5 % der Patienten benötigten einen zweiten Eingriff an der Mitralklappe chirurgischer Natur oder ein erneutes Mitralclipping. Die Ergebnisse des 1-Jahres-Follow-up erwiesen sich auch über einen längeren Beobachtungszeitraum bis zu 4 Jahren stabil. Die Mortalität wurde vor allem durch Komorbiditäten beeinflusst. [44, 56, 92]

Eine Subgruppenanalyse verglich drei Gruppen mit unterschiedlich hohen sPAP-Werten bei Aufnahme in die Studie. Gruppe 1 wies Werte <36 mmHg, Gruppe 2 Werte zwischen 37 mmHg und 50 mmHg und Gruppe 3 Werte >50 mmHg auf. Bei höheren sPAP-Werten lag häufiger eine begleitende Trikuspidalklappeninsuffizienz vor. MR-Grad, LV-Volumina und klinische Parameter, wie NYHA-Klasse, 6MGT und Lebensqualitäts-Scores unterschieden sich nicht in den drei Gruppen. Jedoch gaben Patienten mit hohen sPAP-Werten häufiger Einschränkungen bei alltäglichen Tätigkeiten an. Die sPAP-Werte konnten durch das Mitralclipping in allen Gruppen deutlich reduziert werden, jedoch war die residuelle MR bei Entlassung bei Patienten mit niedrigeren sPAP-Werten geringer. Die 1-Jahres-Mortalität war bei Patienten mit hohen präprozeduralen sPAP-Werten erhöht. Ein sPAP > 50mmHg erwies sich als unabhängiger Prädiktor für Tod innerhalb des ersten Jahres postprozedural. Da sich die pulmonale Hypertonie aufgrund einer Erkrankung des linken Herzens schleichend über einen längeren Zeitraum über reversible Zwischenstufen hin zu einer irreversiblen Veränderung der pulmonalen Gefäße entwickelt, erscheint es sinnvoll, die MR frühzeitig zu behandeln. [108]

3 Material und Methoden

3.1 Datenerhebung und Kriterien

Die Datenerhebung für diese monozentrische, retrospektive Studie erfolgte aus klinikinternen Registerdaten, der Abfrage des Sterberegisters des Landes Rheinland-Pfalz, sowie über das Krankenhausinformationssystem SAP und Arztbriefe. Es wurden alle Patienten, die eine edge-to-edge Mitralklappenrekonstruktion mittels Mitraclip oder Mitraclip-NT in der Universitätsmedizin Mainz zwischen Juni 2010 und März 2018 erhielten, eingeschlossen. Patienten, die einen kombinierten Eingriff mit direkter oder indirekter Anuloplastie erhielten, mit abgebrochene Prozeduren und Patienten mit zusätzlicher interventioneller Therapie der Trikuspidalklappe im Beobachtungszeitraum wurden ausgeschlossen. Alle Teilnehmer waren über 18 Jahre alt und wiesen eine moderate bis schwere MR, trotz überwiegend OMT und - falls indiziert. CRT auf. Das individuelle Operationsrisiko der Pat. wurde im interdisziplinären Herz-Team auf Grundlage von Scores, wie z.B. dem logistic Euroscore und individuellen Faktoren, wie Allgemeinzustand und Komorbiditäten bestimmt. Die Studie beinhaltet nur anonyme, retrospektiv analysierte, aus rein klinischen Gesichtspunkten generierte Daten, weshalb laut geltendem Recht keine persönliche Zustimmung der Patienten nötig war. Eine Bewilligung der lokalen Ethikkommission der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz für die Methodik der aufgeführten Auswertungen wurde eingeholt (Nr. 2019-14692 retrospektiv).

Es wurden sowohl elektiv zugewiesene Patienten als auch notfällige Vorstellungen an unserem Zentrum berücksichtigt. Im Rahmen eines stationären Aufenthaltes erfolgte eine Anamnese und körperlicher Untersuchung. Weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren wie arterielle Hypertonie, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, Adipositas, Nikotinabusus und Familienanamnese wurden gemeinsam mit den akuten Beschwerden wie z.B. Dyspnoe und deren Schweregrad in Form der NYHA-Klasse erfragt. Ergänzend wurden weitere Vorerkrankungen sowie die aktuellen Dauermedikation erfasst.

Alle Patienten erhielten routinemäßig Labordiagnostik (u. a. Globalteste der Gerinnung, Serumelektrolyte, Nierenretentionsparameter, hochsensitivems kardiales Troponin I, sowie BNP) und ein 12-Kanal EKG. Zudem wurde eine transthorakale Echokardiographie zur Bestimmung der links- und rechtsventrikulären Funktion sowie Graduierung der Klappenvitien durchgeführt.

Die meisten Patienten erhielten ergänzend im Rahmen der Screeninguntersuchungen eine TEE zur erweiterten Evaluation der anatomischen Indikation sowie Eignung für das TEER-Verfahren.

3.2 Therapie und Verlaufskontrollen

Technischer Erfolg wurde nach den Empfehlungen des Mitral Valve Academic Research Consortium als erfolgreiche Platzierung des Clip ohne peri-prozedurale Mortalität und ohne Reintervention oder chirurgische Korrektur oder Notfall-OP definiert. Bei retrospektivem Studiendesign wurde der prozedurale Erfolg zum Zeitpunkt der Entlassung definiert. Wir definierten daher den technischen Erfolg bei Entlassung über das Fehlen von periprozeduraler Mortalität oder Schlaganfall, sowie von mit der Prozedur zu verbindende Komplikationen; ferner einer postinterventionellen MR-Reduktion auf optimales oder akzeptables Niveau ohne signifikante Mitralklappenstenose.

Alle Patienten wurden zu einem Follow-up nach einem und zwölf Monaten eingeladen, um neben einer klinischen Verlaufskontrolle eine Echokardiographie und Labortests durchzuführen. Das Langzeitüberleben bzw. Sterbedaten wurde aus Patientenakten sowie einer Abfrage beim rheinland-pfälzischen Landesamt am 08.03.2018 ermittelt.

Alle Echokardiographischen Untersuchungen sowie die entsprechenden Befunderhebungen erfolgten ausschließlich durch erfahrene Untersucher:innen des Zentrums unserer Klinik.

Die echokardiographischen Analysen basieren auf transthorakalen echokardiographischen Messungen nach ASE/ EACVI Empfehlungen. Die rechtsventrikuläre Dysfunktion wurde ab einer reduzierten TAPSE (tricuspid annular plane systolic excursion) <17 mm definiert.

Die TR wurde in vier Schweregrade eingeteilt:

- keine/trace
- mild
- moderat
- schwer

Die MR wurde anhand der europäischen Guidelines in vier Schweregrade eingeteilt:

- keine/trace
- mild/ersten Grades
- moderat/zweiten Grades
- schwer/dritten Grades

Eine Niereninsuffizienz wurde unterhalb einer glomerulären Filtrationsrate (GFR) von < 60 ml/min*kg gemäß der üblichen Definitionen angenommen.

Wenn invasive Messungen mittels Rechtsherzkatheter vorlagen, wurden diese zur Einschätzung der pulmonalen Hypertonie herangezogen, andernfalls echokardiographische

Messungen. [41] Hierbei wurden echokardiographische Messungen des sPAP abgeleitet aus RV/RA Gradienten + ZVD (Zentralvenöser Druck) verwendet.

Eine RV-Dysfunktion wurde ab einer TAPSE von <17 mm festgelegt. Adipositas wurde ab einem BMI (Bodymass-Index) >30 kg/m² definiert.

Major adverse in-hospital events waren ein akutes Nierenversagen, ein Myokardinfarkt, eine Lungenarterienembolie, die Notwendigkeit einer Mitralklappenoperation, ein Apoplex und ein hämodynamisch relevanter Perikarderguss.

3.3 Statistische Analyse

Kontinuierliche Parameter wurden bei fehlender Normalverteilung als Median oder interquartiler Range (IQR) dargestellt, bei Normalverteilung als Mittelwert mit Standardabweichung.

Kontinuierliche Variablen wurden mittels Wilcoxon-Mann-Whitney-Test oder Wilcoxon signed rank Test verglichen. Für kategorische Variablen wurden Fishers` s exact oder Chi-Quadrat-Test verwendet.

Es wurden M-TEER Patienten mit schwerer vs. nicht-schwerer TR, sowie Patienten mit postinterventioneller TR-Reduktion vs. ohne postinterventioneller TR-Reduktion verglichen. Hierzu wurden Kaplan-Meier-Kurven errechnet. Cox-Regressions-Analysen wurden erstellt, um eine potentielle prognostische Auswirkung der TR vor der Prozedur sowie die postprozeduralen Veränderungen der TR im Hinblick auf die kurz- und langfristige Mortalität zu untersuchen. Es wurden hierfür sowohl univariable als auch multivariable Modelle analysiert, bei denen Cox-Regressionsmodelle zur Betrachtung der möglichen Auswirkungen der Patientencharakteristika und Untersuchungsergebnisse auf die 1-Jahres-Mortalität eingesetzt wurden.

Die Ergebnisse wurden als Hazard ratio (HR) mit 95 % Konfidenzintervall in univariater und multivariater Analyse dargestellt. Für die multivariate Analyse verwendeten wir Faktoren, die wir zuvor als relevant für die Prognose der Patienten unserer Kohorte identifiziert hatten. Die Faktoren waren Alter zum Zeitpunkt der Prozedur, Geschlecht, NYHA-Klasse vor der Intervention, LVEF an der Baseline, Vorliegen einer KHK oder COPD, Nierenfunktion/ Baseline-Kreatinin-Wert, die periprozedurale Reduktion des MR-Grades, sowie Vorliegen eines Schrittmacherdevices. [45, 46]

Zur Kalkulation der Verteilungsunterschiede zwischen den verschiedenen MR-Schweregraden bei Entlassung verwendeten wir ein Propensity Score Matching. Für die rechnergestützte Datenanalyse setzten wir sie SPSS Software ein. Ein P-Werte < 0,05 wurden statistisch signifikant erachtet.

4 Ergebnisse

4.1 Eingeschlossene Patienten

Zwischen dem 09.06.2010 und dem 08.03.2018 wurden in unserem Zentrum 725 Patienten mit einer edge-to-edge M-TEER versorgt. Von den Patienten wurden 119 ausgeschlossen, da 90 Patienten eine Kombination aus mehreren Verfahren zur Mitralklappenrekonstruktion erhielten oder zuvor bereits eine andere Form der interventionellen Mitralklappenrekonstruktion, wie z.B. interventioneller Anuloplastie oder Rekonstruktion der Chordae erhalten hatten. Ebenso schlossen wir 8 Patienten aus, bei denen es zu einem technischem Versagen der Prozedur kam (postinterventionelle Mitralstenose, Ablösung des Clip, hämodynamische Instabilität bereits vor transseptaler Punktion und Perikardtamponade mit einem periinterventionellem Todesfall) oder die im Beobachtungszeitraum zusätzlich eine Trikuspidalklappenrekonstruktion erhielten. Bei 19 Patient:innen war keine Erhebung eines Überlebensstatus über den Indexaufenthalt hinaus möglich. Insgesamt wurden 587 Patienten ausgewertet (siehe Abbildung 6).

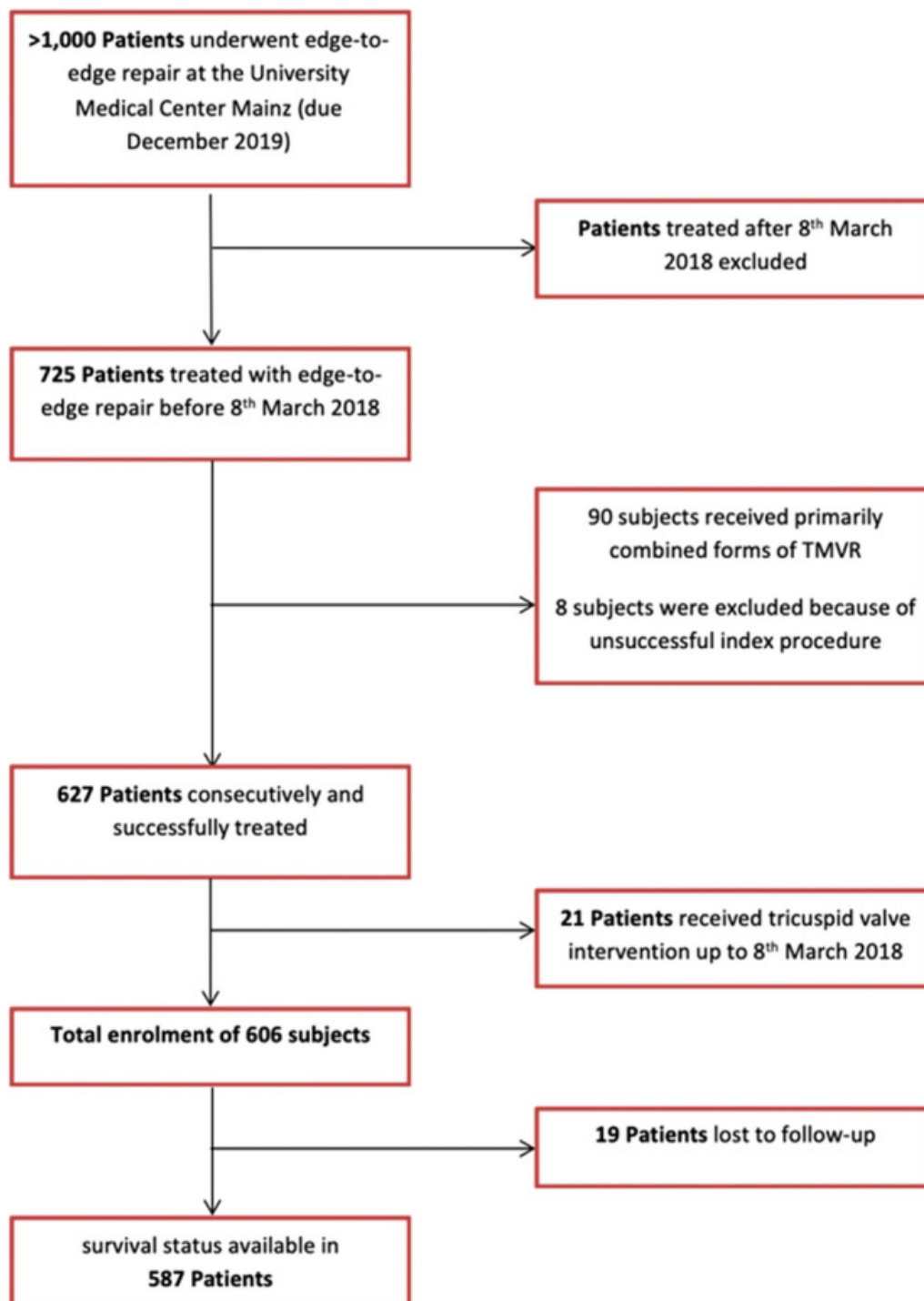


Abbildung 6 - Schaubild der eingeschlossenen Patienten [45]

