

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Klinik und Poliklinik für Allgemeine und Interventionelle Kardiologie
Universitäres Herzzentrum Eppendorf
Martinistraße 52
20246 Hamburg

Klinikdirektor: Prof. Dr. Stefan Blankenberg

"Prädiktoren des Langzeit-Outcomes und klinischer Verlauf nach perkutaner Mitralklappentherapie - Bedeutung der Ätiologie der Mitralklappeninsuffizienz."

Dissertation

Zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von:

Tjark Harm Adde de Vries
aus Leer (Ostfriesland)

Hamburg 2013

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 5.9.2014**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: PD Dr. Volker Rudolph

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: PD Dr. Patrick Diemert

Prüfungsausschuss, dritte/r Gutachter/in: Prof. Dr. Hendrik Treede

Inhaltsverzeichnis

1.	Einführung	3
1.1.	Mitralklappeninsuffizienz - Epidemiologie.....	3
1.2.	Mitralklappeninsuffizienz – Definition und Anatomie	3
1.3.	Ätiologie der Mitralklappeninsuffizienz	4
1.4.	Pathophysiologie und Symptomatik	7
1.5.	Schweregradeinteilung der Mitralklappeninsuffizienz.....	8
1.6.	Therapie der Mitralklappeninsuffizienz.....	9
1.7.	MitraClip Therapie	13
2.	Arbeitshypothese	19
3.	Material und Methoden	19
3.1.	Patientenkollektiv	19
3.2.	Einschlusskriterien	21
3.3.	Operationsrisiken	22
3.4.	Patientenbetreuung.....	22
3.5.	Datenerhebungen in einer Datenbank.....	23
3.6.	Echokardiografie	23
3.7.	Angewandte klinische Untersuchungsmethoden.....	24
3.8.	Follow-Up und Endpunkte	26
3.9.	Statistische Analysen	27
4.	Daten und Ergebnisse:	29
4.1.	Teil I: Untersuchungen aller Patienten, die bis zum 31.12.2011 für eine MitraClip Implantation vorgesehen waren.....	29
4.1.1.	Patientendaten bei Aufnahme ins Krankenhaus:	30
4.1.2.	Flowchart der 270 untersuchten Patienten.....	33
4.1.3.	Mortalität und Überlebenszeitanalyse	34
4.1.4.	Kardiale Rehospitalisation.....	36
4.1.5.	Reintervention	42
4.1.6.	Cox-Regressionsanalyse für Mortalität und Reintervention.....	46
4.2.	Teil II: Ergebnisse des 24-Monats-Follow-Up nach MitraClip-Intervention der primär erfolgreich behandelten Patienten bis 1. Juli 2012	50
4.2.1.	Verlaufsdigramm der untersuchten Patienten	51
4.2.2.	Eigenschaften der untersuchten Patienten bei Krankenhausaufnahme (prä MitraClip).....	52

4.2.3. Echokardiografische Ergebnisse der 24-Monats-Nachkontrolluntersuchung – Schweregrad der MI	53
4.2.4. Echokardiografische Ergebnisse der 24-Monats-Nachkontrolluntersuchung – Ventrikelgröße und Schlagvolumen	55
4.2.5. Klinische Variablen: Herzinsuffizienzsymptome nach NYHA Klassifikation	58
4.2.6. Klinische Variablen: Sechs-Minuten-Gehtest	60
4.2.7. Klinische Variablen: Minnesota Herzinsuffizienz Lebensqualitätsfragebogen	61
5. Diskussion	62
5.1. Interpretation der Untersuchungsergebnisse	64
5.1.1. Mortalität und Prädiktoren	64
5.1.2. Rehospitalisation	66
5.1.3. Reintervention	68
5.1.4. Klinisches Outcome.....	69
5.2. Grenzen der vorliegenden Untersuchung.....	71
6. Zusammenfassung, Schlussfolgerungen und Ausblick.....	73
7. Abbildungsverzeichnis	77
8. Tabellenverzeichnis	80
9. Abkürzungsverzeichnis:	81
10. Literaturverzeichnis.....	83
11. Danksagung.....	88
12. Lebenslauf	89
13. Eidesstattliche Erklärung	90

1. Einführung

Wie die aktuelle demografische Entwicklung der Bevölkerung in Deutschland zeigt, wird der Anteil der über 75-jährigen in den kommenden Jahrzehnten deutlich ansteigen. Zusätzlich steigt die Lebenserwartung kontinuierlich an¹. Der Anspruch an die Medizin ist u.a. dafür zu sorgen, dass die Menschen im Alter weniger Krankheiten erleiden müssen und neue Wege gefunden werden, um verträglichere und weniger invasive Therapien zu entwickeln. Dazu gehört auch die seit 2008 im Herzzentrum des Universitätsklinikums Eppendorf eingesetzte MitraClip Therapie der chronischen Mitralklappeninsuffizienz. Die chronische Mitralklappeninsuffizienz ist eine Erkrankung, die im höheren Lebensalter vermehrt auftritt, jedoch aufgrund von Komorbiditäten bei älteren Patienten nicht immer operativ versorgt werden kann. Gerade für diese Patienten wurde die MitraClip Technik entwickelt. In dieser Arbeit sollen Aussagen zum Langzeitverlauf bis zu 24 Monate nach MitraClip-Therapie, zu Prädiktoren des Langzeit-Outcomes der im UKE behandelten Patienten und zum Einfluss der Ätiologien der Mitralklappeninsuffizienz gegeben werden.

1.1. Mitralklappeninsuffizienz - Epidemiologie

Die Mitralklappeninsuffizienz ist nach der Aortenklappenstenose der zweithäufigste Herzklappenfehler in Industrienationen mit einer Häufigkeit von 1,7% in der Gesamtbevölkerung (Iung et al. 2003) und in den westlichen Ländern bei den über 75-Jährigen mit einer Prävalenz von 10% vorzufinden (Nkomo et al. 2006).

1.2. Mitralklappeninsuffizienz – Definition und Anatomie

Die Mitralklappeninsuffizienz wird bei Herold, Innere Medizin (2012) definiert als „akut oder chronisch auftretende Schlussunfähigkeit der Mitralklappe zwischen dem linken Vorhof und dem linken Ventrikel durch Veränderungen im Bereich des Klappenannulus, der beiden Segel, der Chordae tendineae oder der Papillarmuskeln“. Wie die Anatomie der Mitralklappe zeigt (Siehe Abb. 1), besteht sie aus vielen Bestandteilen, die für die uneingeschränkte Funktion ineinander greifen müssen. Dabei trennt die Valva atrioventricularis, wie die Mitralklappe auch bezeichnet wird, den linken Vorhof von der linken Herzkammer. Das vordere Klappensegel, cuspis

¹ Vgl. Statistisches Bundesamt: www.destatis.de, Demografischer Wandel in Deutschland, Heft 1, Bevölkerungs- und Haushaltsentwicklung in Bund und in den Ländern, Ausgabe 2011, Statistische Ämter des Bundes und der Länder, Download 9.4.2013, 18.00 Uhr

anterior, später AML (anterior mitral leaflet) abgekürzt und das hintere Klappensegel, cuspis posterior, später PML abgekürzt (posterior mitral leaflet) werden von Sehnenfäden (chordae tendineae) mit den Papillarmuskeln (M. papillares anterior et posterior) verbunden (Schünke et al. 2005). Dadurch wird ein „durchschlagen“ der Segel verhindert und die Klappe kann ihre eigentliche Funktion erfüllen. Diese ist der Verschluss des Ventrikels nach der Füllungsphase des Herzens in Richtung Vorhof und somit die Grundlage zum Druckaufbau und Auswurf des Blutes in den Körperkreislauf durch die Aortenklappe.

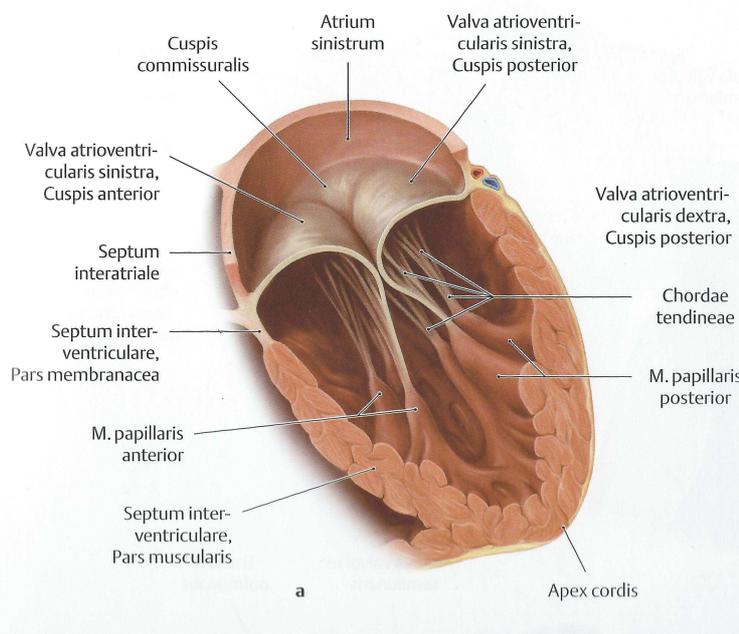


Abbildung 1: Anatomie der Mitralklappe (Schünke et al. 2005)

1.3. Ätiologie der Mitralklappeninsuffizienz

Bezüglich der Ursachen bzw. Ätiologien der erworbenen Mitralklappeninsuffizienz werden grundsätzlich die degenerativen oder auch primären von den funktionellen oder auch sekundären Ursachen unterschieden. In den „Guidelines on the management of valvular Disease“ von der Europäischen kardiologischen Gesellschaft (Vahanian et al. 2007) wird zusätzlich noch die ischämische Mitralklappeninsuffizienz beschrieben.

Zur komplexen Gruppe der degenerativen Mitralklappeninsuffizienzen werden alle pathologischen Ursachen gerechnet, die die Klappe an sich oder Teile des Klappenhalteapparats geschädigt haben und bei denen somit kein adäquater

Klappenschluss mehr erfolgt. Dazu zählen die Verlängerung und Ausdünnung oder Ausriss der Chordae tendineae u.a. durch myxomatöse Umwandlung.

Eine weitere Ursache kann ein Prolaps eines Segels sein, z.B. infolge einer Bindegewebserkrankung, dem Morbus Barlow etc. oder einer myxomatösen Veränderung.

Auch bakterielle Klappenentzündungen, Endokarditiden durch *Staphylococcus aureus* und andere *Staphylococcus* spezies können die Mitralklappe zum Beispiel durch Perforation der Klappe schädigen (Bruch und Trentz (Hrsg.) 2008). Des Weiteren kann es zur narbigen Schrumpfung der Segel oder auch zum traumatischen Abriss eines Klappensegels kommen.

Auch kann bei einer koronaren Herzkrankheit oder nach einem Myokardinfarkt ein Papillarmuskel reißen, nekrotisieren oder vernarben, so dass in der Folge der Klappenapparat geschädigt ist.

Bei einer HOCM (hypertrophen obstruktiven Kardiomyopathie) kann es durch einen pathologischen Zug des anterioren Papillarmuskels zur Undichtigkeit kommen (systolic anterior motion) (Roskamm et al. Hrsg. 2004).

Zusätzlich sind bei den degenerativen Ursachen noch die rheumatische Endokarditis als Folge des Rheumatischen Fiebers zu nennen, die zur Schrumpfung der Segel führen kann oder angeborene Ursachen wie z.B. beim Endokard-Kissendefekt.

Selten treten degenerative Mitralklappeninsuffizienzen als eine Manifestation von systemischen Erkrankungen z.B. bei Lupus erythematodes, beim Marfan-Syndrom oder beim Ehlers-Danlos-Syndrom auf, beschreibt Pinger (2011).

All diese Erkrankungen führen entweder zur kompletten Zerstörung der Klappe oder durch pathologischen Zug oder Sehnenfadenabriss dazu, dass die beiden Segelränder nicht mehr auf einer Ebene liegen und sie somit nicht suffizient schließen können.

Davon klar abzugrenzen ist die funktionelle Mitralinsuffizienz. Dabei sind Klappe und Klappenhalteapparat nicht pathologisch verändert. Jedoch wird der Klappenring durch eine massive linksventrikuläre Dilatation geweitet, sodass die Segelränder auseinander gezogen werden. Somit können sie sich nicht mehr zum Klappenschluss berühren und dadurch entsteht schließlich die Undichtigkeit, wie in Abb. 2 zu sehen ist. Ursächlich dafür ist in den meisten Fällen eine zugrunde liegende dilatative Kardiomyopathie.

Ferner kann die Ventrikeldilatation Folge einer dekompensierten hypertonen Herzerkrankung oder einer hypertrophischen obstruktiven Kardiomyopathie sein (Roskamm et al. Hrsg. 2004).

Auch bei der ischämischen Mitralklappeninsuffizienz, die nach Myokardinfarkt, ischämischer Kardiomyopathie oder hochgradiger KHK entsteht, führt die Minderperfusion von Myokard, speziell der Hinterseitenwand dazu, dass der Ventrikel dort dilatiert oder sich dort Wandbewegungsstörungen manifestieren, sodass durch Verlagerung des Ansatzes des Papillarmuskels ein pathologischer Zug am Segel die Bewegung und somit die Schlussfähigkeit eines Segels einschränkt (Vahanian et al. 2007).

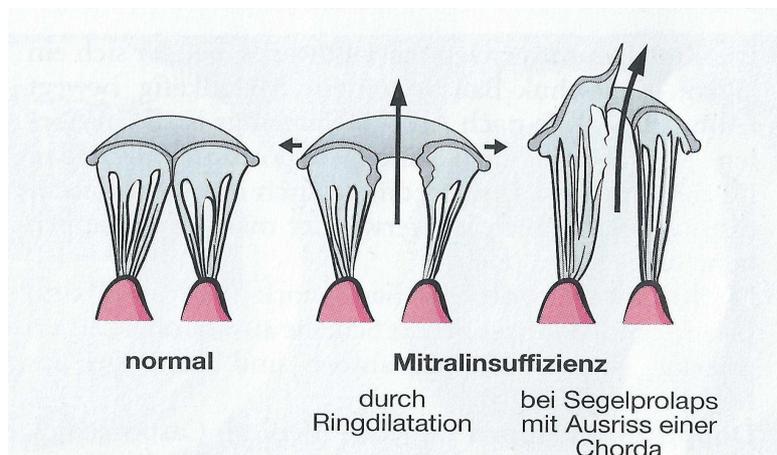


Abbildung 2: Formen der reinen Mitralklappeninsuffizienz (Bruch und Trentz (Hrsg.) 2008)

Über Häufigkeiten der Ätiologien der Mitralklappeninsuffizienz lassen sich wenige konkrete und abschließende Aussagen machen, jedoch schreiben Roskamm et al. Hrsg. (2004), dass bei älteren Patienten die relative Mitralklappeninsuffizienz durch dilatative Kardiomyopathie, dekompensierte hypertone Herzerkrankungen und koronare Herzerkrankungen überwiegt und bei den jüngeren Patienten häufiger die degenerativen Ursachen vorliegen.

1.4. Pathophysiologie und Symptomatik

Durch die Schlussunfähigkeit der Mitralklappe strömt ein Teil des Blutes während der Ventrikelkontraktion in der Systole der Herzaktion zurück in den linken Vorhof. Dieses wird als Regurgitation bezeichnet. Das Regurgitationsvolumen ist abhängig von der Regurgitationsquerschnittsfläche (Fläche der Undichtigkeit), der Druckdifferenz zwischen linkem Ventrikel und Vorhof und der Systolendauer. Es berechnet sich aus dem totalen Schlagvolumen (SV tot) abzüglich des effektiven Schlagvolumens, welches durch die Aortenklappe ausgeworfen wird. Eine Regurgitationsfraktion von weniger als 40% wird dauerhaft problemlos toleriert (Pinger 2011). Somit haben Patienten mit einer leichten bis mittleren Mitralklappeninsuffizienz (MI) meist keine Symptome, denn durch die Erhöhung der Ejektionsfraktion durch den linken Ventrikel kann das Regurgitationsvolumen vollständig ausgeglichen werden. Jedoch führt im weiteren Verlauf der Erkrankung das Pendelvolumen, in der Systole der Rückstrom in den linken Vorhof und in der Diastole die Mehrbelastung des linken Ventrikels durch das zusätzliche Volumen zu einer exzentrischen Hypertrophie und später zu einer Dilatation des linken Ventrikels (Autschbach et al. 2012). Nun kann das Regurgitationsvolumen nur noch durch eine vollständige Entleerung des linken Ventrikels während der Systole ausgeglichen werden. Häufig kommt es jedoch zur Progredienz der MI. Die andauernde Volumenbelastung führt schließlich zur Linksherzinsuffizienz, die dann nach einer langen Zeit der Asymptomatik symptomatisch wird. Dieses kann in der chronischen Form sechs bis zehn Jahre dauern (Bonow et al. 2008).

Die schwere MI zeigt sich durch Symptome einer Linksherzinsuffizienz, wie Belastungsdyspnoe (NYHA II - III – IV), Müdigkeit sowie durch den Rückstrom in den linken Vorhof letztlich durch pulmonale Hypertonie und sekundärer Rechtsherzbelastung mit Trikuspidalklappeninsuffizienz (Autschbach et al. 2012). Patienten spüren vermehrt Palpitationen durch Extrasystolen und durch die Vorhofdilatation kommt es in vielen Fällen zu Vorhofflimmern, welches dann akut zu weiteren Dekompensationen führen kann, wie verstärkte Luftnot und Lungenödem (Piper 2007, Rosskam et al. 2004).

1.5. Schweregradeinteilung der Mitralklappeninsuffizienz

Die Schwere der Mitralklappeninsuffizienz wird mit unterschiedlichen Verfahren bestimmt. Dabei wird die Schwere grundsätzlich laut American College of Cardiology / American Heart Association (ACC/AHA) in mild (leicht), moderate (mittelgradig) und severe (schwer) eingeteilt, echokardiografisch jedoch mit einem Schweregrad von Grad I (leichtgradig) bis Grad IV (schwerster Grad). Laut ACC/AHA Guidelines (Bonow et al. 2008) entspricht dabei mild 1+, moderate 2+ und severe 3+ und 4+.

Die klinisch am häufigsten angewandte Methode ist die echokardiografisch mit dem Farb-Doppler-Verfahren bestimmte Regurgitationsfläche. Dabei wird nach dem Verhältnis zwischen Regurgitationsfläche und Vorhof die MI als MI Grad I bis IV bestimmt. Jedoch korrelieren die Ergebnisse dieser Methode nicht ausreichend mit den Ergebnissen der genaueren angiografischen Methode von Sellers, so dass diese Methode eine nicht erreichbare Genauigkeit vortäuscht (Pinger 2011) und somit für eine genaue Einteilung alleine nicht geeignet ist.

Eine Methode, die die wahrscheinlich besten Ergebnisse bringt, ist die Messung der Breite der Vena contracta, der schmalste Teil des Regurgitationsjets. Da man dies aus vielen verschiedenen Schnittebenen messen muss, ist die Methode in der Praxis jedoch aufwendig und bei schlechten Untersuchungsbedingungen nicht immer durchführbar (Pinger 2011).

Die Bestimmung der Regurgitationsfraktion und des Regurgitationsvolumen mittels Schlagvolumen über der Aortenklappe und der Mitralklappe ist zeitlich aufwendig und bringt nur in erfahrenen Laboren gute Ergebnisse (Pinger 2011, Vahanian et al. 2007).

Eine weitere echokardiografische Methode, die PISA/Flusskonvergenzzonen Methode liefert verlässliche Ergebnisse und ist im Praxisalltag etabliert. Sie ist jedoch bei mehreren Jets nicht durchführbar, somit im Rahmen der MitraClip-Therapie nur für die Erstuntersuchung zu nutzen. Dabei wird die Gleichung: ERO (Effective regurgitant orifice) = instantane Regurgitationsvolumen (iRV) geteilt durch max. Regurgitationsflussgeschwindigkeit genutzt und damit die iRV berechnet (Pinger 2011).

Jede dieser Methoden hat eine mäßig bis hohe Intraobserver Variabilität (Thomas et al. 2008).

Eine sehr genaue Bestimmung des Schweregrades der MI ist mittels Magnetresonanztomographie (Kardio-MRT) möglich. Diese Methode ist jedoch noch sehr teuer, aufwendig und nicht in der Praxis etabliert.

Des Weiteren ist eine sehr genaue Beurteilung mittels Lävokardiografie möglich, wie Robert Sellers zeigte. Da dazu jedoch ein Linksherzkatheter mit linker retrograder Kardioangiografie notwendig ist, ist diese Methode in der ambulanten klinischen Praxis nicht anwendbar, bestimmt aber immer noch neben dem Kardio-MRT mit einer sehr hohen Genauigkeit den Grad der MI. An dieser Methode müssen sich alle anderen Methoden bezüglich der Genauigkeit messen (Sellers et al. 1964, Pinger 2011).

1.6. Therapie der Mitralklappeninsuffizienz

Die Therapie der Mitralklappeninsuffizienz ist zum Einen durch die American Heart Association, des American College of Cardiology und zum Anderen durch die Europäische Gesellschaft für Kardiologie beschrieben (Vahanian et al. 2007, Bonow et al. 2008) (Siehe Abb. 3).

Die Therapie der MI wird je nach Patientenkollektiv unterschieden. Von den drei zu unterscheidenden Patientenkollektiven haben alle eine echokardiografisch gesicherte Mitralklappeninsuffizienz:

Die erste Gruppe bildet der asymptotische Patient mit einer normalen linken Ventrikelfunktion (LV-EF größer 60%) und keinen Begleiterkrankungen (VHF, PHT). Dieser sollte zunächst eine medikamentöse und abwartende Therapie bekommen; wobei weder eine gesicherte medikamentöse Therapie vorhanden ist noch ein Nutzen bezüglich der Reduktion der MI festgestellt werden konnte (Bonow et al. 2008, Herold 2012, Pinger 2011). Es sollen regelmäßige Kontrolluntersuchungen erfolgen und bei Symptomen eine entsprechende medikamentöse Therapie begonnen werden. Akut kann durch Senkung des peripheren Widerstandes (Hydralazin, Nitroprussidnatrium) das Regurgitationsvolumen gesenkt und so eine akute MI oder dekompensierte chronische MI kurzfristig stabilisiert werden. Bei gleichzeitig bestehender Herzinsuffizienz sind die entsprechenden Medikamente einzusetzen (Betablocker, ACE-Hemmer, Spironolacton und Diuretika, siehe entsprechende Herzinsuffizienzleitlinien), Antikoagulation ist bei gleichzeitigem Vorhofflimmern durchzuführen und bei starker MI und asynchroner Erregung mit LV-Funktionsstörung ist ein CRT Schrittmacher einzusetzen.

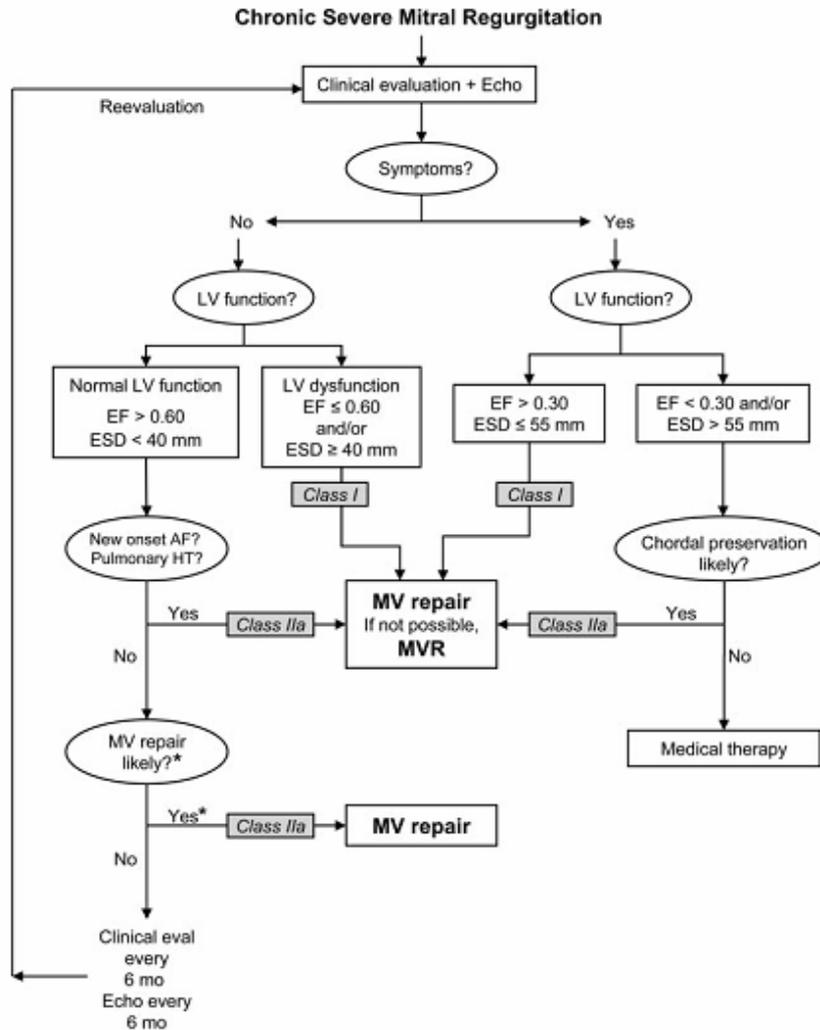


Abbildung 3: Management strategy for patients with chronic severe mitral regurgitation (Bonow et al. 2008)

Wenn eine Mitralklappenrekonstruktion mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit Erfolg versprechend und in dem individuellen Fall sehr risikoarm ist, kann diese in Erwägung gezogen werden, jedoch muss dabei die Mortalität bei operativer Mitralklappenrekonstruktion von ca. 2% bis 2,4% und bei Mitralklappenersatz von 6% - 8% dem Nutzen gegenüber gestellt werden. (Pinger 2011, Herold 2012, Vahanian et al. 2007)

Die zweite Gruppe bildet die Patienten ab, bei denen eine Mitralklappenrekonstruktion und wenn dies nicht möglich ist, ein Mitralklappenersatz laut Leitlinien durchgeführt werden sollte (Evidenz-Grad I, Benefit >>> Risk). Dieses sind zum Einen die asymptomatischen Patienten, die aber schon eine LV-EF kleiner 60% haben oder eine beginnende Ventrikeldilatation zeigen und zum Anderen die

Patienten, die Symptome haben und die EF aber noch besser als 30% ist und der linksventrikuläre endsystolische Durchmesser nicht größer als 55mm ist. Da auch die Sterblichkeit bei symptomatischen Patienten bei diagnostizierter MI, die nicht bzw. medikamentös behandelt wurden pro Jahr bei ca. 5% (Feldman et al. 2011) und bei deg. MI mit durchschlagen eines Segels (Flail) sogar bei ca. 6-7% (Bonow et al. 2008) liegt, ist in diesem Fall die Mitralklappenrekonstruktion vorzuziehen. Dabei stehen verschiedene Techniken zur Verfügung. Im Zuge der Mitralklappenrekonstruktion ist das Ziel, die ursprüngliche Klappe mit Klappenapparat zu erhalten. Dazu kann eine Anuloplastik erfolgen, d.h. die Ringdilatation wird durch Aufnähen und damit Raffung des Klappenrings reduziert. Bei Sehnenfadenabriss kann ein Sehnenfaden ersetzt werden und bei Mitralklappenprolaps kann eine Geweberesektion erfolgen usw. Ähnlich der im weiteren Verlauf erklärten MitraClip-Technik können auch bei der Mitralklappenrekonstruktion mit Hilfe der Alfieri-Technik die freien Ränder der Mitralklappensegel durch eine Naht miteinander verbunden werden. Nach Mitralklappenrekonstruktion ist, wie beim MitraClip, eine dreimonatige, aber keine lebenslange Antikoagulation notwendig (Bonow et al. 2008, Conradi et al. 2011). Die Alternative, ein Mitralklappenersatz sollte nur bei nicht möglicher (z.B. Endokarditis bedingter Klappenzerstörung) oder Versagen der Mitralklappenrekonstruktion erfolgen, da die Mortalität höher und bei künstlichen Klappen eine lebenslange Antikoagulation mit Macumar o.ä. notwendig ist.

Die letzte Patientengruppe (Gruppe 3) hat bei der Evaluation schon Symptome der Mitralklappeninsuffizienz und die Funktion des linken Ventrikels ist hochgradig eingeschränkt und oder dilatiert (LV-EF kleiner 30 %, LVESD größer 55mm). Wenn eine Mitralklappenrekonstruktion mit Erhalt des Klappenapparates möglich ist, sollte dies versucht werden. Dieses wird aber mit niedrigerer Empfehlung (Evidenz Grad IIa, "Es ist vernünftig, die Prozedur durchzuführen", Benefit > Risiko) beschrieben. Wenn keine Mitralklappenrekonstruktion möglich ist, steht nur noch eine medikamentöse Therapie zur Verfügung (Evidenzgradeinteilung: Bonow et al. 2008, Dietel et al. 2009).

Gerade für die zweite Patientengruppe stellt die Mitralklappenrekonstruktion, vor allem bei degenerativer MI bei noch guter LV-Funktion eine sehr gute Therapieform dar (geringes Risiko bei guten Langzeitergebnissen) (Conradi et al. 2011, Vahanian 2007). Die Ergebnisse der Korrektur bei funktioneller Mitralklappeninsuffizienz sind jedoch weniger erfolgreich, da schon eine erhebliche ventrikuläre Vorschädigung vorhanden ist. Jedoch liegen dazu bisher nur wenige Daten vor. Die operative Mortalität wird bei funktioneller MI zwischen 5 bis 18% beschrieben, die Überlebensrate lag bei einer LV-EF bei kleiner als 30 % jedoch noch bei 70% nach zwei Jahren und bei 61% nach fünf Jahren. Somit wird das Risiko als akzeptabel eingestuft. (Vahanian 2007, Conradi et al. 2011)

Jedoch gerade die Patienten der dritten Gruppe können oftmals nicht mehr operativ versorgt werden. Dazu untersuchten Mirabel et al. (2007) die Ursachen und Häufigkeiten von Entscheidungen zugunsten einer Mitralklappenoperation mittels Rekonstruktion bzw. Ersatz oder die Entscheidungen gegen eine Operation. Untersucht wurden die Patienten des Euro Heart Survey (lung et al. 2003). Dort zeigte sich bei 396 Patienten mit einer schweren, isolierten Mitralklappeninsuffizienz mit Symptomen (Gruppe II und III), dass davon nur 51 % der Patienten operiert wurden. Die Entscheidung, dass ein Patient nicht operabel war, wurde hauptsächlich aufgrund von hohem Alter und Komorbiditäten getroffen. In dieser Gruppe waren jedoch nur ca. 15 % mit einer LV-EF von kleiner 30% und einem LVESD von 57mm (+/-8). Somit war in dieser Gruppe ein großer Anteil, der nach European Society of Cardiology (ESC) und AHA/ACC Kriterien hätte operiert werden sollen. Die Ätiologie der MI in der Gruppe, in der gegen eine Operation entschieden wurde, war zu 60% degenerativ. Um auch den Patienten, die primär für eine operative Behandlung abgelehnt wurden eine Option bieten zu können, wurden in der Vergangenheit mehrere interventionelle, risikoarme, perkutane Therapieformen entwickelt. Eine davon ist das katheterbasierte MitraClip System der Firma Abbott Vascular, USA.

