

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Klinik für Kardiologie
Universitäres Herz- und Gefäßzentrum Hamburg

Direktoren: Prof. Dr. med. Stefan Blankenberg
Prof. Dr. med. Paulus Kirchhof

Geschlechtsspezifische Unterschiede im Langzeitverlauf nach MitraClip-Therapie bei Hochrisikopatienten

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Fabian Carsten Blum
aus Hamburg

Hamburg 2022

Angenommen von der

Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 19.12.2022

Veröffentlicht mit Genehmigung der

Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: PD Dr. Moritz Seiffert

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: PD Dr. Edith Lubos

Inhaltsverzeichnis

1	Fragestellung	3
2	Einleitung	4
2.1	Anatomie der Mitralklappe	4
2.2	Mitralklappeninsuffizienz	5
2.2.1	Epidemiologie	5
2.2.2	Ätiologie	5
2.2.3	Pathophysiologie	7
2.2.4	Diagnostik	8
2.2.5	Prognose	9
2.2.6	Therapie	10
2.3	MitraClip-Verfahren	14
2.3.1	Geschlecht als Einflussfaktor	16
3	Material und Methoden	18
3.1	Studiendesign	18
3.1.1	MitraClip-Implantation	18
3.2	Datenerhebung	21
3.2.1	Patientencharakteristika	22
3.2.2	Klinischer Phänotyp	23
3.2.3	Echokardiographie	24
3.2.4	Laborchemische Marker	26
3.3	Statistische Analysen	27
3.4	Ethikvotum	27
4	Ergebnisse	28
4.1	Patientencharakteristika	28
4.1.1	Subgruppenanalyse	32
4.2	Intervention	33
4.3	Ergebnisse im Langzeitverlauf	35
4.3.1	Klinischer Phänotyp	35
4.3.2	Echokardiographie	39
4.3.3	Laborchemische Marker	47
4.3.4	Primäre Studienendpunkte	49
4.3.4.1	Gesamtüberleben	49
4.3.4.2	Kardial bedingte Rehospitalisierung	52
4.3.4.3	Schwere kardiale und zerebrovaskuläre Komplikationen	54

4.3.5	Sekundärer Studienendpunkt	55
4.3.5.1	Reintervention.....	55
5	Diskussion	57
5.1	Kernaussagen	57
5.2	Patientencharakteristika	59
5.2.1	Geschlechtsspezifische Unterschiede zwischen Chirurgie und MitraClip .	59
5.2.2	Geschlechtsspezifische Unterschiede bei MitraClip-Patienten – was zeigen Vergleichsstudien	61
5.3	Behandlungsergebnisse	65
5.3.1	Reduktion der Mitralklappeninsuffizienz	65
5.3.1.1	Linksventrikuläre Funktion	67
5.3.2	Gesamtüberleben	69
5.3.3	Kardial bedingte Rehospitalisierung	71
5.3.4	Schwere kardiale und zerebrovaskuläre Komplikationen	72
5.3.5	Reintervention.....	73
5.3.6	Klinischer Phänotyp	74
5.3.7	Laborchemische Marker	77
5.4	Limitationen	79
5.5	Ausblick	80
6	Zusammenfassung.....	81
7	Abstract.....	82
8	Abkürzungsverzeichnis	83
9	Tabellenverzeichnis	85
10	Abbildungsverzeichnis	87
11	Literaturverzeichnis	88
12	Danksagung	98
13	Lebenslauf	99
14	Eidesstattliche Versicherung	100

1 Fragestellung

Die Mitralklappeninsuffizienz zählt mit einer Prävalenz von nahezu 2% zu den häufigsten Klappenvitien in den Industriestaaten (Nkomo et al. 2006). In vielen Fällen ist aufgrund von Alter und Komorbiditäten das kalkulierte Risiko einer chirurgischen Mitralklappenoperation zu hoch. Solche Hochrisikopatienten profitieren von katheteregestützten, minimal-invasiven interventionellen Verfahren, wie die MitraClip-Therapie (Berardini et al. 2017, Goel et al. 2014).