4.2 Patientenkollektiv

4.2.1 Zeitpunkt der Indexprozedur/Baseline

Das mittlere Alter zum Zeitpunkt der Indexprozedur betrug $78,5 \pm 7,3$ Jahre (Median 79,1 Jahre, IQR 74,1/83,7 Jahre, 88,1 % >70 Jahre alt). Es lag zudem eine nahezu ausgeglichene Geschlechterverteilung vor (46,5 % Frauen). Die führende Ätiologie der MR war FMR in 56,4 %, gefolgt von PMR in 31,2 % und gemischter Ätiologie in 12,4 %. Der mittlere logistische

Euroscore lag bei $29,7 \% \pm 17$ (Median 26, IQR 18,4/38,7). Die mittlere LVEF zeigte sich mittelgradig eingeschränkt ($41,6 \% \pm 13,4 \%$, Median 42 %, IQR 30/55 %). An der Baseline zeigte sich bei 91,9 % der Patienten eine schwere MR und in 8,1 % eine moderate MR. Dyspnoe gaben 99,4 % der Patienten an, 89,2 % sogar NYHA III oder IV. Das BNP war im Mittel erhöht (961 ± 1116 pg/ml). Komplikationen im Rahmen des periinterventionellen stationären Aufenthaltes traten bei 8 Patienten, entsprechend 1,3 % auf (davon zweimal Konversion zu einem offen chirurgischen Vorgehen, zweimal periinterventioneller Myokardinfarkt, dreimal Stroke, zweimal hämodynamisch relevanter Perikarderguss). Eine Reduktion der MR konnte in 94 % erreicht werden.

4.2.2 Follow-up

Nach einem durchschnittlichen Follow-up über 511 Tage (IQR 161/981Tage, Median 674 ± 619 Tage) konnten bei 96,9 % der Patienten den Überlebensstatus erfassen. Die in-hospital-Mortalität lag bei 2,5 %, Überleben einen Monat postprozedural lag bei 94,5 % und bei 74,5 % ein Jahr, 54,5 % drei Jahre, 37,6 % 5 Jahre und 21,7 % 7 Jahre postinterventionell.

In 92,4 % lag an der Baseline eine echokardiographische Graduierung der TR vor. Diese wurde in 23,2 % als schwer, in 34,3 % als Mittelgradig und in 36,3 % als mild, sowie in 6,3 % als keine/Trace beschrieben. Im 30-Tage Follow-up wurden echokardiographischen Untersuchungen bei 75 % der überlebenden Patienten (70,3 % der gesamten Kohorte) durchgeführt. Hier wurden lediglich 16 % als schwere TR, 29,1 % als moderat, 47,2 % als mild und 7,7 % als keine/Trace TR beschrieben. Bei 63,2 % der überlebenden Patienten (42,1 % der gesamten Kohorte) lagen echokardiographische Untersuchungsergebnisse zum 1-Jahres-Follow-up vor, bei der 17 % als schwer, 29,2 % als moderat, 46,6 % als mild und 7,2 % als keine/trace beschrieben wurden. Die Unterschiede im TR-Schweregrad zwischen der Baseline und den beiden Follow-up Terminen waren signifikant ($p < 0,001$ bei 30 Tagen, $p = 0,024$ bei einem Jahr). Zwischen den TR-Schweregraden nach einem Monat und einem Jahr zeigten sich keine signifikanten Veränderungen ($p = 0,435$). Graphisch ist dies in Abbildung 7 dargestellt.

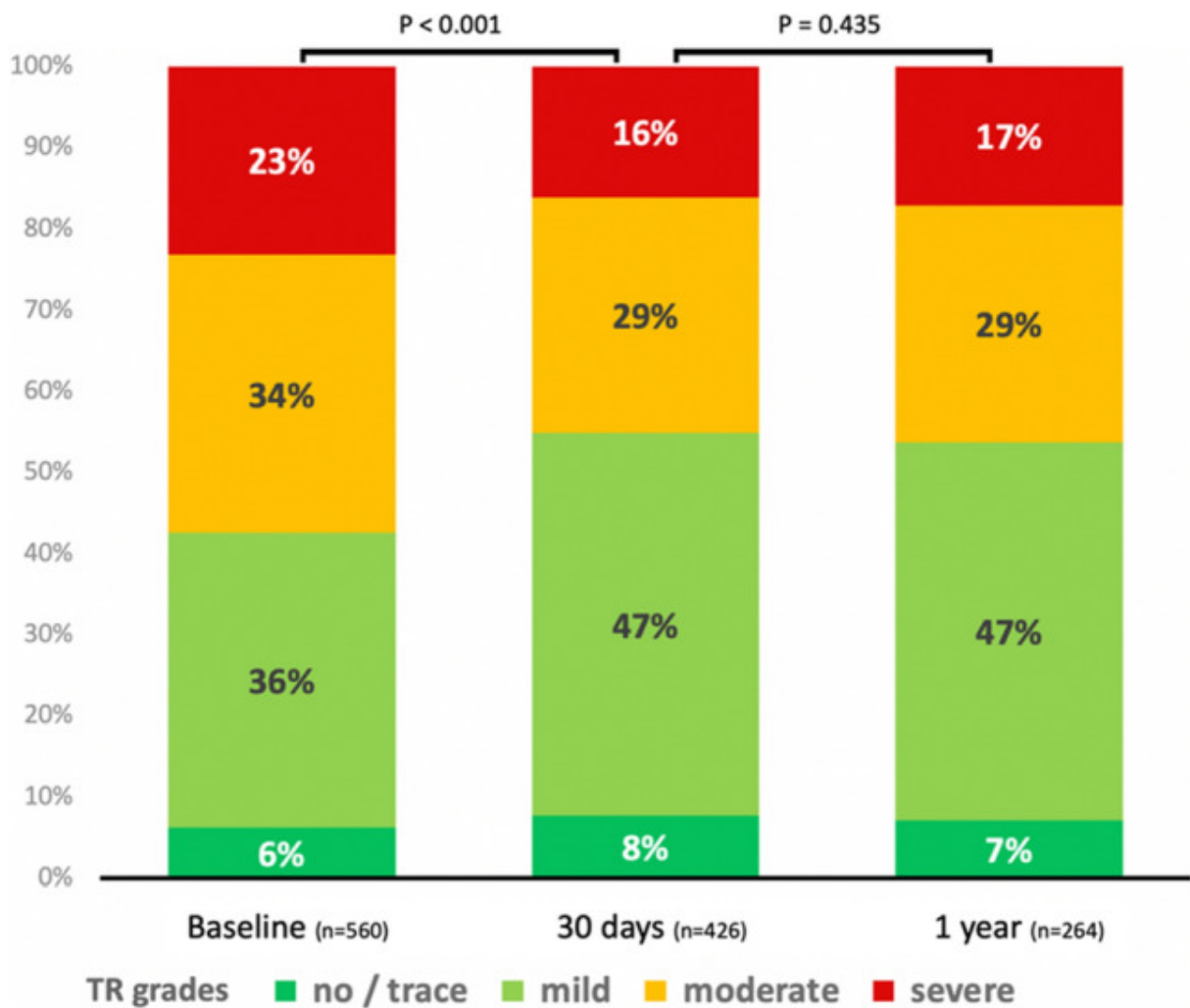


Abbildung 7 - TR Grade der Patienten bei der Baseline, dem 30-Tage Follow-up und dem 1-Jahres Follow-up [45]

Zur weiteren statistischen Analyse bezüglich der postinterventionellen TR-Reduktion wurden nur Patienten mit mindestens milder TR oder höher an der Baseline (n=525, 93,7 %) herangezogen. Bei 34,9 % der Patienten konnte eine Verbesserung der TR um mindestens einen Schweregrad beim 1-Monats-Follow-up und bei 35,3 % der Patienten beim 1-Jahres-Follow-up gezeigt werden.

Die Gruppe der Patienten mit schwerer TR verglichen mit moderater oder niedrigerer TR präinterventionell waren in den meisten Parametern, wie Geschlecht, kardiovaskuläre Risikofaktoren und Ätiologie ausgeglichen. Im Median waren Patienten mit einer schweren TR älter (81,1, Jahre vs. 78,5 Jahre, $p < 0,001$) und litten häufiger unter Vorhofflimmern (83,8 % vs. 66,7 %, $p < 0,001$). Es konnte kein signifikanter Unterschied in der Verteilung der MR-Schweregrade an der Baseline festgestellt werden, jedoch waren die residuellen MR-Schweregrade bei Entlassung niedriger bei den Patienten mit einer schweren TR (residuelle schwerer oder moderate MR in 20,7 % vs. 30,5 %, $p = 0,030$). Patienten mit einer schweren TR zeigten etwas höhere Kreatininwerte im 1-Monats-Follow-up (1,39 mg/dl IQR 1,05/1,91mg/dl vs. 1,23 mg/dl IQR 0,99/1,6 mg/dl, $p = 0,037$).

4.2.3 Unterschiede zwischen Patienten mit postinterventioneller TR-Reduktion gegenüber denjenigen ohne TR-Reduktion

Wenn man die Gruppen mit einer postinterventionellen TR-Reduktion mit der Gruppe ohne TR-Reduktion vergleicht, zeigen sich beide Gruppen im Hinblick auf die meisten Baseline Parameter weitgehend ausgeglichen. Höhere TR-Schweregrade wurden häufiger bei Patienten mit einer postinterventionellen TR-Reduktion festgestellt (moderate oder schwere TR in 90,9 % vs. 35,2 %, $p < 0,001$).

Eine moderate oder schwere residuelle MR bei Entlassung war seltener bei Patienten mit TR-Reduktion (17,7 % vs. 33,8 %, $p = 0,002$) zu sehen. Ebenso zeigten Patienten mit einer postinterventionellen TR-Reduktion einen im Median niedrigeren logistischen Euroscore. In der medikamentösen Therapie unterschieden sich die Gruppen hinsichtlich der Einnahme von RAAS-Inhibitoren, die in der Gruppe mit TR-Reduktion häufiger eingenommen wurden (88,6 % vs. 79,7 %, $p = 0,032$).

Im Hinblick auf das Langzeitüberleben nach M-TEER zeigten sich im Vergleich zwischen Patienten mit schwerer TR verglichen mit moderat oder niedrigerer TR an der Baseline relevante Unterschiede. Obwohl die in-hospital (3,8 % vs. 2,3 %, $p = 0,356$) und die 30-Tages-Mortalität (7,6 % vs. 5,3 %, $p = 0,370$) nahezu gleich waren, war die 1-Jahres-Überlebensrate bei den Patienten mit schwerer TR an der Baseline reduziert (65,2 % vs. 77 %, $p = 0,030$). Auch nach 3 (45,8 % vs. 56,7 %, $p = 0,196$) und 5 Jahren (25 % vs. 41,1 %, $p = 0,224$) zeigte sich weiterhin eine Differenz in den Überlebensraten. Dies spiegelt sich auch in der Kaplan-Meier Kurve wieder (siehe Abbildung 8), es zeigt sich ein deutlich schlechteres Überleben der Patienten mit schwerer TR.