1.7. MitraClip Therapie

Die MitraClip Therapie kann in den USA momentan nur unter Studienbedingungen durchgeführt werden, ist in Europa jedoch zugelassen. Dabei war das universitäre Herzzentrum des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf das erste deutsche Klinikum, welches diese Therapieform angewendet hat und ist momentan deutschlandweit das Klinikum mit den meisten MitraClip-Interventionen. Aufgrund der noch eingeschränkten Erfahrungen mit dem MitraClip System ist diese Therapieform jedoch noch nicht in die offiziellen Guidelines der Fachgesellschaften (Bonow et al. 2008, Vahanian et al. 2007) integriert.

Grundlage der MitraClip Technik ist das von Alfieri et al. (1991) beschriebene Verfahren zur Reduktion der MI (Siehe Abb. 4). Dabei werden innerhalb einer konventionellen Mitralklappenrekonstruktionsoperation das anteriore und das posteriore Mitralklappensegel vernäht. Dadurch werden anstatt einer Öffnung zwei Öffnungen der Mitralklappe geschaffen und die Insuffizienz so verringert. Vorteil der Technik ist die technisch einfache Durchführung, als Nachteil wird hauptsächlich die Reduktion der Klappenöffnungsfläche und somit die Gefahr der Mitralklappenstenose gesehen (Franzen 2010a, Alfieri et al. 2001).

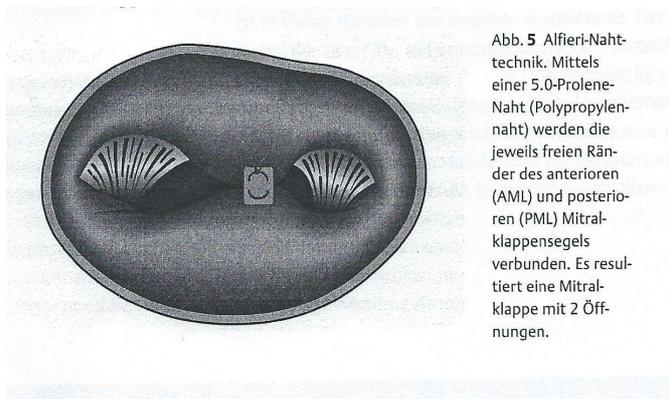


Abb. 5 Alfieri-Nahttechnik. Mittels einer 5,0-Prolene-Naht (Polypropylen-naht) werden die jeweils freien Ränder des anterioren (AML) und posterioren (PML) Mitralklappensegels verbunden. Es resultiert eine Mitralklappe mit 2 Öffnungen.

Abbildung 4: Mitralklappenrekonstruktion schematisch mit der Alfieri Nahttechnik (Franzen 2010a)

Auf Basis dieser Technik wurde von der Firma Abbott Vascular, Abbott Park, IL, USA², vormals Evalve, USA, ein katheterbasiertes, perkutanes MitraClip System entwickelt.

² Siehe: <http://www.abbottvascular.com/int/MitraClip.html> (27.9.2012, 14.00 Uhr)

Dabei wird mittels eines Rechtsherzkatheter-Systems die Vena femoralis punktiert und über einen Führungsdraht der Katheter unter Röntgenkontrolle in den rechten Vorhof vorgeschoben. Anschließend wird das intraatriale Septum punktiert und der Katheter befindet sich oberhalb der Mitralklappe im linken Vorhof. Daraufhin wird der innere Katheter ausgetauscht und das MitraClip-Delivery System mit dem MitraClip Device vorgeschoben. Der Clip besteht aus zwei Clip-Armen (cobald/chromium, MRT kompatibel, ummantelt mit Polyester-Gewebe, damit der Clip mit Endokard überwächst) und zwei „Greifarmen“. Der Clip wird nun durch die Mitralklappenöffnung geführt, das anteriore und das posteriore Mitralklappensegel an der Stelle der größten Insuffizienz „aufgeladen“ (Abb. 5). Mithilfe der Greifer werden die Segel an den Armen fixiert und wenn die Insuffizienz in der parallel verlaufenden transösophagealen Echokardiografie so gut wie möglich reduziert werden konnte, jedoch die Klappenöffnungsfläche nicht in kritischer Weise verkleinert wird (Gefahr der Mitralklappenstenose), der komplette Clip geschlossen und das Kathetersystem entfernt (Rogers und Franzen 2011).

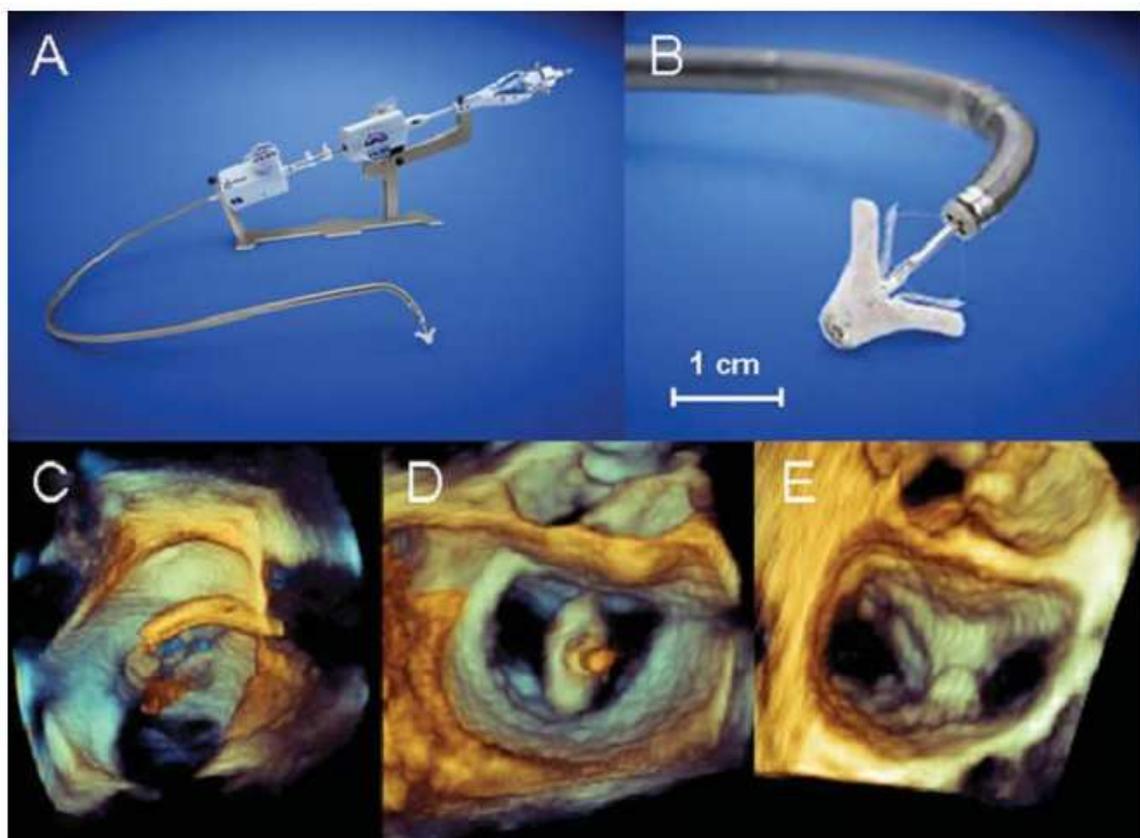


Abbildung 5: MitraClip Delivery System, der MitraClip vergrößert mit zwei Armen und zwei Greifern, 3 D echokardiografisch dargestellt: Clip Ausrichtung, Aufladen der Segel und Verschluss des Clips. (Rogers and Franzen 2011)

Die periprozedural entstandene Vorhofseptumöffnung verschließt sich spontan. Die Öffnung der V. Femoralis an der Leiste des Patienten wird übernäht und der Patient wird für eine Nacht auf der Intensivstation überwacht.

Zur Sicherheit ist bei diesem Eingriff in Allgemeinanästhesie (Feldman et al. 2005) am schlagenden Herzen im Hybrid-OP immer ein Herzchirurg für den Fall der Konversion der OP zugegen (wie auch bei Holmes et al. 2011 und Autschbach et al. 2012 gefordert).

Das MitraClip System wurde in der prospektiven Ein-Arm Multicenter Everest Studie (Feldman et al. 2009) in Amerika bezüglich Sicherheit und Effektivität anhand von Daten von 107 Patienten untersucht. Dabei wurden Patienten mit einer Mitralklappeninsuffizienz Grad III (moderate to severe) und Grad IV (severe) eingeschlossen, die sich entweder symptomatisch mit einer EF von kleiner 25 % oder asymptomatisch mit entweder einer EF zwischen 25% bis 60%, neu aufgetretenem VHF, PHT oder einem endsystolisch linksventrikulären Durchmesser von 40 bis 55mm vorstellten. Dabei hatten 79% der Patienten eine MI degenerativer Genese und 21% eine MI funktioneller Genese. Daneben konnten bei 90% ein oder zwei Clips implantiert werden und bei 10% konnte entweder die MI nicht adäquat reduziert werden oder es traten transseptale Komplikationen auf. Ergebnis war, dass kein Patient periprozedural verstorben ist, ein Patient starb im Verlauf des Krankenhausaufenthaltes. Bei ihm konnte kein Clip implantiert werden und der Patient verstarb an seiner schweren Kardiomyopathie und Mitralinsuffizienz. Ein weiterer Patient erlitt im Verlauf des Krankenhausaufenthaltes einen Schlaganfall. Vier Patienten erhielten aufgrund von Blutungskomplikationen innerhalb der Prozedur und ein Patient postprozedural mehr als zwei Bluttransfusionen. Zwei der drei Patienten mit transseptalen Komplikationen mussten mittels Mitralklappenersatz oder –rekonstruktion operativ versorgt werden. Eine Embolisation am Clip entstand bei keinem Patienten. Bei zehn Patienten (9%) (9 innerhalb von 30 Tagen nach Clip) kam es zum partiellen Ausreißen des Clips. Insgesamt konnte bei der Prozedur bei 90 % der eingeschlossenen Patienten (96 Pat. von 107 Pat.) ein oder mehrere Clips implantiert werden. Von diesen 96 Patienten konnte bei 79 Patienten (74% von 107 Pat.) eine Reduktion der MI auf kleiner/gleich Grad II (mild to moderate) erreicht werden.

Franzen et al. (2011) zeigten bei 50 hochgradig erkrankten Herzinsuffizienzpatienten (LV-EF kleiner 25%, MI Grad III-IV, funktionelle MI, NYHA III bis IV) aus sieben europäischen Zentren, dass bei 94 % der Patienten ein oder mehrere Clips implantiert werden konnten. Davon konnte in 92% der Prozeduren die MI auf Grad I bis Grad II reduziert werden. In der Nachkontrolluntersuchung nach sechs Monaten zeigte sich, dass von den hochgradig an Herzinsuffizienz erkrankten Patienten, bei denen ein oder mehrere Clips implantiert wurden, acht Patienten an der Herzinsuffizienz gestorben sind, aber 40 Patienten überlebten. Davon haben 32 am Follow-Up teilgenommen. Bei 31 Patienten konnte eine echokardiografische Untersuchung durchgeführt werden, die zeigte, dass sich die EF um 6% verbesserte und sich die Dilatation des linken Ventrikels endsystolisch um 24 ml reduzierte. Außerdem zeigten 18 von 31 Patienten die gleiche MI Reduktion wie nach der Clip Implantation, bei acht Patienten kam es zu einer zusätzlichen Verbesserung des MI Grades und bei fünf zu einer Verschlechterung um einen Grad. Somit konnte gezeigt werden, dass auch bei sehr kranken Patienten mit einer hochgradigen Herzinsuffizienz die MitraClip Therapie erfolgreich eingesetzt werden konnte.

Um die Vorteile und Risiken der MitraClip Therapie gegenüber dem operativen Mitralklappenersatz bzw. der –rekonstruktion zeigen zu können, startete 2010 die Everest II Studie (Mauri et al. 2010). Dieses ist eine Multicenter Studie, die prospektiv randomisiert und kontrolliert das MitraClip-Verfahren untersucht und die Patienten entweder in den Studienarm MitraClip oder in den Studienarm Operation (Rekonstruktion/Ersatz) einschließt. Erste Ergebnisse wurden von Feldman et al. (2011) und von Glower et al. (2012) präsentiert.

In der Everest II Studie wurden 279 Patienten eingeschlossen und diese zwei zu eins auf den MitraClip bzw. Rekonstruktion/Klappenersatz-Therapiearm aufgeteilt. Dabei waren die Einschlusskriterien für Patienten folgende:

1. Es lag eine chronische Mitralklappeninsuffizienz Grad III oder Grad IV vor.
2. Symptomatische Patienten hatten eine linksventrikuläre Ejakulationsfraktion (LVEF) von mehr als 25% und einen linksventrikulären endsystolischen Durchmesser (LVESD) von 55mm oder weniger.

3. Asymptomatische Patienten hatten eines der folgenden Symptome/Untersuchungsergebnisse: LVEF von 25% bis 60% oder LVESD 40mm bis 55mm, neuaufgetretenes Vorhofflimmern oder pulmonale Hypertonie (Feldman et al. 2011).

Die Studienpopulation hatte im Durchschnitt eine LV-EF von 60%, eine NYHA Klasse von II bis III (85% bzw. 76%), zu 73% eine degenerative Ursache der MI und zu 71% eine MI Grad III.

Feldman et al. (2011) zeigten, dass zwar die Reduktion der Mitralklappeninsuffizienz in der MitraClip Population bei Krankenhausentlassung geringer war als in der operativen (Rekonstruktion oder Klappenersatz) Gruppe, jedoch die MitraClip Therapie sich durch eine exzellente Sicherheit der Methode und durch vergleichbares klinisches Outcome der Patienten ausgezeichnet hat. Nach zwölf und 24 Monaten war die Reduktion der Mitralklappeninsuffizienz der beiden Gruppen ähnlich und die MitraClip Gruppe zeichnete sich durch eine höhere prozedurale Sicherheit und einer Verbesserung des linksventrikulären Durchmessers, der NYHA Klasse und der subjektiven Patientenlebensqualität aus. Die Rate der Komplikationen/Zwischenfälle nach 30 Tagen war in der MitraClip Gruppe nur 15% gegenüber dem Operationsstudienarm mit 48%. Nach Abzug der transfusionsbedingten Komplikationen gibt es beim MitraClip-Verfahren halb so viele Komplikationen wie im anderen Studienarm. Komplikationen sind Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall, Beatmung über 48 h, Niereninsuffizienz u.a. (Feldman et al. 2011). Die Mortalität nach zwei Jahren betrug unabhängig vom Studienarm jeweils 11% in dem gewählten Patientenkollektiv (Feldman et al. 2011).

Auch die Arbeit von Rudolph et al. (2011) zeigt an 104 im universitären Herzzentrum Hamburg Eppendorf untersuchten Patienten die exzellente Sicherheit der Methode. Alle Patienten hatten eine hochgradige Mitralklappeninsuffizienz und wurden durch eine interdisziplinäre Konferenz als primär nicht geeignet für einen operativen Mitralklappeneingriff eingestuft und darum mittels MitraClip interventionell versorgt. Die Untersuchung ergab, dass in 92% der Fälle die Mitralklappeninsuffizienz von Grad III (47%) oder Grad IV (52%) auf Grad II (57%) oder Grad I (35%) reduziert werden konnte. Periprozedural verstarb kein Patient, jedoch verstarben postinterventionell im Verlauf des Krankenhausaufenthaltes vier Patienten (frühestens zehn Tage nach Intervention, ausschließlich nicht erfolgreiche Prozeduren).

Komplikationen traten bei 14 Patienten auf: Zweimaliger Sehnenfadenabriss, zweimaliges Ausreißen des Clips, bei zwei Patienten wurde innerhalb der Prozedur entschieden, auf eine Mitralklappenrekonstruktion zu konvertieren, zweimalige Rythmusstörungen und acht Patienten benötigten mehr als zwei Blutkonserven. Weiterhin zeigt die Untersuchung im Ein-Jahres Follow-Up nach Clip-Implantation, dass bei 63 Patienten, die im Herzzentrum zum Follow-Up erschienen sind, noch 82% eine MI von Grad I oder II hatten. Echokardiografisch konnte gezeigt werden, dass sich die Ventrikelgröße signifikant verringert hat, sich die Gehstrecke erweitert hat, die subjektive Lebensqualität gesteigert war und der Wert von NT-pro-BNP gesunken ist. Nach einem Jahr war bei 13% der Patienten eine Reintervention nötig und insgesamt starben nach einem Jahr 22% der Patienten. Somit konnte gezeigt werden, dass in einem im Vergleich zu Everest II deutlich älteren (Durchschnitt 74 Jahre) und kränkeren (LVEF Durchschnitt: 43 %) Kollektiv ein sehr gutes Ergebnis, mit objektiver und subjektiver Verbesserung für die Patienten, erreicht werden konnte.

Die beiden zuletzt zitierten Artikel beschreiben die exzellente Sicherheit des MitraClip-Verfahrens und die vergleichbar guten Ergebnisse bezüglich NYHA und subjektiven Patientenbefindens. Jedoch ist das Patientenkollektiv der Everest II-Studie deutlich unterschiedlich zur Arbeit von Rudolph et al. (2011) und der in der vorliegenden Arbeit untersuchten Patientengruppe. Diese sind (vgl. Patienteneigenschaften in Material und Methoden) deutlich älter, die LVEF ist niedriger, die MI ist ausgeprägter und die Ätiologie der MI ist überwiegend funktioneller Genese. Darum ist es wichtig, dieses Patientenkollektiv zu untersuchen, vor allem bezüglich seines Langzeit-Outcomes. In der Arbeit von Rudolf et al. 2011 ist ein ähnliches Patientenkollektiv untersucht worden, jedoch nur bis zu einem Jahr nach MitraClip Implantation.

Deshalb soll durch die vorliegende Arbeit geholfen werden, die Wissenslücke, bezüglich des langfristigen Verlaufs (bis zu zwei Jahren) nach MitraClip-Intervention und bezüglich des deutlich älteren und kränkeren Patientenkollektivs mit primär funktioneller MI, zu schließen und dabei Prädiktoren untersucht werden, die einen entscheidenden Einfluss auf das Langzeitergebnis nach MitraClip Implantation haben könnten.

2. Arbeitshypothese

Als Arbeitshypothese wird behauptet, dass das MitraClip-Verfahren im Langzeitverlauf (24 Monate) eine objektiv und subjektiv gute Alternative gegenüber operativen Mitralklappen-Therapien für Patienten darstellt.

Ziele der Arbeit:

- Darstellung von Langzeitüberleben der Patienten nach MitraClip Intervention.
- Darstellung von Unterschieden bezüglich Überleben, Reintervention und Rehospitalisation im Langzeitverlauf, unterschieden nach Ätiologie der Mitralklappeninsuffizienz.
- Darstellung des subjektiven und objektiven Befindens der primär erfolgreich behandelten Patienten nach 24 Monaten.
- Ermittlung von Prädiktoren für Tod oder Reintervention nach MitraClip Therapie.

3. Material und Methoden

3.1. Patientenkollektiv

Als prospektive Beobachtungsstudie wurden in der vorliegenden Arbeit zwei Patientenkollektive untersucht:

Kollektiv I: Im Teil I wurden Daten von allen 270 Patienten untersucht, die im Zeitraum vom 16.9.2008 bis 31.12.2011 im Herzzentrum der Universitätsklinik Hamburg Eppendorf einer perkutanen Mitralklappenrekonstruktion mittels MitraClip unterzogen wurden.

Ende des Beobachtungszeitraums war der 31.12.2011. In dieser Untersuchung liegt der Schwerpunkt auf der Nachkontrolle der Patienten, darum wurde aus dem o.g. Kollektiv der Anteil der Patienten mit durchgeführtem Follow-Up untersucht. Dieses waren 230 der o.g. Patientengruppe (83%). Gründe für das Fehlen von Follow-Ups sind primär noch nicht notwendige Follow-Ups (frühester Follow-Up Termin nach drei Monaten).

Ansonsten sind weitere Gründe die abgelehnte Einverständniserklärung, Wohnsitz außerhalb Deutschlands oder Europas, Nichterreichbarkeit des Patienten oder eine Ablehnung der Nachkontrolle durch den Patienten aufgrund seines Gesundheitszustandes. In dieser Untersuchung wurde ein besonderes Augenmerk auf den Anteil der Patienten gelegt, die primär erfolgreich behandelt werden konnten (MI bei Entlassung Grad I oder Grad II und mind. ein Clip implantiert). Die Baseline Patienteneigenschaften werden in funktionelle (funkt. MI) und degenerative (deg. MI) Mitralklappeninsuffizienz unterschieden. Die Patienteneigenschaften sind im ersten Teil der Ergebnisse dargestellt.

Kollektiv II: Im Teil II wurde aus der Gesamtheit der vom 16.9.2008 bis zum 30.5.2012 mit MitraClip im Universitären Herzzentrum (UHZ) behandelten Patienten, die Subgruppe untersucht, die eine 24-Monats-Nachkontrolle (Follow-Up) hatte bzw. hätte haben müssen.

Dabei wurden die Nachuntersuchungen berücksichtigt, die bis zum 1.7.2012 durchgeführt wurden und somit ist dieses Datum auch das Ende des Beobachtungszeitraumes. Dies kann zum Einen im UHZ geschehen sein, zum Anderen durch Telefonbefragung und Nachkontrolle durch einen Kardiologen vor Ort. Dabei konnte von den 133 erfolgreich behandelten Patienten, die bis zu dem o.g. Zeitraum eine 24-Monats-Follow-Up-Nachkontrolluntersuchung gehabt hätten, von 83 Patienten ein Zwei-Jahres-Follow-Up erhoben werden. Dieses sind, nach Abzug der bis dahin verstorbenen Patienten (41 Pat.), 90% der Patienten (Patienteneigenschaften siehe Teil II des Kapitels „Ergebnisse“).

Alle untersuchten Patienten wurden im Vorfeld über die MitraClip Therapie informiert und haben ihr Einverständnis zur anonymen Datenauswertung gegeben. Es liegt ein positiver Entschluss der Ethikkommission vor.

3.2. Einschlusskriterien

Folgende Einschlusskriterien wurden verwendet:

1. Die Patienten stellten sich aufgrund einer Mitralklappeninsuffizienz im universitären Herzzentrum (UHZ) des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf vor.
2. Es lag eine symptomatische, chronische Mitralklappeninsuffizienz mit dem Schweregrad III oder IV vor.
3. Es lag eine deutliche Herzinsuffizienz als Folge oder im Zuge der Mitralklappeninsuffizienz von NYHA III oder IV vor.
4. Primär erfüllten diese Patienten die AHA/ACC Kriterien für eine operative Mitralklappenrekonstruktion (siehe: „Therapie der Mitralklappeninsuffizienz“).
5. Im Heart Team, bestehend aus Kardiologen, interventionellen Kardiologen und Kardiochirurgen, die erfahren in der Therapie von strukturellen Herzerkrankungen sind, wurde die primäre Möglichkeit einer Mitralklappenrekonstruktion besprochen. Die für den MitraClip vorgesehenen Patienten wurden vom Heart Team im Konsens aufgrund des hohen Operationsrisikos für eine primäre operative Rekonstruktion bzw. Ersatz der Mitralklappe abgelehnt. Dabei wurden der Euroscore, Komorbiditäten, Vorerkrankungen, die linksventrikuläre Auswurfraction, das Alter, die körperliche und psychische Verfassung/Robustheit (Frailty) und der momentane Allgemeinzustand der Patienten berücksichtigt.
6. Sie wurden für die MitraClip Prozedur als geeignet angesehen und es wurde ein entsprechender Termin vereinbart.

In dieser Untersuchung wurde der Anteil der Patienten nachuntersucht, der erfolgreich behandelt werden konnte. Dies bedeutet, dass in der MitraClip Prozedur mindestens ein Clip platziert werden und der Schweregrad der Mitralklappeninsuffizienz auf Grad I oder Grad II bei Entlassung aus dem Krankenhaus reduziert werden konnte. Die MitraClip Prozedur wurde, wie im Kapitel „Einleitung“ und wie bei Rudolph et al. (2011) beschrieben, durchgeführt.

3.3. Operationsrisiken

Das Operationsrisiko wurde primär durch das o.g. Heart Team abgeschätzt. Dafür wurde unter anderem der logistische Euroscore³ verwendet. Dieser zeigt die individuelle 30-Tages-Letalität eines Patienten nach herzchirurgischen Eingriffen in Prozent. Dabei wird der Patient ab einem Wert von 6% als Hochrisikopatient angesehen (Metzler 2011), ab einem Wert von ca. 20% geht man von einem inakzeptabel hohen OP-Risiko aus und würde einem Patienten bei vorhandenen Alternativen zunächst von einer Operation abraten. Gerade für die in dieser Untersuchung beobachtete Hochrisiko-Patientengruppe bietet der logistische Euroscore eine zuverlässige Risikoeinschätzung (Michel et al. 2003), wobei anerkannt ist, dass der Score das Operationsrisiko teilweise zu hoch einschätzt.

3.4. Patientenbetreuung

Die Patientenbetreuung erfolgte während des Klinikaufenthaltes durch die Stationsärzte des Herzzentrums in Verbindung mit den Oberärzten, die die Prozedur durchführten. Die Nachkontrolle erfolgte in der Ambulanz des Herzzentrums des UKE nach vormals telefonischer Terminabsprache, später in der speziell eingerichteten MitraClip Sprechstunde. Follow-Up Termine fanden nach drei, sechs, zwölf und 24 Monaten nach Clipimplantation statt. Dort wurden jeweils ein 6MWT (Sechs-Minuten-Gehtest) und ein MLHFQ (Lebensqualitätsfragebogen) durchgeführt. Des Weiteren erfolgte eine echokardiografische Untersuchung mittels eines 3D Echokardiografie-Ultraschallgerätes der Firma Philips IE 33 durch erfahrene Kardiologen. In einem Abschlussgespräch mit erfahrenen, mit dem MitraClip-Verfahren vertrauten Kardiologen erfolgten die Anamnese, eine Untersuchung des momentanen Gesundheitszustandes und die Therapieempfehlungen für die Patienten. Wenn es für den Patienten aus gesundheitlichen Gründen nicht möglich war ins UKE zu kommen, wurde dem Patienten zu einer Untersuchung beim niedergelassenen Kardiologen geraten und eine telefonische Anamnese bezüglich des momentanen Gesundheitszustandes und ein MLHFQ erhoben. Aussagen über Rehospitalisationen und ggf. zum Tod des Patienten wurden, wenn möglich, durch den Erwerb des entsprechenden Arztbriefes überprüft.

³ <http://www.euroscore.org/calcg.html> (27.9.2012, 14.10Uhr)

3.5. Datenerhebungen in einer Datenbank

Die Patientendaten werden unter einem anonymisierten Code in einer UKE internen Datenbank auf einem netzwerkunabhängigen Rechner (kein Intranet- und kein Internetzugang) gespeichert. Die dazugehörige Datenbank umfasst echokardiografische und klinische Parameter vor und nach der MitraClip Implantation sowie Vorerkrankungen, Operationsrisikoscores und Daten über Verlauf und Komplikationen bei der MitraClip-Implantation. Des Weiteren wurde die Ätiologie der Mitralklappeninsuffizienz festgehalten.

Für die vorliegende Arbeit wurden von diesen Daten zur genauen Darstellung des Patientenkollektivs die jeweiligen Baselinedaten gezeigt (Siehe Kapitel „Ergebnisse“) sowie echokardiografische Daten (MI Grad, LVESV, LVEDV, LVEF und Vorwärtsschlagvolumen) und klinische Follow-Up Daten wie NYHA Klasse, 6MWT, MLHFQ, NT-pro-BNP, Rehospitalisation, Reintervention und Tod festgehalten. Einzelne klinische und echokardiografische Daten werden im Folgenden erklärt.

Zur Ätiologie der Mitralklappeninsuffizienz wurden folgende Daten erhoben: Unterteilt wurde die Ätiologie der Mitralklappeninsuffizienz nach funktionell, degenerativ und mixed. Dabei stellt mixed ein Vorliegen von degenerativen und funktionellen Ursachen dar, wobei die Patienten in der vorliegenden Untersuchung den degenerativen Ursachen zugerechnet werden, da die degenerative Ursache der MI in diesen Fällen als führend anzusehen war. Ischämisch funktionelle MI wird unter der Gruppe der funktionellen MI zusammengefasst.

3.6. Echokardiografie

Die echokardiografische Untersuchung der o.g. Patienten, die im UHZ erfolgte, wurde mit einem Ultraschallgerät der Firma Philips, Ausführung IE 33 unter Standardbedingungen in Linksseitenlage durchgeführt. Dabei wurden für diese Auswertung nach den Standardwerten der Durchmesser des Vorhofs (LA) und des Ventrikels in der Systole (LVESD) und der Diastole (LVEDD) auch die entsprechenden Volumina (LVESV und LVEDV) gemessen. Der Schweregrad der MI wurde in der klinischen Praxis mit dem Doppler Verfahren aus dem Verhältnis zwischen Insuffizienzjet und LA Fläche, der PISA Methode und aus Regurgitationsvolumen und -fläche bestimmt.