Untersuchungen von chirurgischen Mitralklappenoperationen zeigen, dass Frauen eine höhere perioperative Mortalität sowie ein schlechteres Langzeitüberleben als Männer aufweisen (Seeburger et al. 2012, Vakamudi et al. 2018). Als Gründe werden vor allem ein später Operationszeitpunkt mit fortgeschrittenem Krankheitsprogress und multiple Komorbiditäten angegeben (Vassileva et al. 2011). Darüber hinaus identifizierten Rankin et al. hierbei das weibliche Geschlecht als negativen Prognosefaktor (Rankin et al. 2006). Für die MitraClip-Therapie sind derartige geschlechtsspezifische Analysen, insbesondere hinsichtlich des Langzeitverlaufes, bisher begrenzt vorhanden.

Gleichwohl kann nicht vom chirurgischen Patientenkollektiv auf die MitraClip-Patienten geschlossen werden, da sich diese vor allem aufgrund ihres präoperativen Risikoprofils unterscheiden (Conradi et al. 2013). Denn erste Analysen deuten darauf hin, dass Frauen im Gegensatz zur Studienlage bei konventioneller Operation nicht verstärkt Komorbiditäten und damit einhergehend keine höheren Operationsrisiken aufweisen als Männer (Estévez-Loureiro et al. 2015).

Aufgrund der limitierten Studienlage soll diese Arbeit weiter Aufschluss darüber bringen, ob geschlechtsabhängige Differenzen bei Patienten mit höhergradiger Mitralklappeninsuffizienz und einer Behandlung mittels MitraClip vorliegen. Im Einzelnen wurden folgende Fragestellungen bearbeitet:

1. Inwieweit differiert das präinterventionelle Risikoprofil zwischen Männern und Frauen?
2. Stellt das weibliche Geschlecht einen negativen Prognosefaktor für eine Behandlung mittels MitraClip dar?
3. Inwieweit profitieren und unterscheiden sich die Geschlechter im Akut- und insbesondere im Langzeitergebnis nach der MitraClip-Implantation?

2 Einleitung

2.1 Anatomie der Mitralklappe

Die Mitralklappe, Valva atrioventricularis sinistra, ist eine bikuspidale Klappe und besteht aus einem vorderen (=anterioren) Segel (AML) und einem hinteren (=posterioren) Segel (PML) (Dal-Bianco und Levine 2013). Die Segel sind einerseits am Klappenring, dem Anulus fibrosus cordis, und andererseits über Sehnenfäden, den Chordae tendineae, an den Papillarmuskeln befestigt. Die Papillarmuskeln, auch Mm. papillares genannt, haben ihren Ursprung in der Wand des linken Ventrikels (Harb und Griffin 2017). Der Anulus fibrosus cordis ist eine nicht-planare, faserringartige Struktur, die ebenso Bestandteil des Herzskeletts ist und daher elektrische Signale fortleiten sowie isolieren kann (Dal-Bianco und Levine 2013). Der Mitralanulus schwingt während des Herzzyklus dynamisch mit. Dessen Fläche mit durchschnittlich 10cm^2 reduziert sich in der Systole um etwa 20 - 42%. Dadurch erfahren die Segelklappen während der Koaptation deutlich weniger Gewebespannung (Dal-bianco et al. 2014). Charakteristisch für die Segelklappen ist die asymmetrische Form. Das AML weist mit $4 - 7\text{cm}^2$ eine größere Öffnungsfläche auf als das PML mit $2 - 3\text{cm}^2$. Gleichzeitig nimmt es jedoch einen geringeren Umfang als das PML ein. Die Segel werden in verschiedene Segmente eingeteilt, das anteriore Segel in A1 - A3 und das posteriore Segel in P1 - P3. Die Einteilung beginnt an der anterolateralen Kommissur und endet mit A3 - P3 an der posteromedialen Kommissur (Enriquez-Sarano et al. 2009).