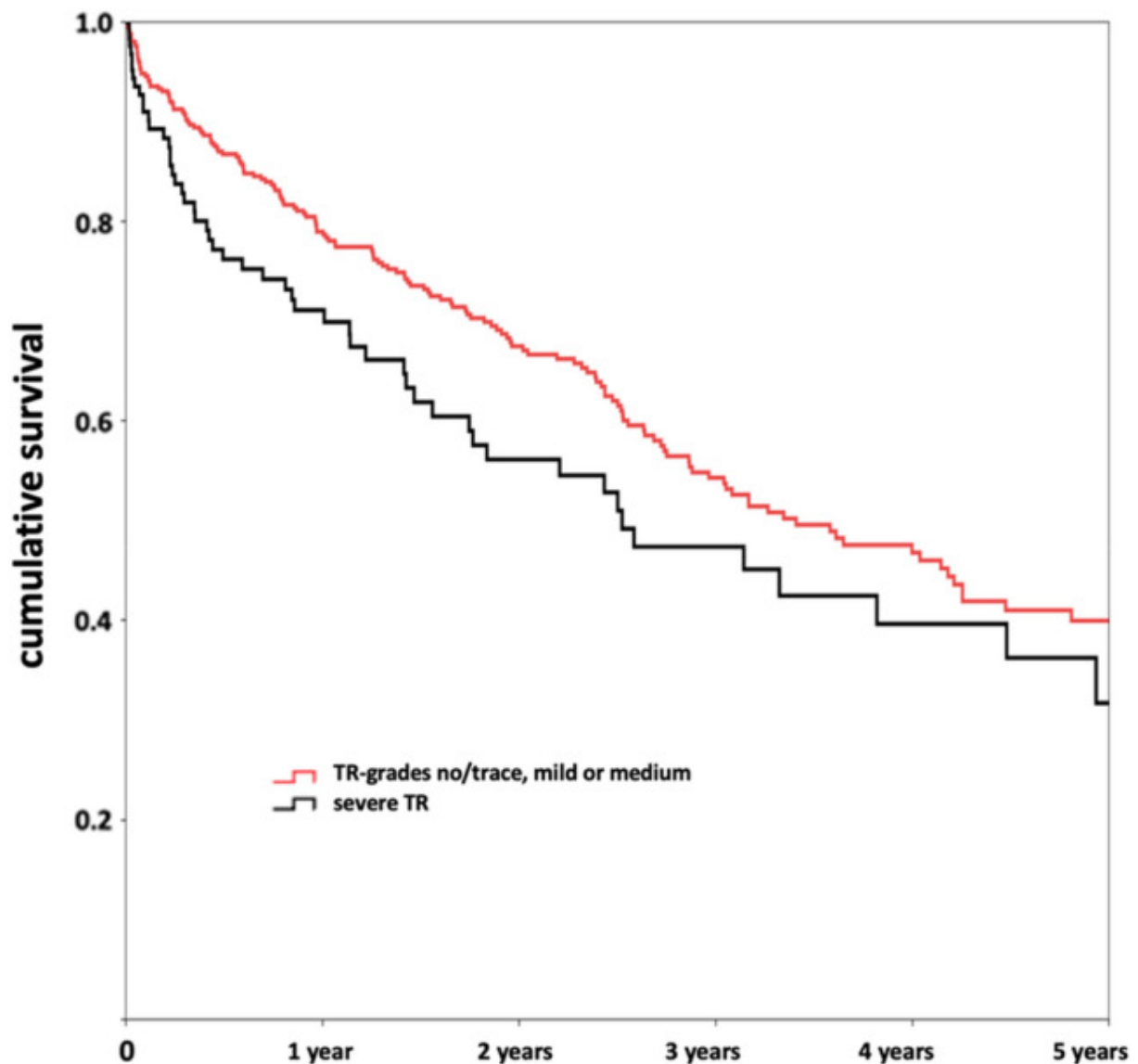


Abbildung 8 - Kaplan-Meier Kurve für das Langzeitüberleben nach M-TEER stratifiziert nach der Baseline TR Schweregrad nach zwei Gruppen [45]

Diese Differenz zeigte sich bei Patienten mit FMR (1-Jahres-Überleben 56,9 % vs. 77 %, $p=0,007$) besonders deutlich, bei Patienten mit PMR konnte kein signifikanter Unterschied im 1-Jahresüberleben zwischen den Patienten mit schwerer TR an der Baseline verglichen mit moderater oder niedrigerer TR nachgewiesen werden (1-Jahres-Überleben 80,6 % vs. 78,7 %, $p=1,0$).

In der Folge konnten wir eine schwergradige TR an der Baseline als Prädiktor für eine erhöhte 1-Jahres-Mortalität in der gesamten Kohorte identifizieren (unadjustierte HR 1,68/95 % Konfidenzintervall 1,12-2,54, $p=0,013$), auch nach Korrektur hinsichtlich anderer Faktoren, die das Langzeit-Überleben beeinflussen (multivariate HR 1,65/95 % Konfidenzintervall 1,01-2,68, $p=0,044$; HR nach propensity matching für MR-Schweregrad bei Entlassung 1,71/95 % Konfidenzintervall 1,03-2,86, $p=0,040$).

Betrachtet man das Langzeit-Überleben bis zum spätesten Follow-up, zeigt der Hazard ratio für schwere TR einen Trend zu verminderter Überlebensrate (monovariate HR 1,34, 95% Konfidenzintervall 0,99-1,81, $p=0,063$; multivariate HR 1,36, 95% Konfidenzintervall 0,96-1,92, $p=0,085$). Für Patienten mit FMR erwies sich eine schwere TR als prädiktiv für ein vermindertes 1-Jahres-Überleben (monovariate HR 2.31, 95% Konfidenzintervall 1,34-3,72, $p=0,002$; multivariate HR 1,97, 95% Konfidenzintervall 1,00-2,66, $p=0,049$; HR nach propensity matching für MR-Schweregrad bei Entlassung 1,63, 95% Konfidenzintervall 1,00-2,66, $p=0,050$).

Patienten mit einer postinterventionellen TR-Reduktion hatten ein besseres Langzeit-Überleben: 88,5 % vs. 81 % beim 1-Jahres-Follow-up ($p=0,102$) mit persistierenden nicht signifikanten Unterschieden in den weiteren Follow-ups. Betrachtet man nur die Patienten mit FMR, war die Prognose bei postinterventioneller TR-Reduktion beim 1-Jahres-Follow-up signifikant besser (92,9 % vs. 78,3 %, $p=0,025$). In späteren Follow-ups waren weiterhin jedoch nicht signifikante Unterschiede nachweisbar. Dies ist auch in Abbildung 9 in einer Kaplan-Meier Kurve dargestellt.

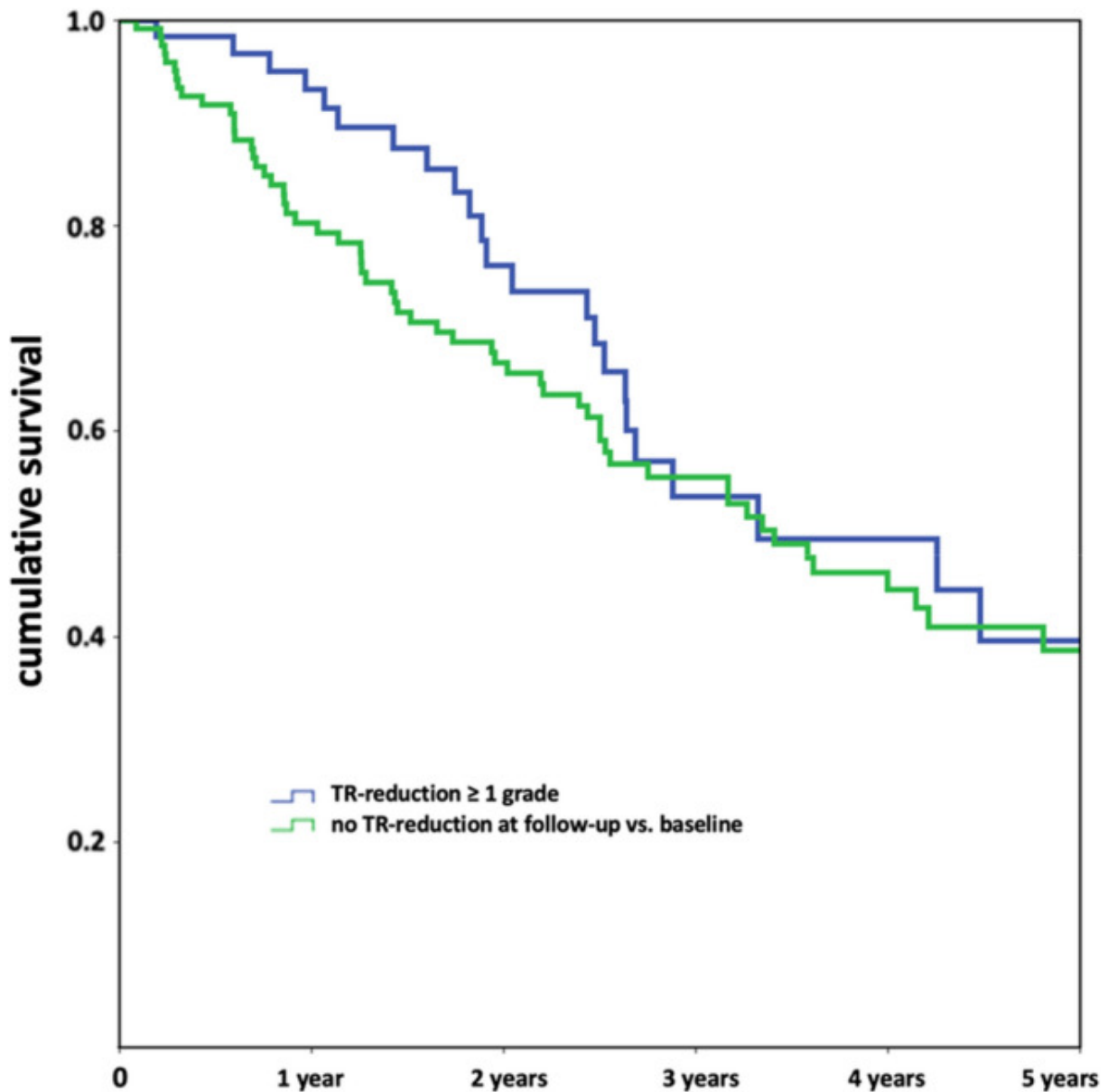


Abbildung 9 - Kaplan–Meier Kurve für das Langzeitüberleben nach M-TEER stratifiziert für die postinterventionellen Veränderungen der TR nach 30 Tagen, Vergleich von zwei Gruppen [45]

In der gesamten Kohorte wies die Hazard ratio auf eine erhöhte 1-Jahres-Mortalität bei fehlender postinterventioneller TR-Reduktion hin (monovariante HR 1,71, 95% Konfidenzintervall 0,89-3,29, $p=0,107$; adjusted HR 2,18, 95% Konfidenzintervall 1,02-4,68, $p=0,046$); HR nach propensity matching für MR-Schweregrad bei Entlassung 2,39, 95% Konfidenzintervall 1,03-5,58, $p=0,043$).

Bei Patienten mit FMR konnte die fehlende postinterventionelle TR-Reduktion als Prädiktor für ein signifikantes erniedrigtes 1-Jahres-Überleben identifiziert werden (HR 3,31, 95% Konfidenzintervall 1,15-9,58, $p=0,027$; multivariate HR 6,82, 95% Konfidenzintervall 1,88-24,71, $p=0,003$; HR nach propensity matching für MR-Reduktion bei Entlassung 6,31, 95%

Konfidenzintervall 1,46-27,32, $p=0,014$). Die Langzeit-Überlebensrate war nicht signifikant reduziert.

In Tabelle 1 sind die nach TR-Schwere stratifizierten Daten zum Zeitpunkt der Indexprozedur im Detail aufgeführt.

Tabelle 1 - Gruppenspezifische Analysen nach der Schwere der TR [45]

Parameter	Schwere TR	TR Grad keine bis moderat	p-Wert
n	148 (25,6%)	431 (74,4%)	
Alter [Jahre]	81.1 (76.6/84.9)	78.5 (73.6/83.3)	< 0.001
Anzahl Alter > 70 Jahre	125 (96.2%)	371 (86.3%)	0.001
Weibliches Geschlecht	71 (54.6%)	196 (45.6%)	0.072
BMI [kg/m ²]	25.5 (23.6/27.7)	25.6 (23.1/28.0)	0.980
NYHA III or IV (Baseline)	106 (93.0%)	342 (89.3%)	0.287
Art. Hypertension	114 (87.7%)	366 (85.1%)	0.567
Diabetes mellitus	32 (24.6%)	123 (28.6%)	0.434
FMR	76 (58.5%)	241 (56.0%)	0.686
DMR	41 (31.5%)	134 (31.2%)	1.000
Gemischte Ätiologie der MR	13 (10.1%)	55 (12.8%)	0.447
Logistic Euroscore I [%]	27.5 (19.0/40.0)	26.0 (18.1/37.5)	0.350
COPD	14 (10.8%)	65 (14.9%)	0.311
PAH	71 (54.6%)	254 (59.2%)	0.363
Vorhofflimmern	109 (83.8%)	287 (66.7%)	< 0.001
Niereninsuffizienz	72 (55.4%)	200 (46.6%)	0.089
sPAP [mmHg]	53.0 (43.5/64.0)/	50.0 (45.0/60.0)/	0.278/
Baseline/30 Tage	45.0 (39.0/53.3)	46.0 (40.0/54.0)	0.392
TAPSE [cm]	1.6 (1.4/2.1)/	1.7 (1.4/2.1)/	0.316/
Baseline/30 Tage	1.8 (1.4/2.0)	1.7 (1.5/2.1)	0.569
BNP [pg/ml]	443 (238/965)/	594 (253/1470)/	0.068/
Baseline/30 Tage	417 (236/646)	514 (278/1007)	0.007

6MGT [m/6 min]	400 (288/420)/	155 (0/390)/	0.040/
Baseline/30 Tage	316 (216/368)	300 (238/367)	0.347

4.2.3.1 TAPSE

Patienten mit postinterventioneller TR-Reduktion zeigten eine bessere rechtsventrikuläre systolische Funktion, die wir über die TAPSE erfassten an der Baseline (TAPSE 1,8cm IQR 1,4/2,2cm vs. 1,6cm IQR 1,3/1,9cm, $p=0,016$). Postinterventionelle Veränderungen der TAPSE erwiesen sich sowohl für die gesamte Kohorte, als auch für die Subgruppe mit Reduktion der TR postinterventionell im 1-Monats- und 1-Jahres-Follow-up als nicht signifikant.

Auch im Vergleich zwischen schwerer und moderater oder leichterer TR an der Baseline zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen der TAPSE an der Baseline (1,6 cm IQR 1,4/2,1cm vs. 1,7cm IQR 1,4/2,1cm, $p=0,316$). Ebenso zeigten sich weder im 1-Monats- noch 1-Jahres-follow-up relevante Veränderungen der TAPSE.

4.2.3.2 sPAP

Nach Mitraclip konnten wir in der gesamten Gruppe eine signifikante Reduktion des sPAP feststellen. Dieser lag zuvor bei 51 mmHg (IQR 45/60mmHg) und reduzierte sich auf 46 mmHg (IQR 39/54 mmHg) im 30-Tage-Follow-up ($p<0,001$) und 46mmHg (IQR 0/53 mmHg) im 1-Jahres-Follow-up ($p<0,001$). Die Baseline sPAP-Messungen zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen den Subgruppen schwere vs. moderate oder niedrigere TR. Patienten mit postinterventioneller TR-Reduktion wiesen an der Baseline höhere sPAP-Werte auf (53mmHg IQR47/60mmHg vs. 50mmHg IQR 43/60mmHg, $p=0,035$).