Die linksventrikuläre Auswurffraktion EF wurde aus dem Verhältnis der Volumina bei Diastole und Systole mit der nachfolgenden Formel errechnet.

$$EF = \frac{(LVEDV - LVESV)}{LVEDV} \times 100$$

Abschließend wurde das Vorwärtsschlagvolumen gemessen. Die echokardiografische Untersuchung und Auswertung wurde, wie auch bei Rudolph et al. (2011) dargestellt, im universitären Herzzentrum des UKE durchgeführt. Grundlage dafür und für diese Untersuchung bei der Beurteilung des Schweregrades der MI nach MitraClip Prozedur ist die von Foster et al. (2007) beschriebene Technik.

3.7. Angewandte klinische Untersuchungsmethoden

NYHA:

Die Einteilung des Schweregrades der Herzinsuffizienz und der subjektiven Beschwerden bei Herzklappenerkrankungen werden gemäß der Einteilung der New York Heart Association – NYHA (Herold 2012) unterschieden:

Stadium I: Keine Beschwerden d.h. die Herzinsuffizienz wurde echokardiografisch diagnostiziert, durch eine verminderte Auswurffraktion des linken Ventrikels (LV-EF).

Stadium II: Beschwerden bei sehr starker Belastung d.h. der Patient bekommt Luftnot bzw. muss eine Pause machen z.B. beim Treppensteigen in das zweite oder dritte Stockwerk.

Stadium III: Beschwerden bereits bei leichter Belastung d.h. der Patient bekommt Luftnot beim Gehen in der Ebene bzw. in der Wohnung.

Stadium IV: Beschwerden in Ruhe (Kardiale Dekompensation und Bettlägerigkeit) d.h. Luftnot (Dyspnoe) in Ruhe z.B. im Sitzen/Liegen.

Die Einschätzung der NYHA Klasse erfolgte regelmäßig in den Nachkontrollen und vor der Intervention.

6MWT

Der 6MWT (6 min. walk test) oder Sechs-Minuten-Gehtest stellt eine objektive Untersuchungsmethode dar, die die körperliche Einschränkung durch eine Herzinsuffizienz bestimmt. Dabei wird der Patient aufgefordert, auf einer vorgegebenen Strecke von 30 Metern auf dem Krankenhausflur in der Ebene innerhalb von sechs Minuten auf- und abzugehen. Dabei soll der Patient sein eigenes Gehtempo wählen. Er soll nicht rennen, aber in den sechs Minuten so weit gehen wie möglich. Am Ende der sechs Minuten wird die erreichte Strecke in Metern notiert. Der Test wird abgebrochen, wenn folgende Symptome auftreten: Thoraxschmerzen, starke Dyspnoe, Beinkrämpfe, Stolpern und bleiche oder aschgraue Erscheinung (American Thorax Society 2002).

Die Reliabilität ist stark von der Standardisierung des Tests abhängig, wird aber, wie auch die Validität als sehr hoch beschrieben. Herzgesunde Probanden erreichten 576m (Männer) bzw. 494m (Frauen). Die Gehstrecke verkürzt sich proportional zum funktionellen Herzstatus. Patienten, die unter 332m erreichten, zeigten in Studien eine signifikant höhere Mortalität. Weiterhin wird beschrieben, dass eine klinisch signifikante Verbesserung des Gesundheitszustandes eines Patienten mit einer Steigerung der Gehstrecke zwischen 43m bis 61m liegt. Somit erlaubt der 6MWT eine objektive Beurteilung der körperlichen Leistungsfähigkeit (Oesch et al. 2007). Auch dieser Test wurde regelmäßig, soweit möglich, bei den Follow-Up Untersuchungen im UHZ vorgenommen.

MLHFQ

Der Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire⁴ ist ein standardisierter Fragebogen zur subjektiven Einschätzung der Einschränkung der Lebensqualität, in verschiedenen Aspekten bezüglich ihres alltäglichen Handelns und Empfindens, bei chronischer Herzinsuffizienz. Es werden 21 Items zur subjektiv empfundenen physischen und psychischen Einschränkung der Lebensqualität im Zusammenhang mit der Herzinsuffizienz abgefragt. Die Abstufung erfolgt von null (keine Einschränkungen durch die Herzinsuffizienz) bis fünf (größt-mögliche Beeinträchtigung durch die Herzinsuffizienz). Somit sind maximal 105 Punkte zu erreichen. Wie in der nachfolgenden Tabelle ersichtlich, ist die Höhe der erreichten Punkte äquivalent zur physischen und psychischen Einschränkung des Patienten

⁴ http://www.license.umn.edu/Products/Minnesota-Living-With-Heart-Failure-Questionnaire_Z94019.aspx
(27.9.2012, 14.20 Uhr)

durch die Krankheit. Dieser Test stellt ein Standardverfahren in der Beurteilung der subjektiven Beeinträchtigung der Lebensqualität durch die Herzinsuffizienz dar und wird weltweit eingesetzt.

Die deutsche Version des Tests wurde von Quittan et al. (2001) übersetzt, validiert und mit Aussagen einer Studienpopulation bezüglich Herzinsuffizienzklassifikation nach NYHA, dem 6MWT und anderen Tests verglichen und als geeignet angesehen.

TABLE 1. Interpreting the Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire

MLHFQ		Meaning of Scores	
Dimension	Number of Items	"Worse" Score	"Better" Score
Physical dimension	8	40: Very limited in performing all physical activities	0: Performs all physical activities, including the most vigorous, without any limitation due to health
Emotional dimension	5	25: Anxiety, depression, and a feeling of being a burden to their family	0: Feeling peaceful and calm at all times
Overall	21	105: Very limited in performing all physical activities. Very depressed, tired, with a strong feeling of being a burden to others	0: Performs all physical activities, enjoys all aspects of life

MLHFQ, Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire.

Abbildung 6: Auswertung des MLHFQ (Naveiro-Rilo et al. (2010))

3.8. Follow-Up und Endpunkte

In der Follow-Up-Nachkontrolluntersuchung wurden neben den klinischen und echokardiografischen Untersuchungen (siehe Patientenbetreuung) auch Rehospitalisationen und Reinterventionen erfasst. Dabei beziehen sich die Rehospitalisationen auf notwendige, kardial bedingte Krankenhauseinweisungen wie z.B. kardiale Dekompensation, Herzrhythmusstörungen, usw.. Reinterventionen beziehen sich auf erneut notwendige interventionelle perkutane Mitralklappenrekonstruktionen mittels MitraClip-Verfahren (Re-Clipping) oder notwendige operative Eingriffe an der Mitralklappe wie eine Mitralklappenrekonstruktion oder Mitralklappenersatzoperation. Somit wurden in der Auswertung der Ergebnisse in der Kaplan-Meier-Analyse die Endpunkte Tod (kardial, nicht kardial, unbekannt), erstmalige kardiale Rehospitalisation und erstmalige Reintervention gewählt.

3.9. Statistische Analysen

Im ersten Teil der Untersuchung (Kapitel 4.1) wurden die Baseline Daten analysiert. Die Frage hierbei war, ob ein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit degenerativer und mit funktioneller MI vorlag. Dabei wurden kontinuierliche, stetige Variablen (s) (z.B. Alter, LVESD, Volumen, EF usw.) mittels arithmetischem Mittelwert und der Standardabweichung (SD) oder bei ungleichförmiger Verteilung durch Median und Quartile dargestellt. Kategorisierende Variablen (k) (z.B. Geschlecht, Ätiologie der MI) wurden als absolute und relative Häufigkeit (Anzahl und Prozent) dargestellt (Lange u. Bender 2007b).

Als Signifikanztest für die Gruppenvergleiche wurden bei kategorisierenden Variablen (Nominaldatenniveau) bei 2 x 2 Feldern der exakte Test nach Fischer (z.B. Geschlecht, Hypertonus ja/nein, COPD ja/nein) oder bei $n > 2 \times 2$ Felder der Chi-Quadrat Test (z.B. NYHA Klassifikation) durchgeführt. Bei stetigen Daten bzw. kontinuierlichen Daten wurde bei allen Daten der Mann-Whitney U-Test durchgeführt (Bender et al. 2007).

Außerdem wurden in Ereigniszeitanalysen bzw. Überlebenszeitanalysen mit Hilfe von Kaplan-Meier-Kurven verschiedene Variablen (z.B. Ätiologie der MI, LVEDV, erreichte MI-Reduktion und Erfolg/Misserfolg der MitraClip-Prozedur) auf ihren Einfluss auf das Patientenüberleben, Rehospitalisation oder Reintervention untersucht. Um zu untersuchen, ob bei unterschiedlichem Kurvenverlauf Signifikanz vorliegt, wurde der Log-Rank-Test durchgeführt. Bei den Kaplan-Meier-Analysen wurden immer Erstereignisse berücksichtigt.

Zu den durchgeführten Kaplan-Meier-Analysen (Abb. 10, Abb. 11, Abb. 13) ist anzumerken, dass bei der Interpretation die Anzahl der Patienten, dargestellt als Tabelle unterhalb der Grafik, mit zu beachten ist. Ist für den dargestellten Zeitraum kein Patient mehr unter Risiko, springt die Kurve auf den Wert: „Null“. Dieses ist eine statistische Fehldeutung und in der Interpretation zu vernachlässigen. Wenn kein Patient mehr unter Risiko ist, ist auch der Kurvenverlauf nicht mehr auswertbar. Bei allen verwendeten Signifikanztests gilt als statistisch signifikant das Signifikanzniveau von $p = < 0,05$ bzw. kleiner als 5% (Ziegler et al. 2007c, Ziegler et al. 2007b).

Um Variablen zu bestimmen, die zur Vorhersage von Letalität und Reinterventionen herangezogen werden könnten, wurde die Cox-Regression durchgeführt.

Damit wird das Hazard Ratio, das unmittelbare Risiko für den Patienten, bestimmt. Die Cox-Regression bezogen auf die Frage nach Rehospitalisation wurde nicht durchgeführt, da zum Teil mehrere Rehospitalisationen vorlagen und in dieser Analyse nur Erstereignisse wie Tod oder Reintervention analysiert wurden. Wenn sich in der univariaten Analyse signifikante Ergebnisse zeigten ($p < 0,1$), wurden diese in die multivariate Analyse aufgenommen. Dort zeigte sich bei einem $p < 0,05$ ein signifikantes Risiko, beim unabhängigen Vorliegen einer bestimmten Variable das Ereignis Tod oder Reintervention zu erleiden (Lange u. Bender 2007a).

Im Teil II der Ergebnisse (Kapitel 4.2) wurden auch die kontinuierliche, stetigen Variablen (z.B. Alter) mittels arithmetischem Mittelwert und der Standardabweichung (SD) oder bei ungleichförmiger Verteilung durch Median und Quartile (z.B. Euroscore) dargestellt. Kategorisierende Variablen (z.B. Geschlecht, Ätiologie der MI) wurden als absolute und relative Häufigkeit (Anzahl und Prozent) dargestellt. Signifikanztests bei kategorisierenden Variablen (z.B. NYHA) wurden mit Hilfe des Chi-Quadrat-Test durchgeführt.

Die Daten der Volumina des linken Ventrikels (LVEDV, EF usw.) sind stetige, gepaarte aber nicht normal verteilte Daten. Darum wurde bei diesen Vergleichen zur Signifikanzanalyse der Wilcoxon Vorzeichenrangtest (Wilcoxon sign rank test) durchgeführt. Die Darstellung der Daten erfolgt entweder mittels Balkendiagramm oder mittels Boxplots. Dabei werden das erste Quartil (25%) und das dritte Quartil (75%) dargestellt und dazwischen der Median-Wert angezeigt. Die Whisker kennzeichnen in diesem Fall die 10% und 90% Quartile. Zur besseren Übersicht wurden etwaige Extremwerte nicht mit dargestellt. Zum Vergleich der Analyse vor und 24 Monate nach MitraClip-Implantation wurde der Median der Differenzen in absoluten Werten errechnet und der jeweilige relative Wert der Veränderung zum jeweiligen Ausgangswert und davon der Median in Prozent angegeben. Auch in diesen Analysen gilt das Signifikanzniveau von $p < 0,05$ als statistisch signifikant (Lange u. Bender 2007b, Bender et al. 2007). Die Sechs-Monatswerte dienen lediglich als Vergleichswerte. Nur die Werte zum Baseline-Zeitpunkt und zum 24-Monats-Follow-Up sind gepaarte, von den gleichen Patienten erhobene Werte.

Alle durchgeführten statistischen Analysen wurden mit dem Statistikprogramm StatView 4.5 erstellt.

4. Daten und Ergebnisse:

Nachfolgend werden die Ergebnisse von zwei Patientenkollektiven dargestellt, die mit dem MitraClip-Verfahren behandelt wurden.

Zunächst wird ein Kollektiv von 270 Patienten betrachtet (Kapitel 4.1). Dabei wird das Kollektiv bezüglich seiner Eigenschaften dargestellt und nach Ätiologie der MI selektiv verglichen. Des Weiteren wird der Follow-Up Zeitraum bezüglich Erfolg und Misserfolg der Prozedur, Überleben der Patienten und Reintervention betrachtet. Anschließend werden das Langzeitüberleben sowie die Ereignisanalysen bezüglich Reintervention und Rehospitalisation untersucht und nach Prädiktoren für Mortalität und Reintervention gesucht.

Das zweite Kollektiv sind Patienten, die nach primär erfolgreicher Prozedur anlässlich des 24-Monats-Follow-Ups untersucht wurden (Kapitel 4.2). Dabei liegt das Untersuchungsziel auf dem klinischen und echokardiografischen Vergleich zwischen dem Zeitraum vor der MitraClip-Intervention und dem Zeitraum 24 Monate nach MitraClip Intervention.

4.1. Teil I: Untersuchungen aller Patienten, die bis zum 31.12.2011 für eine MitraClip Implantation vorgesehen waren

Für die vorliegende Arbeit wurden 270 Patienten untersucht, die im Zeitraum vom 16.9.2008 bis 31.12.2011 im UHZ für eine perkutane Mitralklappenrekonstruktion mittels MitraClip vorgesehen waren und bei denen diese Prozedur entweder erfolgreich oder nicht erfolgreich durchgeführt werden konnte. Von diesen Patienten wurden speziell diejenigen untersucht, von denen Daten von einer Nachkontrolluntersuchung vorlagen. Der früheste Nachkontroll- bzw. Follow-Up-Termin war drei Monate nach MitraClip-Prozedur. Überwiegend deswegen, aber auch aufgrund von gesundheitlichen/persönlichen Gründen der Patienten, Entfernung zum UKE oder einer fehlenden Einverständniserklärung konnte nur bei 230 Patienten eine Follow-Up Untersuchung durchgeführt werden. Die Follow-Up Termine, die in der Untersuchung mit berücksichtigt wurden, erstrecken sich vom Drei-Monats Follow-Up bis zum 24-Monats-Follow-Up.

4.1.1. Patientendaten bei Aufnahme ins Krankenhaus:

Die folgenden Tabellen zeigen die Eigenschaften aller Patienten des untersuchten Zeitraums, die ein Follow-Up erhalten haben. Darin sind die erfolgreich behandelten Patienten ebenso enthalten, wie die nicht erfolgreich behandelten Patienten.

Tabelle 1: Daten der 230 Patienten bei Krankenhausaufnahme: Alter, Geschlecht und log EuroSCORE

	Alle Patienten (N = 230)	funkt. MI (N = 153)	deg. MI (N = 77)	p*
Alter, Jahren	74 ± 9	73 ± 9	77 ± 9	0.0046
Alter > 75 Jahre, n (%)	111 (48)	63 (41)	48 (62)	0.0032
Männer, n (%)	148 (64)	109 (71)	39 (51)	0.0034
logistischer EuroSCORE, %**	25 (16 – 43)	27 (18 – 46)	20 (11 – 39)	0.0165

Von allen Patienten, von denen mindestens ein Follow-Up vorlag, hatten 153 (67%) eine funktionelle Mitralklappeninsuffizienz und 77 (33%) eine degenerative MI. Im Durchschnitt waren die Patienten mit degenerativer MI in dem untersuchten Kollektiv älter (durchschnittlich 77 Jahre zu 73 Jahren). Außerdem waren insgesamt mehr Männer als Frauen beteiligt, wobei bei der funktionellen MI der Männeranteil deutlich höher war und bei der degenerativen MI das Verhältnis fast 50/50 war. Der logistische EuroSCORE lag bei Patienten mit degenerativer MI signifikant niedriger als bei Patienten mit funktioneller MI, jedoch insgesamt in beiden Gruppen im Durchschnitt über 20 Punkte.

Tabelle 2: Vorerkrankungen der Patienten

	Alle Patienten (N = 230)	funkt. MI (N = 153)	deg. MI (N = 77)	p*
Hypertonie, n (%)	163 (71) n = 229	107 (70)	56 (74) n = 76	0.6427
Hypercholesterinämie, n (%)	130 (57)	94 (61)	36 (47)	0.0359
Diabetes, n (%)	75 (33)	57 (37)	18 (23)	0.0376
COPD, n (%)	47 (20)	35 (23)	12 (16)	0.2275
Chronische Niereninsuffizienz, n (%)	125 (54)	96 (63)	29 (38)	0.0004
Vorhofflimmern, n (%)	146 (64)	93 (61)	53 (69)	0.2488
Koronare Herzkrankheit, n (%)	152 (66)	111 (73)	41 (53)	0.0049
Myokardinfarkt, n (%)	64 (28)	48 (31)	16 (21)	0.1186
Bypassoperation, n (%)	81 (35)	59 (39)	22 (29)	0.1459
CRT-Schrittmacher, n (%)	25 (11)	22 (14)	3 (4)	0.0143

	Alle Patienten (N = 230)	funkt. MI (N = 153)	deg. MI (N = 77)	p*
Kardiomyopathie, n (%)				<0.0001
Ischämisch	104 (45)	86 (56)	18 (23)	
Dilatativ	60 (26)	49 (32)	11 (14)	
Keine	66 (29)	18 (12)	48 (62)	

Tabelle 2 zeigt die Vorerkrankungen der untersuchten Patienten. Es zeigte sich in der Untersuchung, dass die Gruppe der Patienten mit funktioneller MI an den Erkrankungen Hypercholesterinämie, Diabetes, Chronische Niereninsuffizienz, KHK signifikant häufiger erkrankt war. Auch mussten 14% der Patienten mit funktioneller MI gegenüber 4% der Patienten mit degenerativer MI eine kardiale Resynchronisationstherapie mittels CRT-Schrittmacher, aufgrund einer nicht synchronen und somit nicht effektiven Pumpleistung des Herzens, erhalten. Die Erkrankungen COPD, Vorhofflimmern, Myokardinfarkt, Bypass-Operation und Hypertonie waren zwischen den Kollektiven nicht signifikant unterschiedlich häufig anzutreffen. In der Gruppe mit funktioneller MI zeigten sich deutlich häufiger strukturelle Herzmuskelerkrankungen in Verbindung mit der MI, wie dilatative und ischämische Kardiomyopathie. Demgegenüber lag in der Mehrzahl der Fälle der degenerativen MI keine strukturelle Herzmuskelerkrankung vor. Insgesamt waren die Erkrankungen Hypertonie, Hypercholesterinämie, Chronische Niereninsuffizienz, Vorhofflimmern und KHK bei mehr als 50% aller hier untersuchten Patienten als Vorerkrankungen vorhanden.

Tabelle 3: Objektives und subjektives Befinden der Patienten bei Krankenhausaufnahme

	Alle Patienten (N = 230)	funkt. MI (N = 153)	deg. MI (N = 77)	p*
NYHA Klassifikation, n (%)				0.3400
II	9 (4)	5 (3)	4 (5)	
III	146 (64)	94 (61)	52 (68)	
IV	75 (33)	54 (35)	21 (27)	
MLHFQ Punkte	44 ± 18 [n = 172]	44 ± 18 [n = 118]	42 ± 17 [n = 25]	0.5816

Tabelle 3 zeigt die Beschwerden der Patienten anhand von Luftnot bei Belastung mittels NYHA Klassifikation und die subjektive Lebensqualitätseinschränkung (psychisch und physisch) anhand der Befragung mittels Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire, dem in Minnesota entwickelten Herzinsuffizienz-

Lebensqualitätsfragebogen. Dabei zeigte sich kein Unterschied zwischen den Patienten mit funktioneller und denen mit degenerativer MI. Jedoch zeigte sich im Gesamtkollektiv, dass durch die Mitralklappeninsuffizienz die Belastung der Patienten sehr stark eingeschränkt war. 64% der Patienten beschrieben bei Aufnahme ins Krankenhaus Luftnot bei leichter Belastung und weitere 33% beschrieben Luftnot in Ruhe. Im Lebensqualitätsfragebogen wurde durchschnittlich ein Punktwert von 44 +/-18 von 105 möglichen Punkten genannt.

Tabelle 4: Echokardiografische Daten der Patienten bei Krankenhausaufnahme

	Alle Patienten (N = 230)	funkt. MI (N = 153)	deg. MI (N = 77)	p*
Mitralklappeninsuffizienz Schweregrad, n (%)				0.0250
3+ (mäßig bis schwer)	126 (55)	92 (60)	34 (44)	
4+ (schwer)	104 (45)	61 (40)	43 (56)	
LV EF, %	44 ± 15 [n=222]	37 ± 13 [n=148]	57 ± 10 [n=74]	<0.0001
LV enddiastolischer Durchmesser, mm	65 ± 11 [n=225]	68 ± 11 [n=150]	60 ± 9 [n=75]	<0.0001
LV endsystolischer Durchmesser, mm	51 ± 13 [n=224]	56 ± 13 [n=150]	42 ± 9 [n=74]	<0.0001
LV enddiastolisches Volumen, ml**	185 (142–268) [n=222]	212 (169–286) [n=148]	142 (114–190) [n=74]	<0.0001
LV endsystolisches Volumen, ml**	106 (62–177) [n=222]	132 (92–204) [n=148]	60 (45–88) [n=74]	<0.0001
Vorwärts-Schlagvolumen, Auswurfvolumen, ml**	41 (31–51) [n=217]	38 (30–50) [n=145]	44 (38–53) [n=72]	0.0036
Regurgitationsvolumen, ml**	37 (26–48) [n=213]	37 (26–48) [n=143]	40 (27–49) [n=70]	0.5068
Regurgitationsfraktion, %**	47 (38–56) [n=213]	48 (39–57) [n=143]	46 (38–53) [n=70]	0.3889

*p-Wert: Untersuchung von funktioneller gegenüber degenerativer MI, Signifikanz bei p < 0,05

**Median (Interquartilsabstand)

Die echokardiografischen Daten der hier untersuchten Patienten wurden vor Clip Implantation im Rahmen der Voruntersuchungen im Krankenhaus (UHZ) durchgeführt (Tab.4). Es zeigte sich, dass alle Patienten eine Mitralklappeninsuffizienz von Grad III oder Grad IV hatten. Außerdem zeigte sich, dass in der Gruppe der degenerativen MI die Mitralklappeninsuffizienz in der Mehrzahl der Fälle Grad IV (56 %) und in der funktionellen MI-Gruppe eher Grad III (60%) vorlag. Die Auswurfraction in den Körperkreislauf war in der Gruppe der funktionellen MI deutlich geringer (37% +/- 13%) als in der Gruppe mit degenerativer MI (57% +/- 10%). Die Abmessungen der linken Herzkammer, dargestellt durch

Durchmesser und Volumen in der Echokardiografie, war in der Gruppe der funktionellen MI deutlich signifikant vergrößert (LVEDV 212ml vs. 142 ml).

4.1.2. Flowchart der 270 untersuchten Patienten

Das nachfolgend dargestellte Flussdiagramm über die Gesamtheit der untersuchten Patienten zeigt, wie groß der Anteil der erfolgreichen im Gegensatz zu den nicht erfolgreichen Behandlungen war. Außerdem zeigt es die Mortalität und die Reinterventionen getrennt nach Ätiologie der zugrunde liegenden MI.

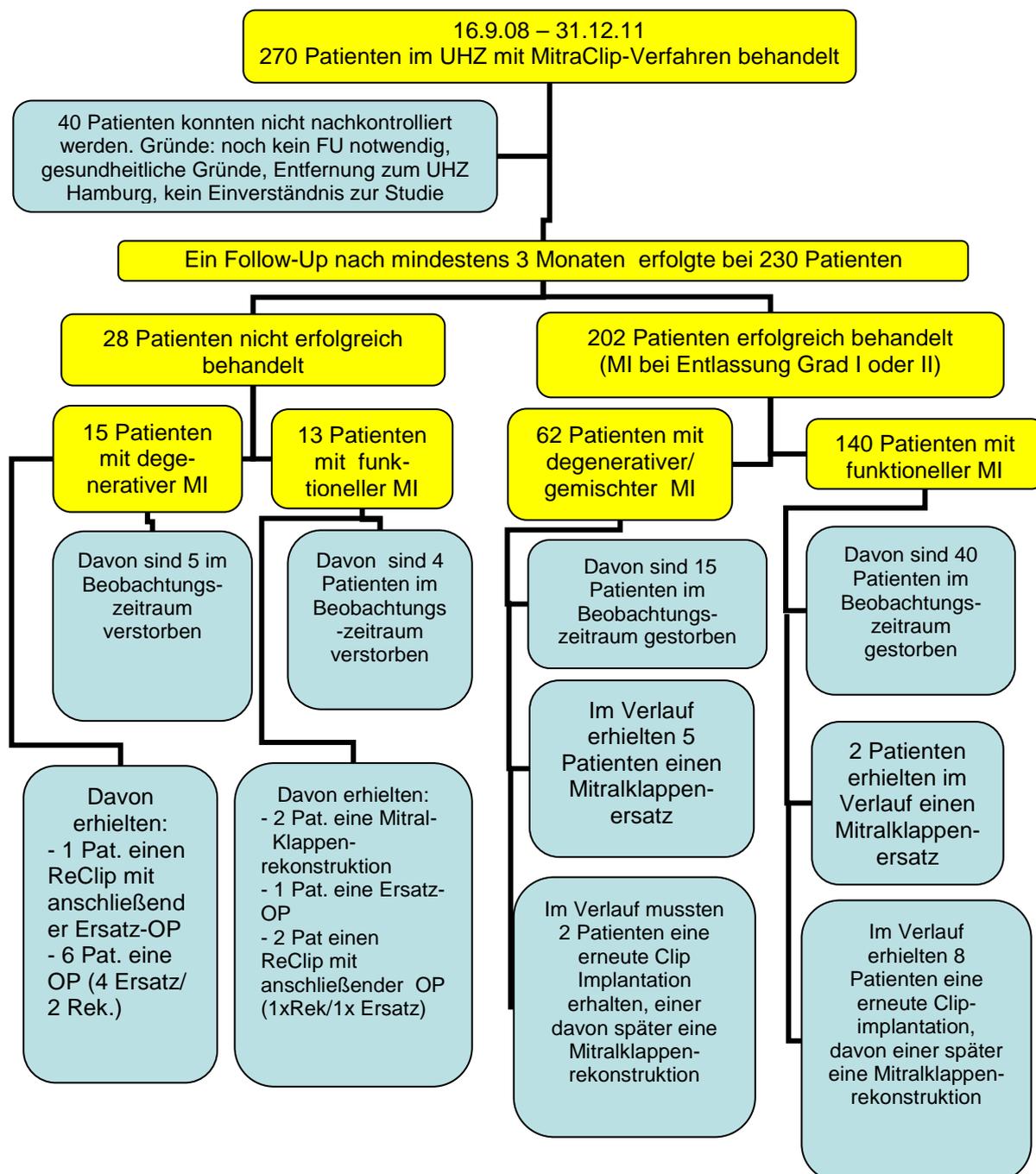


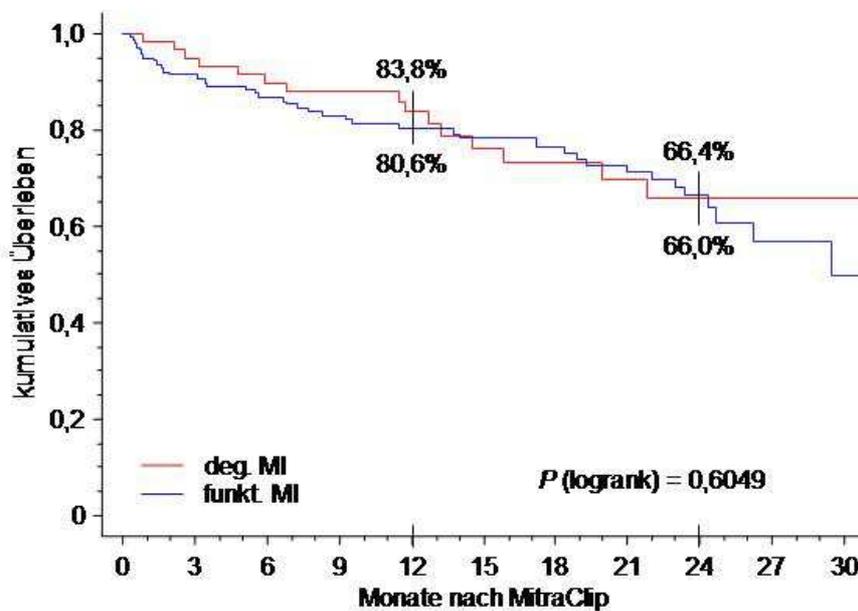
Abbildung 7: Flowchart der 270 untersuchten Patienten

Von den genannten 270 Patienten lag bei 230 Patienten eine Nachkontrolluntersuchung vor. Von den 230 Patienten konnten 202 Patienten erfolgreich (MI bei Entlassung Grad I oder II, mind. ein Clip implantiert) behandelt werden. Diese Patienten waren im Durchschnitt 74 +/- 8 Jahre (SD) alt und zu 65% männlich (132 Pat.). Die Ätiologie der MI war bei den 202 erfolgreich behandelten Patienten in 140 Fällen funktioneller und in 62 Fällen degenerativer Genese. Der mediane Follow-Up Zeitraum der erfolgreich behandelten Patienten war insgesamt 13,3 Monate, wobei dieser einen Zeitraum von 0,4 Monaten bis zu 37,8 Monaten widerspiegelt.

In der Gruppe der nicht erfolgreich behandelten Patienten hatten 15 Patienten eine degenerative und 13 Patienten eine funktionelle MI. Im Vergleich zu den erfolgreich behandelten Patienten lag die Rate der degenerativen Mitralklappeninsuffizienzen in der Gruppe der nicht erfolgreich behandelten Patienten signifikant höher (54% zu 31%). Der Median der Nachkontrolltermine bei den nicht erfolgreich behandelten Patienten lag bei fünf Monaten (Zeitraum der Nachkontrollen zwischen 0,3 bis 25,5 Monaten).