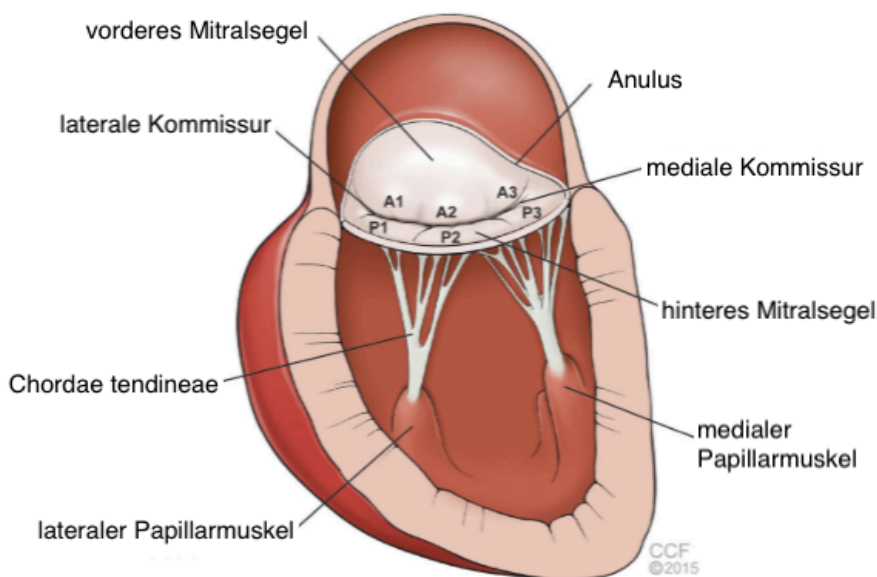


Abbildung 1: Anatomie der Mitralklappe, modifiziert nach (Harb und Griffin 2017). Mit freundlicher Genehmigung

2.2 Mitralklappeninsuffizienz

Die Mitralklappeninsuffizienz beschreibt einen Rückfluss des Blutes in der Systole vom linken Ventrikel in den linken Vorhof. Dies kann durch strukturelle Veränderungen des Klappenapparates (Anulus, die Segel selbst, Chordae tendineae und Papillarmuskeln) und funktionell durch Veränderungen des linken Ventrikels bedingt sein (Enriquez-Sarano et al. 2009).

2.2.1 Epidemiologie

Die von der European Society of Cardiology (ESC) initiierte und im Jahr 2003 vorgestellte „Euro Heart Survey“ ergab, dass die Mitralklappeninsuffizienz unter den Klappenerkrankungen mit 31,5% aller Fälle nach der Aortenklappenstenose (43,1% der Fälle) das zweithäufigste Klappenvitium in Europa darstellt (lung et al. 2003). Auf Deutschland bezogen sind ca. 900.000 Menschen von einer therapiebedürftigen Mitralklappeninsuffizienz betroffen (Nickenig et al. 2013).

In den United States of America (USA) durchgeführte Studien zeigten, dass die Mitralklappeninsuffizienz im Gegensatz zur Aortenklappenstenose das häufigste Klappenvitium mit einer Prävalenz von ca. 1,7% in der Gesamtbevölkerung der Industrienationen darstellt. Bei Menschen >75 Jahren steigt diese auf ca. 10%. Altersabhängige Geschlechtsunterschiede wurden nicht festgestellt ($p=0,67$) (Nkomo et al. 2006).

2.2.2 Ätiologie

Die Einteilung der Ätiologie kann aus verschiedenen Perspektiven erfolgen.

Carpentier hat erstmalig eine Klassifikation der Mitralklappeninsuffizienz nach Mechanismen und Ursachen erstellt, die insbesondere in der Mitralkirurgie großen Stellenwert einnimmt. Dabei wird zwischen degenerativer (=primärer) und funktioneller (=sekundärer) Mitralklappeninsuffizienz unterschieden, welche Carpentier den Mechanismen zuordnet. Ursachen werden in ischämisch und nicht-ischämisch eingestuft. Die Klassifikation unterscheidet darüber hinaus drei Typen anhand der Klappenbeweglichkeit (Carpentier 1983):

- Typ I = Normale Segelbewegung
- Typ II = Exzessive Segelbewegung
- Typ III = Restriktive Segelbewegung
 - Typ IIIa = in Diastole
 - Typ IIIb = in Systole