4.2.3.3 NYHA

Eine Verbesserung der NYHA-Klasse um mindestens einen Schweregrad zeigte sich in beiden Gruppen mit oder ohne schwerer TR an der Baseline im 1-Monats-Follow-up (70,8 % vs. 69,9 %, $p=0,887$). Allerdings waren Patienten mit postinterventioneller TR-Reduktion signifikant mehr vertreten in der Patientengruppe, die über eine Reduktion der Dyspnoe berichteten (78,6 % vs. 65,9 %, $p=0,021$).

4.2.3.4 BNP

Eine Reduktion der BNP-Level ließ sich in der gesamten Kohorte nachweisen (Median 588 pg/ml (IQR 275/1283pg/ml) an der Baseline vs. 515 pg/ml (IQR 278/1007 pg/ml) im 30 Tage-Follow-up, $p=0,008$). Die absoluten BNP-Werte im 30 Tage-Follow-up waren in der Subgruppe mit postinterventioneller TR-Reduktion jedoch niedriger (417 pg/ml (IQR 236/646 pg/ml) vs. 515 pg/ml (IQR 278/1007pg/ml), $p=0,007$). Jedoch war dies nicht mit einem höheren Anteil an

Patienten mit fallenden BNP-Werten (54,4 % vs. 53,1 %, $p=0,907$) oder signifikanten Unterschieden in der relativen Reduktion der BNP-Level (im Mittel 11,1 % vs. 28,3 %, $p=0,214$) zwischen Baseline und 1-Monats-Follow-up assoziiert.

4.2.3.5 6-Minuten Gehstest

Bei der Baseline zeigte sich ein signifikant schlechterer 6MGT bei Patienten mit schwerer TR. Nach 30 Tagen zeigt sich kein signifikanter Unterschied mehr. Bei der ersten Gruppe zeigt sich eine dezente Verschlechterung und eine deutliche Verbesserung bei der Gruppe mit schwerer TR.

5 Diskussion

5.1 Interpretation der Studienergebnisse

Viele Patienten mit einem Mitralklappenvitium haben zusätzlich eine Trikuspidalklappeninsuffizienz. Die Anwendung der Edge-to-Edge-Therapie ist eine häufig angewandte Behandlungsmethode für Patienten mit symptomatischer primärer und sekundärer Mitralklappeninsuffizienz. Nach erfolgreicher Intervention zeigte sich in unserer Kohorte eine deutliche Reduktion des Schweregrad der TR im 30 Tage Follow-up und auch nach einem Jahr zeigte sich dieser Befund konstant.

Für Patienten mit FMR wurden gezeigt, dass diese symptomatisch und prognostisch von einer edge-to-edge M-TEER profitieren. Auch in der COAPT Studie konnte für Patienten mit schwerer FMR, die auch eine mittel- bis höhergradige TR aufwiesen, ein verbessertes Outcome nach Mitraclip verglichen mit OMT nachgewiesen werden. [105]

Da eine weitere prospektive Studie mit ähnlichem Studiendesign diese Ergebnisse nicht bestätigen konnte, ist die Diskussion über eine optimale Patientenselektion weiterhin aktuell. [84]

In der prospektiven, randomisierten, multizentrischen RESHAPE-HF2 Studie wurden Patienten mit einer moderaten bis schweren FMR und Herzinsuffizienz mit einer reduzierten LVEF zwischen 20-50% eingeschlossen und 1:1 zu einer rein konservativen Therapie mit OMT oder OMT+M-TEER randomisiert. Vergleichen mit den Patienten von MITRA-FR und COAPT hatten die Patienten eine geringere EROA und BNP, erwiesen ansonsten aber von den Charakteristika wie Alter, Komorbiditäten, Anzahl an CRT-Devices und LVEF ähnlich. Nur 20% der eingeschlossenen Patienten waren weiblichen Geschlechts. Die Patienten mit M-TEER hatten eine niedrigere Mortalität und wiesen geringere Raten an Rehospitalisation aufgrund Herzinsuffizienz auf. Zudem zeigten sich niedrige NYHA-Klassen beim 30Tage, 6-, 12- und 14-Monats-Follow-up. Aus den ersten Ergebnissen dieser Studie schließen die Autoren, dass M-TEER einer breiteren Masse an Patienten mit Herzinsuffizienz und bereits moderater bis schwerer MR zusätzlich zur OMT insbesondere bei bereits im Vorfeld häufigen Krankenhausaufenthalten aufgrund kardialer Dekompensation zugänglich gemacht werden sollte. [4, 90]

Mehrere Register haben Faktoren untersucht, die Einfluss auf das Kurzzeit- und mittelfristige Überleben der Patienten haben, allerdings liegen bisher nur bedingt Daten zum Langzeit-Überleben von Patienten mit M-TEER vor. Das deutsche transcatheter Mitralvalve interventions registry (TRAMI) mit mehr als 700 Patienten ist die größte europäische multizentrische Kohorte von Patienten mit edge-to-edge M-TEER bei MR. Hieraus konnten

kardiale und nicht-kardiale Komorbiditäten identifiziert werden, die das Überleben in der Follow-up Periode bis zu 4 Jahre beeinflussen. [56, 92]

Andere Register, wie das amerikanische TVT-Register [102], das Transcatheter Valve Treatment Sentinel Pilot Registry [81], die ACCESS-EU Studie [67] und das italienische GRASP-IT Register [1] mit einem Follow-up bis zu 5 Jahren, sowie unsere eigenen publizierten Daten unserer Patientenkohorte [46] bestätigen diese Ergebnisse überwiegend.

Nur wenige Studien haben die prognostische Rolle der TR bei Patienten mit MR und M-TEER untersucht. Wir konnten in unserer Kohorte demonstrieren, dass eine schwere TR einen unabhängigen Risikofaktor für das Überleben darstellt. Dies deckt sich mit Ergebnissen von Subgruppenanalysen der TRAMI und GRASP-IT Register und zeigt, dass der TR-Schweregrad an der Baseline einen negativen Einfluss auf das 1-Jahres-Überleben nach edge-to-edge M-TEER hat. Im Langzeitüberleben zeigten Patienten mit keiner, geringer oder moderater TR ein deutlich besseres Überleben als Patienten mit einer schweren TR. In einem großen Register wurde bei mehr als 5000 PMR Patienten der Schweregrad der begleitenden TR als relevanter inverser Prädiktor für das Langzeitüberleben unabhängig des medikamentösen oder chirurgischen Therapieansatzes bezüglich der MR beschrieben. Dies deckt sich mit unseren Untersuchungsergebnissen. [30, 55, 85]

Eine Meta-Analyse von 1328 TAVI und 1001 MitraClip Patienten ergab, dass eine moderate oder schwere TR eine relative Determinante für eine erhöhte Mortalität bei linksventrikulären Klappenvitien darstellt. [89]

Ob die in unserer Kohorte beobachteten Unterschiede zwischen FMR und PMR Patienten durch statistischen Bias oder durch die unterschiedliche Pathophysiologie der MR und daher unterschiedlichen Veränderungen durch die M-TEER zu erklären sind, ist in zukünftigen Studien weiterführend zu untersuchen. Bisher veröffentlichte Daten zu chirurgisch oder medikamentöse behandelten PMR Patienten ergaben, dass eine begleitende TR einen relevanten Prädiktor für das Überleben der Patienten darstellt. [89]

So wie bereits in früheren Studien beobachtet wurde, dass M-TEER den Schweregrad einer begleitend vorliegenden TR beeinflussen kann. In unserer Kohorte konnten wir eine deutliche Reduktion der TR der Patienten feststellen. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch andere Studien von Toyoma et al. und Frangieh et al. [40, 110]

Retrospektive Studien zu Patienten mit edge-to-edge M-TEER zeigten ebenso, dass die periinterventionelle Entwicklung einer begleitenden TR und insbesondere der postinterventionelle residuelle TR-Schweregrad das Langzeitüberleben beeinflussen. [12, 40]

Eine retrospektive Studie mit 139 Patienten war die erste, in der die Beobachtung gemacht wurde, dass eine fehlende TR-Reduktion im 30-Tage-Follow-up mit einer höheren Mortalität bei Patienten mit signifikanter TR an der Baseline einhergeht. [118]

In unserer Analyse, konnten wir bestätigen, dass eine postinterventionelle TR-Reduktion im 30-Tage-Follow-up einen unabhängigen Prädiktor für einen prognostischen Vorteil für Patienten nach edge-to-edge M-TEER insbesondere in der Subgruppe der FMR darstellt. Außerdem beobachteten wir, dass eine Reduktion der TR zudem ein Surrogatmarker für eine ausgeprägtere symptomatische Verbesserung der Patienten sein könnte. Interessanterweise zeigte sich, dass das Remodeling des rechten Ventrikels in Bezug auf die Reduktion der TR früh stattfindet und anhaltend ist, da zum ein Jahres-Follow-up sich keine signifikanten Veränderungen der TR mehr ergaben.

Ein relevanter Patientenanteil (65% der Pat. mit begleitender relevanter TR) zeigte keine nennenswerte postinterventionelle Reduktion des TR-Schweregrades. Die potenzielle Notwendigkeit einer Therapie der TR hat in den letzten Jahren zunehmendes wissenschaftliches Interesse geweckt. Da viele Patienten ein hohes chirurgisches Risiko aufweisen, wurden mehrere Systeme zur transkatheter Trikuspidalklappenrekonstruktion entwickelt und deren Ergebnisse publiziert. [15, 82]

Eine retrospektive Analyse von 106 Patienten des TRAMI-Registers und 122 des TriValve-Registers mit schwerer MR und TR an der Baseline zeigte ein verbessertes 1-Jahres-Überleben nach zusätzlicher Triskupidalklappenrekonstruktion im Vergleich zu alleiniger M-TEER. [73]

Hierzu verglichen die Autoren die 1-Jahres outcomes aller Patienten des multizentrischen internationalen TriValve Registers und des deutschen multizentrischen TRAMI Registers, die sowohl eine schwere MR als auch TR aufwiesen und mit M-TEER mittels MitraClip behandelt wurden. Die Patienten des TRAMI Registers erhielten eine isolierte M-TEER, wohingegen die Patienten des TriValve Registers zusätzlich eine T-TEER erhielten. Alle 228 Patienten hatten bei Studieneinschluss Dyspnoe NYHA III-IV als führendes Symptom, sowie Ödemen, Aszites und Pleuraergüsse trotz OMT. Es gab keine Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich pulmonaler Hypertonie oder chronischer Lungenerkrankungen. Der Anteil an Patienten mit einer LVEF<30% war in der M-TEER Gruppe höher als in der M-TEER und T-TEER Gruppe (34,9% vs. 18%; p<0,001). Die TriValve Kohorte hatte einen höheren Anteil an Frauen (51,6% vs. 35,8%; p=0,017), sowie einen höheren Anteil Patienten mit Vorhofflimmern (68,7% vs. 55,7%; p=0,029). Es gab keinen Unterschied bei in-hospital major adverse Ereignissen. Bei Entlassung war die MR-Reduktion in beiden Gruppen vergleichbar. Nach einem Jahr war die all-cause-Mortalität in der M-TEER Gruppe 43% und in der M-TEER und T-TEER Gruppe 16,4%. In einer multivariablen Analyse (unter Einberechnung von Alter, Geschlecht, LVEF und

GFR) war die Kombination aus M- und T-TEER weiterhin mit einer zweifach erniedrigten Mortalitätsrate assoziiert. Der Anteil an Patienten mit Dyspnoe kleiner gleich NYHA II unterschied sich nach einem Jahr nicht und beide Gruppen profitierten deutlich bezüglich der NYHA-Klasse. Insgesamt wurden die Daten so interpretiert, dass eine gleichzeitige M- und T-TEER einen Überlebensvorteil gegenüber alleiniger M-TEER im 1-Jahres Follow-up bei Patienten mit sowohl hochgradiger MR als auch TR darstellen könnte. [73]

Die Stärke dieser Studie liegt in der großen Anzahl an Patienten, sowie nicht vorselektierten Kohorten mit MR und TR. Jedoch unterscheiden sich die Patienten des TRAMI und TriValve Registers in ihren Charakteristika vor allem Hinblick auf den fast doppelt so großen Anteil an Patienten mit hochgradig eingeschränkter LVEF in der M-TEER Gruppe. Ob auch ein höherer Anteil an eingeschränkter Rechtsherzfunktion in dieser Gruppe vorlag, ist unklar, jedoch hat eine schlechtere LVEF einen signifikanten Einfluss auf die Prognose. Zudem handelt es sich um eine nicht randomisierte Studie und die Einschlusskriterien, erfassten Daten und Analysen der beiden Register unterscheiden sich voneinander.

Die Indikation für eine kombinierte Herangehensweise aus M-TEER und T-TEER, sowie insbesondere der richtige Zeitpunkt sind Gegenstand anhaltender wissenschaftlicher Diskussion und Forschung. Man kann zum einen argumentieren, dass man zunächst die Entwicklung der TR nach M-TEER einige Monate nach M-TEER reevaluierten sollte, da es bei einem relevanten Anteil der Patienten – in unserer Studie etwa ein Drittel - zu einer deutlichen Verbesserung der TR nach M-TEER kommt daher ggf. auf eine zusätzliche T-TEER verzichtet werden könnte.

Eine andere Studie verglich ebenfalls Patienten mit M-TEER mit Patienten mit kombinierter M- und T-TEER mit schwerer MR und TR. Auch hier zeigte sich die Reduktion der MR in beiden Kohorten gleich. Im MRT zeigten jedoch nur die Patienten mit M- und T-TEER eine Verbesserung des rechts- und linksventrikulären Schlagvolumen. Ebenso zeigte sich in der Gruppe mit M- und T-TEER eine stärkere Verbesserung der NYHA-Klasse, BNP-Level und des 6-Minuten-Gehtests. Nach 18 Monaten waren in der M- und TEER-Gruppe weniger Hospitalisationen wegen Herzinsuffizienz zu verzeichnen als in der M-TEER Gruppe. Bezüglich der Mortalität zeigte sich hier kein Unterschied zwischen den Gruppen. [14]

Frangieh et al zeigten in einer früheren Studie, dass Patienten mit TR und MR nach M-TEER zu 33% eine Verbesserung der TR zeigen, jedoch zu 67% die TR gleich bleibt oder sich weiter verschlechtert. Von den 20 Patienten, die eine schwere TR bei Einschluss zeigten, hatten lediglich 15% eine milde TR beim letzten Follow-up. [40] . Wir fanden in unserer Studie mit erheblich größerer Patient:innenanzahl und deutlich längerem Follow-up vergleichbare Werte.