4.1.3. Mortalität und Überlebenszeitanalyse

Im Beobachtungszeitraum sind insgesamt von den 230 Patienten 64 Patienten (28%) verstorben. Dieses waren in neun Fällen (fünf Patienten mit degenerativer MI und vier Patienten mit funktioneller MI) Patienten, bei denen die MitraClip-Behandlung nicht erfolgreich durchgeführt werden konnte. Die anderen 55 verstorbenen Patienten konnten primär erfolgreich mit dem MitraClip behandelt werden und damit die MI auf Grad I oder II bei Entlassung gesenkt werden. Die Ätiologie der MI der 55 Patienten war in 15 Fällen degenerativer und in 40 Fällen funktioneller Genese. Die Todesursache war bei diesen Patienten in 34 Fällen (62%) kardial, in 15 Fällen (27%) nicht kardial und in sechs Fällen (11%) Fällen unbekannt. Das Durchschnittsalter beim Todeszeitpunkt lag bei 76 Jahre +/-7 Jahre; 14 Patienten (25%) waren älter als 80 Jahre. In der nachfolgenden Grafik (Abb.8) wurde das Überleben der Patienten über die Zeit in einer Kaplan-Meier-Methode dargestellt und durch den Log-Rank-Test der Unterschied im Risiko der jeweiligen Gruppen untersucht.

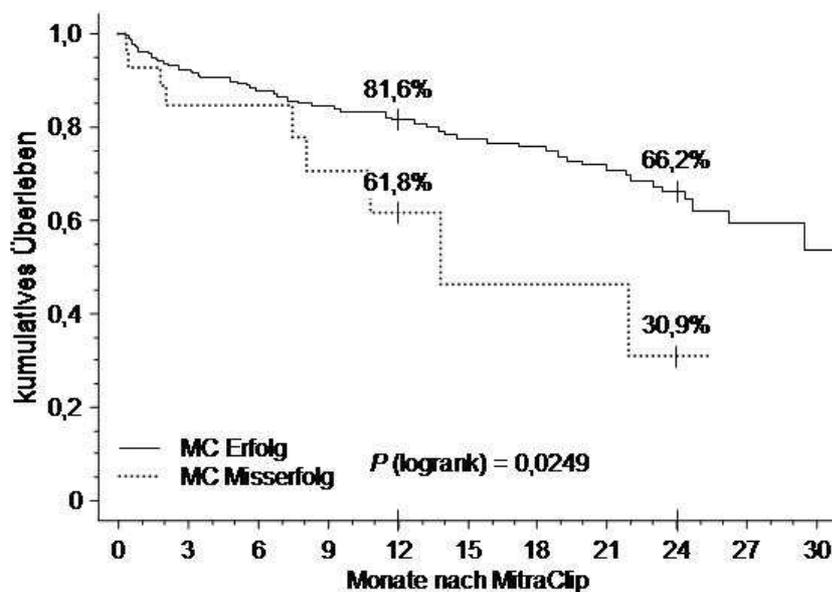


Patienten unter Risiko							
deg. MI	62	50	38	24	12	2	
funkt. MI	140	114	84	57	31	6	

Abbildung 8: Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalyse primär erfolgreich behandelter Patienten mit funktioneller MI gegenüber degenerativer MI

Die o.g. Grafik zeigt von den 202 erfolgreich behandelten Patienten das Überleben über die Zeit in Monaten. Die Gruppen wurden nach Ätiologie der MI getrennt untersucht. Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen dem Überleben der Patienten mit funktioneller gegenüber Patienten mit degenerativer MI gezeigt werden (Log-Rank-Test: $p = 0,60$). Die Mortalität nach einem Jahr lag etwa bei 18% und nach zwei Jahren etwa bei 33% in beiden Gruppen.

Wenn man nun aber in einer Kaplan-Meier-Analyse das Patientenüberleben über die Zeit gerechnet zwischen den erfolgreich behandelten Patienten gegenüber den nicht erfolgreich behandelten Patienten analysiert, ergibt sich das in Abb. 9 gezeigte Ergebnis.



Patienten unter Risiko						
MC Erfolg	202	164	122	81	43	8
MC Misserfolg	28	12	6	3	1	

Abbildung 9: Kaplan-Meier Analyse des Überlebens über die Zeit der erfolgreich (durchgezogene, obere Linie) gegenüber den nicht erfolgreich (gestrichelte, untere Linie) behandelten Patienten.

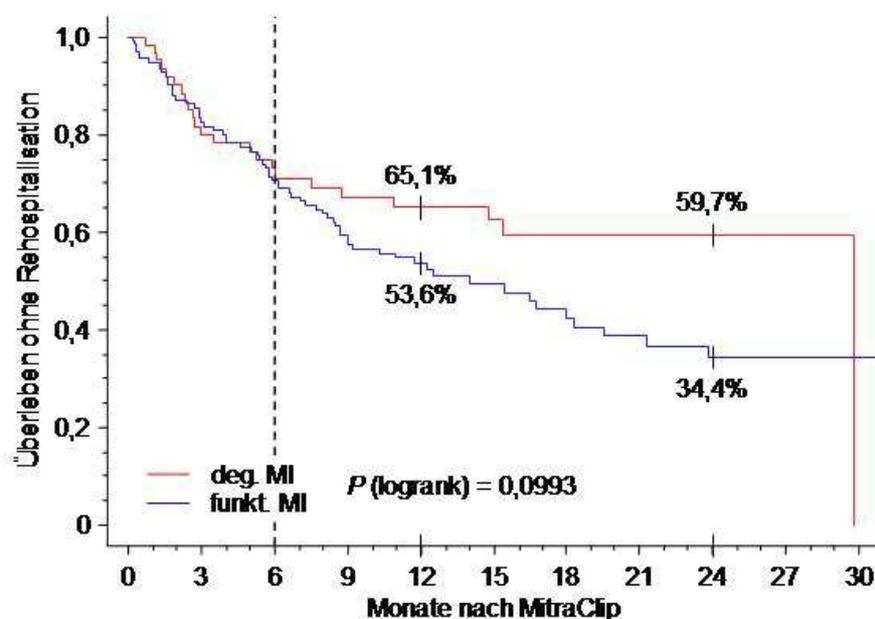
Der Vergleich der 202 erfolgreich behandelten Patienten gegenüber den 28 nicht erfolgreich behandelten Patienten, ungeachtet der jeweiligen Ätiologie der MI, zeigte einen signifikanten ($p < 0,05$) Überlebensvorteil der behandelten Patienten. Prozentual ausgedrückt überlebten zwölf Monate nach MitraClip Behandlung 82% Patienten der erfolgreich behandelten gegenüber 62% der nicht erfolgreich behandelten und nach zwei Jahren lebten noch 66% der erfolgreich behandelten gegenüber 31% der nicht erfolgreich behandelten Patienten.

4.1.4. Kardiale Rehospitalisation

Nachdem das Überleben bzw. die Mortalität nach MitraClip untersucht wurde, wurde analysiert, wie viele Patienten aufgrund von kardialen Symptomen ungeplant in einem Krankenhaus aufgenommen werden mussten. In den überwiegenden Fällen handelte es sich hierbei um eine kardiale Dekompensation einer vorhandenen chronischen Herzinsuffizienz. Andere kardiale Ursachen waren kardiale Herzrhythmusstörungen wie Dekompensation durch neu aufgetretenes Vorhofflimmern oder durch bradikarde Herzrhythmusstörungen oder andere kardiale Symptome, die zu einem Krankenhausaufenthalt führten.

Von den 202 erfolgreich behandelten Patienten mussten 90 Patienten mindestens einmal aufgrund von Herzinsuffizienzsymptomen einer kardialen Dekompensation oder den anderen aufgeführten Ursachen in einem Krankenhaus stationär aufgenommen werden. Davon hatten 23 eine degenerative und 67 eine funktionelle MI als Grunderkrankung. Mehr als vier Rehospitalisationen waren bei 36 Patienten notwendig (4 deg. MI, 32 funkt. MI).

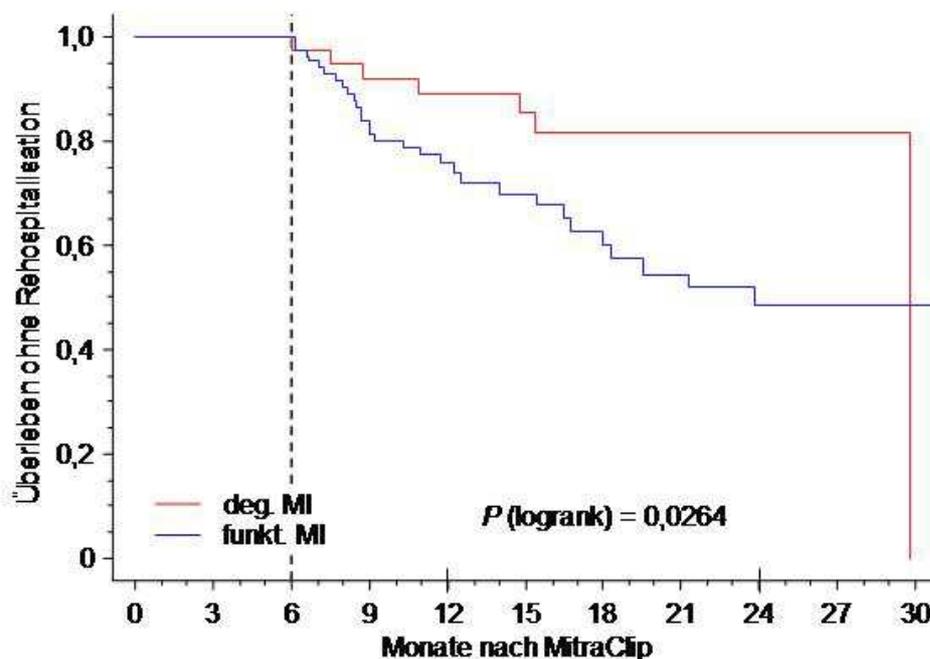
Analysiert man in der Ereigniszeitanalyse das Überleben ohne kardiale Rehospitalisation im Vergleich der primär erfolgreich behandelten Patienten mit degenerativer MI gegenüber den Patienten mit funktioneller MI, so ergibt sich die Grafik in Abb. 10.



Patienten unter Risiko						
deg. MI	62	39	28	19	9	0
funkt. MI	140	83	46	23	14	4

Abbildung 10: Ereigniszeitanalyse: Überleben ohne Rehospitalisation bei erfolgreich behandelten Patienten. Vergleich der Pat. mit deg. MI gegenüber Pat. mit funkt. MI. (auswertbar bis zu 24 Monate: Siehe dazu Kapitel 3.9 „Statistische Analysen“)

Diese zeigt bis zu sechs Monate nach der MitraClip Behandlung keinen Unterschied zwischen degenerativer und funktioneller MI. Danach scheint ein Unterschied zu bestehen. Darum wurde die o.g. Analyse ab dem Zeitpunkt sechs Monate nach dem Eingriff erneut analysiert (Abb. 11).



Patienten unter Risiko		0	3	6	9	12	15	18	21	24	30
deg. MI	62	39	28	19	9	0					
funkt. MI	140	83	46	23	14	4					

Abbildung 11: Kaplan-Meier-Analyse: Überleben ohne Rehospitalisation ab sechs Monaten nach MitraClip, Vergleich von deg. gegenüber funkt. MI (auswertbar bis zu 24 Monate, siehe dazu Kapitel 3.9: „Statistische Analysen“)

Wie erwartet, zeigte sich in der Analyse ab sechs Monaten ein signifikanter Unterschied ($p < 0,05$) in den Gruppen im Log-Rank-Test. Somit hatten nach sechs Monaten Patienten mit degenerativer MI zu einem signifikant höheren Prozentsatz ein Überleben ohne Rehospitalisation. Patienten mit funktioneller MI mussten in dem Zeitraum ab sechs Monaten häufiger aufgrund von Herzinsuffizienzsymptomen im Krankenhaus stationär behandelt werden.

Um die Rehospitalisation bei primär erfolgreich behandelten Patienten noch differenzierter untersuchen zu können, wurde diese Gruppe bezüglich der Dilatation des linken Ventrikels, dargestellt am linksventrikulären enddiastolischen Volumen (LVEDV), unterteilt. Dabei wurden drei Gruppen gebildet. Die Gruppeneinteilung erfolgte nach folgender Einteilung: Ein linksventrikuläres enddiastolisches Volumen von 190ml war zum Einen der Median der Verteilung bei den erfolgreich behandelten Patienten mit Follow-Up (202 Patienten). Zum Anderen wurde dieser Wert bei der Methode „Receiver Operating Characteristic“ (ROC) bzw. Grenzwertoptimierungskurve ermittelt. Durch diese Methode kann der optimale Wert ermittelt werden, welcher in Bezug auf den LVEDV Wert die Gruppen in der Frage

„Überleben ohne Rehospitalisation“ am geeignetsten trennt. Darum wurde eine Gruppe mit LVEDV kleiner als 190ml und eine Gruppe mit LVEDV von 190 bis 270ml, wobei 270ml dem 3. Quartil (75%) der Verteilung entspricht und eine Gruppe mit LVEDV größer als 270ml gewählt.

Zunächst wurde die Patientengruppe mit funktioneller MI untersucht (Siehe Abb.12).

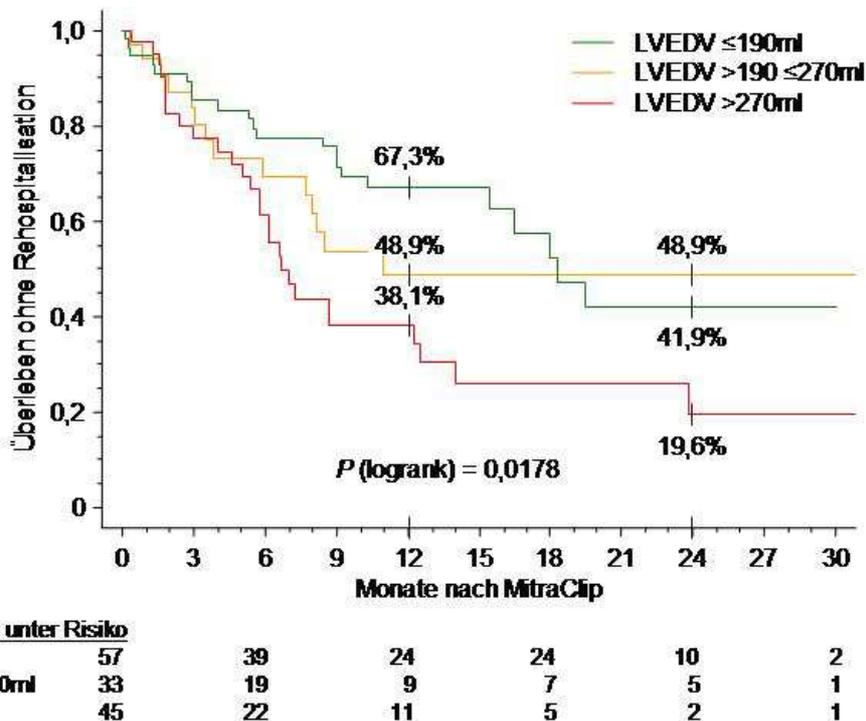
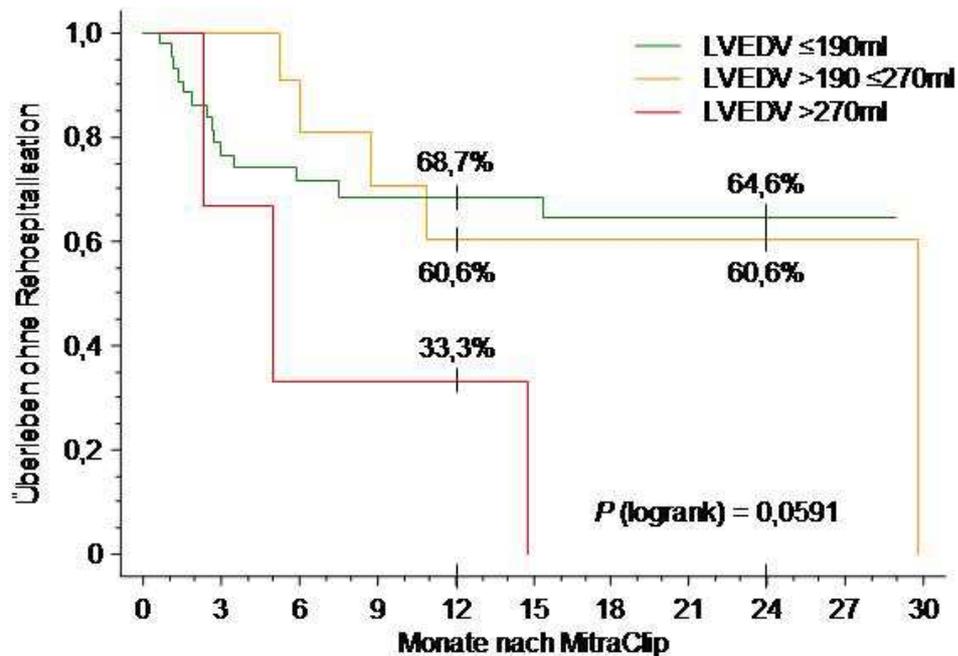


Abbildung 12: Ereigniszeitanalyse: Überleben ohne Rehospitalisation bei primär erfolgreich behandelten Patienten mit funktioneller MI. Gruppeneinteilung nach linksventrikulärem enddiastolischem Volumen

Dafür lagen bei 135 von 140 Patienten Daten über das linksventrikuläre enddiastolische Volumen vor. Wie die Kaplan-Meier-Analyse zeigte, machte die Ventrikelgröße einen bedeutenden Unterschied bei der Frage nach Überleben ohne Rehospitalisation aus. Dabei ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten mit LVEDV kleiner 190ml und denen mit einem Ventrikelvolumen größer 270ml. Nach zwölf Monaten mussten von den Patienten mit Ventrikelvolumen bis 190ml ca. 33% und nach 24 Monaten ca. 58% aufgrund von Herzinsuffizienzsymptomen stationär aufgenommen werden. Dazu im Vergleich mussten Patienten mit einem LVEDV von mehr als 270ml zu ca. 62% nach zwölf Monaten und zu ca. 80% nach 24 Monaten stationär aufgenommen werden. Insgesamt betrug der Anteil der Patienten mit funktioneller MI mit einem LVEDV von

weniger als 190ml 42% und mit einem LVEDV >270ml 33% von allen untersuchten 135 Patienten.

Die gleiche Untersuchung wurde bei 59 von 62 primär erfolgreich behandelten Patienten mit degenerativer MI durchgeführt (Abb.13).



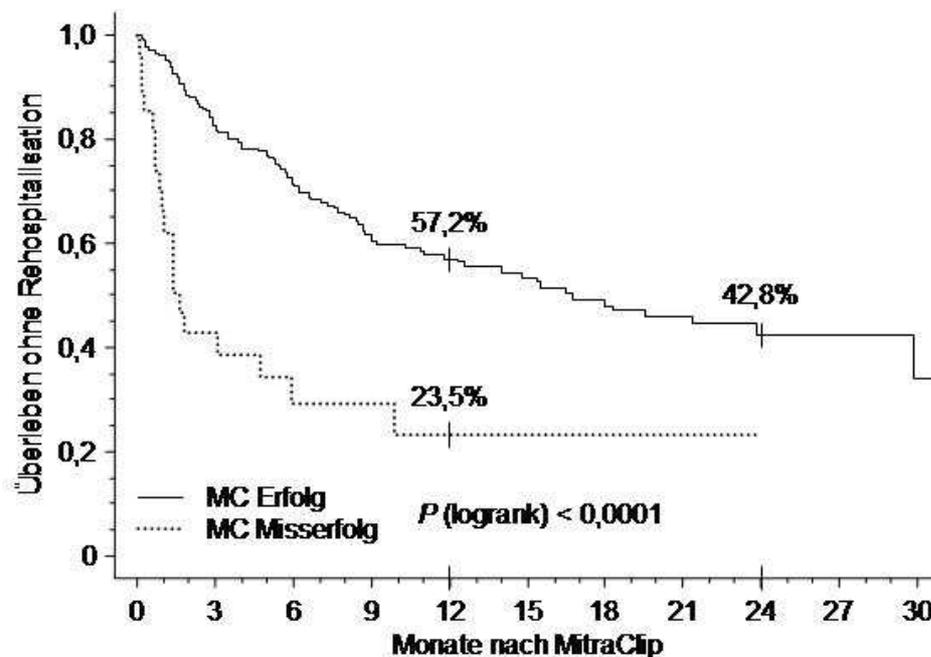
<u>Patienten unter Risiko</u>						
≤190ml	44	27	20	14	6	0
>190 ≤270ml	12	9	5	4	2	0
>270ml	3	1	1	0		

Abbildung 13: Ereigniszeitanalyse: Überleben ohne Rehospitalisation bei primär erfolgreich behandelten Patienten mit degenerativer MI. Gruppeneinteilung nach linksventrikulärem enddiastolischem Volumen (auswertbar bis zu 24 Monate, LVEDV > 270ml bis zu 12 Monate, siehe dazu Kapitel 3.9 „Statistische Analysen“)

Dabei zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Insgesamt waren die Gruppen bis 190ml und 190 bis 270ml nicht so häufig von Rehospitalisationen betroffen wie bei den Patienten mit funktioneller MI. Nur 31% nach 12 Monaten und 35% nach 24 Monaten der Patienten mit degenerativer MI (LVEDV < 190ml) waren von Rehospitalisationen betroffen und in der Gruppe LVEDV 190 bis 270ml nur zu beiden Zeitpunkten knapp 40%. Bei Patienten mit funktioneller MI waren dies zum Vergleich in der Gruppe bis 190ml nach 12 Monaten 33% und nach 24 Monaten 58%, in der Gruppe 190ml - 270ml zu beiden Zeitpunkten 51%. Insgesamt war eine Ventrikelgröße von kleiner 190ml bei 75% der Patienten und einer Ventrikelgröße von mehr als 270ml nur bei 5% der Patienten (3 Pat.)

vorzufinden. Diese mussten jedoch alle innerhalb von 15 Monaten aufgrund von Herzinsuffizienzsymptomen stationär behandelt werden.

Wenn man nun die Rehospitalisationen von allen 230 Patienten, von denen eine Follow-Up Untersuchung vorlag, untersucht, ergab sich das in Abb. 14 gezeigte Bild.



Patienten unter Risiko						
MC Erfolg	202	122	74	42	23	4
MC Misserfolg	28	6	3	1	0	

Abbildung 14: Ereigniszeitanalyse: Überleben ohne Rehospitalisation bei primär erfolgreich behandelten Patienten (durchgezogene Linie, oberste Kurve) gegenüber primär nicht erfolgreich behandelten Patienten (gestrichelte Linie, unterste Kurve)

Hier konnte ein signifikanter Unterschied ($p < 0,05$) zwischen den erfolgreich behandelten (success, durchgezogene Linie) und den nicht erfolgreich behandelten (failure, gestrichelte Linie) Patienten gezeigt werden. Bei den erfolgreich behandelten Patienten mussten aufgrund von Herzinsuffizienzsymptomen insgesamt nach 12 Monaten ca. 57% und nach 24 Monaten ca. 43% nicht stationär behandelt werden. Bei den nicht erfolgreich behandelten Patienten waren es nach 12 Monaten ca. 24%, die nicht bis dahin aufgrund von Herzinsuffizienz stationär behandelt werden mussten. Innerhalb von 18 Monaten mussten alle diese Patienten stationär behandelt werden.

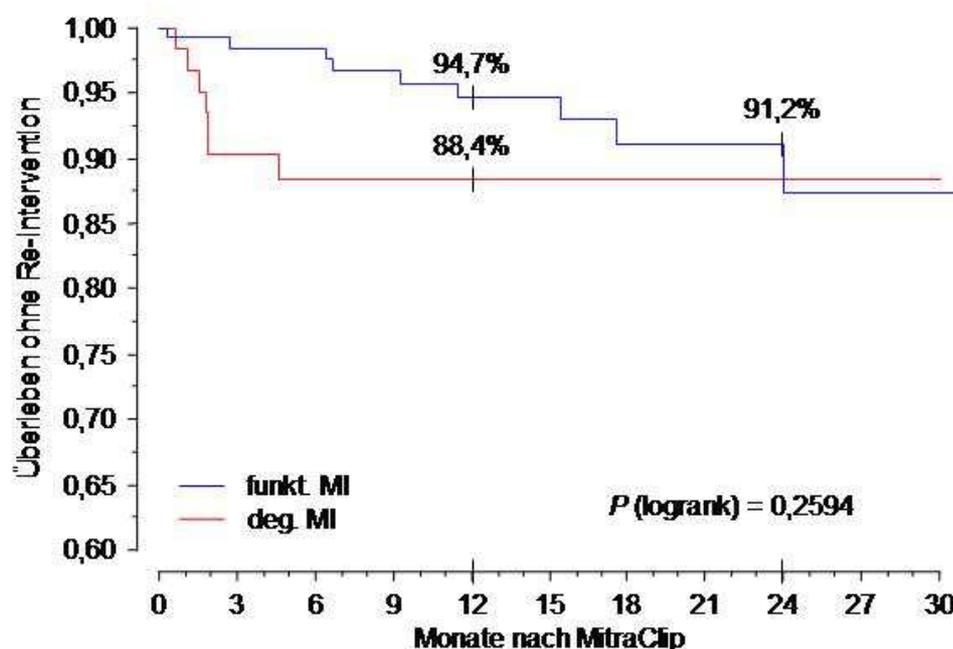
4.1.5. Reintervention

In diesem Abschnitt des ersten Teils wurde von den 202 erfolgreich behandelten Patienten der 230 Patienten nach MitraClip-Intervention mit einer Nachkontrolluntersuchung die Frage nach Reinterventionen im Langzeitverlauf untersucht. Reintervention bedeutet, dass die Patienten durch eine erneute hochgradige Verschlimmerung der Mitralklappeninsuffizienz und damit einhergehende klinische Symptome wie Luftnot usw. erneut operativ oder interventionell versorgt werden mussten. Dabei gab es drei mögliche Optionen. Diese waren zunächst eine erneute Clip Intervention (Reclip), also ein neuer Versuch mittels interventionellem MitraClip-Verfahren die Mitralinsuffizienz zu reduzieren oder die beiden operativ kardiochirurgischen Verfahren, die Mitralklappenrekonstruktion oder der Mitralklappenersatz. Von den Patienten mit primär erfolgreicher MitraClip Behandlung (202 Pat.) mussten sich aufgrund einer Verschlechterung der MI insgesamt 17 Patienten einer erneuten Mitralklappenintervention unterziehen. Davon erhielten zehn Patienten im Verlauf eine erneute MitraClip Intervention (59% der 17 Patienten). Von diesen zehn Patienten hatten zwei eine degenerative und acht eine funktionelle MI als Grunderkrankung. Von jeder Gruppe musste im weiteren Verlauf jeweils ein Patient einer operativen Mitralklappenrekonstruktion unterzogen werden. Außerdem mussten von den genannten 202 Patienten sieben Patienten nach einem erfolgreichen MitraClip Eingriff im Verlauf kardiochirurgisch versorgt werden. Fünf Patienten mit degenerativer und zwei Patienten mit funktioneller MI erhielten somit einen Mitralklappenersatz im Verlauf im medianen Zeitraum von 1,8 Monaten (Interquartilsabstand von 1,1 bis 3,3 Monaten). Bei den Patienten mit degenerativer MI (n = 5) betrug das arithmetrische Mittel der Mitralklappenersatz Operation nach primär erfolgreichem MitraClip 2,1 Monate.

Im Gegensatz dazu mussten von den 28 primär nicht erfolgreich behandelten Patienten zwölf Patienten wiederholt eine Mitralklappenintervention erhalten. In der Untergruppe von 15 Patienten mit degenerativer MI musste ein Patient nach erfolglosem ReClip Versuch mit einem Mitralklappenersatz versorgt werden und sechs Patienten mussten direkt operativ versorgt werden (4 Pat. Mitralklappenersatz, 2 Pat. Mitralklappenrekonstruktion). In der Untergruppe von 13 Patienten mit funktioneller MI mussten fünf Patienten operativ versorgt werden (2 Pat.

Mitralklappenrekonstruktion, 1 Pat. Mitralklappenersatz, 2 Patienten nach erfolglosem ReClip Versuch 1 x Ersatz und 1 x Rekonstruktion).

In Abb. 15 wird der ereigniszeitanalytische Vergleich der 202 primär erfolgreich behandelten Patienten für die Frage nach Überleben ohne Reintervention für Patienten mit degenerativer MI gegenüber Patienten mit funktioneller MI gezeigt. Dabei konnte im Log-Rank-Test kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen gezeigt werden.



Patienten unter Risiko						
deg. MI	62	46	35	22	10	1
funkt. MI	140	111	78	51	26	5

Abbildung 15: Ereigniszeitanalyse: Überleben ohne Reintervention bei primär erfolgreich behandelten Patienten: Patienten mit funktioneller MI gegenüber Patienten mit degenerativer MI

Jedoch ließ sich zeigen, dass bei Patienten mit degenerativer MI der Anteil des Überlebens ohne Reintervention in den ersten zwei Monaten viel rascher zurückgegangen ist und dann im weiteren Verlauf weniger stark zurückging. Dem gegenüber zeigt der Verlauf der Kurve von Patienten mit funktioneller MI einen gleichmäßigen Verlauf. Insgesamt konnte gezeigt werden, dass max. bei ca 12 % der Patienten, die primär erfolgreich mittels MitraClip-Intervention behandelt wurden, nach 24 Monaten eine erneute Intervention durchgeführt werden musste.