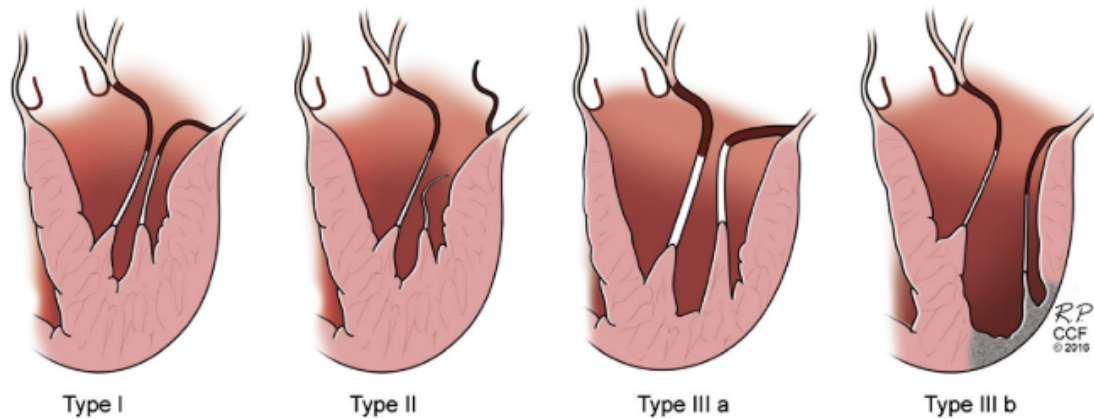


Abbildung 2: Carpentier Klassifikation nach (Harb und Griffin 2017). Mit freundlicher Genehmigung.

Zur degenerativen Mitralklappeninsuffizienz (DMR) zählen Pathologien, die der normalen (Typ I), exzessiven (Typ II) und der in Diastole befindlichen restriktiven (Typ IIIa) Segelbewegung zuzuschreiben sind. Hierbei handelt es sich um strukturelle Veränderungen der Mitralklappe samt des dazugehörigen Halteapparates (Enriquez-Sarano et al. 2009).

Aufgrund der klinisch bedeutsamen Relevanz ist vor allem der Mitralklappenprolaps (Carpentier Typ II – exzessive Segelbewegung) zu erwähnen. Dieser beschreibt das Vorwölben eines oder mehrerer Segmente eines Segels während der Systole in den linken Vorhof und verhindert letztlich die Koaptation (Enriquez-Sarano et al. 2009). Dem Mitralklappenprolaps liegen hauptsächlich degenerative Pathologien zugrunde.

Zu differenzieren sind hierbei die fibroelastische Defizienz (FED) sowie der Morbus Barlow (Dal-bianco et al. 2014).

Die FED äußert sich durch eine meist lokal begrenzt verminderte Bildung von Bindegewebe einhergehend mit Mangel an Kollagen, Elastin und Proteoglykanen. Die Segel und Sehnenfäden werden dünner, transparenter und länger. Hierdurch kann es schließlich zu einer Sehnenfadenruptur kommen (Anyanwu und Adams 2007). In der Folge schlägt das betroffene Segel während der Systole in den linken Vorhof durch, auch „flail leaflet“ genannt, und verursacht eine schwere Mitralklappeninsuffizienz (Enriquez-Sarano et al. 2009)

Der Morbus Barlow ist hingegen durch myxomatöse Degeneration der Mitralklappe gekennzeichnet. Aufgrund eines von interstitiellen Zellen verursachten abnormal erhöhten Wasser- und Mukopolysaccharidgehaltes kommt es zu einer Verdickung der Spongiosaschicht, die zu einer diffusen Größenzunahme der Segel führt und die vorhandene Dreischichtung der Segelarchitektur verändert (Dal-bianco et al. 2014, Enriquez-Sarano et al. 2009). Die Sehnenfäden sind oftmals ebenfalls verdickt. Eine

Sehnenfadnelongation und -ruptur, wie bei der FED, kann darüber hinaus auftreten (Anyanwu und Adams 2007).

Weiterhin kann die Mitralklappeninsuffizienz auch nach zeitlichem Verlauf (akut versus chronisch) differenziert werden. Die im Vergleich deutlich seltener auftretende akute Mitralklappeninsuffizienz kann ischämisch bedingt durch einen Myokardinfarkt und sich einer daraus resultierenden Papillarmuskelruptur (Typ II) zeigen (Baldus et al. 2020, Enriquez-Sarano et al. 2009). Meistens tritt die Ruptur in den ersten Tagen nach Myokardinfarkt auf (Bouma et al. 2013).