Diese Ergebnisse korrelieren mit den Ergebnissen einer anderen Studie, in der 40% der Patienten mit einer schweren TR bei Studieneinschluss eine Reduktion der TR auf mild im 30-Tage-Follow-up nach M-TEER aufwiesen. [118]

Eine weitere Studie ergab wiederum eine Verbesserung der initial moderaten bis schweren TR auf mild oder gar keine TR in 58% nach M-TEER im 1-Jahres-Follow-up. [85]

Anhand unserer Ergebnisse konnten wir weitere Hinweise finden, dass M-TEER die Schwere einer begleitend vorliegende TR über den Mechanismus der Druck- und Volumenentlastung und konsekutivem rechtsventrikulärem Remodeling verbessern könnte. Die Verbesserung der TR stellt einen unabhängigen Prädiktor für eine verbesserte Prognose dar.

Die Ergebnisse unserer Studie weisen darauf hin, dass eine zusätzliche interventionelle Trikuspidalklappenrekonstruktion für Patienten mit nach M-TEER weiterhin vorliegender, relevanter TR sinnvoll sein könnte. Wie bereits oben ausgeführt, ist aber Timing und Evaluation eines ggf. prognostischen Vorteils dieser Patient:innen weiterhin Gegenstand wissenschaftlicher Diskussion.

5.2 Limitationen

Aufgrund des retrospektiven, beobachtenden und monozentrischen Studiendesigns, das alle Patienten mit M-TEER ohne Kontrollgruppe einschließt sowie Fehlen einer Kontrollgruppe kann ein potenzieller Selektionsbias nicht ausgeschlossen werden.

Hinsichtlich des Überlebensstatus ist unser Follow-up nahezu vollständig. Die echokardiographische Follow-up Quote war zufriedenstellend, aber deutlich weniger vollständig, insbesondere jenseits des 30-Tages Follow-ups, sodass diesbezügliche Auswertungen mit entsprechender Vorsicht bewertet werden müssen.

Obwohl die meisten Baseline-Parameter mit Auswirkungen auf das Langzeitüberleben weitestgehend gleich verteilt waren und die multivariaten Analysen auf einen Überlebensvorteil bei postinterventioneller TR-Reduktion hinweisen, gab es einen geringen Unterschied in den Euroscores zwischen den beiden Gruppen, was ebenso bei der Interpretation des Outcomes mitberücksichtigt werden muss.

Patienten mit schwerer TR wiesen ein signifikant höheres Alter, mehr Vorhofflimmern und RV-Dysfunktion auf, sowie nicht signifikante Unterschiede in der Nierenfunktion und Baseline-Medikation. Diese Faktoren könnten die beobachtete höhere Mortalität weiterhin beeinflusst haben.

Die Graduierungen der Klappenvitien und restliche echokardiographische Messungen wurden von echokardiographisch erfahrenen Kollegen nach aktuellen Leitlinien durchgeführt. Jedoch kann ein Beobachterbias nicht ausgeschlossen werden, da die Echokardiographien zentrumsintern und nicht durch ein zentrales Corelab untersucherunabhängig bewertet wurden. [50, 63, 119]

Unsere sPAP-Werte wurden überwiegend mittels nicht invasiver Methoden geschätzt und nicht invasiv gemessen, was diesbezügliche Aussagen auch gerade mit Hinblick auf unterschiedliche Ätiologien der pulmonalen Hypertonie erschwert.

Abschließend könnte auch die Schwere der TR in den Follow-ups durch verbesserte Volumenverhältnisse unter optimierter medikamentöser Therapie (fallende BNP-Level in den Follow-ups) beeinflusst worden sein.

5.3 Zusammenfassung

Die Mitralklappeninsuffizienz stellt neben der Aortenklappenstenose das zweithäufigste Klappenvitium des Menschen in Industrienationen dar. Neben der leitliniengerechten rein medikamentös-konservativen Therapie ist je nach Schwere und Pathophysiologie der Mitralklappeninsuffizienz sowie nach Risikoprofil der Patient:innen eine chirurgische oder interventionelle Behandlung der Mitralklappe notwendig. Die M-TEER wird seit ca. 15 Jahren erfolgreich durchgeführt und stellt eine etablierte Therapieoption für Patienten mit erhöhtem chirurgischem Risiko dar. Die Sicherheit wurde in zahlreichen Studien belegt.

Eine Trikuspidalklappeninsuffizienz tritt häufig begleitend auf. Bislang gibt es eine eingeschränkte Datenlage zur Langzeit-Prognose und dem prognostischen Einfluss einer postinterventionellen TR-Reduktion nach M-TEER.

Wir konnten in einer großen, monozentrischen, retrospektiven Analyse zeigen, dass sowohl eine begleitende schwergradige TR vor der M-TEER-Prozedur, als auch das Ausbleiben einer periinterventionellen TR-Reduktion ein relevanter und unabhängiger Risikofaktor für eine reduzierte Langzeit-Prognose nach edge-to-edge M-TEER sind. Mehr als ein Drittel der Patienten mit Baseline-TR zeigten eine postinterventionelle TR-Reduktion im 1-Monats Follow-up, die sich auch nach einem Jahr als stabil erwies. Diese erwies sich als vorteilhaft für das prognostische und symptomatische Outcome der Patienten. Ein relevanter Anteil von etwa zwei Drittel der Patienten zeigte keine periinterventionelle TR-Reduktion. Weitere prospektive Studien sind nötig um zu breitere Evidenz zu generieren, welche Patient:innen wann von einem zusätzlichen Rekonstruktionsverfahren der TR profitieren.

6 Literatur

1. Adamo M, Grasso C, Capodanno D, Rubbio AP, Scandura S, Giannini C, Fiorelli F, Fiorina C, Branca L, Brambilla N, Bedogni F, Petronio AS, Curello S, Tamburino C (2019) Five-year clinical outcomes after percutaneous edge-to-edge mitral valve repair: Insights from the multicenter GRASP-IT registry. *Am Heart J* 217:32–41. doi:10.1016/j.ahj.2019.06.015
2. Alessandrini H, Kreidel F, Schlüter M, Frerker C, Schmidt T, Thielsen T, Schäfer U, Kuck K-H (2017) Prognostic implication of post-MitraClip vena contracta area in heart failure patients with functional mitral regurgitation. *EuroIntervention* 12(16):1946–1953. doi:10.4244/EIJ-D-16-00190
3. Alfieri O, Maisano F, Bonis M de, Stefano PL, Torracca L, Oppizzi M, La Canna G (2001) The double-orifice technique in mitral valve repair: a simple solution for complex problems. *J Thorac Cardiovasc Surg* 122(4):674–681. doi:10.1067/mtc.2001.117277
4. Anker SD, Friede T, Bardeleben RS von et al (2024) Percutaneous repair of moderate-to-severe or severe functional mitral regurgitation in patients with symptomatic heart failure: Baseline characteristics of patients in the RESHAPE-HF2 trial and comparison to COAPT and MITRA-FR trials. *Eur J Heart Fail* 26(7):1608–1615. doi:10.1002/ejhf.3286
5. Anker SD, Friede T, Bardeleben R-S von et al (2024) Transcatheter Valve Repair in Heart Failure with Moderate to Severe Mitral Regurgitation. *N Engl J Med* 391(19):1799–1809. doi:10.1056/NEJMoa2314328
6. Avenatti E, Mackensen GB, El-Tallawi KC, Reisman M, Gruye L, Barker CM, Little SH (2019) Diagnostic Value of 3-Dimensional Vena Contracta Area for the Quantification of Residual Mitral Regurgitation After MitraClip Procedure. *JACC Cardiovasc Interv* 12(6):582–591. doi:10.1016/j.jcin.2018.12.006
7. Bail DHL (2017) Treatment of functional mitral regurgitation by percutaneous annuloplasty using the Carillon Mitral Contour System-Currently available data state. *J Interv Cardiol* 30(2):156–162. doi:10.1111/joic.12370
8. Baldus S, Kuck KH, Rudolph V, Nef H, Eggebrecht H, Boekstegers P, Wöhrle J, Ince H, Möllmann H, Stellbrink C, Hausleiter J, v. Bardeleben S, Kelm M, Elsässer A (2018) Interventionelle Therapie von AV-Klappenerkrankungen – Fokus Mitralklappeninsuffizienz. *Kardiologie* 12(2):128–144. doi:10.1007/s12181-018-0232-y
9. Baldus S, v. Bardeleben RS, Eggebrecht H, Elsässer A, Hausleiter J, Ince H, Kelm M, Kuck KH, Lubos E, Nef H, Raake P, Rillig A, Rudolph V, Schulze PC, Schlitt A, Stellbrink C, Möllmann H (2020) Interventionelle Therapie von AV-Klappenerkrankungen –

-
- Kriterien für die Zertifizierung von Mitralklappenzentren. *Kardiologie* 14(5):339–363.
doi:10.1007/s12181-020-00409-w
10. Baldus S, Bauersachs J, Beckmann A, Bleiziffer S, Böning A, Conradi L, Ensminger S, Falk V, Frerker C, Liebetau C, Möllmann H, Rudolph V, Schächinger V, Schulze PC, Thiele H, Walther T, Beyersdorf F (2022) Gemeinsamer Kommentar der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) und der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG) zu den Leitlinien (2021) der ESC/EACTS zum Management von Herzklappenerkrankungen. *Kardiologie* 16(4):270–278.
doi:10.1007/s12181-022-00555-3
 11. Baldus S, Doenst T, Pfister R et al (2024) Transcatheter Repair versus Mitral-Valve Surgery for Secondary Mitral Regurgitation. *N Engl J Med* 391(19):1787–1798.
doi:10.1056/NEJMoa2408739
 12. Bannehr M, Kahn U, Okamoto M, Kaneko H, Hähnel V, Neuß M, Haase-Fielitz A, Butter C (2019) Post-procedural tricuspid regurgitation predicts long-term survival in patients undergoing percutaneous mitral valve repair. *J Cardiol* 74(6):524–531.
doi:10.1016/j.jjcc.2019.05.009
 13. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, Bonis M de, Hamm C, Holm PJ, Iung B, Lancellotti P, Lansac E, Rodriguez Muñoz D, Rosenhek R, Sjögren J, Tornos Mas P, Vahanian A, Walther T, Wendler O, Windecker S, Zamorano JL (2017) 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 38(36):2739–2791.
doi:10.1093/eurheartj/ehx391
 14. Besler C, Blazek S, Rommel K-P, Noack T, Roeder M von, Luecke C, Seeburger J, Ender J, Borger MA, Linke A, Gutberlet M, Thiele H, Lurz P (2018) Combined Mitral and Tricuspid Versus Isolated Mitral Valve Transcatheter Edge-to-Edge Repair in Patients With Symptomatic Valve Regurgitation at High Surgical Risk. *JACC Cardiovasc Interv* 11(12):1142–1151. doi:10.1016/j.jcin.2018.04.010
 15. Besler C, Orban M, Rommel KP, Braun D, Patel M, Hagl C, Borger M, Nabauer M, Massberg S, Thiele H, Hausleiter J, Lurz P (2018) Predictors of Procedural and Clinical Outcomes in Patients With Symptomatic Tricuspid Regurgitation Undergoing Transcatheter Edge-to-Edge Repair. *JACC Cardiovasc Interv* 11(12):1119–1128.
doi:10.1016/j.jcin.2018.05.002
 16. Braun J, Müller-Wieland D (Hrsg) (2022) *Basislehrbuch Innere Medizin*, 7. Aufl. Elsevier, München
 17. Carpentier A, Chauvaud S, Fabiani JN, Deloche A, Relland J, Lessana A, D'Allaines C, Blondeau P, Piwnica A, Dubost C (1980) Reconstructive surgery of mitral valve incompetence: ten-year appraisal. *J Thorac Cardiovasc Surg* 79(3):338–348