In Abb. 16 wurden anschließend die 140 primär erfolgreich behandelten Patienten mit funktioneller MI mittels Kaplan-Meier-Methode dahingehend untersucht, ob der Grad der erreichten Reduktion der MI bei Entlassung aus dem Krankenhaus nach der MitraClip Therapie einen Einfluss auf die Freiheit von Reinterventionen hatte.

funkt. MI

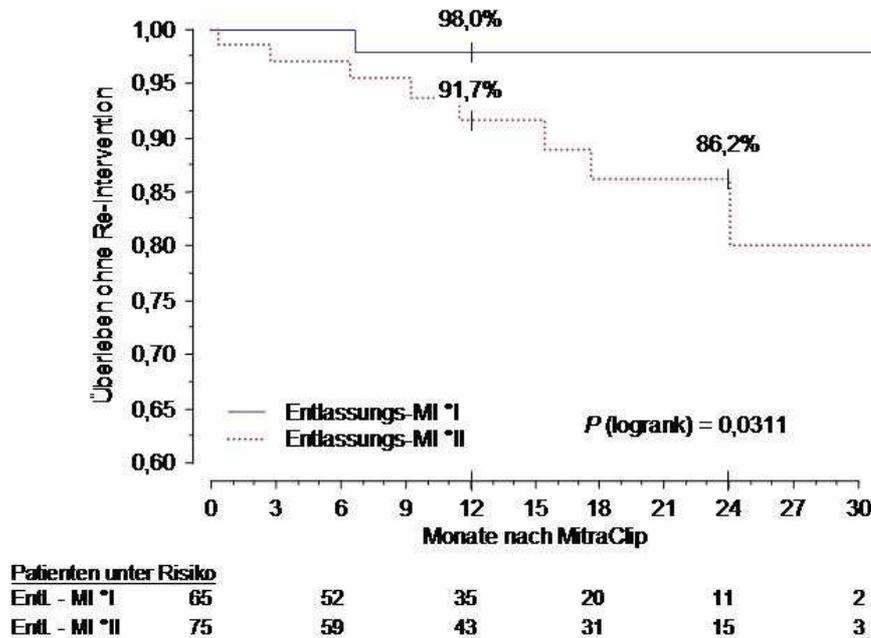


Abbildung 16: Ereigniszeitanalyse: Überleben ohne Reintervention bei primär erfolgreich behandelten Patienten mit funktioneller MI: Vergleich von Patienten mit Reduktion der MI auf Grad I gegenüber Patienten mit Reduktion der MI auf Grad II bei Entlassung aus dem Krankenhaus nach MitraClip Behandlung

In dieser Untersuchung konnte gezeigt werden, dass der erreichte Grad der Mitralklappeninsuffizienz bei Entlassung aus dem Krankenhaus einen signifikanten Unterschied ($p < 0,05$) im Verlauf der Freiheit von Reintervention ausmachte. Die Patienten, die bei Entlassung eine Mitralklappeninsuffizienz von Grad I hatten, hatten im Verlauf nur zu 2% eine Reintervention. Die Patienten, die eine MI Grad II bei Entlassung hatten, hatten nach einem Jahr zu ca. 8% und nach zwei Jahren zu ca. 14% eine Reintervention. Bei Patienten mit degenerativer MI konnte kein signifikanter Einfluss des Grades der MI bei Entlassung auf die Reintervention beobachtet werden (Abb. 17).

deg. MI

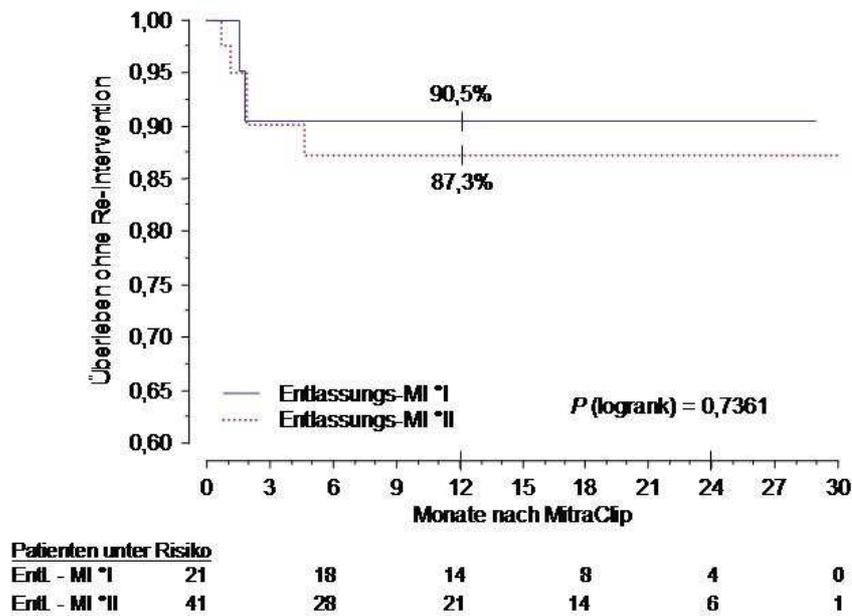


Abbildung 17: Ereigniszeitanalyse: Überleben ohne Reintervention bei primär erfolgreich behandelten Patienten mit degenerativer MI: Vergleich von Patienten mit Reduktion der MI auf Grad I gegenüber Patienten mit Reduktion der MI auf Grad II bei Entlassung aus dem Krankenhaus nach MitraClip Behandlung

Wenn man nun alle 230 Patienten mit einem Follow-Up untersucht, zeigt sich, wie in Abb. 18 dargestellt, dass insgesamt alle erfolgreichen Patienten signifikant weniger häufig von notwendigen Reinterventionen betroffen waren als die Patienten, die primär nicht erfolgreich behandelt werden konnten (ca. 8-10% zu ca. 40%).

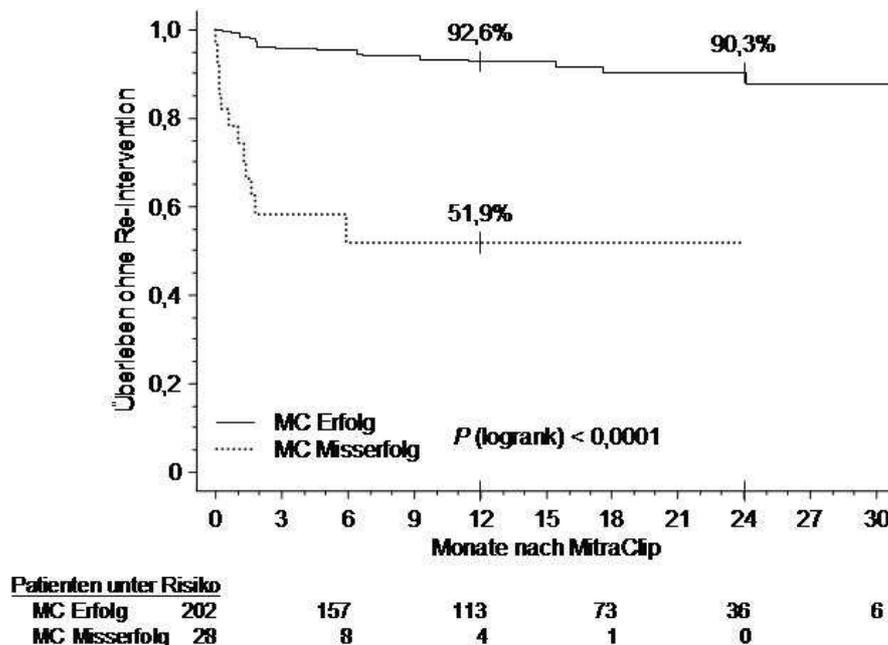


Abbildung 18: Ereigniszeitanalyse: Überleben ohne Reintervention bei primär erfolgreich behandelten Patienten (durchgezogene, obere Kurve) gegenüber primär nicht erfolgreich behandelten Patienten (gestrichelte, untere Kurve)

4.1.6. Cox-Regressionsanalyse für Mortalität und Reintervention

Um Variablen zu bestimmen, die einen signifikanten Einfluss auf das Überleben und die Reinterventionen haben, wurde die Cox-Regression bzw. das Hazard Modell genutzt. Das Ziel ist dabei, Variablen zu bestimmen, mit denen man ein Risiko für den Patienten vorhersagen kann. Die in den Tabellen 1 bis 4 aufgeführten Patientendaten wurden im Cox-Regressionsmodell auf ihren Einfluss auf das Überleben der Patienten analysiert. Die Variablen, bei denen ein signifikantes Ergebnis vorlag ($p < 0,1$) werden in Tabelle 5 aufgeführt.

Tabelle 5: Prädiktoren für Mortalität bei primär erfolgreich behandelten Patienten (n = 202)

	Alle Patienten (N = 202)		Pat. mit funkt. MI (N = 140)		Pat. mit deg. MI (N = 62)	
	Hazard ratio [95% CI]	p	Hazard ratio [95% CI]	p	Hazard ratio [95% CI]	P
Univariable Analyse						
Log. EuroScore (s)	1,019 [1,006 - 1,032]	0,0043	1,015 [0,999 - 1,031]	0,0612	1,029 [1,006 - 1,053]	0,0133
Vorwärtsschlag- volumen (s)	0,982 [0,964 - 0,999]	0,0381	0,990 [0,969 - 1,011]	0,3360	0,964 [0,935 - 0,994]	0,0206
Dilatative Kardiomyopathie (k)	3,284 [1,408 - 7,663]	0,0059	3,743 [0,866 - 16,17]	0,0771	3,568 [1,030 - 12,35]	0,0447
ischämische Kardiomyopathie (k)	2,107 [0,909 - 4,881]	0,0821	2,356 [0,550 - 10,09]	0,2483	2,584 [0,734 - 8,859]	0,1409
Niereninsuffizienz (k)	2,513 [1,370 - 4,612]	0,0029	1,640 [0,800 - 3,361]	0,1767	6,335 [2,013 - 19,94]	0,0016
Multivariable Analyse						
Log. EuroScore (s)	1,018 [1,003 - 1,033]	0,0152	1,022 [1,004 - 1,039]	0,0135	1,001 [0,972 - 1,032]	0,9325
Vorwärtsschlag- volumen (s)	0,986 [0,969 - 1,004]	0,1342			0,964 [0,891 - 0,979]	0,0041
Dilatative Kardiomyopathie (k)	2,262 [0,932 - 5,492]	0,0712	4,135 [0,954 - 17,92]	0,0578	7,657 [1,741 - 33,67]	0,0071
ischämische Kardiomyopathie (k)	1,275 [0,534 - 3,045]	0,5849	1,822 [0,419 - 7,910]	0,4234	8,262 [1,559 - 43,79]	0,0131
Niereninsuffizienz (k)	2,097 [1,048 - 4,196]	0,0365			4,623 [1,255 - 17,03]	0,0213

Als Grundgesamtheit wurden die o.g. 202 erfolgreich behandelten Patienten genutzt und nach Ätiologie differenziert betrachtet. Für die Auswertung und Analyse müssen die Werte getrennt nach stetigen Daten (s) und kategorisierenden/normativen Daten (k) betrachtet werden. Angegeben ist immer das Hazard Ratio mit einem 95%-Konfidenz-Intervall. Die Cox-Regression der stetigen Variablen „logistischer Euro Score“ und das „Vorwärtsschlagvolumen“ zeigten einen signifikanten Einfluss und wurden neben den kategorisierenden bzw. normativen Variablen „dilatative und ischämische Kardiomyopathie“ und „Niereninsuffizienz“ in die multivariable Analyse mit einbezogen.

Das Ergebnis der multivariablen Analyse zeigte, dass die stetige Variable „logistischer Euroscore“ bei allen Patienten (202) und bei Patienten mit funktioneller MI (140) einen unabhängigen Risikofaktor für Überleben darstellt. Das bedeutet, wenn der Euroscore um 1 Einheit steigt, steigt das Risiko für Mortalität um 1,8% bei

allen Patienten und um 2,2% bei Patienten mit funktioneller MI. Bei der stetigen Variable „Vorwärtsschlagvolumen“ zeigte sich, dass nur bei Patienten mit degenerativer MI in dieser Untersuchung ein signifikanter Prädiktor vorliegt. Wenn sich bei diesen Patienten das Vorwärtsschlagvolumen um 1 ml erhöht, sinkt das Mortalitätsrisiko um 3,6%.

Bei den kategorischen bzw. normativen Variablen zeigte sich, dass der einzige signifikante Prädiktor für Mortalität bei allen Patienten (202) das Vorliegen von Niereninsuffizienz war. Wenn bei einem Patienten Niereninsuffizienz vorlag, dann erhöht sich das Risiko zu Versterben um das 2,1-fache. Bei grenzwertiger Signifikanz kann von einer Risikoerhöhung um das 4,1-fache bei Vorliegen einer dilatativen Kardiomyopathie bei Patienten mit funktioneller MI ausgegangen werden.

Bei Patienten mit degenerativer MI zeigte sich in dieser Untersuchung, dass die Variablen „Kardiomyopathie“ und „Niereninsuffizienz“ unabhängige Risikofaktoren für Letalität darstellten. Bei Vorliegen von dilatativer Kardiomyopathie erhöhte sich das Risiko für Patienten mit degenerativer MI zu versterben um das 7,6-fache, bei Vorliegen von ischämischer Kardiomyopathie um das 8,3-fache und bei Vorliegen von Niereninsuffizienz um das 4,6-fache.

Die Analyse von Prädiktoren aus den Tabellen 1-4 (Kapitel: 4.1.1) für das Risiko der Reintervention bei allen erfolgreich behandelten Patienten und differenziert nach Ätiologie der MI zeigte sich das in Tabelle 6 dargestellte Ergebnis.

Tabelle 6: Prädiktoren für Reintervention bei 202 primär erfolgreich behandelten Patienten

	Alle Patienten (N = 202)		Pat. mit funkt. MI (N = 140)		Pat. mit deg. MI (N = 62)	
	Hazard ratio [95% CI]	<i>P</i>	Hazard ratio [95% CI]	<i>P</i>	Hazard ratio [95% CI]	<i>P</i>
Univariable Analyse						
MI bei Entlassung Grad I (k)	0,290 [0,083 – 1,009]	0,0517	0,142 [0,018 – 1,123]	0,0643	0,755 [0,146 – 3,897]	0,7376
Multivariable Analyse						
MI bei Entlassung Grad I (k)	0,290 [0,083 – 1,009]	0,0517	0,142 [0,018 – 1,123]	0,0643		

Bei dieser Untersuchung blieb die Variable „Grad der Mitralklappeninsuffizienz bei Entlassung“ als signifikanter Prädiktor in der univariaten Analyse ($p < 0,1$) und als grenzwertig signifikanter Parameter ($p = 0,0517$) in der multivariablen Analyse

(Voraussetzung $p < 0,05$) übrig. Somit scheint das Vorhandensein von Grad I Mitralklappeninsuffizienz bei Entlassung das Risiko von Reinterventionen auf den Faktor 0,29 zu verringern, somit reduziert sich das Risiko auf 1/3 bis 1/4 des Wertes der Patienten mit Grad II MI bei Entlassung. Bei Patienten mit funktioneller MI reduziert sich das Risiko auf den Faktor 0,14, das Risiko reduziert sich also auf 1/7 gegenüber Patienten mit MI Grad II bei Entlassung. Anders betrachtet erhöht das Vorhandensein einer MI von Grad II bei Entlassung bei allen Patienten das Risiko von Reinterventionen um den Faktor 3,4 und bei Patienten mit funktioneller MI um den Faktor 7.

Abschließend wurde von allen nachkontrollierten Patienten ($n = 230$), ob erfolgreich oder nicht erfolgreich behandelt und unabhängig von der zugrunde liegenden Ätiologie der Mitralklappeninsuffizienz, in einer multivariablen Cox-Analyse das Risiko für Mortalität und Reinterventionen untersucht. Dabei zeigte sich, dass primäres Therapieversagen der MitraClip Therapie (MI bei Entlassung Grad III oder IV oder kein Clip implantiert) ein unabhängiger Risikofaktor für Tod und Reintervention ist (siehe Tabelle: 7).

Tabelle 7: Prädiktor für Tod und Reintervention der erfolgreich und nicht erfolgreich behandelten Patienten mit deg. oder funkt. MI ($n = 230$)

	Alle Patienten (N = 230) Risiko: Tod		Alle Patienten (N = 230) Risiko: Reintervention	
	Hazard ratio [95% CI]	P	Hazard ratio [95% CI]	P
Multivariable Analyse				
Primäres Versagen der MitraClip Therapie	2,68 [1,28 – 5,58]	< 0,0001	8,33 [3,20 – 12,69]	< 0,0001

Diese Untersuchung zeigt, dass sich das Risiko zu Versterben bei primärem Therapieversagen um das 2,68-fache erhöht und sich das Risiko, dass eine Reintervention nötig wird, um das 8,33-fache erhöht. Diese Ergebnisse sind hochsignifikant.

4.2. Teil II: Ergebnisse des 24-Monats-Follow-Up nach MitraClip-Intervention der primär erfolgreich behandelten Patienten bis 1. Juli 2012

In der zweiten Untersuchung wurde der Schwerpunkt auf den 24-Monats-Follow-Up gelegt. Hierbei liegt der Beobachtungszeitraum vom 16.9.2008 bis zum 1.7.2012. Dabei wurden alle Patienten bis zum 30. Mai 2012 berücksichtigt. Dieses sind insgesamt 311 Patienten gewesen, bei denen eine MitraClip-Prozedur geplant und entweder erfolgreich oder nicht erfolgreich durchgeführt worden ist. Dabei handelt es sich um die gleichen Patienten wie in der vorherigen Untersuchung (Kapitel 4.1), nur mit einem verlängerten Beobachtungszeitraum und anderen Untersuchungszielen. Somit sind dies auch Patienten, die vom Heart Team aus interventionellen Kardiologen und Kardiochirurgen für eine primäre operative Mitralklappenrekonstruktion oder Mitralklappenersatz abgelehnt und für das MitraClip-Verfahren als geeignet angesehen wurden. Von den 311 Patienten konnten 279 Patienten primär erfolgreich mittels MitraClip behandelt werden (mindestens ein Clip implantiert und eine MI bei Entlassung von Grad I oder II). Davon hätten bis zum 1.7.2012 133 Patienten eine 24-Monats-Nachkontrolluntersuchung haben müssen. Von diesen sind 41 Patienten (31%) verstorben (Todesursache laut Arztbrief: 24 Patienten mit kardialen Ursachen, zwölf mit nicht kardialen Ursachen, fünf Patienten unbekannt). Von den übrig gebliebenen 92 Patienten konnte bei 83 Patienten (90% der 92 Pat.) eine 24-Monats-Nachkontrolle, telefonisch/postalisch oder im universitären Herzzentrum des UKE durchgeführt werden (Median: 24 Monate, Interquartilsabstand 22-25 Monate). Gründe für das Fehlen des Follow-Ups bei 10% der Patienten sind u.a. der Wohnsitz außerhalb Deutschlands/Europas, keine Einwilligung in die Studie, persönliche Gründe der Patienten oder Nichterreichbarkeit der Patienten. Das nachfolgende Verlaufsdigramm (Abb. 19) zeigt einen Überblick der untersuchten Patientendaten. Die Eigenschaften der Patienten wie Alter, Schweregrad der MI und Vorerkrankungen bei Aufnahme zur MitraClip Therapie ins Krankenhaus sind in den Tabellen 8 bis 10 (Kapitel 4.2.2) dargestellt. In dieser Untersuchung liegt das Ziel auf dem klinischen Langzeit-Verlauf der Patienten 24 Monate nach MitraClip-Intervention unabhängig von der zugrunde liegenden Ätiologie der MI.

4.2.1. Verlaufsdiagramm der untersuchten Patienten

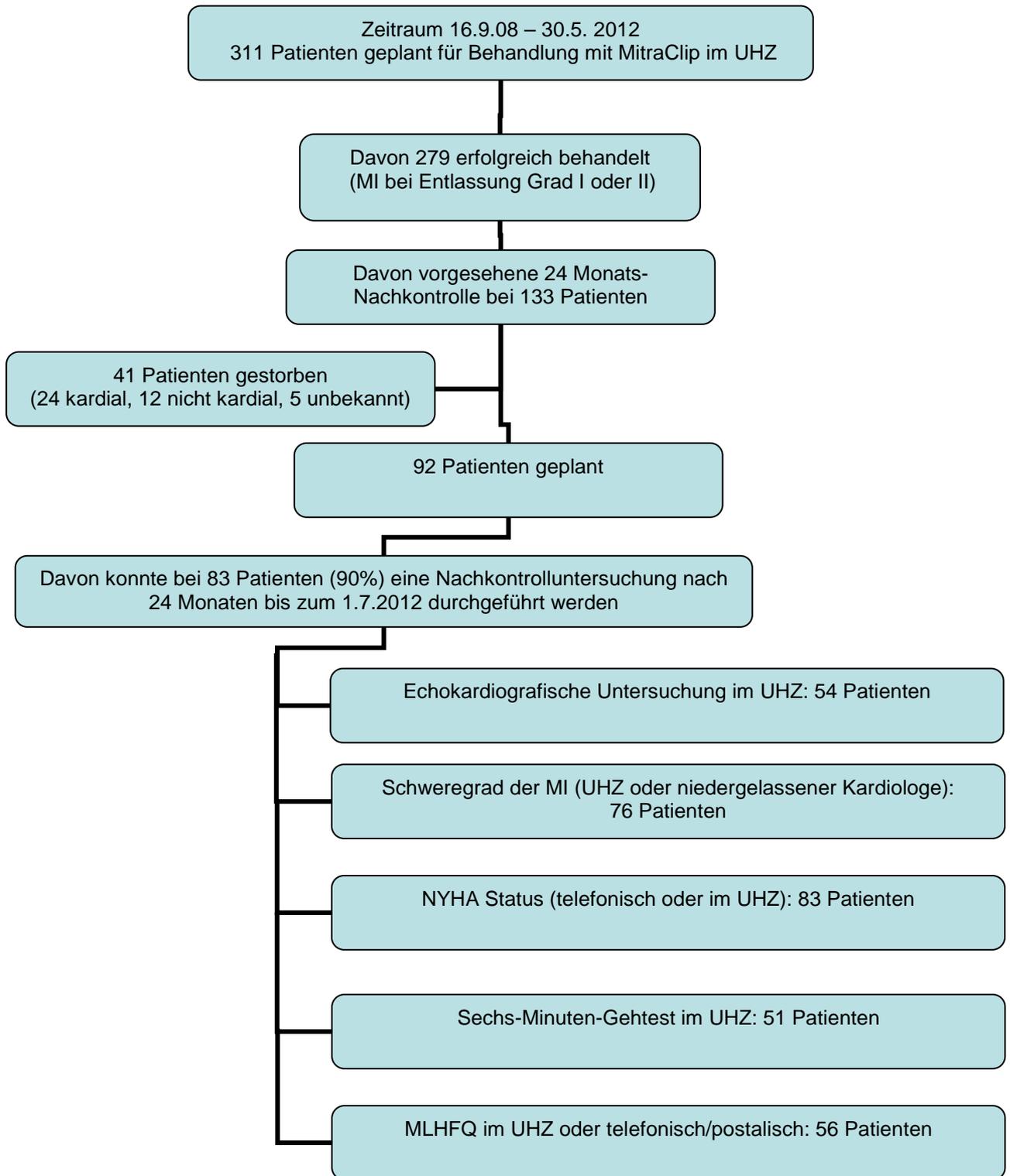


Abbildung 19: Flowchart Diagramm: Verlauf der 83 Patienten mit einem 24-Monats-Follow-Up

4.2.2. Eigenschaften der untersuchten Patienten bei Krankenhausaufnahme (prä MitraClip)

Tabelle 8: Eigenschaften der 83 erfolgreich behandelten Patienten mit durchgeführter 24-Monats-Nachkontrolluntersuchung bei Krankenhausaufnahme für die MitraClip Intervention im UHZ

	Von allen Patienten (N = 83) Absolute Zahlen	Anteil in Prozent von 83 Pat.
Alter in Jahren	74 ± 9	arithmetisches Mittel und SD
Geschlecht: Männer	52	63%
logistischer EuroSCORE in Prozent	26% [16%-47%]	Median und Interquartilsabstand

Insgesamt ist das hier untersuchte Kollektiv (Tab. 8) verschieden zu dem Kollektiv in der ersten Untersuchung (Teil I). Es wurden zwar die selben Patienten untersucht, aber anders selektiert. Im Teil I wurden die Patienten nach der Ätiologie der zugrunde liegenden MI selektiert. In dieser Untersuchung werden ausschließlich die erfolgreich behandelten Patienten unabhängig von der zugrunde liegenden Ätiologie der MI über einen längeren Beobachtungszeitraum betrachtet. Im Vergleich der Daten unterscheiden sich die Kollektive trotzdem nur gering. Das Durchschnittsalter der Patienten war mit 74 Jahren +/- 9 Jahre gleich, die Geschlechterverteilung und der Euroscore fast gleich (63% Männer gegenüber 64% Männer, Euroscore 26% gegenüber 25%)

Tabelle 9: Vorerkrankungen der 83 untersuchten Patienten

	Von allen Patienten (N = 83) Absolute Zahlen	Anteil in Prozent von 83 Pat.
Kardiomyopathie	59	71%
KHK	56	68%
Bypassoperation	34	41%
Vorhofflimmern	51	61%
Diabetes	27	37%
COPD	15	18%
Chronische Niereninsuffizienz	45	54%

Die Vorerkrankungen der Patienten (Tab. 9) sind im Verhältnis den Patienten im Teil I sehr ähnlich und weichen um max. 6 Prozentpunkte ab.

Tabelle 10: Echokardiografische Daten der Patienten bei Krankenhausaufnahme

	Von allen Patienten (N = 83) Absolute Zahlen	Anteil in Prozent von 83 Pat.
Mitralinsuffizienz Grad III	43	52%
Mitralinsuffizienz Grad IV	40	48%
Funktionelle MI	57 Patienten	69%
Degenerative MI	26 Patienten	31%
LV EF, %	44% ± 15%	arithmetisches Mittel und SD

In den echokardiografischen Parametern (Tab. 10) gibt es geringe Unterschiede zum Kollektiv im Teil I der Ergebnisse. Alle Patienten hatten entweder eine MI von Grad III oder IV, aber im Vergleich zum anderen Kollektiv Teil I anders verteilt (Grad III zu Grad IV) (52% zu 48% in dieser Untersuchung gegenüber 55% zu 45% in der Untersuchung Teil I). Auch die Verteilung von funktioneller zu degenerativer MI war fast identisch, von in dieser Untersuchung 69% mit funktioneller und 31 % mit degenerativer gegenüber 67% und 33% in Teil I. Gemeinsam war, dass in beiden Kollektiven ca. 2/3 der Patienten eine funktionelle und 1/3 der Patienten eine degenerative Mitralklappeninsuffizienz hatten. Die linksventrikuläre Auswurffraktion war mit 44% in beiden Kollektiven gleich und im Durchschnitt „mäßig vermindert“ (laut Wilkenshoff u. Kruck 2008).

4.2.3. Echokardiografische Ergebnisse der 24-Monats-Nachkontrolluntersuchung – Schweregrad der MI

Bei 76 von 83 Patienten konnte der Schweregrad der MI bestimmt werden (Abb.20). Vorrangig erfolgte dies im universitären Herzzentrum, zum Teil auch beim niedergelassenen Kardiologen. Wie schon in den Daten bei Krankenhausaufnahme (Baseline) beschrieben, hatten alle Patienten vor der Clip Implantation eine Mitralklappeninsuffizienz vom Grad III oder Grad IV. Wie aus der Selektion der hier untersuchten Patienten deutlich geworden ist, hatten alle Patienten nach der Clip Implantation eine Mitralklappeninsuffizienz vom Grad I oder II. Nun zeigte sich, dass diese Patienten 24 Monate nach MitraClip-Intervention noch zu 91% eine MI vom Grad I oder Grad II aufwiesen. Diese Unterschiede in der Verteilung der MI vor und 24 Monate nach Clip sind mit einem $p < 0,05$ statistisch signifikant.

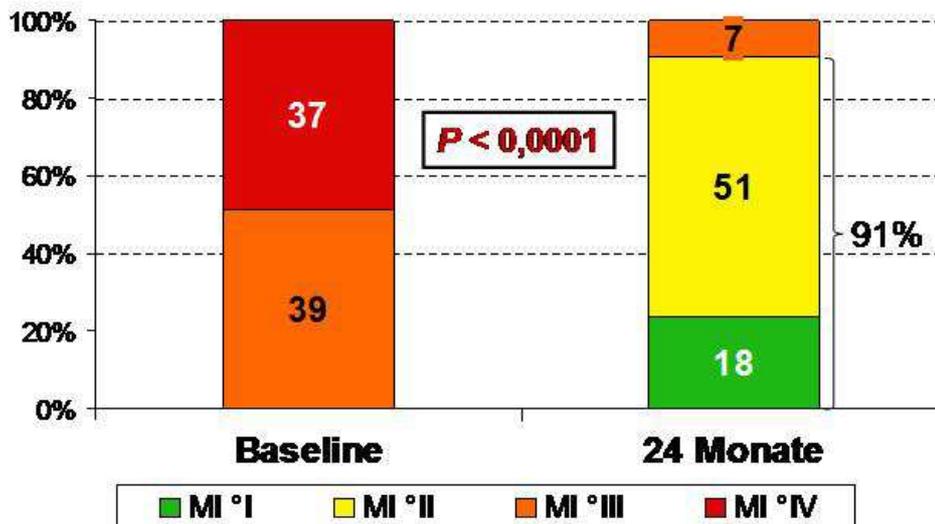


Abbildung 20: Schwere der Mitralklappeninsuffizienz: Vergleich vor MitraClip (Baseline) gegenüber 24 Monate nach MitraClip-Intervention

Anschließend wurde die Veränderung des Grades der Mitralklappeninsuffizienz bei den untersuchten 76 Patienten berechnet und in nachfolgender Grafik (Abb. 21) dargestellt. Dabei zeigte sich, dass nur in 3 Fällen keine Änderung des Schweregrades bei der 24-Monats-Untersuchung festgestellt werden konnte, in 96 % der Fälle jedoch eine Reduzierung um mindestens 1 Grad noch vorhanden war und in 8 Fällen sogar eine Reduktion um 3 Grade festgestellt werden konnte.