Die funktionelle Mitralklappeninsuffizienz (FMR) setzt sich aus Carpentier Typ I und Typ IIIb zusammen. Hierbei sind zwar keine strukturellen Defekte an der Klappe selbst vorhanden, jedoch wird durch strukturelle atriale und linksventrikuläre Umbauprozesse eine suffiziente Koaptation beider Segel verhindert (De Marchena et al. 2011). Grund hierfür sind in der Regel Kardiomyopathien, hervorgerufen durch ischämischer oder nicht-ischämischer Ursachen (Otto et al. 2021). Durch Dilatation aufgrund einer linksatrialen oder linksventrikulären Dysfunktion überdehnt sich der Mitralanulus (Baldus et al. 2020). Die Gewebespannung der Segelklappen nimmt zu. Eine Koaptation wird erschwert. Bei der linksventrikulären Dysfunktion verlagern sich die Papillarmuskeln, sodass die Sehnenfäden stärkeren Zug auf die Segel ausüben, die fortan eine restriktive Segelbewegung aufweisen (leaflet tethering) (Asgar et al. 2015). Dies führt dazu, dass die Mitralsegel während der Systole nach apikal in den linken Ventrikel gezogen und gleichzeitig die Koaptationszone durch Anulusdilatation auseinandergezogen wird. Es entsteht ein Missverhältnis zwischen Anulus und Koaptationszone, welche echokardiographisch als „tenting area“ bezeichnet wird. Folglich entsteht eine Insuffizienz der Mitralklappe (Zeng et al. 2014).

2.2.3 Pathophysiologie

Durch die Insuffizienz der Mitralklappe kommt es zu einem Rückfluss des Blutes vom linken Ventrikel in den linken Vorhof, auch Regurgitationsvolumen (RVol) bezeichnet (Nickenig et al. 2013). In der anschließenden Diastole fließt nebst normalem Blutfluss das RVol zurück in den linken Ventrikel. Es entsteht ein Pendelvolumen, welches nicht dem Systemkreislauf zur Verfügung steht. Um einen Abfall des Schlagvolumens zu kompensieren, wird in der Folge ein Anstieg der Myokardkontraktilität bewirkt (Kobirumaki-Shimozawa et al. 2014). Dadurch wird das Schlagvolumen aufrechterhalten und die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) kann lange Zeit im Normbereich liegen. Daher können auch Symptome einer Mitralklappeninsuffizienz bisweilen komplett ausbleiben (Enriquez-Sarano et al. 2009). Eine Volumenbelastung führt gemäß Gesetz von LaPlace zu einer

exzentrischen Hypertrophie, da nicht nur die myokardiale Wanddicke zunimmt, um die Kontraktilität gewährleisten zu können, sondern ebenso der Innenradius aufgrund des erhöhten linksventrikulären enddiastolischen Volumens (LVEDV) (Grossman et al. 1975). Die gesteigerte Kontraktilität kann jedoch aufgrund der jahrelang bestehenden Volumenüberladung nicht aufrechterhalten werden, d.h. die Kompensation kann in eine Dekompensation übergehen. Die Kontraktilität und damit auch das Schlagvolumen nehmen ab. Das linksventrikuläre endsystolische Volumen (LVESV) erhöht sich (Carabello 1997). Es entwickeln sich fortan Symptome einer Herzinsuffizienz (Otto 2001).

Ferner steigt der linksatriale Druck, bedingt durch das chronisch vermehrte Volumen. Der linke Vorhof dilatiert, woraus beispielsweise die Entstehung eines Vorhofflimmerns begünstigt wird (Gertz et al. 2011). Daneben ist mit einem Rückstau in den Lungenkreislauf zu rechnen, der sich bis in den rechten Ventrikel ziehen und als Rechtsherzbelastung äußern kann. Im Verlauf können chronisch erhöhte Drücke im Lungenkreislauf zur pulmonalen Hypertonie führen (Nickenig et al. 2013).

Im Falle einer akuten Mitralklappeninsuffizienz kommt es rasch zur linksventrikulären Dekompensation mit einer enormen Zunahme des linken Vorhofvolumens, das aufgrund fehlender Kompensation in den Lungenkreislauf gelangt und ein Lungenödem verursachen kann. Die Auswurfleistung des linken Ventrikels sinkt im gleichen Zuge, worauf es zum Anstieg der Herzfrequenz kommt. Die Gefahr eines kardiogenen Schocks besteht (Harb und Griffin 2017).