-
18. Cohen SR, Sell JE, McIntosh CL, Clark RE (1987) Tricuspid regurgitation in patients with acquired, chronic, pure mitral regurgitation. I. Prevalence, diagnosis, and comparison of preoperative clinical and hemodynamic features in patients with and without tricuspid regurgitation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 94(4):481–487
 19. Colli A, Manzan E, Rucinkas K, Janusauskas V, Zucchetta F, Zakarkaitė D, Aidietis A, Gerosa G (2015) Acute safety and efficacy of the NeoChord procedure†. *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery* 20(5):575–581. doi:10.1093/icvts/ivv014
 20. Colli A, Zucchetta F, Torregrossa G, Manzan E, Bizzotto E, Besola L, Bellu R, Sarais C, Pittarello D, Gerosa G (2015) Transapical off-pump mitral valve repair with Neochord Implantation (TOP-MINI): step-by-step guide. *Annals of Cardiothoracic Surgery* 4(3):295–297
 21. Colli A, Manzan E, Aidietis A, Rucinkas K, Bizzotto E, Besola L, Pradegan N, Pittarello D, Janusauskas V, Zakarkaite D, Drasutiene A, Lipnevicius A, Danner BC, Sievert H, Vaskelyte L, Schnelle N, Salizzoni S, Marro M, Rinaldi M, Kurnicka K, Wrobel K, Ceffarelli M, Savini C, Pacini D, Gerosa G (2018) An early European experience with transapical off-pump mitral valve repair with NeoChord implantation†. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 54(3):460–466. doi:10.1093/ejcts/ezy064
 22. Corpataux N, Winkel MG, Kassab M, Brugger N, Windecker S, Praz F (2020) The PASCAL Device—Early Experience with a Leaflet Approximation Device: What Are the Benefits/Limitations Compared with the MitraClip? *Curr Cardiol Rep* 22(8):74. doi:10.1007/s11886-020-01305-1
 23. Degen H, Schneider T, Wilke J, Haude M (2013) Koronarsinus-Devices zur Behandlung der funktionellen Mitralklappeninsuffizienz. *Ausweg oder Sackgasse?* *Herz* 38(5):490–500. doi:10.1007/s00059-013-3866-3
 24. Doldi P, Stolz L, Orban M et al (2022) Transcatheter Mitral Valve Repair in Patients With Atrial Functional Mitral Regurgitation. *JACC Cardiovasc Imaging* 15(11):1843–1851. doi:10.1016/j.jcmg.2022.05.009
 25. Enriquez-Sarano M (2002) Timing of mitral valve surgery. *Heart* 87(1):79. doi:10.1136/heart.87.1.79
 26. Enriquez-Sarano M, Sundt TM (2010) Early surgery is recommended for mitral regurgitation. *Circulation* 121(6):804–11; discussion 812. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.868083
 27. Enriquez-Sarano M, Avierinos J-F, Messika-Zeitoun D, Detaint D, Capps M, Nkomo V, Scott C, Schaff HV, Tajik AJ (2005) Quantitative determinants of the outcome of asymptomatic mitral regurgitation. *N Engl J Med* 352(9):875–883. doi:10.1056/NEJMoa041451

-
28. Enriquez-Sarano M, Akins CW, Vahanian A (2009) Mitral regurgitation. *Lancet* 373(9672):1382–1394. doi:10.1016/S0140-6736(09)60692-9
 29. Erglis A, Narbute I, Poupineau M, Hovasse T, Kamzola G, Zvaigzne L, Erglis M, Erglis K, Greene S, Rogers JH (2017) Treatment of Secondary Mitral Regurgitation in Chronic Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 70(22):2834–2835. doi:10.1016/j.jacc.2017.09.1110
 30. Essayagh B, Antoine C, Benfari G, Maalouf J, Michelena HI, Crestanello JA, Thapa P, Avierinos JF, Enriquez-Sarano M (2020) Functional tricuspid regurgitation of degenerative mitral valve disease: a crucial determinant of survival. *Eur Heart J* 41(20):1918–1929. doi:10.1093/eurheartj/ehaa192
 31. Fabris E, Luca A de, Vitrella G, Stolfo D, Masè M, Korcova R, Merlo M, Rakar S, Van't Hof AWJ, Kedhi E, Perkan A, Sinagra G (2019) Treatment of Functional Mitral Regurgitation in Heart Failure. *Curr Cardiol Rep* 21(11):139. doi:10.1007/s11886-019-1221-x
 32. Fam NP, Ho EC, Zahrani M, Samargandy S, Connelly KA (2018) Transcatheter Tricuspid Valve Repair With the PASCAL System. *JACC Cardiovasc Interv* 11(4):407–408. doi:10.1016/j.jcin.2017.12.004
 33. Fann JI, St Goar FG, Komtebedde J, Oz MC, Block PC, Foster E, Butany J, Feldman T, Burdon TA (2004) Beating heart catheter-based edge-to-edge mitral valve procedure in a porcine model: efficacy and healing response. *Circulation* 110(8):988–993. doi:10.1161/01.CIR.0000139855.12616.15
 34. Feldman T, Wasserman HS, Herrmann HC, Gray W, Block PC, Whitlow P, St Goar F, Rodriguez L, Silvestry F, Schwartz A, Sanborn TA, Condado JA, Foster E (2005) Percutaneous mitral valve repair using the edge-to-edge technique: six-month results of the EVEREST Phase I Clinical Trial. *J Am Coll Cardiol* 46(11):2134–2140. doi:10.1016/j.jacc.2005.07.065
 35. Feldman T, Foster E, Glower DD, Kar S, Rinaldi MJ, Fail PS, Smalling RW, Siegel R, Rose GA, Engeron E, Loghin C, Trento A, Skipper ER, Fudge T, Letsou GV, Massaro JM, Mauri L (2011) Percutaneous Repair or Surgery for Mitral Regurgitation. *New England Journal of Medicine* 364(15):1395–1406. doi:10.1056/NEJMoa1009355
 36. Feldman T, Kar S, Elmariah S, Smart SC, Trento A, Siegel RJ, Apruzzese P, Fail P, Rinaldi MJ, Smalling RW, Hermiller JB, Heimansohn D, Gray WA, Grayburn PA, Mack MJ, Lim DS, Ailawadi G, Herrmann HC, Acker MA, Silvestry FE, Foster E, Wang A, Glower DD, Mauri L (2015) Randomized Comparison of Percutaneous Repair and Surgery for Mitral Regurgitation: 5-Year Results of EVEREST II. *J Am Coll Cardiol* 66(25):2844–2854. doi:10.1016/j.jacc.2015.10.018
 37. Feldman T, Kar S, Elmariah S, Smart SC, Trento A, Siegel RJ, Apruzzese P, Fail P, Rinaldi MJ, Smalling RW, Hermiller JB, Heimansohn D, Gray WA, Grayburn PA, Mack

-
- MJ, Lim DS, Ailawadi G, Herrmann HC, Acker MA, Silvestry FE, Foster E, Wang A, Glower DD, Mauri L (2015) Randomized Comparison of Percutaneous Repair and Surgery for Mitral Regurgitation: 5-Year Results of EVEREST II. *J Am Coll Cardiol* 66(25):2844–2854. doi:10.1016/j.jacc.2015.10.018
38. Feldman T, Fernandes E, Levisay JP (2018) Transcatheter mitral valve repair/replacement for primary mitral regurgitation. *Ann Cardiothorac Surg* 7(6):755–763. doi:10.21037/acs.2018.07.04
39. Fiocco A, Nadali M, Speziali G, Colli A (2019) Transcatheter Mitral Valve Chordal Repair: Current Indications and Future Perspectives. *Frontiers in Cardiovascular Medicine* 6(128). doi:10.3389/fcvm.2019.00128
40. Frangieh AH, Gruner C, Mikulicic F, Attinger-Toller A, Tanner FC, Taramasso M, Corti R, Grünenfelder J, Lüsche TF, Ruschitzka F, Bettex D, Maisano F, Gaemperli O (2016) Impact of percutaneous mitral valve repair using the MitraClip system on tricuspid regurgitation. *EuroIntervention* 11(14):e1680-6. doi:10.4244/eijv11i14a320
41. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, Simonneau G, Peacock A, Vonk Noordegraaf A, Beghetti M, Ghofrani A, Gomez Sanchez MA, Hansmann G, Klepetko W, Lancellotti P, Matucci M, McDonagh T, Pierard LA, Trindade PT, Zompatori M, Hoeper M (2016) 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 37(1):67–119. doi:10.1093/eurheartj/ehv317
42. Gammie JS, Bartus K, Gackowski A, D'Ambra MN, Szymanski P, Bilewska A, Kusmierczyk M, Kapelak B, Rzucidlo-Resil J, Moat N, Duncan A, Yadev R, Livesey S, Diprose P, Gerosa G, D'Onofrio A, Pitterello D, Denti P, La Canna G, Bonis M de, Alfieri O, Hung J, Kolsut P (2018) Beating-Heart Mitral Valve Repair Using a Novel ePTFE Cordal Implantation Device: A Prospective Trial. *Journal of the American College of Cardiology* 71(1):25–36. doi:10.1016/j.jacc.2017.10.062
43. Gasior T, Gavazzoni M, Taramasso M, Zuber M, Maisano F (2019) Direct Percutaneous Mitral Annuloplasty in Patients With Functional Mitral Regurgitation: When and How. *Frontiers in Cardiovascular Medicine* 6:152. doi:10.3389/fcvm.2019.00152
44. Geis NA, Puls M, Lubos E, Zuern CS, Franke J, Schueler R, Bardeleben RS von, Boekstegers P, Ouarrak T, Zahn R, Ince H, Senges J, Katus HA, Bekerredjian R (2018) 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* 20(3):598–608. doi:10.1002/ejhf.910

-
45. Geyer M, Keller K, Bachmann K, Born S, Tamm AR, Ruf TF, Kreidel F, Hahad O, Petrescu A, Hell M, Beiras-Fernandez A, Kornberger A, Schulz E, Münzel T, Bardeleben RS von (2021) Concomitant tricuspid regurgitation severity and its secondary reduction determine long-term prognosis after transcatheter mitral valve edge-to-edge repair. *Clin Res Cardiol* 110(5):676–688. doi:10.1007/s00392-020-01798-4
 46. Geyer M, Keller K, Born S, Bachmann K, Tamm AR, Ruf TF, Kreidel F, Hahad O, Ahoopai M, Hobohm L, Beiras-Fernandez A, Kornberger A, Schulz E, Münzel T, Bardeleben RS von (2021) Predictors of short- and long-term outcomes of patients undergoing transcatheter mitral valve edge-to-edge repair. *Catheter Cardiovasc Interv* 97(3):E390-e401. doi:10.1002/ccd.29068
 47. Gopal A, Shah A, Shareghi S, Bansal N, Nasir K, Gopal D, Budoff MJ, Shavelle DM (2010) The role of cardiovascular computed tomographic angiography for coronary sinus mitral annuloplasty. *J Invasive Cardiol* 22(2):67–73
 48. Grayburn PA, Sannino A, Packer M (2019) Proportionate and Disproportionate Functional Mitral Regurgitation: A New Conceptual Framework That Reconciles the Results of the MITRA-FR and COAPT Trials. *JACC Cardiovasc Imaging* 12(2):353–362. doi:10.1016/j.jcmg.2018.11.006
 49. Grigioni F, Clavel M-A, Vanoverschelde J-L, Tribouilloy C, Pizarro R, Huebner M, Avierinos J-F, Barbieri A, Suri R, Pasquet A, Rusinaru D, Gargiulo GD, Oberti P, Théron A, Bursi F, Michelena H, Lazam S, Szymanski C, Nkomo VT, Schumacher M, Bacchi-Reggiani L, Enriquez-Sarano M (2018) The MIDA Mortality Risk Score: development and external validation of a prognostic model for early and late death in degenerative mitral regurgitation. *Eur Heart J* 39(15):1281–1291. doi:10.1093/eurheartj/ehx465
 50. Hahn RT, Asch F, Weissman NJ, Grayburn P, Kar S, Lim S, Ben-Yehuda O, Shahim B, Chen S, Liu M, Redfors B, Medvedofsky D, Puri R, Kapadia S, Sannino A, Lindenfeld J, Abraham WT, Mack MJ, Stone GW (2020) Impact of Tricuspid Regurgitation on Clinical Outcomes: The COAPT Trial. *J Am Coll Cardiol* 76(11):1305–1314. doi:10.1016/j.jacc.2020.07.035
 51. Handa H (2009) *Herzchirurgie. Die eingriffe am herzen und an den herznahen gefaben.* Springer, [Place of publication not identified]
 52. Herold G (2020) *Innere Medizin. Eine vorlesungsorientierte Darstellung : 2020 : unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung : mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis.* Gerd Herold, Köln
 53. lung B, Armoiry X, Vahanian A et al (2019) Percutaneous repair or medical treatment for secondary mitral regurgitation: outcomes at 2 years. *Eur J Heart Fail* 21(12):1619–1627. doi:10.1002/ejhf.1616

-
54. Jones EC, Devereux RB, Roman MJ, Liu JE, Fishman D, Lee ET, Welty TK, Fabsitz RR, Howard BV (2001) Prevalence and correlates of mitral regurgitation in a population-based sample (the Strong Heart Study). *Am J Cardiol* 87(3):298–304.
doi:10.1016/s0002-9149(00)01362-x
 55. Kalbacher D, Schäfer U, Bardeleben RS von, Zuern CS, Bekeredjian R, Ouarrak T, Sievert H, Nickenig G, Boekstegers P, Senges J, Schillinger W, Lubos E (2017) Impact of tricuspid valve regurgitation in surgical high-risk patients undergoing MitraClip implantation: results from the TRAMI registry. *EuroIntervention* 12(15):e1809-e1816.
doi:10.4244/eij-d-16-00850
 56. Kalbacher D, Schäfer U, RS VB, Eggebrecht H, Sievert H, Nickenig G, Butter C, May AE, Bekeredjian R, Ouarrak T, Kuck KH, Plicht B, Zahn R, Baldus S, Ince H, Schillinger W, Boekstegers P, Senges J, Lubos E (2019) Long-term outcome, survival and predictors of mortality after MitraClip therapy: Results from the German Transcatheter Mitral Valve Interventions (TRAMI) registry. *Int J Cardiol* 277:35–41. doi:10.1016/j.ijcard.2018.08.023
 57. Kar S, Feldman T, Qasim A, Trento A, Kapadia S, Pedersen W, Lim DS, Kipperman R, Smalling RW, Bajwa T, Hermann HC, Hermiller JB, Lasala JM, Reisman M, Glower D, Mauri L, Whitlow P (2019) Five-year outcomes of transcatheter reduction of significant mitral regurgitation in high-surgical-risk patients. *Heart* 105(21):1622–1628.
doi:10.1136/heartjnl-2017-312605
 58. Khan JM, Babaliaros VC, Greenbaum AB, Foerst JR, Yazdani S, McCabe JM, Paone G, Eng MH, Leshnower BG, Gleason PT, Chen MY, Wang DD, Tian X, Stine AM, Rogers T, Lederman RJ (2019) Anterior Leaflet Laceration to Prevent Ventricular Outflow Tract Obstruction During Transcatheter Mitral Valve Replacement. *J Am Coll Cardiol* 73(20):2521–2534. doi:10.1016/j.jacc.2019.02.076
 59. Klein AL, Burstow DJ, Tajik AJ, Zachariah PK, Taliencio CP, Taylor CL, Bailey KR, Seward JB (1990) Age-related prevalence of valvular regurgitation in normal subjects: a comprehensive color flow examination of 118 volunteers. *J Am Soc Echocardiogr* 3(1):54–63. doi:10.1016/s0894-7317(14)80299-x
 60. Koelling TM, Aaronson KD, Cody RJ, Bach DS, Armstrong WF (2002) Prognostic significance of mitral regurgitation and tricuspid regurgitation in patients with left ventricular systolic dysfunction. *Am Heart J* 144(3):524–529.
doi:10.1067/mhj.2002.123575
 61. Kreidel F, Ruf T, Tamm A, Geyer M, Emrich T, Bardeleben RS von (2019) Diagnostik der Mitralinsuffizienz. Wie viel und welche Quantifizierung brauchen wir? *Herz* 19(7)
 62. Kriebbaum SD, Boeder NF, Gaede L, Arnold M, Vigelius-Rauch U, Roth P, Sander M, Böning A, Bayer M, Elsässer A, Möllmann H, Hamm CW, Nef HM (2020) Mitral valve leaflet repair with the new PASCAL system: early real-world data from a German