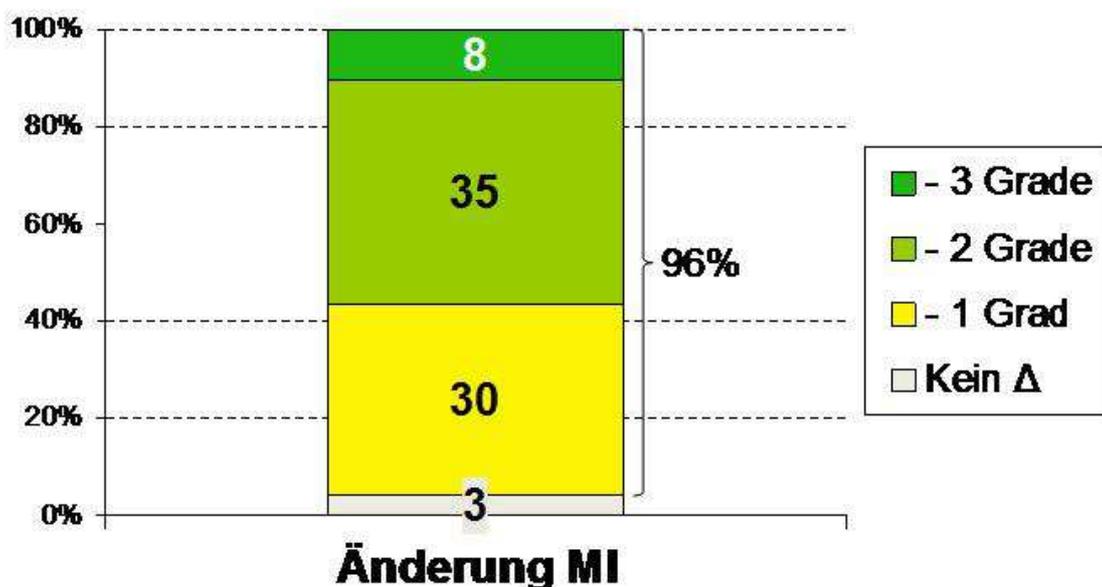


Abbildung 21: Veränderung des Schweregrades der MI: Baseline gegenüber 24-Monats-FU, keine Änderung bis Abnahme um 3 Grade

4.2.4. Echokardiografische Ergebnisse der 24-Monats-Nachkontrolluntersuchung – Ventrikelgröße und Schlagvolumen

In den nachfolgenden vier Abbildungen werden die Ventrikelgröße, die Auswurffraktion und das Vorwärts-Schlagvolumen bei den Patienten vor MitraClip Behandlung, nach sechs Monaten und nach 24 Monaten verglichen. Die Daten für diese Untersuchung wurden ausschließlich an Echokardiografiegeräten im universitären Herzzentrum erhoben. Darum konnten zwar von 78 Patienten Daten zum Baseline Zeitpunkt erhoben werden, jedoch nur von 54 Patienten Daten beim 24-Monats-Follow-Up und in der Kombination von beiden Zeitpunkten nur Datenpaare von 52 Patienten (63% von 83 Patienten) ausgewertet werden (Vergleich Baseline zum 24-Monats-FU). Für alle Auswertungen mit zusätzlicher Angabe der Sechs-Monats-Werte gilt, dass diese als Vergleichsgröße dienen. Die patientenspezifischen Datenpaare der 52 Patienten wurden zwischen Baseline und 24-Monats-Follow-Up untersucht.

Zunächst wurde anhand der Daten das linksventrikuläre enddiastolische Volumen verglichen (Abb. 22). Dabei zeigte sich, dass sich die Ventrikeldilatation vom medianen Baselinewert (BL) von 204 ml gegenüber den Sechs-Monats-Daten (Median: 178ml) und den 24-Monats-Daten (Median 180ml) signifikant reduziert hat. Der Median der Einzeldifferenzen zwischen den Werten beim Baseline Zeitpunkt und den Werten zum 24-Monats-FU lag bei -20ml.

Zusätzlich wurde die relative Veränderung der Einzeldifferenzen zu den Einzelausgangswerten berechnet. Diese relative Veränderung lag bei einer Reduktion des linksventrikulären enddiastolischen Volumens von -11%.

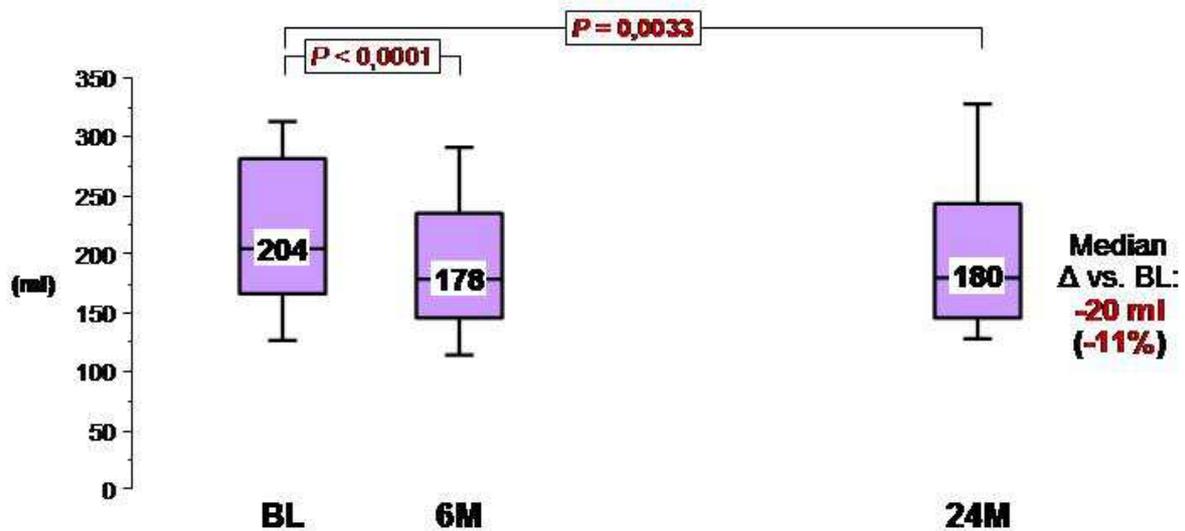


Abbildung 22: Änderung des linksventrikulären enddiastolischen Volumens (LVEDV), Baseline gegenüber 24-Monats-FU, Vergleich Sechs-Monats-Follow-Up.

Das linksventrikuläre endsystolische Volumen im Vergleich von Baseline Daten zu den 24-Monats-Daten hat sich nicht signifikant verändert (Abb.23).

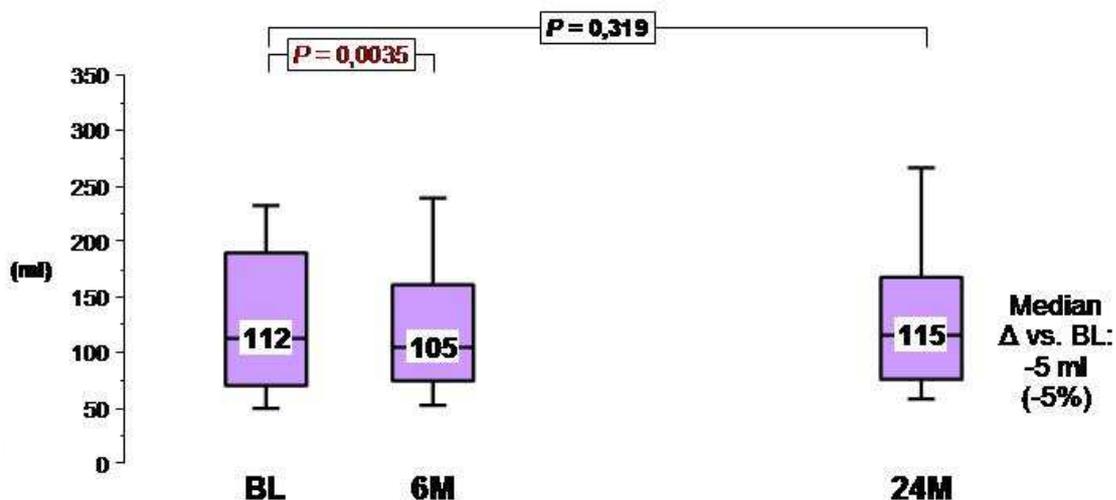


Abbildung 23: Änderung des linksventrikulären endsystolischen Volumen, Baseline gegenüber 24-Monats-FU, Vergleich Sechs-Monats-Follow-Up.

Im Weiteren wurde die Auswurfraction verglichen (Abb. 24). Dabei handelt es sich, wie im Kapitel „Material und Methoden“ beschrieben, um ein relatives Maß für das Verhältnis der linksventrikulären Volumina: $EF = ((LVEDV - LVESV) / LVEDV) \times 100$. Dabei zeigte sich eine Abnahme der linksventrikulären Auswurfraction. Der Median zum Baselinezeitpunkt lag bei 46%, zum Sechs-Monats-Follow-Up bei 41% und nach 24 Monaten bei 39%. Der Median der Einzeldifferenzen der jeweiligen Prozentwerte

Baseline und 24 M FU lag bei -5% absolut. Die relative Veränderung der Einzeldifferenzen lag bei -9% (Median).

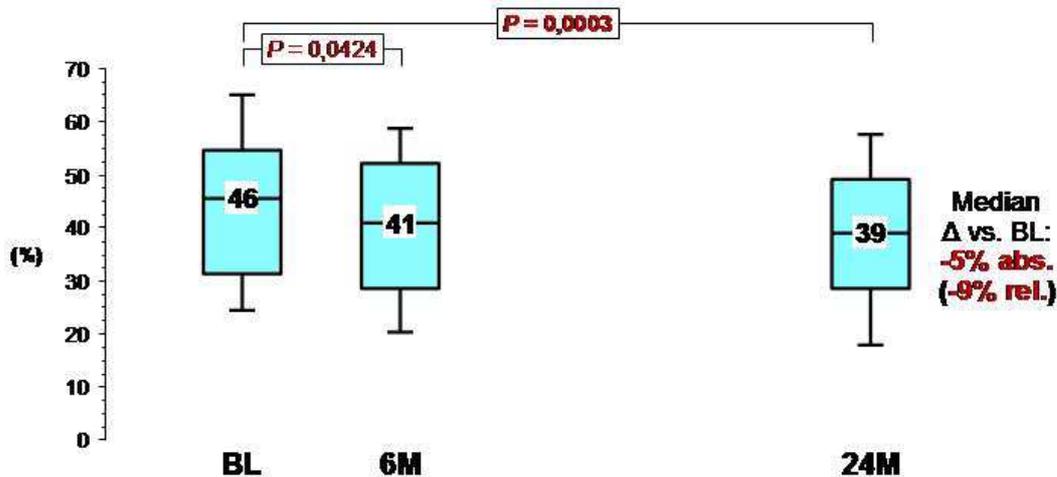


Abbildung 24: Änderung der linksventrikulären Auswurfraction, Baseline gegenüber 24-Monats-FU, Vergleich Sechs-Monats-Follow-Up.

Da es sich bei der Auswurfraction um ein relatives Maß handelt, war als letzte Untersuchung die Frage nach der real veränderten ausgeworfenen Blutmenge zu stellen.

Dabei zeigte sich in Abb. 25, dass sich das Vorwärtsschlagvolumen im Vergleich zu den Baseline Daten und zu den Sechs-Monats-Daten vergrößert hat, also mehr Blut in den Körperkreislauf durch den linken Ventrikel gepumpt werden konnte und weniger Blut durch die Undichtigkeit der Mitralklappe wieder zurück in den Vorhof gelangt ist. Dabei lag zum Baselinezeitpunkt der Median des Vorwärtsschlagvolumens bei 44ml, nach sechs Monaten bei 53ml und nach 24 Monaten konnte eine Erhöhung auf 57 ml gemessen werden. Somit konnte eine signifikante Vergrößerung des Volumens gemessen werden. Der Median der Differenzen der jeweiligen Wertepaare lag bei einer Erhöhung des Volumens von 12 ml (BL zu 24M-FU). Die relative Veränderung, ausgedrückt im Median der Einzeldifferenzen gegenüber den Einzelausgangswerten, lag bei einer Zunahme des Vorwärtsschlagvolumens um + 30%.

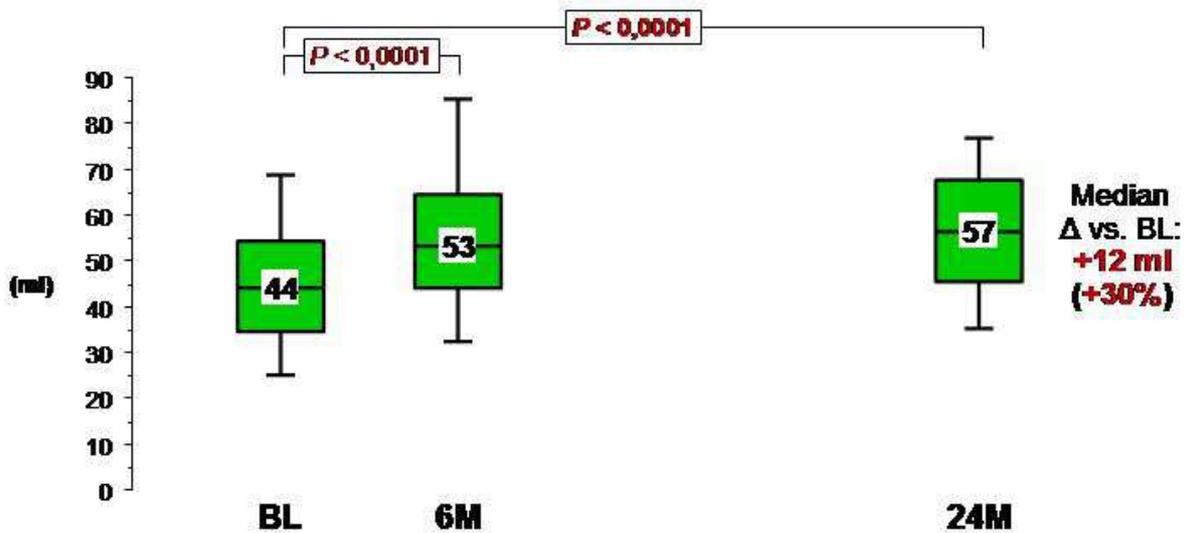


Abbildung 25: Änderung des Vorwärtsschlagvolumens, Baseline gegenüber 24-Monats-FU, Vergleich Sechs-Monats-FU.

4.2.5. Klinische Variablen: Herzinsuffizienzsymptome nach NYHA

Klassifikation

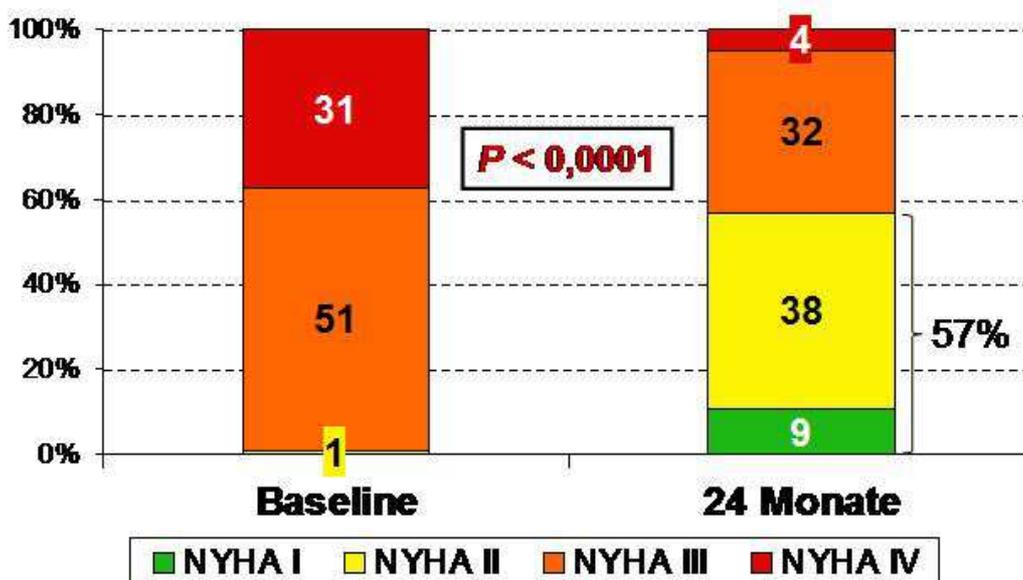


Abbildung 26: NYHA Klassifikation: Baseline und 24-Monats-Follow-Up

In diesem Abschnitt werden die für den Patienten sehr wichtigen subjektiven Variablen untersucht. Dazu wurde zunächst das Herzinsuffizienzsymptom „Luftnot“ betrachtet. Dieses wird durch die NYHA Klassifikation eingeteilt (Näheres dazu im Kapitel „Material und Methoden“). Zu diesem Zweck wurde die subjektive Luftnot bei unterschiedlicher Belastung vor der MitraClip Intervention ausgewertet.

Dabei zeigte sich (Abb.26), dass bei Krankenhausaufnahme zur MitraClip-Therapie 31 von 83 untersuchten Patienten schon Luftnot in Ruhe (NYHA IV) hatten. 51 Patienten hatten Luftnot bei leichter Belastung und nur ein Patient gab Luftnot bei schwerer Belastung an. 24 Monate nach der erfolgreichen MitraClip-Therapie gaben nun neun Patienten an, dass die Luftnot für sie nicht mehr spürbar wäre, 38, dass die Luftnot nur bei schwerer Belastung, z.B. Treppensteigen in den zweiten bis dritten Stock auftrete. Dieses sind zusammen 57% der Patienten. Somit konnte eine signifikante Verbesserung der individuellen körperlichen Belastbarkeit der Patienten gemessen werden. Weitere 32 Patienten gaben an, Luftnot bei leichter Belastung zu verspüren und vier Patienten verspürten Luftnot in Ruhe (im Vergleich zu 31 Patienten vor dem Eingriff).

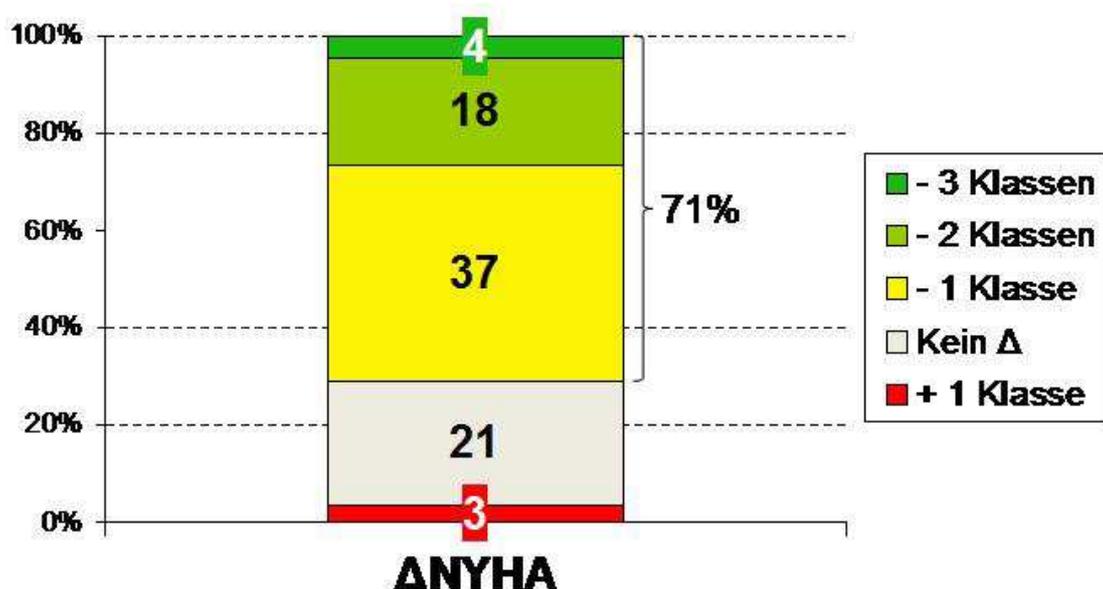


Abbildung 27: Veränderung der NYHA Klassifikation der Patienten von Baseline zum 24-Monats-FU

Somit hat sich, wie in Abb. 27 zu sehen ist, die subjektive Belastbarkeit gemessen an der auftretenden Luftnot bei 71% der Patienten um mindestens eine Klasse verbessert, bei 25% hat sich die Belastbarkeit nicht verändert, auch nicht verschlechtert und bei 4% der Patienten hat sich die Luftnot um eine Klasse verschlechtert bzw. die NYHA Klasse um eine erhöht.

4.2.6. Klinische Variablen: Sechs-Minuten-Gehtest

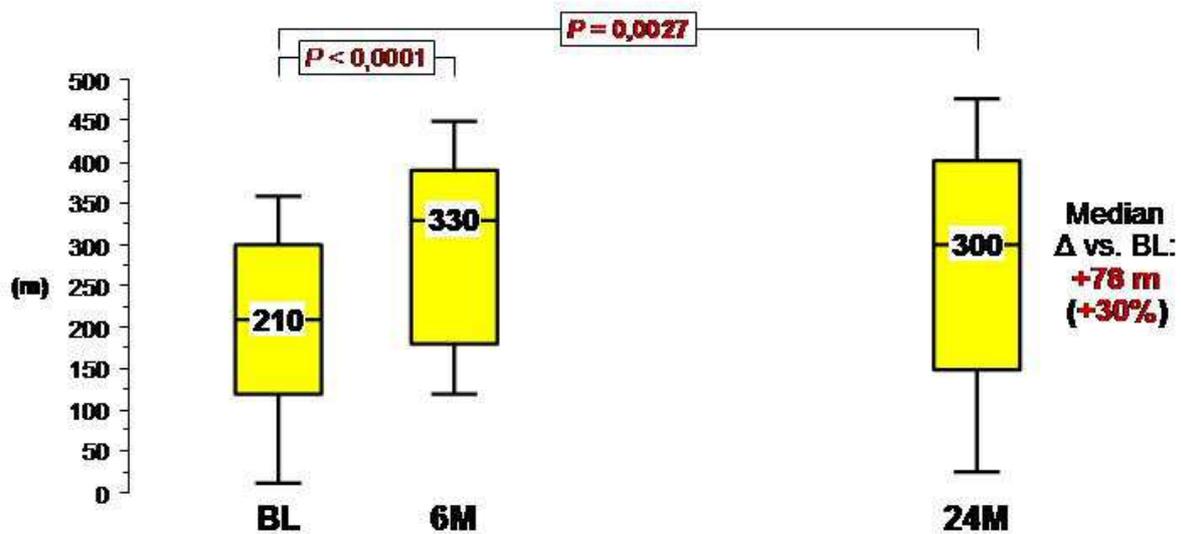


Abbildung 28: Änderung der Distanz des Sechs-Minuten Gehtests: Vergleich Baseline gegenüber 24-Monats-FU mit Vergleichsangabe vom Sechs-Monats-Follow-Up

Von den 83 untersuchten Patienten konnte bei 66 Patienten zum Baseline Zeitpunkt ein Sechs-Minuten-Gehtest standardisiert im universitären Herzzentrum durchgeführt werden. Bei der 24-Monats-Nachkontrolluntersuchung konnte bei 51 Patienten der entsprechende Test durchgeführt werden und lediglich bei 42 Patienten lagen beide Werte vor. Der Sechs-Monats-Wert dient dabei als Vergleichsgröße. In der Grafik (Abb. 28) wurde der Vergleich Baseline gegenüber 24-Monats-Nachkontrolle von diesen 42 Patientendaten erstellt und so kann eine Aussage über 50% der untersuchten Patienten zu diesem Test gemacht werden. Als Ergebnis zeigte sich eine signifikante Erhöhung der Distanz im Sechs-Minuten-Gehtest im Vergleich der Baseline Werte vor Clip Implantation zu den Werten der 24-Monats-Kontrolle. Zum Sechs-Monats-Kontrollzeitpunkt konnte eine noch höhere Distanz gemessen werden (Median 330m). Der Median zum Baselinezeitpunkt lag bei 210m und beim 24-Monats-FU bei 300 m. Somit war die Erhöhung, gemessen durch den Median der Differenzen zwischen BL und 24 M FU bei 78m. Die relative Veränderung der Einzeldifferenzen lag im Median bei +30%.

4.2.7. Klinische Variablen: Minnesota Herzinsuffizienz

Lebensqualitätsfragebogen

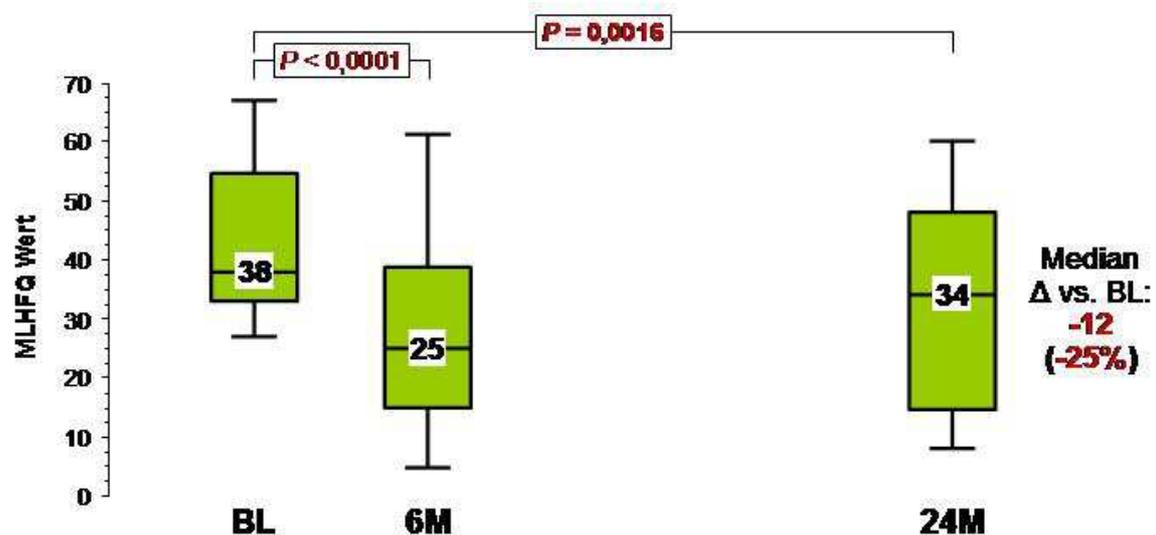


Abbildung 29: Änderung der subjektiven Lebensqualität anhand der Resultate des Minnesota Lebensqualitätsfragebogens (max. 105 Punkte), Vergleich Baseline gegenüber 24-Monats-Follow-Up mit Vergleichsangabe vom Sechs-Monats-Follow-Up

Abschließend wurden die Ergebnisse des standardisierten Lebensqualitätsfragebogens (MLHFQ) zwischen den Untersuchungszeitpunkten Baseline, sechs Monate post MitraClip und 24 Monate post MitraClip verglichen (Abb. 29). Dazu konnte zum Baselinezeitpunkt ein Fragebogen von 64 Patienten erhoben werden und zum 24-Monats-Follow-Up ein Fragebogen von 56 Patienten erhoben werden. Es lagen insgesamt von 56 Patienten Daten vom Baseline Zeitpunkt und vom 24-Monats-Follow-Up vor. Der Sechs-Monats-Wert dient ausschließlich als Vergleichswert.

Diese Daten zeigten, dass sich die subjektive und individuelle Einschränkung der Lebensqualität gemessen an psychischen und physischen Variablen im Vergleich zum Baselinewert reduziert hat. Zum Baseline Zeitpunkt kreuzten die Patienten noch den Gesamtwert von 38 Punkten (Median) von insgesamt 105 Punkten an, zum Sechs-Monats-Kontrolltermin 25 Punkte (Median) und zum 24-Monats-Kontrolltermin 34 Punkten (Median). Der Median der Differenzen zwischen Baseline und 24-Monats-FU lag bei einer Verringerung der Einschränkung durch die Herzinsuffizienzsymptome von 12 Punkten. Die relative Veränderung der Einzeldifferenzen gegenüber den Einzelausgangswerten lag bei einer Abnahme der Einschränkung von – 25% (Median).

5. Diskussion

Die Wirksamkeit der perkutanen Therapie der Mitralklappeninsuffizienz mit dem MitraClip-Verfahren wurde u.a. in den USA (Feldman et al. 2011, Feldman et al. 2005, Whitlow et al. 2012) und in Europa (Baldus et al. 2012, Pedrazzini et al. 2010, Franzen et al. 2010b) untersucht und für einen Zeitraum über ein Jahr in Europa konnten gute Ergebnisse gezeigt werden. Die Therapie zeigt eine hochgradige intraprozedurale Sicherheit und einen hohen Anteil an erfolgreich behandelten Patienten, die aufgrund ihres Operationsrisikos primär für eine operative Mitralklappenrekonstruktion als nicht geeignet angesehen oder als Hochrisikopatienten für eine Operation eingeschätzt (Tabelle 11) wurden. Anzumerken ist, dass in den USA Patienten nur in Studienbedingungen mit dem MitraClip behandelt wurden.

Die in Tabelle 11 genannten Studien erfolgten bei Patienten mit geringem Operationsrisiko bezogen auf Alter, Risiko-Scores und LV-EF (Feldman et al. 2005) und bei Hochrisikopatienten (Franzen et al. 2010b, Whitlow et al. 2012, Pedrazzini et al. 2010, Baldus et al. 2012). Zwar wurden schon Langzeitstudien in den USA durchgeführt (Feldman et al. 2011), jedoch wurde dort ein Kollektiv mit geringem Operationsrisiko (Alter: 67+/- 12.8, LVEF: 60 +/- 10.1) und einer anderen Verteilung des Grades der MI (71% MI III, 25% MI IV) sowie überwiegend degenerativer Ätiologie (27% funkt. MI, 73% deg. MI) untersucht.

Tabelle 11: Vergleich verschiedener MitraClip Studien bezüglich periprozeduraler Komplikationen und dem primären Erfolg der Intervention

	Everest I Feldman et al. 2005	UHZ Hamburg Franzen et al. 2010b	TRAMI Baldus et al. 2012	Everest II High Risk Whitlow et al. 2012	Schweiz Pedrazzini et al. 2010
Patientenanzahl	n=24	n = 51	n = 486	n = 78	n = 25
Alter, Jahren	68 +/- 13	73 +/-10	75 (70-80) #	64% älter 75 J.	69 +/- 9,8
EuroSCORE	k.A.	28 +/-22	23 (12-38) #	k.A.	15 +/-20#
LVEF, %	k.A.	36 +/-17	<30%: 34% 30-50%: 37% >50%: 29%	54 +/- 13,7	35 +/- 16#
deg. u. mixed MI*	93%	31%	33%	41%	44%
Erfolgreich**	18 (75%)	46 (90%)	94%##	56 (71,8%)	20 (80%)
schwere prozedurale Komplikationen***	Nein	Kein Tod Komplik.: 2 Pat. (8%)	Kein Tod ++	Kein Tod 2 (2,6%)	3 (12%), davon 1 verstorben
Tod in Hospital	Nein	Nein	12 (2,5%)	3 (3,8%)	2 (8%)
30 Tage Mortalität	Nein	1 (2%)	k.A.	6 (8%)	###

* Rest funktionelle MI, **MI bei Entlassung Grad I –II und mind. ein Clip implantiert

*** Tod, Sehnenfadenabriss, Klappenapparatzerstörung, Ventrikelruptur, transseptale Komplikation;

k.A. = keine Angabe

Median (Interquartilsabstand)

MI direkt nach Intervention Grad: keine MI, mild MI oder moderate MI;

Schwere MI nach Intervention bei 6% (Diese Einteilung in 3 Grade ist nicht vergleichbar mit echokardiografischen Einteilungsgrad der anderen Studien).