2.2.4 Diagnostik

Zur Diagnostik einer Mitralklappeninsuffizienz zählt nebst Feststellung klinischer Symptome hinsichtlich einer Herzinsuffizienz maßgeblich die Echokardiographie (Baldus et al. 2020). Eine chronische Mitralklappeninsuffizienz kann aufgrund der Kompensationsmechanismen auch lange Zeit asymptomatisch verlaufen (Otto 2001).

Anamnestisch müssen Risikofaktoren und Komorbiditäten eruiert werden. Letztere können bereits Hinweise auf den Pathomechanismus geben. In der „Euro Heart Survey“ hatten 26% der Patienten in der Vorgeschichte einen Myokardinfarkt (lung et al. 2007). Des Weiteren deutet eine dilatative oder ischämisch bedingte Kardiomyopathie auf eine FMR hin (Vahanian et al. 2022).

Neben Elektrokardiogramm (EKG) ist in der klinischen Untersuchung insbesondere auf pathologische Herzgeräusche zu achten. Bei einer Mitralklappeninsuffizienz tritt typischerweise ein Systolikum mit Fortleitung in die Axilla auf (Enriquez-Sarano et al. 2009). Laborchemisch können kardiale Marker bestimmt werden. Vor allem asymptotische Patienten, bei denen bereits lange Kompensationsmechanismen bestehen, könnten so identifiziert werden (Ray 2006). Ferner konnte festgestellt werden, dass die kardialen

Marker mit dem Grad einer Mitralklappeninsuffizienz sowie Herzinsuffizienz korrelieren und sich daher ebenfalls als Verlaufsmarker anbieten (Baldus et al. 2020).

Bildgebend lässt sich mittels transthorakaler Echokardiographie (TTE) Aussagen über die Funktionalität sowie Anatomie der Mitralklappe erzielen, sodass auch auf die zugrundeliegende Klappenerkrankung geschlossen werden kann (O’Gara et al. 2017).

Abschließend erfolgt eine Schweregradermittlung anhand qualitativer, semi-quantitativer und quantitativer Parameter (Vahanian et al. 2022). Dabei wird die Mitralklappeninsuffizienz in die Schweregrade mild, moderat und schwer unterteilt (Baldus et al. 2020, Lancellotti et al. 2013).

Im Kapitel 3.2.3 „Material und Methoden“ wird auf die Schweregradbestimmung samt dazugehöriger Parameter detailliert eingegangen.

Im nächsten Diagnostikpfad und insbesondere bei inkonsistenten Messwerten mittels TTE erfolgt eine transösophageale Echokardiographie (TEE) mit drei-dimensionaler Darstellung, da es eine hohe diagnostische Genauigkeit aufweist und eine deutlich bessere Beurteilung vornehmlich der Klappenmorphologie und letztlich Therapieplanung zulässt (Vahanian et al. 2022, Zoghbi et al. 2017).

Die Klappenmorphologie wird von der ESC hinsichtlich Durchführbarkeit eines chirurgischen oder interventionellen Eingriffes in die Komplexitätslevel ideal, herausfordernd und komplex eingestuft. Dabei sollten vor allem Patienten mit höchster Anforderungsstufe (komplexe Anatomie) von ausgewiesenen Experten beziehungsweise Herzkloppenzentren mit hohem Erfahrungsschatz behandelt werden (Vahanian et al. 2022).

Im Einzelfall können bei weiterhin nicht eindeutigen echokardiographischen Befunden eine Rechtsherzkatheteruntersuchung, eine kardiale Magnetresonanztomographie oder die Belastungs-Echokardiographie zum Einsatz kommen, vor allem, wenn Symptomatik und nicht-invasive Diagnostik stark differieren. So lassen sich hierunter genaue Aussagen über Hämodynamik, wie linksventrikuläre Pumpfunktion oder pulmonale Drücke treffen (Otto et al. 2021, Vahanian et al. 2022).

Notwendig hingegen ist ein Linksherzkatheter bei Verdacht auf begleitende relevante Koronarstenosen, die vor allem bei Patienten mit FMR bestehen können (Nickenig et al. 2013).

2.2.5 Prognose

Für prognostische Einschätzungen müssen nebst zugrundeliegender Klappenerkrankung weitere Faktoren, wie Komorbiditäten und klinische Symptomatik berücksichtigt werden.