-
- multicentre experience. *Clin Res Cardiol* 109(5):549–559. doi:10.1007/s00392-019-01538-3
63. Lancellotti P, Tribouilloy C, Hagendorff A, Popescu BA, Edvardsen T, Pierard LA, Badano L, Zamorano JL (2013) Recommendations for the echocardiographic assessment of native valvular regurgitation: an executive summary from the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 14(7):611–644. doi:10.1093/ehjci/jet105
64. Liang JJ, Silvestry FE (2016) Mechanistic insights into mitral regurgitation due to atrial fibrillation: "Atrial functional mitral regurgitation". *Trends Cardiovasc Med* 26(8):681–689. doi:10.1016/j.tcm.2016.04.012
65. Lim DS, Kar S, Spargias K, Kipperman RM, O'Neill WW, Ng MKC, Fam NP, Walters DL, Webb JG, Smith RL, Rinaldi MJ, Latib A, Cohen GN, Schäfer U, Marcoff L, Vandrangi P, Verta P, Feldman TE (2019) Transcatheter Valve Repair for Patients With Mitral Regurgitation: 30-Day Results of the CLASP Study. *JACC Cardiovasc Interv* 12(14):1369–1378. doi:10.1016/j.jcin.2019.04.034
66. Ma JI, Igata S, Strachan M, Nishimura M, Wong DJ, Raisinghani A, DeMaria AN (2019) Predictive Factors for Progression of Mitral Regurgitation in Asymptomatic Patients With Mitral Valve Prolapse. *American Journal of Cardiology* 123(8):1309–1313. doi:10.1016/j.amjcard.2019.01.026
67. Maisano F, La Canna G, Colombo A, Alfieri O (2011) The evolution from surgery to percutaneous mitral valve interventions: the role of the edge-to-edge technique. *J Am Coll Cardiol* 58(21):2174–2182. doi:10.1016/j.jacc.2011.07.046
68. Maisano F, Franzen O, Baldus S, Schäfer U, Hausleiter J, Butter C, Ussia GP, Sievert H, Richardt G, Widder JD, Moccetti T, Schillinger W (2013) 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* 62(12):1052–1061. doi:10.1016/j.jacc.2013.02.094
69. Mauri L, Foster E, Glower DD, Apruzzese P, Massaro JM, Herrmann HC, Hermiller J, Gray W, Wang A, Pedersen WR, Bajwa T, Lasala J, Low R, Grayburn P, Feldman T (2013) 4-year results of a randomized controlled trial of percutaneous repair versus surgery for mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 62(4):317–328. doi:10.1016/j.jacc.2013.04.030
70. Mauricio R, Kumbhani DJ (2019) MitraClip: How Do We Reconcile the Inconsistent Findings of MITRA-FR and COAPT? *Curr Cardiol Rep* 21(12):150. doi:10.1007/s11886-019-1239-0
71. Meduri CU, Reardon MJ, Lim DS, Howard E, Dunnington G, Lee DP, Liang D, Gooley R, O'Hair D, Ng MK, Walton A, Spargias K, Blackman D, Coisne A, Hildick-Smith D, Gouy

-
- M de, Chenoweth S, Kar S, McCarthy PM, Piazza N, Qasam A, Martin RP, Leon MB, Mack MJ, Adams DH, Bapat V (2019) Novel Multiphase Assessment for Predicting Left Ventricular Outflow Tract Obstruction Before Transcatheter Mitral Valve Replacement. *JACC Cardiovasc Interv* 12(23):2402–2412. doi:10.1016/j.jcin.2019.06.015
72. Meester P de, van de Bruaene A, Herijgers P, Voigt J-U, Budts W (2012) Tricuspid valve regurgitation: prevalence and relationship with different types of heart disease. *Acta Cardiol* 67(5):549–556. doi:10.1080/ac.67.5.2174129
73. Mehr M, Karam N, Taramasso M, Ouarrak T, Schneider S, Lurz P, Bardeleben RS von, Fam N, Pozzoli A, Lubos E, Boekstegers P, Schillinger W, Plicht B, Eggebrecht H, Baldus S, Senges J, Maisano F, Hausleiter J (2020) Combined Tricuspid and Mitral Versus Isolated Mitral Valve Repair for Severe MR and TR: An Analysis From the TriValve and TRAMI Registries. *JACC Cardiovasc Interv* 13(5):543–550. doi:10.1016/j.jcin.2019.10.023
74. Mesi O, Gad MM, Crane AD, Ramchand J, Puri R, Layoun H, Miyasaka R, Gillinov MA, Wierup P, Griffin BP, Kapadia SR, Harb SC (2021) Severe Atrial Functional Mitral Regurgitation: Clinical and Echocardiographic Characteristics, Management and Outcomes. *JACC Cardiovasc Imaging* 14(4):797–808. doi:10.1016/j.jcmg.2021.02.008
75. Messika-Zeitoun D, Nickenig G, Latib A, Kuck K-H, Baldus S, Schueler R, La Canna G, Agricola E, Kreidel F, Huntgeburth M, Zuber M, Verta P, Grayburn P, Vahanian A, Maisano F (2019) Transcatheter mitral valve repair for functional mitral regurgitation using the Cardioband system: 1 year outcomes. *Eur Heart J* 40(5):466–472. doi:10.1093/eurheartj/ehy424
76. Miller M, Thourani VH, Whisenant B (2018) The Cardioband transcatheter annular reduction system. *Annals of Cardiothoracic Surgery* 7(6):741–747. doi:10.21037/acs.2018.10.10
77. Mirabel M, lung B, Baron G, Messika-Zeitoun D, Détaint D, Vanoverschelde J-L, Butchart EG, Ravaud P, Vahanian A (2007) What are the characteristics of patients with severe, symptomatic, mitral regurgitation who are denied surgery? *Eur Heart J* 28(11):1358–1365. doi:10.1093/eurheartj/ehm001
78. Muller DWM, Farivar RS, Jansz P, Bae R, Walters D, Clarke A, Grayburn PA, Stoler RC, Dahle G, Rein KA, Shaw M, Scalia GM, Guerrero M, Pearson P, Kapadia S, Gillinov M, Pichard A, Corso P, Popma J, Chuang M, Blanke P, Leipsic J, Sorajja P (2017) Transcatheter Mitral Valve Replacement for Patients With Symptomatic Mitral Regurgitation: A Global Feasibility Trial. *J Am Coll Cardiol* 69(4):381–391. doi:10.1016/j.jacc.2016.10.068
79. Nath J, Foster E, Heidenreich PA (2004) Impact of tricuspid regurgitation on long-term survival. *J Am Coll Cardiol* 43(3):405–409. doi:10.1016/j.jacc.2003.09.036

-
80. Nickenig G, Mohr FW, Kelm M, Kuck K-H, Boekstegers P, Hausleiter J, Schillinger W, Brachmann J, Lange R, Reichenspurner H (2013) Konsensus der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung – und der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie zur Behandlung der Mitralklappeninsuffizienz. *Kardiologe* 7(2):76–90. doi:10.1007/s12181-013-0488-1
81. Nickenig G, Estevez-Loureiro R, Franzen O et al (2014) 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* 64(9):875–884. doi:10.1016/j.jacc.2014.06.1166
82. Nickenig G, Kowalski M, Hausleiter J, Braun D, Schofer J, Yzeiraj E, Rudolph V, Friedrichs K, Maisano F, Taramasso M, Fam N, Bianchi G, Bedogni F, Denti P, Alfieri O, Latib A, Colombo A, Hammerstingl C, Schueler R (2017) Transcatheter Treatment of Severe Tricuspid Regurgitation With the Edge-to-Edge MitraClip Technique. *Circulation* 135(19):1802–1814. doi:10.1161/circulationaha.116.024848
83. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Guyton RA, O’Gara PT, Ruiz CE, Skubas NJ, Sorajja P, Sundt TM, Thomas JD (2014) 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 129(23):2440–2492. doi:10.1161/CIR.0000000000000029
84. Obadia J-F, Messika-Zeitoun D, Leurent G, Iung B, Bonnet G, Piriou N, Lefèvre T, Piot C, Rouleau F, Carrié D, Nejjari M, Ohlmann P, Leclercq F, Saint Etienne C, Teiger E, Leroux L, Karam N, Michel N, Gilard M, Donal E, Trochu J-N, Cormier B, Armoiry X, Boutitie F, Maucort-Boulch D, Barnel C, Samson G, Guerin P, Vahanian A, Mewton N (2018) Percutaneous Repair or Medical Treatment for Secondary Mitral Regurgitation. *New England Journal of Medicine* 379(24):2297–2306. doi:10.1056/NEJMoa1805374
85. Ohno Y, Attizzani GF, Capodanno D, Cannata S, Dipasqua F, Immé S, Barbanti M, Ministeri M, Caggigi A, Pistrutto AM, Chiarandà M, Ronsivalle G, Giaquinta S, Farruggio S, Mangiafico S, Scandura S, Tamburino C, Capranzano P, Grasso C (2014) Association of tricuspid regurgitation with clinical and echocardiographic outcomes after percutaneous mitral valve repair with the MitraClip System: 30-day and 12-month follow-up from the GRASP Registry. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 15(11):1246–1255. doi:10.1093/ehjci/jeu114
86. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Gentile F, Jneid H, Krieger EV, Mack M, McLeod C, O’Gara PT, Rigolin VH, Sundt TM, Thompson A, Toly C (2021) 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* 143(5):e35-e71. doi:10.1161/CIR.0000000000000932
87. Packer M, Grayburn PA (2019) Contrasting Effects of Pharmacological, Procedural, and Surgical Interventions on Proportionate and Disproportionate Functional Mitral Regurgitation in Chronic Heart Failure. *Circulation* 140(9):779–789. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.039612
88. Park Y-H, Chon M-K, Lederman RJ, Sung S-C, Je H-G, Choo K-S, Lee S-H, Shin E-S, Kim J-S, Hwang K-W, Lee S-Y, Chun K-J, Kim C-M, Kim J-H (2017) Mitral Loop Cerclage Annuloplasty for Secondary Mitral Regurgitation: First Human Results. *JACC Cardiovasc Interv* 10(6):597–610. doi:10.1016/j.jcin.2016.12.282
89. Pavasini R, Ruggerini S, Grapsa J, Biscaglia S, Tumscitz C, Serenelli M, Boriani G, Squeri A, Campo G (2018) Role of the tricuspid regurgitation after mitraclip and transcatheter aortic valve implantation: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 19(6):654–659. doi:10.1093/ehjci/jex143
90. Ponikowski P, Friede T, Bardeleben RS von et al (2024) Hospitalization of Symptomatic Patients With Heart Failure and Moderate to Severe Functional Mitral Regurgitation Treated With MitraClip: Insights From RESHAPE-HF2. *J Am Coll Cardiol*. doi:10.1016/j.jacc.2024.08.027
91. Praz F, Windecker S, Kapadia S (2019) PASCAL: A New Addition to the Armamentarium of Transcatheter Repair Systems for Mitral Leaflet Approximation. *JACC Cardiovasc Interv* 12(14):1379–1381. doi:10.1016/j.jcin.2019.05.006
92. Puls M, Lubos E, Boekstegers P, Bardeleben RS von, Ouarrak T, Butter C, Zuern CS, Bekeredjian R, Sievert H, Nickenig G, Eggebrecht H, Senges J, Schillinger W (2016) 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* 37(8):703–712. doi:10.1093/eurheartj/ehv627
93. Rosenhek R, Rader F, Klaar U, Gabriel H, Krejc M, Kalbeck D, Schemper M, Maurer G, Baumgartner H (2006) Outcome of watchful waiting in asymptomatic severe mitral regurgitation. *Circulation* 113(18):2238–2244. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.599175
94. Santos-Gallego CG, Vargas-Delgado AP, Requena-Ibanez JA, Garcia-Ropero A, Mancini D, Pinney S, Macaluso F, Sartori S, Roque M, Sabatel-Perez F, Rodriguez-Cordero A, Zafar MU, Fergus I, Atallah-Lajam F, Contreras JP, Varley C, Moreno PR, Abascal VM, Lala A, Tamler R, Sanz J, Fuster V, Badimon JJ (2021) Randomized Trial of Empagliflozin in Nondiabetic Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol* 77(3):243–255. doi:10.1016/j.jacc.2020.11.008