2 Patienten sind innerhalb von 30 Tagen im Hospital verstorben.

++ 3,9% schwere Blutung mit hämodynamischer Instabilität, 3,4% schwere Gefäßkomplikationen, 4,3% leichte Gefäßkomplikationen, 0,4% Schlaganfall

Nach betrachten dieser Untersuchungen ist die Frage nach dem Langzeitverlauf über 24 Monate bei Hochrisiko-Patienten nach MitraClip-Intervention momentan genauso ungeklärt, wie die Fragen nach Prädiktoren und den Einfluss der Ätiologie für den Langzeitverlauf nach MitraClip-Intervention.

Zu diesen Fragen berichtet die vorliegende Studie, getrennt nach Ätiologie der Mitralklappeninsuffizienz, von Ergebnissen der im universitären Herzzentrum des UKE Hamburg Eppendorf mit dem MitraClip-Verfahren behandelten Patienten bis zu 24 Monate nach erfolgreicher Intervention bei hochgradiger MI und primärer Inoperabilität für invasive chirurgische Verfahren.

Des Weiteren wird über Prädiktoren berichtet, die mit einem ungünstigen Verlauf nach der Intervention assoziiert waren. Außerdem wird das klinische Outcome der primär erfolgreich behandelten Patienten 24 Monate nach der Intervention untersucht.

5.1. Interpretation der Untersuchungsergebnisse

Das in dieser Untersuchung betrachtete Kollektiv zeichnet sich durch ein hohes Alter (74+/-9 Jahre), ein hohes Operationsrisiko, eine hohe Anzahl von Komorbiditäten und eine reduzierte linksventrikuläre Auswurffraktion aus. Außerdem lag der Anteil der Patienten mit funktioneller MI mit 67% Teil I (69% Teil II) deutlich höher als Patienten mit degenerativer MI mit 33% Teil I (31% Teil II). Somit unterscheidet sich diese Studie in der Ätiologie und in der Hochrisiko Konstellation der Patienten von den meisten in Tabelle 11 genannten vorherigen Studien.

5.1.1. Mortalität und Prädiktoren

Die beobachteten Mortalitätsraten betragen in dieser Studie, unabhängig von der Ätiologie der Mitralklappeninsuffizienz, ca. 18% nach einem Jahr und ca. 33% nach zwei Jahren. Diese Sterblichkeit ist überwiegend auf den allgemeinen Gesundheitszustand und das Hochrisiko-Kollektiv der Patienten zurückzuführen. Wie aus den Baseline Daten ersichtlich hatten 67 % der 270 im Teil I untersuchten Patienten eine funktionelle MI. Davon hatten 88 % eine Kardiomyopathie (dilatativ oder ischämisch) als Grunderkrankung.

Die LV-EF lag bei diesen Patienten im Median bei 37%. Somit kann man die LV-Ejektionsfraktion, je nach Untersuchung, als „mäßig vermindert“ bis „deutlich vermindert“ betrachten (laut Wilkenshoff und Kruck 2008). Hinzu kommt, dass alle behandelten Patienten von einem interventionellen und kardiochirurgischen Heart Team im Konsens primär für eine chirurgische Rekonstruktion der Mitralklappe als zu krank und das Risiko der Operation als unverträglich hoch eingeschätzt wurde. Die Mortalitätsraten dieser Untersuchung sind vergleichbar mit denen der Everest High Risk Study (Whitlow et al. 2012). Zwar wich die Studienpopulation bezüglich Ätiologie der MI von der vorliegenden Untersuchungspopulation stark ab, jedoch ist die Risikokonstellation der Patienten ähnlich. Bei Whitlow et al. (2012) wurde eine 1-Jahres Mortalität von ca. 24 % festgestellt. Im Vergleich dazu wurde in der Acorn Studie eine 1-Jahres Mortalität von 15% und eine 5-Jahres Mortalität von 30% beobachtet. In diese Studie wurden Patienten mit schwerer Mitralklappeninsuffizienz einbezogen und bis zu fünf Jahre nachbeobachtet. Die hier zitierten Ergebnisse wurden bei dem Studienarm beobachtet, in dem die Patienten eingeschlossen waren, die einer Mitralklappenersatzoperation unterzogen wurden (n= 193). Dabei lagen das Alter der Patienten bei 53 Jahre und die EF in dieser Gruppe bei 23,9% (Acker et al. 2011).

Auch wird in der Literatur beschrieben, dass bei Patienten mit MI und NYHA Klasse III bis IV prä-OP die 10-Jahres Letalität gegenüber Patienten mit geringerer NYHA Klasse deutlich ansteigt (10-Jahres Überleben war 76% bei NYHA I-II vs. 48% bei NYHA III – IV) und bei einem LVEDD von > 50mm auch das Letalitätsrisiko nach Klappenersatz-OP deutlich ansteigt (Pinger 2011). Die Patienten in dieser Untersuchung, vor allem der Anteil mit funktioneller MI, erfüllen überwiegend beide bei Pinger beschriebenen Kriterien, sodass die o.g. Mortalitätsraten in der vorliegenden Untersuchung als realistisch anzusehen sind.

Zwischen den Patienten mit funktioneller und den Patienten mit degenerativer MI konnte kein signifikanter Unterschied bezüglich des kumulativen Überlebens festgestellt werden. In der Cox-Regression konnten der logistische EuroSCORE und das Vorhandensein von Niereninsuffizienz als unabhängige Prädiktoren für Mortalität bei allen erfolgreich behandelten Patienten, unabhängig von der Ätiologie der MI verifiziert werden.

In der Untergruppe der Patienten mit degenerativer MI konnten das zusätzliche Vorhandensein einer Kardiomyopathie (dilatativ oder ischämisch) und Niereninsuffizienz als Prädiktoren für Mortalität gezeigt werden. Ein erhöhtes Vorwärtsschlagvolumen konnte das Risiko für Mortalität bei Patienten mit degenerativer MI verringern. Somit wurde das Risiko für die Patienten mit degenerativer MI durch ihr höheres LV- Vorwärtsschlagvolumen zwar gesenkt, mit dem Vorhandensein von Kardiomyopathie jedoch wieder gesteigert und war in der Summe ähnlich dem Risiko der Patienten mit funktioneller MI und schlechterem Vorwärtsschlagvolumen. Insgesamt war der logarithmische EuroSCORE mit einem hohen prädiktiven Faktor (1,8% Mortalitätsrisikosteigerung bei 1 Einheit EuroSCORE) unabhängig von der Ätiologie ein wichtiger Risikoparameter für Mortalität. Somit kann man den logarithmischen EuroSCORE als Instrument zur Risikostratifizierung eines Patienten mit Mitralklappeninsuffizienz nutzen.

Allerdings zeigen die unabhängigen Prädiktoren, der logarithmische Euroscore und das Vorhandensein von Niereninsuffizienz, dass im fortgeschrittenen Stadium der Mitralklappeninsuffizienz mit verbundenem hohem logarithmischem Euroscore durch hohes Alter, Vorerkrankungen und Voroperationen sowie das zusätzliche Vorhandensein von Niereninsuffizienz das Risiko für Mortalität bei MitraClip Therapie so hoch werden kann, dass dieses die vorteilhaften Eigenschaften des MitraClips übersteigt.

Jedoch wenn man den Vergleich von erfolgreich zu nicht erfolgreich behandelten Patienten bezüglich Mortalität betrachtet, zeigt sich, dass für dieses Hochrisikokollektiv eine Behandlung mit dem MitraClip ein deutlich geringeres Risiko für Mortalität darstellt als die konservative, rein medikamentöse Therapie der Patienten.

5.1.2. Rehospitalisation

Die vorliegende Untersuchung der Rehospitalisation der primär erfolgreich behandelten Patienten ergab bis zu sechs Monate nach MitraClip keinen Unterschied zwischen Patienten mit degenerativer und Patienten mit funktioneller MI. Langfristig waren Patienten mit degenerativer MI weniger häufig von mindestens einer Rehospitalisation betroffen.

Nach einem Jahr waren ca. 45% und nach zwei Jahren ca. 65% der Patienten mit funktioneller MI von mind. einer Rehospitalisation betroffen. Bei der Gruppe der Patienten mit deg. MI lag die Rehospitalisationsrate nach einem Jahr nur bei ca. 35 % und nach zwei Jahren bei ca. 40%.

Die Hauptursache dieser Ergebnisse scheint der Einfluss der linksventrikulären Dysfunktion zu sein. In beiden Untergruppen hatten Patienten mit den größten Ventrikeln (LVEDV > 270ml) die höchste Anzahl an Erst-Rehospitalisationen. Somit scheint eine geringere Ventrikelgröße bzw. der Rückgang der Ventrikeldilatation (siehe auch Teil II „echokardiografische Ergebnisse“) vor Rehospitalisationen, aufgrund kardialer Dekompensation, zu schützen. Vor allem Patienten mit funktioneller MI hatten zu einem großen Anteil eine Ventrikeldilatation von über 270ml, weit über „deutlich vergrößert“ (laut Wilkenshoff und Kruck 2008). Dieses waren ca. 1/3 der Patienten mit funktioneller MI. Dagegen hatten lediglich 5% der Patienten mit degenerativer MI eine so ausgeprägte linksventrikuläre Dilatation. Bei den untersuchten Patienten, die nach primär erfolgreicher MitraClip Therapie ein 24-Monats-Follow-Up erhalten haben, sank die linksventrikuläre Ventrikeldilatation (LVEDV) signifikant. Somit kann man vermuten, dass auch hier der Rückgang der Ventrikeldilatation mit einem längeren Überleben der Patienten assoziiert war. Schließlich zeigte sich, dass mit dem MitraClip erfolgreich behandelte Patienten signifikant weniger häufig von Rehospitalisationen betroffen waren als nicht erfolgreich behandelte Patienten.

Dass die Größe des linken Ventrikels einen starken Einfluss auf das funktionelle Outcome der Patienten mit Mitralklappeninsuffizienz zu haben scheint, wurde auch in chirurgischen Studien berichtet (Di Giammarco et al. 2007 und Horii et al. 2006). Dort wurde gezeigt, dass je ausgeprägter die Dilatation des linken Ventrikels war, desto schlechter war das Outcome der Patienten nach Mitralklappenrekonstruktion und desto eher war ein Wiederauftreten der Mitralklappeninsuffizienz zu beobachten. Die Mortalität nach drei Jahren nach Mitralklappenoperation bei Patienten mit hochgradiger Dilatation des linken Ventrikels war signifikant erhöht.

5.1.3. Reintervention

Die Reinterventionsrate von 5% bei Patienten mit funktioneller MI und ca. 11% bei Patienten mit degenerativer MI nach einem Jahr und ca. 10% in beiden Gruppen nach zwei Jahren zeigt die hohe Sicherheit und Verlässlichkeit des MitraClip Systems. Jedoch mussten ca. 40% der Patienten, die eine Reintervention erhielten, mit einem Mitralklappenersatz behandelt werden. Davon hatten ca. 71% eine Mitralklappeninsuffizienz degenerativer Genese.

Patienten mit funktioneller MI konnten zum überwiegenden Teil bei Reintervention mit einem erneuten MitraClip versorgt werden. Die Versorgung der Patienten mit degenerativer MI durch eine Mitralklappenersatzoperation (n = 5) wurde im Mittel nach 2,1 Monaten notwendig. Somit scheint dieses frühe Versagen der MitraClip Therapie auf die schon vorher bestehende, zu starke morphologische Veränderung der Klappe zurückzuführen zu sein. Dieses zeigt, dass gewisse morphologische Veränderungen bei degenerativer MI einen Erfolg der MitraClip Therapie verhindern können.

Wenn auch kein signifikanter Unterschied zwischen den Patientengruppen mit degenerativer und denen mit funktioneller MI bezüglich Reintervention gezeigt werden konnte, so scheint es doch durch die pathologische Veränderung der Klappe bei Patienten mit degenerativer MI zu einem früheren Versagen der MitraClip Therapie zu kommen. Dem entgegen scheint sich in der Kurve der Patienten mit funktioneller MI, die langsam, aber stetig fortschreitende Herzinsuffizienz einiger Patienten in den Reinterventionsraten widerzuspiegeln. Speziell bei Patienten mit funktioneller MI konnte gezeigt werden, dass für einen langfristigen Erfolg des MitraClips eine aggressive Reduktion der MI notwendig zu sein scheint. Zum Einen hatten von den 10 Patienten mit Reintervention und funkt. MI 90% eine Entlassungs-Mitralklappeninsuffizienz vom Grad II und zum Anderen ergab die Regressionsanalyse, dass bei Entlassungs-MI vom Grad II das Risiko bei funktioneller MI für Reintervention um den Faktor 7 erhöht ist. Ein solcher Unterschied bei Patienten mit degenerativer MI wurde nicht beobachtet.

Nachvollziehbar ist, dass bei Patienten, bei denen die primäre MitraClip-Intervention nicht erfolgreich war, in einem sehr kurzen Zeitraum eine Reintervention beobachtet werden konnte.

Ca. 50% der Patienten mit primärem MitraClip Versagen erhielten eine Reintervention, alle davon mittels operativer Mitralklappenrekonstruktion oder -ersatz (in drei Fällen nach erneutem, nicht erfolgreichem MitraClip Versuch). Ca. 50% wurden konservativ weiterbehandelt. Dies zeigt aber, dass eine Mitralklappenrekonstruktionsoperation oder ein Klappenersatz ohne größere Probleme, im Vergleich zu nicht vorbehandelten Patienten, nach MitraClip-Intervention und Platzierung durchgeführt werden kann und somit durch die MitraClip-Therapie keine andere Therapieoption unmöglich gemacht wird.

In der von Whitlow et al. (2012) durchgeführten Everest II High Risk Studie wurde lediglich ein Patient mit einem ReClip behandelt, ansonsten wurde dort berichtet, dass keine Reintervention innerhalb eines Jahres in dieser Studienpopulation notwendig wurde.

Anders berichten Feldman et al. (2011), dass in der gesamten Everest II Studie im MitraClip Arm 20% der Patienten nach einem Jahr nach MitraClip mit einer operativen Mitralklappenersatz-OP /-rekonstruktion behandelt werden mussten. Bei anderen Behandlungsoptionen, z.B. dem Mitralklappenersatz kam es auch zu Reinterventionen. So beschreiben Acker et al. (2011) dass in der Acorn Studie, Studienarm Mitralklappenersatz, nach fünf Jahren von den 193 behandelten Patienten fünf Patienten einer wiederholten Mitralklappenersatzoperation unterzogen werden mussten und bei 29 Patienten innerhalb von fünf Jahren die Mitralklappeninsuffizienz wieder auftrat.

5.1.4. Klinisches Outcome

Im zweiten Teil der vorliegenden Arbeit (Kapitel 4.2) wurde von den Ergebnissen des 24-Monats-Follow-Ups im universitären Herzzentrum des UKE berichtet. Dafür wären 133 Patienten vorgesehen gewesen und nach Abzug von verstorbenen Patienten und solchen, von denen kein Follow-Up erhoben werden konnte, wurden Daten von 83 primär mittels MitraClip-Verfahren erfolgreich behandelten Patienten ausgewertet. Auch dieses Patientenkollektiv zeichnet sich, simultan zu dem in Teil I (Kapitel 4.1) untersuchten Kollektiv, durch seine besonderen Eigenschaften, wie hohes Alter, erniedrigte LVEF, ca. 2/3 der Patienten mit funktioneller MI und übereinstimmender Einschätzung bezüglich primärem Hochrisiko für eine operative Mitralklappenrekonstruktion aus.

Die Ergebnisse der Untersuchung zeigten, dass sich die MitraClip-Therapie als langfristige Behandlung der Mitralklappeninsuffizienz als geeignet erwiesen hat. So hatten noch 91% der untersuchten Patienten eine Mitralklappeninsuffizienz in der Nachkontrolle von Grad I – II. 96% der Patienten hatten gegenüber den Baseline Daten nach 24 Monaten immer noch eine Reduktion der MI von mindestens einem Grad.

Deutlich wird der positive Effekt der MitraClip Behandlung bei der Betrachtung der echokardiografischen Parameter. Die linke Ventrikeldilatation hat sich im Median um 11% (LVEDV) reduziert. Diese Reduktion trägt zur langfristigen klinischen Verbesserung der Herzinsuffizienz der Patienten bei, wie schon im Kapitel 5.1.2 „Rehospitalisation“ beschrieben wurde. Zu ähnlichen Ergebnissen kommt auch Whitlow et al. (2012). Dort wurde auch eine Reduktion der Ventrikeldilatation durch die MitraClip Behandlung beobachtet und gezeigt, dass es durch die Reduktion der Dilatation zu einem günstigen Verlauf des linksventrikulären Remodelling kommt.

Dieses bedeutet, dass sich die linksventrikuläre Schädigung des Ventrikels positiv verändert, sich also zurückgebildet hat und somit die teilweise vorhandene Herzinsuffizienz gebessert werden konnte. Dadurch ist der linke Ventrikel wieder besser in der Lage Blut in den Körperkreislauf zu pumpen und damit die Organe besser mit sauerstoffreichem Blut zu versorgen.

Dieses zeigte sich auch bei der Untersuchung im Teil I (Kapitel 4.1), wo deutlich wurde, dass eine geringere LVEDV-Größe mit einer niedrigeren Rehospitalisationsrate verbunden war.

Deutlich wird der positive Effekt in der Gesamtbetrachtung der echokardiografischen Parameter. Dadurch, dass sich das LVEDV verringert und das LVESV gleich bleibt, wird zwar rein rechnerisch die linksventrikuläre Auswurfraction geringer. Jedoch durch die auf Grad I oder II reduzierte Mitralklappeninsuffizienz geht weniger Blut als Pendelvolumen retrograd in den linken Vorhof verloren und mehr Blut kann durch die Aortenklappe in den Körperkreislauf gepumpt werden. Daraus folgt, dass sich das effektive Vorwärtsschlagvolumen des linken Ventrikels erhöht. Dieses war im untersuchten Kollektiv deutlich zu beobachten. Das Vorwärtsschlagvolumen vergrößerte sich um 30%. Somit scheint der meist vorgeschädigte linke Ventrikel die MitraClip-Therapie nicht nur gut zu vertragen, sondern ist auch nach 24 Monaten weiterhin in der Lage, ein stetig steigendes Vorwärtsschlagvolumen zu realisieren.

Die verbesserte Durchblutung der Organe durch das nun wieder kräftigere Herz spiegelt sich auch in der Symptomatik der untersuchten Patienten wieder.

57 % der Patienten, die vor der MitraClip Therapie noch Luftnot bei leichter Belastung oder in Ruhe verspürten, haben nach 24 Monaten erst Luftnot bei sehr starker Belastung oder gar nicht mehr. Außerdem hat sich die Gehstrecke (Sechs-Minuten-Gehtest) der Patienten deutlich verlängert (+30%) und die Patienten fühlen sich 24 Monate nach der MitraClip-Intervention deutlich weniger in ihrer Lebensqualität eingeschränkt, als noch vor der Intervention (-25%). Aus dieser Untersuchung wird deutlich, dass die positiven Effekte des MitraClip für die Patienten bezüglich NYHA Klasse, Vorwärtsschlagvolumen, Gehstrecke und Lebensqualität, die sich bei Rudolph et al. (2011) nach einem Jahr zeigten, auch nach zwei Jahren zu beobachten sind und somit die MitraClip-Therapie eine langfristige Therapieoption mit einem positiven Outcome für die Patienten darstellt.

5.2. Grenzen der vorliegenden Untersuchung

Bei der Diskussion und den Schlussfolgerungen aus den hier gezeigten Ergebnissen ist zu beachten, dass es sich hierbei um eine Einzel-Zentrums-Studie handelt. Die Patienten wurden nicht in Studienarmen aufgenommen, sondern es wurden die schon vorhandenen Patientendaten ausgewertet. Deswegen sind die Vergleiche zwischen erfolgreich behandelten Patienten und nicht erfolgreich behandelten Patienten, da sie nicht randomisiert auf Studienarme aufgeteilt wurden, mit Einschränkungen zu beurteilen.

Auch liegen zum Teil nur sehr wenige Daten vor, wie z.B. für die Reinterventionen, sodass es auch hier zu Verzerrungen kommen kann und dieses somit keine randomisierte und mit verschiedenen Studienarmen durchgeführte Studie ersetzt.

Bezüglich der Bestimmung des MI Grades ist anzumerken, dass eine Variabilität der Ergebnisse durch unterschiedliche Untersucher nicht auszuschließen ist (Siehe dazu Einleitung Kapitel 1.5: „Schweregradbeurteilung der MI: Intraobserver Variabilität“). Außerdem wurden auch Daten ausgewertet, die nicht im UHZ, sondern bei externen Kardiologen erhoben wurden. Gerade bei der Bestimmung des MI Grades sind dort Beurteilungsunterschiede nicht auszuschließen.

Bezüglich der Anwendung des MLHFQ-Fragebogens ist anzumerken, dass dieser Fragebogen in den USA entwickelt wurde und dort Fragen enthalten sind, z.B. nach finanziellen Problemen durch die Krankheit oder Problemen beim Verdienen des Lebensunterhaltes, usw. Diese Fragen waren bei dem hier untersuchten Kollektiv nur zum Teil relevant, da zumeist die finanzielle Absicherung durch Erreichen des Rentenstatus gegeben und durch die gesetzliche Krankenversicherung auch eine Absicherung bezüglich der Krankheitskosten vorhanden war. Jedoch kann dieser Test durch den Vergleich der Werte der gleichen Patienten vor MitraClip und 24 Monaten nach der Intervention durch Betrachtung der Einzeldifferenzen (anstelle des Absolutwertes) eine suffiziente Aussage liefern.

In dieser Untersuchung wurde sehr spezifisch nur eine Untergruppe der Patienten betrachtet, nämlich Patienten, die primär erfolgreich mit dem MitraClip behandelt wurden und von denen ein Follow-Up vorhanden war. Diese Einschränkung muss bei allen Interpretationen und Diskussionen mit bedacht werden.

Insgesamt muss festgehalten werden, dass für eine noch genauere und von Störfaktoren unabhängige Aussage, die Patienten ausschließlich im UHZ von unterschiedlichen Ärzten, die nicht die behandelnden Ärzte sind, untersucht hätten werden müssen. Dieses war aber aufgrund organisatorischer Umstände im UHZ zum Einen und aufgrund der gesundheitlichen Verfassung der Patienten bzw. der Entfernung der Patienten zum UHZ zum Anderen nicht möglich. Darum wurde in dieser Untersuchung die größtmögliche Anzahl von Patienten mit o.g. Einschränkungen einbezogen, um möglichst valide Aussagen treffen zu können. Für zukünftige Untersuchungen sollten noch mehr Patienten am UHZ in der seit ca. einem Jahr bestehenden MitraClip-Ambulanz-Sprechstunde nachkontrolliert werden, um weitgehend gleiche Ausgangsbedingungen für die Datenerhebung zu schaffen.

6. Zusammenfassung, Schlussfolgerungen und Ausblick

In der vorliegenden Untersuchung wurden Daten von einer der größten und am längsten beobachteten Patientengruppen ausgewertet, die bis zum Auswertungszeitpunkt an einem Europäischen Herzzentrum mittels MitraClip-Verfahren behandelt wurden. Die Ergebnisse zeigten, dass der MitraClip ein sehr sicheres Verfahren zur Reduzierung der Mitralklappeninsuffizienz darstellt, welches sich auch im Langzeitverlauf bewährt hat. So ist die beschriebene Mortalität nach MitraClip weniger auf den Eingriff selber, als vielmehr auf das schon vorher vorhandene hohe Risiko der untersuchten Patientengruppe aufgrund von Alter, Morbidität, Vorerkrankungen, Kardiomyopathie, Herzinsuffizienz usw. zurückzuführen.

Des Weiteren wurde gezeigt, dass Patienten mit degenerativer MI weniger häufig von Rehospitalisationen betroffen waren als Patienten mit funktioneller MI. Dieses betraf vor allem Patienten mit hochgradig dilatiertem linken Ventrikel und funktioneller MI.

Bezüglich der Reinterventionen zeigte sich, dass der MitraClip langfristig ein sehr sicheres Verfahren ist. Außerdem wurde deutlich, dass gerade Patienten mit degenerativer MI früher von Reinterventionen betroffen, hingegen Patienten mit funktioneller MI eher über den gesamten Beobachtungszeitraum gleichmäßig stark betroffen waren. Deutlich wurde, dass Patienten mit funktioneller MI extrem von einer forcierten Reduzierung der MI auf Grad I bei Entlassung profitierten und dann weniger Reinterventionen benötigten. In der Cox-Regressionsanalyse wurde deutlich, dass der Euroscore ein sehr guter Parameter für die Risiko- und Mortalitätsabschätzung der behandelten Patienten darstellte. Außerdem zeigte sich, dass Vorerkrankungen, das Vorhandensein von Niereninsuffizienz oder Vorschädigungen des Herzens, wie Kardiomyopathie bei Patienten mit degenerativer MI zur Risikosteigerung bezüglich Mortalität im Langzeitverlauf beitrugen. Dahingegen wirkte sich ein hohes Vorwärtsschlagvolumen positiv auf das Mortalitätsrisiko aus. Die Analyse der Zwei-Jahres Nachkontrolle zeigte deutlich, dass die subjektive und objektive Belastbarkeit und die Lebensqualität im Langzeitverlauf nach MitraClip-Intervention deutlich stiegen.

In der echokardiografischen Kontrolle zeigte sich, dass sich die linksventrikuläre Dilatation nach der Reduzierung der Mitralklappeninsuffizienz verringerte und somit das Vorwärtsschlagvolumen und die Versorgung der Organe signifikant verbessert wurden und diese Entwicklung stabil über zwei Jahre beobachtet werden konnte.

Als Schlussfolgerung aus der vorliegenden Untersuchung sollte über eine Änderung des Managements der Therapie der Mitralklappeninsuffizienz, wie in Kapitel 1.6 „Therapie der Mitralklappeninsuffizienz“, Abb. 3 dargestellt, diskutiert werden. Unbestritten ist die Mitralklappenrekonstruktionsoperation der Goldstandard zur Behebung der Mitralklappeninsuffizienz, wie auch in den ACC/AHA Guidelines (Bonow et al. 2008) beschrieben wird. Dieses wird u.a. auch bei Wu et al. (2005) bestätigt. Jedoch seien die Ergebnisse der Korrektur der Mitralklappeninsuffizienz mittels Rekonstruktionsoperation bei funktioneller MI weniger optimal als bei der degenerativen Mitralklappeninsuffizienz (Conradi 2011). So beschreiben auch mehrere Studien, dass gerade bei funktioneller Mitralklappeninsuffizienz ein frühzeitiges Einschreiten notwendig wäre (Di Giammarco et al. 2007, Enriquez-Sarano et al. 2009, Holmes et al. 2011), bevor die linksventrikuläre Dilatation und somit die Ventrikelschädigung zunimmt (Horii et al. 2006). Es wird aufgefördert zu handeln, bevor aus der Klappenerkrankung eine ventrikuläre Erkrankung wird (Di Giammarco et al. 2007). So beschreiben auch Wu et al. (2005), dass Patienten mit schwerer Mitralklappeninsuffizienz und ausgeprägter linksventrikulärer Dysfunktion nicht mehr von einer Mitralklappenrekonstruktion profitieren und im Vergleich zur medikamentösen Therapie keinen Vorteil bezüglich Mortalität von einer Rekonstruktionsoperation haben.

Der Goldstandard bei der Therapie der Mitralklappeninsuffizienz, die Mitralklappenrekonstruktions-OP, ist eine aufwändige und mit einem Risiko verbundene Operation. Dieses resultiert u.a. aus dem notwendigen intraoperativen Herzstillstand und der Anwendung der Herz-Lungen-Maschine (HLM). Die Patienten müssen für den Einsatz der HLM eine Vollheparinisierung während der Operation mit dem dazugehörigen Blutungsrisiko und einem gegenüber der MitraClip-Intervention längeren Krankenhausaufenthaltes in Kauf nehmen. Darum wird diese Operation bei guter EF und keinen Symptomen nicht empfohlen (Bonow et al. 2008).

Im Gegensatz dazu schreiben Bonow et al. (2008) weiter, dass eine hochgradig symptomatische MI (NYHA III – IV) das Outcome nach Mitralklappenrekonstruktion oder -ersatz erheblich negativ beeinflussen.

Aus dieser vorliegenden Untersuchung und aus den zitierten Untersuchungen zeigt sich, dass Patienten am Stärksten von der MitraClip-Therapie profitieren, wenn die linksventrikuläre Dilatation (LVEDV) noch nicht so stark ausgeprägt ist und bisher nur wenige Vorerkrankungen (hoher EuroSCORE, Niereninsuffizienz, Kardiomyopathie) vorliegen. Darum sollte das MitraClip-Verfahren vor allem bei Patienten mit funktioneller Mitralklappeninsuffizienz zu einem sehr frühen Zeitpunkt angewendet werden, an dem für die Mitralklappenrekonstruktion die Risiko-Nutzen-Analyse noch negativ ausfallen würde.

Es sollte also darüber diskutiert werden, ob zusätzlich zur bisherigen Anwendung bei Hochrisikopatienten und primärer Inoperabilität, gerade bei Patienten mit funktioneller MI die MitraClip-Therapie schon zeitlich vor der Mitralklappenrekonstruktions-OP, bei ersten Anzeichen für eine Ventrikeldilatation in Verbindung mit einer Mitralklappeninsuffizienz angewendet werden sollte. Darüber hinaus gilt es zu Bedenken, dass eine Mitralklappenrekonstruktion nach einer MitraClip Intervention ohne Probleme durch Entfernen des Clips möglich ist und sich diese Verfahren somit nicht gegenseitig ausschließen.

Zudem zeigt diese Untersuchung deutlich, dass eine konsequente Reduktion der Mitralklappeninsuffizienz auf Grad I bei Krankenhausentlassung durch die MitraClip-Intervention für die Patienten, vor allem mit funktioneller Mitralklappeninsuffizienz, bezüglich ihrer Herzleistung sehr positive Effekte hat und dies in der klinischen Praxis umgesetzt werden sollte.