-
95. Schmid C (2014) Sonstige Eingriffe. In: Schmid C (Hrsg) Leitfaden Erwachsenenherzchirurgie. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, S 173–180
 96. Schofer J, Siminiak T, Haude M, Herrman JP, Vainer J, Wu JC, Levy WC, Mauri L, Feldman T, Kwong RY, Kaye DM, Duffy SJ, Tübler T, Degen H, Brandt MC, van Bibber R, Goldberg S, Reuter DG, Hoppe UC (2009) Percutaneous mitral annuloplasty for functional mitral regurgitation: results of the CARILLON Mitral Annuloplasty Device European Union Study. *Circulation* 120(4):326–333.
doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.849885
 97. Shah M, Jorde UP (2019) Percutaneous Mitral Valve Interventions (Repair): Current Indications and Future Perspectives. *Frontiers in Cardiovascular Medicine* 6(88).
doi:10.3389/fcvm.2019.00088
 98. Sherif MA, Paranskaya L, Yucel S, Kische S, Thiele O, D’Ancona G, Neuhausen-Abramkina A, Ortak J, Ince H, Öner A (2017) MitraClip step by step; how to simplify the procedure. *Netherlands Heart Journal* 25(2):125–130. doi:10.1007/s12471-016-0930-7
 99. Sherrid MV, Balaram S, Kim B, Axel L, Swistel DG (2016) The Mitral Valve in Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy: A Test in Context. *J Am Coll Cardiol* 67(15):1846–1858.
doi:10.1016/j.jacc.2016.01.071
 100. Siminiak T, Wu JC, Haude M, Hoppe UC, Sadowski J, Lipiecki J, Fajadet J, Shah AM, Feldman T, Kaye DM, Goldberg SL, Levy WC, Solomon SD, Reuter DG (2012) Treatment of functional mitral regurgitation by percutaneous annuloplasty: results of the TITAN Trial. *Eur J Heart Fail* 14(8):931–938. doi:10.1093/eurjhf/hfs076
 101. Singh JP, Evans JC, Levy D, Larson MG, Freed LA, Fuller DL, Lehman B, Benjamin EJ (1999) Prevalence and clinical determinants of mitral, tricuspid, and aortic regurgitation (the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 83(6):897–902.
doi:10.1016/s0002-9149(98)01064-9
 102. Sorajja P, Vemulapalli S, Feldman T, Mack M, Holmes, D. R., Jr., Stebbins A, Kar S, Thourani V, Ailawadi G (2017) Outcomes With Transcatheter Mitral Valve Repair in the United States: An STS/ACC TVT Registry Report. *J Am Coll Cardiol* 70(19):2315–2327.
doi:10.1016/j.jacc.2017.09.015
 103. Spargias K, Lim DS, Makkar R, Kar S, Kipperman RM, O Neill WW, Ng MKC, Smith RL, Fam NP, Rinaldi MJ, Raffel CO, Walters DL, Levisay J, Montorfano M, Latib A, Carroll JD, Nickenig G, Windecker S, Marcoff L, Cohen GN, Schäfer U, Webb JG, Szerlip M (2023) Three-year outcomes for transcatheter repair in patients with mitral regurgitation from the CLASP study. *Catheter Cardiovasc Interv* 102(1):145–154.
doi:10.1002/ccd.30686

-
104. Stolz L, Doldi PM, Sannino A, Hausleiter J, Grayburn PA (2024) The Evolving Concept of Secondary Mitral Regurgitation Phenotypes: Lessons From the M-TEER Trials. *JACC Cardiovasc Imaging* 17(6):659–668. doi:10.1016/j.jcmg.2024.01.012
105. Stone GW, Lindenfeld J, Abraham WT, Kar S, Lim DS, Mishell JM, Whisenant B, Grayburn PA, Rinaldi M, Kapadia SR, Rajagopal V, Sarembock IJ, Brieke A, Marx SO, Cohen DJ, Weissman NJ, Mack MJ (2018) Transcatheter Mitral-Valve Repair in Patients with Heart Failure. *New England Journal of Medicine* 379(24):2307–2318. doi:10.1056/NEJMoa1806640
106. Szerlip M, Spargias KS, Makkar R, Kar S, Kipperman RM, O'Neill WW, Ng MKC, Smith RL, Fam NP, Rinaldi MJ, Raffel OC, Walters DL, Levisay J, Montorfano M, Latib A, Carroll JD, Nickenig G, Windecker S, Marcoff L, Cohen GN, Schäfer U, Webb JG, Lim DS (2021) 2-Year Outcomes for Transcatheter Repair in Patients With Mitral Regurgitation From the CLASP Study. *JACC Cardiovasc Interv* 14(14):1538–1548. doi:10.1016/j.jcin.2021.04.001
107. Taramasso M, Maisano F, Latib A, Denti P, Buzzatti N, Cioni M, La Canna G, Colombo A, Alfieri O (2014) Clinical outcomes of MitraClip for the treatment of functional mitral regurgitation. *EuroIntervention* 10(6):746–752. doi:10.4244/eijv10i6a128
108. Tigges E, Blankenberg S, Bardeleben RS von, Zürn C, Bekeredjian R, Ouarrak T, Sievert H, Nickenig G, Boekstegers P, Senges J, Schillinger W, Lubos E (2018) Implication of pulmonary hypertension in patients undergoing MitraClip therapy: results from the German transcatheter mitral valve interventions (TRAMI) registry. *Eur J Heart Fail* 20(3):585–594. doi:10.1002/ejhf.864
109. Tops LF, van de Veire NR, Schuijff JD, Roos A de, van der Wall EE, Schaliij MJ, Bax JJ (2007) Noninvasive evaluation of coronary sinus anatomy and its relation to the mitral valve annulus: implications for percutaneous mitral annuloplasty. *Circulation* 115(11):1426–1432. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.677880
110. Toyama K, Ayabe K, Kar S, Kubo S, Minamishima T, Rader F, Shiota T, Nishioka T, Siegel RJ (2017) Postprocedural Changes of Tricuspid Regurgitation After MitraClip Therapy for Mitral Regurgitation. *Am J Cardiol* 120(5):857–861. doi:10.1016/j.amjcard.2017.05.044
111. Trichon BH, Felker GM, Shaw LK, Cabell CH, O'Connor CM (2003) Relation of frequency and severity of mitral regurgitation to survival among patients with left ventricular systolic dysfunction and heart failure. *Am J Cardiol* 91(5):538–543. doi:10.1016/s0002-9149(02)03301-5
112. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J, Capodanno D, Conradi L, Bonis M de, Paulis R de, Delgado V, Freemantle N, Gilard M, Haugaa KH, Jeppsson A, Jüni P, Pierard L, Prendergast BD, Sádaba JR, Tribouilloy C, Wojakowski

-
- W, ESC/EACTS Scientific Document Group (2021) 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease: Developed by the Task Force for the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal* 43(7):561–632. doi:10.1093/eurheartj/ehab395
113. Wang DD, Guerrero M, Eng MH, Eleid MF, Meduri CU, Rajagopal V, Yadav PK, Fifer MA, Palacios IF, Rihal CS, Feldman TE, O'Neill WW (2019) Alcohol Septal Ablation to Prevent Left Ventricular Outflow Tract Obstruction During Transcatheter Mitral Valve Replacement: First-in-Man Study. *JACC Cardiovasc Interv* 12(13):1268–1279. doi:10.1016/j.jcin.2019.02.034
114. Webb JG, Hensey M, Szerlip M, Schäfer U, Cohen GN, Kar S, Makkar R, Kipperman RM, Spargias K, O'Neill WW, Ng MKC, Fam NP, Rinaldi MJ, Smith RL, Walters DL, Raffel CO, Levisay J, Latib A, Montorfano M, Marcoff L, Shrivastava M, Boone R, Gilmore S, Feldman TE, Lim DS (2020) 1-Year Outcomes for Transcatheter Repair in Patients With Mitral Regurgitation From the CLASP Study. *JACC Cardiovasc Interv* 13(20):2344–2357. doi:10.1016/j.jcin.2020.06.019
115. Winkel MG, Praz F, Wenaweser P (2020) Mitral and Tricuspid Transcatheter Interventions Current Indications and Future Directions. *Frontiers in Cardiovascular Medicine* 7:61. doi:10.3389/fcvm.2020.00061
116. Witte KK, Lipiecki J, Siminiak T, Meredith IT, Malkin CJ, Goldberg SL, Stark MA, Bardeleben RS von, Cremer PC, Jaber WA, Celermajer DS, Kaye DM, Sievert H (2019) The REDUCE FMR Trial: A Randomized Sham-Controlled Study of Percutaneous Mitral Annuloplasty in Functional Mitral Regurgitation. *JACC Heart Fail* 7(11):945–955. doi:10.1016/j.jchf.2019.06.011
117. Yoshida J, Ikenaga H, Nagaura T, Utsunomiya H, Kawai M, Makar M, Rader F, Siegel RJ, Kar S, Makkar RR, Shiota T (2021) Impact of Percutaneous Edge-to-Edge Repair in Patients With Atrial Functional Mitral Regurgitation. *Circ J* 85(7):1001–1010. doi:10.1253/circj.CJ-20-0971
118. Yzeiraj E, Bijuklic K, Tiburtius C, Witt J, Krause K, Steude J, Hansen L, Rieß FC, Schofer J (2017) Tricuspid regurgitation is a predictor of mortality after percutaneous mitral valve edge-to-edge repair. *EuroIntervention* 12(15):e1817-e1824. doi:10.4244/eij-d-16-00909
119. Zoghbi WA, Adams D, Bonow RO, Enriquez-Sarano M, Foster E, Grayburn PA, Hahn RT, Han Y, Hung J, Lang RM, Little SH, Shah DJ, Shernan S, Thavendiranathan P, Thomas JD, Weissman NJ (2017) Recommendations for Noninvasive Evaluation of Native Valvular Regurgitation: A Report from the American Society of Echocardiography

Developed in Collaboration with the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. J
Am Soc Echocardiogr 30(4):303–371. doi:10.1016/j.echo.2017.01.007

7 Anhang

Publikationsnachweis

1. Predictors of short- and long-term outcomes of patients undergoing transcatheter mitral valve edge-to-edge repair (Martin Geyer, Karsten Keller, Sonja Born, Kevin Bachmann, Alexander R Tamm, Tobias F Ruf, Felix Kreidel, Omar Hahad, Majid Ahoopai, Lukas Hobohm, Andres Beiras-Fernandez, Angela Kornberger, Eberhard Schulz, Thomas Münzel, Ralph Stephan von Bardeleben) PMID: 32531139 DOI: 10.1002/ccd.29068
2. Concomitant tricuspid regurgitation severity and its secondary reduction determine long-term prognosis after transcatheter mitral valve edge-to-edge repair (Martin Geyer, Karsten Keller, Kevin Bachmann, Sonja Born, Alexander R Tamm, Tobias Friedrich Ruf, Felix Kreidel, Omar Hahad, Aniela Petrescu, Michaela Hell, Andres Beiras-Fernandez, Angela Kornberger, Eberhard Schulz, Thomas Münzel, Ralph Stephan von Bardeleben) PMID: 33433670 PMCID: PMC8099767 DOI: 10.1007/s00392-020-01798-4
3. Early symptomatic benefit indicates long-term prognosis after transcatheter mitral valve edge-to-edge repair in functional and degenerative etiology (Martin Geyer, Karsten Keller, Alexander R Tamm, Sonja Born, Kevin Bachmann, Tobias Friedrich Ruf, Felix Kreidel, Omar Hahad, Aniela Petrescu, Katharina Schnitzler, Volker H Schmitt, Jaqueline Grace da Rocha E Silva, Michaela M Hell, Eberhard Schulz, Thomas Münzel, Ralph Stephan von Bardeleben) PMID: 34563598 DOI: 10.1016/j.ijcard.2021.09.038

8 Danksagung

An dieser Stelle möchte mich bei allen Personen, die mich bei Erstellung dieser Dissertation unterstützt haben, herzlich bedanken.

Ich danke Herrn Univ.-Prof. Dr. Thomas Münzel, sowie seinem Nachfolger Prof. Dr. Dr. Philip Lurz für die Möglichkeit wissenschaftlich in der Kardiologie tätig zu werden.

Ferner danke ich Univ.-Prof. Dr. Ralph Stephan von Bardeleben, der die interventionelle Mitralklappentherapie an der Universitätsmedizin Mainz etabliert hat und maßgeblich daran beteiligt war ein großes nationales als auch internationales Renommée für das Klappenprogramm der Kardiologie der Universitätsmedizin Mainz zu erreichen.

Besonderer Dank gilt meinem Doktorvater und Betreuer PD Dr. med. Martin Geyer für die hervorragende Betreuung sowie fortwährende Unterstützung im Rahmen der gesamten Arbeit.

Besonders danken möchte ich zudem Dr. med. Antonia Dalmer und Dr. med. Marc Adrian Rogmann für die tatkräftige Unterstützung und wertvollen Ratschläge.

Ich danke der gesamten ärztlichen und pflegerischen Belegschaft der Kardiologie Mainz und hier insbesondere dem Team der Station 4b, ohne deren engagierter täglicher Einsatz eine umfassende und gute Patientenversorgung nicht möglich wäre.

Außerdem möchte ich meinen engen Freunden für die Unterstützung und Ermutigung während des gesamten Zeitraumes danken.

Zum Schluss möchte ich meinem Mit-Doktoranden Kevin Bachmann für die konstruktive und wertvolle Zusammenarbeit insbesondere im Rahmen der Datenerhebung danken.

9 Tabellarischer Lebenslauf

04.07.1988	Geburt in Mainz
1994-1998	Grundschule
1998-2007	Besuch des privaten, katholischen, staatlich anerkannten Gymnasiums Maria Ward-Schule Mainz
16.03.2007	Abitur
April-Juli 2007	Dreimonatiges Pflegepraktikum im Hildegardis-Krankenhaus Mainz in der Chirurgie und Gynäkologie
Oktober 2007- März 2008	Studium Lehramt Gymnasium Französisch/ Deutsch in Konstanz
April 2008- April 2011	Ausbildung zur Gesundheits- und Krankenpflegerin am BBZ (Bodensee-Bildungszentrum) Konstanz
Mai 2011- August 2020	Angestellte Gesundheits- und Krankenpflegerin an der Universitätsmedizin Mainz, Kardiologie Station 4B und Chest Pain Unit
April 2014-Mai 2020	Studium der Humanmedizin an der Johannes Gutenberg Universität Mainz
05.08.2020	Approbation
seit Oktober 2020	Ärztin in Weiterbildung an der Universitätsmedizin Mainz in der Kardiologie