Bei Vorliegen von degenerativer MI und guter linksventrikulärer Funktion sollte primär die Mitralklappenrekonstruktion durchgeführt werden, da dabei die pathologischen Veränderungen der Klappe besser als durch den MitraClip behoben werden können, was sich auch in der notwendigen frühzeitigen Reinterventionsrate bei Patienten mit degenerativer Mitralklappeninsuffizienz nach MitraClip-Intervention in dieser Untersuchung widerspiegelte.

Eine weitere wichtige Schlussfolgerung aus dieser Untersuchung ist die Wichtigkeit von personeller und struktureller Bündelung von Qualifikationen in einem großen Herzzentrum, wenn die MitraClip Therapie langfristig erfolgreich durchgeführt werden soll. So hat sich im UHZ die Durchführung der MitraClip Intervention im Hybrid-OP und die Entscheidung über die Intervention durch ein Heart Team, wie es auch in der Literatur gefordert wird (Holmes and Mack 2011, Autschbach et al. 2012), bewährt. Jedoch zeigte sich, dass die Nachkontrolle über 24 Monate hinaus mit erheblichen Schwierigkeiten verbunden war. So waren zum Teil die Einreisewege für die Patienten zu weit oder der gesundheitliche Zustand für eine Anreise zur Nachkontrolle zu schlecht. Es war aber auch schwierig die Patienten von dem Vorteil der Nachkontrolle im UHZ zu überzeugen, die dafür längere Anreisewege in Kauf nehmen mussten. Dieses ist jedoch von größter Wichtigkeit, um frühzeitig Rezidive der Mitralklappeninsuffizienz zu erkennen und die MitraClip-Intervention mit medikamentöser Therapie und ggf. auch weiteren zusätzlichen interventionellen Maßnahmen zur Verbesserung der Herzleistung zu kombinieren. So wirkt sich die zusätzliche Anwendung der kardialen Resynchronisationstherapie mittels CRT Schrittmacher bei asynchroner Kontraktion der linken und rechten Herzkammer zusätzlich zum MitraClip positiv aus (Auricchio et al. 2011). Für diese wichtigen Fragen, die nur im behandelnden Zentrum in der Nachkontrolle beantwortet werden können, ist es notwendig, die Patienten nach der MitraClip Intervention in regelmäßigen Abständen zu untersuchen. Für die Nachkontrolltermine sollten die Patienten schon während des primären MitraClip-Krankenhausaufenthaltes gewonnen und ein festes Nachkontrollsystem in der klinischen Routine etabliert werden. Mit der Einrichtung einer MitraClip-Sprechstunde wurde dieser Forderung im UHZ schon Rechnung getragen, doch gerade die regelmäßige Anbindung der Patienten ans Herzzentrum sollte noch weiter verstärkt werden.

Bezüglich des unterschiedlichen Outcomes der Patienten mit funktioneller Mitralklappeninsuffizienz und der Patienten mit degenerativer Mitralklappeninsuffizienz und zu der Frage der Durchführung der MitraClip-Therapie vorrangig vor der Mitralklappenrekonstruktions-OP bei Patienten mit funktioneller Mitralklappeninsuffizienz sollten noch weitere klinische Studien durchgeführt werden, um Patienten mit Mitralklappenerkrankungen zukünftig in Zusammenarbeit der interventionellen und chirurgischen kardiologischen Disziplinen noch optimaler versorgen zu können.

7. Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1: Anatomie der Mitralklappe (Schünke et al. 2005)</i>	4
<i>Abbildung 2: Formen der reinen Mitralklappeninsuffizienz (Bruch und Trentz (Hrsg.) 2008)</i>	6
<i>Abbildung 3: Management strategy for patients with chronic severe mitral regurgitation (Bonow et al. 2008)</i>	10
<i>Abbildung 4: Mitralklappenrekonstruktion schematisch mit der Alfieri Nahttechnik (Franzen 2010a)</i>	13
<i>Abbildung 5: MitraClip Delivery System, der MitraClip vergrößert mit zwei Armen und zwei Greifern, 3 D echokardiografisch dargestellt: Clip Ausrichtung, Aufladen der Segel und Verschluss des Clips. (Rogers and Franzen et al. 2011)</i>	14
<i>Abbildung 6: Auswertung des MLHFQ (Naveiro-Rilo et al. (2010))</i>	26
<i>Abbildung 7: Flowchart der 270 untersuchten Patienten</i>	33
<i>Abbildung 8: Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalyse primär erfolgreich behandelter Patienten mit funktioneller MI gegenüber degenerativer MI</i>	35
<i>Abbildung 9: Kaplan-Meier Analyse des Überlebens über die Zeit der erfolgreich (durchgezogene, obere Linie) gegenüber den nicht erfolgreich (gestrichelte, untere Linie) behandelten Patienten.</i>	36
<i>Abbildung 10: Ereigniszeitanalyse: Überleben ohne Rehospitalisation bei erfolgreich behandelten Patienten. Vergleich der Pat. mit deg. MI gegenüber Pat. mit funkt. MI. (auswertbar bis zu 24 Monate: Siehe dazu Kapitel 3.9 „Statistische Analysen“)</i>	37
<i>Abbildung 11: Kaplan-Meier-Analyse: Überleben ohne Rehospitalisation ab sechs Monaten nach MitraClip, Vergleich von deg. gegenüber funkt. MI (auswertbar bis zu 24 Monate, siehe dazu Kapitel 3.9: „Statistische Analysen“)</i>	38
<i>Abbildung 12: Ereigniszeitanalyse: Überleben ohne Rehospitalisation bei primär erfolgreich behandelten Patienten mit funktioneller MI. Gruppeneinteilung nach linksventrikulärem enddiastolischem Volumen</i>	39
<i>Abbildung 13: Ereigniszeitanalyse: Überleben ohne Rehospitalisation bei primär erfolgreich behandelten Patienten mit degenerativer MI.</i>	

Gruppeneinteilung nach linksventrikulärem enddiastolischem Volumen (auswertbar bis zu 24 Monate, LVEDV > 270ml bis zu 12 Monate, siehe dazu Kapitel 3.9 „Statistische Analysen“)	40
Abbildung 14: Ereigniszeitanalyse: Überleben ohne Rehospitalisation bei primär erfolgreich behandelten Patienten (durchgezogene Linie, oberste Kurve) gegenüber primär nicht erfolgreich behandelten Patienten (gestrichelte Linie, unterste Kurve)	41
Abbildung 15: Ereigniszeitanalyse: Überleben ohne Reintervention bei primär erfolgreich behandelten Patienten: Patienten mit funktioneller MI gegenüber Patienten mit degenerativer MI	43
Abbildung 16: Ereigniszeitanalyse: Überleben ohne Reintervention bei primär erfolgreich behandelten Patienten mit funktioneller MI: Vergleich von Patienten mit Reduktion der MI auf Grad I gegenüber Patienten mit Reduktion der MI auf Grad II bei Entlassung aus dem Krankenhaus nach MitraClip Behandlung	44
Abbildung 17: Ereigniszeitanalyse: Überleben ohne Reintervention bei primär erfolgreich behandelten Patienten mit degenerativer MI: Vergleich von Patienten mit Reduktion der MI auf Grad I gegenüber Patienten mit Reduktion der MI auf Grad II bei Entlassung aus dem Krankenhaus nach MitraClip Behandlung	45
Abbildung 18: Ereigniszeitanalyse: Überleben ohne Reintervention bei primär erfolgreich behandelten Patienten (durchgezogene, obere Kurve) gegenüber primär nicht erfolgreich behandelten Patienten (gestrichelte, untere Kurve)	46
Abbildung 19: Flowchart Diagramm: Verlauf der 83 Patienten mit einem 24-Monats-Follow-Up	51
Abbildung 20: Schwere der Mitralklappeninsuffizienz: Vergleich vor MitraClip (Baseline) gegenüber 24 Monate nach MitraClip-Intervention	54
Abbildung 21: Veränderung des Schweregrades der MI: Baseline gegenüber 24-Monats-FU, keine Änderung bis Abnahme um 3 Grade	54
Abbildung 22: Änderung des linksventrikulären enddiastolischen Volumens (LVEDV), Baseline gegenüber 24-Monats-FU, Vergleich Sechs-Monats-Follow-Up.	56

<i>Abbildung 23: Änderung des linksventrikulären endsystolischen Volumen, Baseline gegenüber 24-Monats-FU, Vergleich Sechs-Monats-Follow-Up.</i>	<i>56</i>
<i>Abbildung 24: Änderung der linksventrikulären Auswurfraction, Baseline gegenüber 24-Monats-FU, Vergleich Sechs-Monats-Follow-Up.</i>	<i>57</i>
<i>Abbildung 25: Änderung des Vorwärtsschlagvolumens, Baseline gegenüber 24-Monats-FU, Vergleich Sechs-Monats-FU.</i>	<i>58</i>
<i>Abbildung 26: NYHA Klassifikation: Baseline und 24-Monats-Follow-Up</i>	<i>58</i>
<i>Abbildung 27: Veränderung der NYHA Klassifikation der Patienten von Baseline zum 24-Monats-FU</i>	<i>59</i>
<i>Abbildung 28: Änderung der Distanz des Sechs-Minuten Gehtests: Vergleich Baseline gegenüber 24-Monats-FU mit Vergleichsangabe vom Sechs-Monats-Follow-Up</i>	<i>60</i>
<i>Abbildung 29: Änderung der subjektiven Lebensqualität anhand der Resultate des Minnesota Lebensqualitätsfragebogens (max. 105 Punkte), Vergleich Baseline gegenüber 24-Monats-Follow-Up mit Vergleichsangabe vom Sechs-Monats-Follow-Up</i>	<i>61</i>

8. Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1: Daten der 230 Patienten bei Krankenhausaufnahme: Alter, Geschlecht und log EuroSCORE.....</i>	<i>30</i>
<i>Tabelle 2: Vorerkrankungen der Patienten</i>	<i>30</i>
<i>Tabelle 3: Objektives und subjektives Befinden der Patienten bei Krankenhausaufnahme.....</i>	<i>31</i>
<i>Tabelle 4: Echokardiografische Daten der Patienten bei Krankenhausaufnahme....</i>	<i>32</i>
<i>Tabelle 5: Prädiktoren für Mortalität bei primär erfolgreich behandelten Patienten (n = 202)</i>	<i>47</i>
<i>Tabelle 6: Prädiktoren für Reintervention bei 202 primär erfolgreich behandelten Patienten</i>	<i>48</i>
<i>Tabelle 7: Prädiktor für Tod und Reintervention der erfolgreich und nicht erfolgreich behandelten Patienten mit deg. oder funkt. MI (n= 230).....</i>	<i>49</i>
<i>Tabelle 8: Eigenschaften der 83 erfolgreich behandelten Patienten mit durchgeführter 24-Monats-Nachkontrolluntersuchung bei Krankenhausaufnahme für die MitraClip Intervention im UHZ.....</i>	<i>52</i>
<i>Tabelle 9: Vorerkrankungen der 83 untersuchten Patienten</i>	<i>52</i>
<i>Tabelle 10: Echokardiografische Daten der Patienten bei Krankenhausaufnahme..</i>	<i>53</i>
<i>Tabelle 11: Vergleich verschiedener MitraClip Studien bezüglich periprozeduraler Komplikationen und dem primären Erfolg der Intervention</i>	<i>63</i>

9. Abkürzungsverzeichnis:

- Δ = Veränderung/Änderung
- 24-M-FU = Nachkontrolluntersuchung = Follow-Up nach 24 Monaten
- Abb. = Abbildung
- ACC / AHA : American College of Cardiology / American Heart Association
- AF, VHF = Atrial fibrillation, Vorhofflimmern
- arithm. Mittel = arithmetischer Mittelwert
- AZ = Allgemeinzustand des Patienten
- Baseline Daten = Patientendaten, die bei Aufnahme ins Krankenhaus für die MitraClip Therapie erhoben wurden (prä MitraClip)
- CI = Confidenz Intervall
- CRT = Kardiale Resynchronisationstherapie
- COPD = Chronisch obstruktive Lungenkrankheit = chronic obstructive pulmonary disease
- Deg. MI = DMR = degenerative und gemischte Mitralklappeninsuffizienz
- D.h. = Das heißt
- Dyspnoe = subjektiv empfundene Luftnot
- Echo = Echokardiografie
- EF = Ejektionsfraktion = Linksventrikuläre Auswurfraction
- ERO = Effective regurgitant orifice
- Ersatz = Mitralklappenersatz
- Euroscore = logistischer Euroscore
- ESC = European Society of Cardiology
- ESD= Endsystolischer Durchmesser
- Eval = Evaluation
- Frailty = Fragilität des Patienten
- FU = Follow-Up = Nachkontrolluntersuchung
- funkt. MI = FMR = funktionelle Mitralklappeninsuffizienz
- h = hours = Stunden
- HLM = Herz-Lungen-Maschine
- HOCM = hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie
- HT = Hypertension, Hypertonie
- IABP = Intraaortale Ballonpumpe
- iRV = instantane Regurgitationsvolumen

- k = kategorisierende Variable
- k. A. = keine Angabe
- KHK = koronare Herzkrankheit
- Komplik. = Komplikationen
- LA: Linker Vorhof (left atrium)
- log = logistisch, logistische, logistischer
- LV: Linker Ventrikel
- LVEF = LV-EF = Linksventrikuläre Ejektionsfraktion bzw. Auswurffraktion
- LVESD = Linksventrikulärer Endsystolischer Durchmesser.
- MC = MitraClip
- MI = Mitralklappeninsuffizienz
- Min = Minuten
- MLHFQ = Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire
http://www.license.umn.edu/Products/Minnesota-Living-With-Heart-Failure-Questionnaire__Z94019.aspx vom 14.8.2012
- MVR = Mitralvalve Replacement = Mitralklappenersatz
- n = Anzahl
- NYHA = Einteilung der Herzinsuffizienz nach der New York Heart Association
- o.ä. = oder ähnliches
- o.g. = oben genannte / oben genanntes / oben genannten
- p = Signifikanzwert; Der p-Wert ist definiert als die Wahrscheinlichkeit, unter der Nullhypothese den beobachteten Prüfwert zu erhalten. Ist der p- Wert geringer als das Signifikanzniveau (z.B. 0,05), so wird die Nullhypothese verworfen.
- Pat. = Patient/in
- PHT = pulmonaler Hypertonus
- Reg-Vol. = Regurgitationsvolumen
- Rek. = Mitralklappenrekonstruktion
- s = stetige Variable
- SD = Standardabweichung
- u.a. = und anderem
- UHZ = Universitäres Herzzentrum am UKE
- UKE = Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf
- z.B. = zum Beispiel

10. Literaturverzeichnis

Acker MA, Jessup M, Bolling SF, Oh J, Starling RC, Mann DL, Sabbah HN, Shemin R, Kirklin J, Kubo SH (2011), Mitral valve repair in heart failure: Five-year follow-up from the mitral valve replacement stratum of the Acorn randomized trial, *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, Vol. 142, Number 3, S. 569 - 574

Alfieri O, Maisano F, De Bonis M, Stefano P-L, 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.*, Vol. 122, Issue 4, S. 674 - 681

Auricchio A, Schillinger W, Meyer S, Maisano F, Hoffmann R, Ussia GP, Pedrazzini GB, van der Heyden J, Fratini S, Klersy C, Komtebedde J, Franzen O (2011), Correction of Mitral Regurgitation in Nonresponders to Cardiac Resynchronization Therapie by MitraClip Improves Symtoms and Promotes Reverse Remodeling, *Journal of the American College of Cardiology*, Vol. 58, No. 21, S. 2183 - 2189

Autschbach R, Blankenbeg S, Felix S, Kelm M, Lichtenberg A, Nickenig G, Reichenspurner H, Wahlers T (2012), Therapie der hochgradigen Mitralklappeninsuffizienz, Empfehlungen der herzchirurgischen und kardiologischen Ordinarien zur interventionellen Therapie der Mitralklappeninsuffizienz 2012, *Der Kardiologe* Nr. 3, 2012, Springer Verlag, S. 217 - 218

Autschbach R, Jacobs M, Von Springer U - N (2012), *Chirurgie in 5 Tagen*, 1. Aufl., Springer Verlag Heidelberg, S. 66f

Baldus S, Schillinger W, Franzen O, Bekeredjian R, Sievert H, Schofer J, Kuck K-H, Konorza T, Möllmann H, Hehrlein C, Ouarrak T, Senges J, Meinertz T (2012), MitraClip therapy in daily clinical practice: initial results from the german transcatheter mitral valve interventions (TRAMI) registry, *European Journal of Heart Failure*, No. 14, S. 1050 - 1055

Bender R, Lange S, Ziegler A (2007), Wichtige Signifikanztest, *Dtsch Med Wochenschr* 2007, 132, e24 – e25, Thieme Verlag Stuttgart, New York

Bonow R, Carabello B, Chatterjee K, de Leon A C, Faxon D, Freed M, Gaasch W, Lytle B, Nishimura R, O’Gara P, O’Rourke R, Otto C, Shah P, Shanewise J (2008), 2008 focused Update incorporated into the ACC/AHA 2006 Guidelines for the management of Patients with valvular heart disease, *Circulation*; 118; e523 – e661

Bruch und Trentz (Hrsg), *Berchtold Chirurgie*, (2008), 6. Aufl., Urban und Fischer München, Jena, S. 673ff.

Conradi L, Treede H, Baldus S, Seiffert M, Blankenberg S, Reichenspurner H (2011), Therapie der Mitralklappeninsuffizienz, *Chirurgische und interventionelle Neuerungen*, *Herz* 2011, Urban und Vogel, S. 1 – 9

Dietel, Suttorp, Zeitz (Hrsg.) (2009), *Fauci, Braunwald, Kasper et al.: Harrison's Innere Medizin* Band 2, 17. Auflage, ABW Wissenschaftsverlag in Zusammenarbeit mit der Charité, Berlin S. 1809ff

Di Giammarco G, Liberi R, Giancane M, Canosa C, Gallina S, Di Francesco A, Spira G, Di Mauro M (2007), Recurrence of functional mitral regurgitation in patients with dilated cardiomyopathy undergoing mitral valve repair: how to predict it, *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery* 6 (2007) 340 - 344

Enriquez-Sarano M, Akins CW, Vahanian A (2009), Mitral Regurgitation, *Lancet*, Vol. 373, April 18, 2009, S. 1382 - 1394

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, *Journal of the American College of Cardiology*, Vol. 46, No. 11, Seiten 2134 - 2140

Feldman T, Kar S, Rinaldi M, Fail P, Hermiller J, Smalling R, Whitlow P, Gray W, Low R, Herrmann HC, Lim S, Foster E, Glower D (2009), Percutaneous Mitral Repair With the MitraClip System, *Journal of the American College of Cardiology*, Vol.54, No.8, S.686 – 694

Feldman T, Foster E, Glower D, Kar S, Rinaldi M, Fail P, Smalling R, Siegel R, Rose G, Engeron E, Loghini C, Trento A, Skipper E, Fudge T, Letsou G, Massaro J, Mauri L (2011), Percutaneous Repair or Surgery for Mitral Regurgitation, *the New England Journal of Medicine*, Vol. 364, No.15, S. 1395 - 1406

Foster E, Wasserman H, Gray W, Homma S, Tullio M, Rodriguez L, Stewart W, Whitlow P, Block P, Martin R, Merlino J, Herrmann HC, Wiegers SE, Silverstry FE, Hamilton A, Zunamon A, Kraybill K, Gerber IL, Weeks SG, Zhang Y, Feldman T (2007), Qualitative Assessment of Severity of Mitral Regurgitation by Serial Echocardiography in a Multicenter Clinical Trial of Percutaneous Mitral Valve Repair. *The American Journal of Cardiology*; 100; 1577 - 1583

Franzen O (2010a), MitraClip-Therapie: Technik, Patientenauswahl und bisherige Therapie, *Kardiologie up2date* 6, S. 291 – 313

Franzen O, Baldus S, Rudolph V, Meyer S, Knap M, Koschyk D, Treede H, Barmeyer A, Schofer J, Costard-Jäckle A, Schlüter M, Reichenspurner H, Meinertz T (2010b), Acute outcome of MitraClip therapy for mitral regurgitation in high-surgery-risk patients: emphasis on adverse valve morphology and severe left ventricular dysfunction, *European Heart Journal* 31, S. 1373 – 1381

Franzen O, Van der Heyden J, Baldus S, Schlüter M, Schillinger W, Butter C, Hoffmann R, Corti R, Pedrazzini G, Swaans M, Neuss M, Rudolph V, Sürder D, Grünerfelder J, Eulenburg C, Reichenspurner H, Meinertz T, Auricchio A (2011), MitraClip therapy with end-stage systolic heart failure, *European Journal of Heart Failure*, 13, S. 569 – 576

Glower D, Ailawadi G, Argenziano M, Mack M, Trento AT, Wang A, Scott Lim D, Gray W, Grayburn P, Dent J, Gillam L, Sethuraman B, Feldman T, Foster E, Mauri L, Kron I (2012), EVEREST II randomized clinical trial: Predictors of mitral valve replacement in de novo surgery or after the MitraClip procedure, *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, Vol. 143, Number 4S, S. 60 – 63

Herold und Mitarbeiter (2012), Innere Medizin, Druck Gerd Herold, Köln, S. 158ff

Holmes DR and Mack MJ (2011), Transcatheter Valve Therapy: A Professional Society Overview from the American College of Cardiology Foundation and The Society of Thoracic Surgeons, Journal of the American College of Cardiology, Vol.58, No.4, 2011, S. 445 - 455

Horii T, Suma H, Isomura T, Nomura F, Hoshino J (2006), Left Ventricle Affects the Result of Mitral Valve Surgery for Idiopathic Dilated Cardiomyopathy to Treat Congestive Heart Failure, Ann Thorac Surg, 2006, 82, 1349 - 1355

lung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Golke-Bärwolf C, Levang OW, Tornos P, Vanoverschelde J-L, Vermeer F, Boersma E, Ravaut P, Vahanian A (2003), A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease, European Heart Journal, 24, S.1231 - 1243

Lange S u. Bender R (2007a), Median oder Mittelwert?, Dtsch Med Wochenschr 2007, 132, e1 – e2, Thieme Verlag Stuttgart, New York

Lange S u. Bender R (2007b), Quartile, empirische Verteilungsfunktion und Box Plot, Dtsch Med Wochenschr 2007, 132, e3 – e4, Thieme Verlag Stuttgart, New York

Mauri L, Garg PG, Massaro JM, Foster E, Glower D, Mehoudar P, Powell F, Komtebedde J, McDermott E, Feldman T (2010), The Everest II Trial: Design and rationale for a randomized study of the evalve MitraClip system compared with mitral valve surgery for mitral regurgitation, American heart journal, Vol. 160, Number 1 S. 23 – 29

Metzler (2011), SYNTAX-, STS- und EuroSCORE – Wie genau sind sie in der Risikobewertung bei Herzkrankheiten? J. KARDIOL., 18, (11-12), S. 355 - 361

Michel P, Roques F, Nashef SAM (2003), Logistic or additive EuroSCORE for high-risk patients? European Journal of Cardio-thoracic Surgery 23, Seite 684 - 687

Mirabel M, lung B, Baron G, Messika-Zeitoun D, Détaint D, Vanoverschelde J-L, Butchart EG, Ravaut P, Vahanian A (2007), What are the characteristics of patients with severe, symptomatic, mitral regurgitation who are denied surgery?, European Heart Journal 28, S. 1358 – 1365

Naveiro-Rilo JC, Diez-Jurárez DM, Blanco AR, Rebollo-Gutiérrez F, Rodriguez-Martinez A, Rodriguez-Garcia MA (2010), Validation of the Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire in Primary Care, Rev Esp Cardiol., 63 (12), S. 1419 - 1427

Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M (2006), Burden of valvular heart disease: a population-based study. Lancet Vol. 368; S. 1005 - 1011

Oesch, Hilfiker, Keller, Kool, Tal-Akabi, Schädler, Verra, Widmer Leu (2007), Assessments in der muskuloskelettalen Rehabilitation, Verlag Hans Huber, S. 213ff

Pedrazzini G, Sürder D, Moccetti M, Hürlimann D, Faletra F, Felix C, Bettex D, Pasotti E, Bühler I, Klimusina J, Lüscher TF, Moccetti T, Grünenfelder J, Corti R (2010), Perkutane Katheter-basierte Behandlung der schweren Mitralinsuffizienz, Erste Schweizer Erfahrungen mit dem MitraClip-System, Cardiovascular Medicine, 13 (4), S. 122 – 129

Pinger (2011), Repetitorium Kardiologie, 3. Auflage, Ärzteverlag Köln, S. 226ff

Piper (2007), Innere Medizin, 1. Aufl., Springer Verlag Heidelberg, S. 137f

Quittan M, Wiesinger GF, Crevenna R, Nuhr MJ, Posch M, Hülsmann M, Müller D, Pacher R, Fialka-Moser V (2001), Cross-cultural adaptation of the Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire for German-speaking patients, J Rehabil Med. Jul; 33 (4) Seite 182 – 186

Rogers JH und Franzen O (2011), Percutaneous edge-to-edge MitraClip therapy in the management of mitral regurgitation, European Heart Journal, 32, 2350 - 2357

Roskamm, Neumann, Kalusche, Bestehorn (Hrsg.), (2004), Herzkrankheiten, 5. Aufl., Springer Verlag, Berlin S. 660ff

Rudolph V, Knap M, Franzen O, Schlüter M, de Vries T, Conradi L, Schirmer J, Treede H, Wegscheider K, Costard-Jäckle A, Meinertz T, Reichenspurner H, Baldus S (2011), Echocardiographic and Clinical Outcomes of MitraClip Therapy in Patients Not Amenable to Surgery, Journal of the American College of Cardiology, Vol. 58, No. 21, S. 2190 – 2195

Schünke M, Schulte E, Schumacher U, Voll M, Wesker K (2005), Prometheus Hals und Innere Organe, Thieme Verlag, Auflage 1, S. 106f.

Sellers RD, Levy MJ, Amplatz K, Walton Lillehei C (1964), Left retrograde cardioangiography in acquired cardiac disease. Am J Cardiol Vol 14, Number 4, S. 437 - 447

Thomas N, Unsworth B, Ferenczi EA, Davies JE, Mayet J, Francis DP (2008), Intraobserver variability in grading severity of repeated identical cases of mitral regurgitation. American Heart Journal 156, S. 1089 – 1094

Vahanian A, Baumgartner H, Bax J, Butchart E, Dion R, Filippatos G, Flachskampf F, Hall R, Jung B, Kasprzak J, Nataf P, Tornos P, Torricca L, Wenink A (2007), Guidelines on the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology, European Heart Journal 28, S. 230 – 268

Wilkenhoff U, Kruck I (2008), Handbuch der Echokardiografie, 4. Auflage, Thieme Verlag Stuttgart, S. 253ff

Witlow PL, Feldman T, Pedersen WR, Scott Lim D, Kipperman R, Smalling R, Bajwa T, Herrmann HC, Lasala J, Maddux JT, Tuzcu M, Kapadia S, Trento A, Siegel RJ, Foster E, Glower D, Mauri L, Kar S (2012), Acute and 12-Month Results With Catheter-Based Mitral Valve Leaflet Repair, The Everest II High Risk Study, Journal of the American College of Cardiology Vol. 59, No. 2, 2012, S. 130 - 139

Wu AH, Aaronson KD, Bolling SF, Pagani FD, Welch K, Koelling TM (2005), Impact of mitral valve annuloplasty on mortality risk in patients with mitral regurgitation and left ventricular systolic dysfunction, Journal of the American College of Cardiology, Vol. 45, No. 3, S. 381-387

Ziegler A, Lange S u. Bender R (2007a), Überlebenszeitanalyse: Cox-Regression, Dtsch Med Wochenschr 2007, 132, e42 – e44, Thieme Verlag Stuttgart, New York

Ziegler A, Lange S u. Bender R (2007b), Überlebenszeitanalyse: Der Log-Rang-Test, Dtsch Med Wochenschr 2007, 132, e39 – e41, Thieme Verlag Stuttgart, New York

Ziegler A, Lange S u. Bender R (2007c), Überlebenszeitanalyse: Eigenschaften und Kaplan-Meier Methode, Dtsch Med Wochenschr 2007, 132, e36 – e38, Thieme Verlag Stuttgart, New York

Teile der Ergebnisse dieser Arbeit wurden / werden veröffentlicht in:

Rudolph V, Lubos E, Schlüter M, Lubs D, Goldmann B, Knap M, de Vries T, Treede H, Schirmer J, Conradi L, Wegscheider K, Reichenspurner H, Blankenberg S, Baldus S (2013), Aetiology of mitral regurgitation differently affects 2-year adverse outcomes after MitraClip therapy in high-risk patients, European Journal of Heart Failure, 2013, Feb. 20. (Epub ahead of print)

11. Danksagung

Für die Überlassung des Themas möchte ich meinem vorherigen Doktorvater Prof. Dr. Stephan Baldus und meinem Betreuer und jetzigen Doktorvater PD Dr. Volker Rudolph danken.

Für die Betreuung während der Arbeit möchte ich vor allem PD Dr. Volker Rudolph und Dr. Michael Schlüter danken. Speziell für das Verständnis und die Unterstützung bei der statistischen Auswertung und für die Beantwortung vieler Fragen bin ich Dr. Michael Schlüter sehr dankbar.

Für die Hilfe bei der Patientenkommunikation und der Unterstützung in der Organisation und Durchführung der 24-Monats-Nachkontrolluntersuchung möchte ich speziell Kathrin Heitmann, als Mitarbeiterin der kardiologischen Studienzentrale und dem stets freundlichen und hilfsbereiten Team der Ambulanz des Universitären Herzzentrums herzlich danken.

Für die Einrichtung der MitraClip-Sprechstunde und die dadurch entstandene organisatorische Vereinfachung der Patienteneinbestellung und -untersuchung danke ich Dr. Edith Lubos und Dr. Daniel Lubs.

Ein besonderer Dank gilt den Patienten für ihr Verständnis und ihre Mitarbeit bei der Einbestellung zur Nachkontrolle, der Untersuchung und Rücksendung von Unterlagen.

Abschließend möchte ich meiner Familie und meiner Freundin für die Geduld und die immer währende Unterstützung in der Zeit der Erstellung der Doktorarbeit herzlich danken.

12. Lebenslauf

- entfällt aus datenschutzrechtlichen Gründen-

13. Eidesstattliche Erklärung

Eidesstattliche Versicherung:

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: _____