Nishimura et al. attestierten der DMR eine 6,3% pro Jahr höhere Mortalitätsrate im Vergleich zur erwarteten Überlebensrate der Normalbevölkerung (Nishimura et al. 2016). Darüber hinaus wurde beobachtet, dass während eines 10-jährigen Zeitraumes 90% der Patienten mit schwerer DMR entweder verstorben sind oder sich aufgrund von klinischer Manifestation der Mitralklappeninsuffizienz einer operativen Reparatur unterzogen. Ebenso ist eine Mitralklappeninsuffizienz mit einer 30% höheren Inzidenz eines Vorhofflimmerns sowie Herzinsuffizienz assoziiert (Nishimura et al. 2016). Patienten mit chronischer FMR erhalten aufgrund des Pathomechanismus und der Komorbiditäten erheblich seltener einen operativen Eingriff. Goel et al. beziffern die Mortalitätsrate bei inoperablen Patienten mit FMR auf 20% nach 1-jähriger und 50% nach 5-jähriger Nachbeobachtung (Goel et al. 2014). Patienten, die trotz der FMR eine im Verhältnis deutlich weniger ausgeprägte Dilatation hinsichtlich Ventrikel und Vorhof sowie keine hochgradig eingeschränkte linksventrikuläre Funktion aufweisen, zeigen zumeist einen geringeren Krankheitsprogress. Eine leitliniengerechte medikamentöse Therapie ist daher jederzeit anzustreben (Nickenig et al. 2013).

Darüber hinaus ist die Prognose der akut auftretenden Mitralklappeninsuffizienz, zum Beispiel ausgelöst durch Abriss eines Papillarmuskels, besonders ungünstig und führt zumeist mit konservativem Verfahren zum Tode. Hinzu kommt die aus der akuten Mitralklappeninsuffizienz resultierende pulmonale Hypertonie, welche ebenfalls einen stark negativen Prognosefaktor darstellt (Baldus et al. 2018).

2.2.6 Therapie

Die Therapie einer Mitralklappeninsuffizienz ist in erster Linie von der zugrundeliegenden Klappenerkrankung (DMR oder FMR) abhängig (Vahanian et al. 2022). Zu den Behandlungsoptionen gehören im Allgemeinen die medikamentöse Therapie, die chirurgischen Eingriffe sowie interventionelle Verfahren.

Dabei zielt eine medikamentöse Behandlung vielmehr auf eine begleitende Herzinsuffizienz ab und sollte insbesondere bei Patienten mit FMR zunächst optimiert sein. Hierbei ist ebenso bei gegebenen Voraussetzungen die Implantation einer kardialen Resynchronisationstherapie (CRT) anzustreben. Die Auswahl der Medikamente richtet sich dabei nach der Leitlinie der Herzinsuffizienztherapie, welche im Jahr 2021 von der ESC neu veröffentlicht wurde (McDonagh et al. 2021).

Als chirurgische Therapieoptionen stehen die Mitralklappenrekonstruktion (MKR) sowie der mechanische oder biologische Mitralklappenersatz (MKE) zur Verfügung. Hierbei gilt die MKR, zumeist eine Ringanuloplastie (gegebenfalls mit Sehnenfadenersatz), als das

bevorzugte Operationsverfahren (Vahanian et al. 2022). Gründe hierfür sind im Vergleich zum MKE eine geringere perioperative Mortalität, eine günstigere linksventrikuläre Pumpfunktion und ein verbessertes Langzeit-Ergebnis (Jung et al. 2019).

Grundsätzlich ist anzumerken, dass ein herzchirurgischer Eingriff, vor allem bei einer DMR, anderen Therapiemöglichkeiten zunächst vorzuziehen ist, da sich hierbei eine Ursachenbehebung erzielen lässt (Vahanian et al. 2022).

Für die DMR gelten gemäß der ESC Leitlinie folgende Empfehlungen im Hinblick auf klappenchirurgische Behandlungen (Vahanian et al. 2022):

- Ein chirurgischer Eingriff wird bei schwerer DMR mit ausgeprägter klinischer Symptomatik und akzeptablem Operationsrisiko, basierend auf der Entscheidung des Heart-Teams, empfohlen.
- Bei asymptomatischen Patienten mit einer linksventrikulären Dysfunktion, definiert als LVEF <60% oder linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser (LVESD) >40mm, ist ebenfalls ein klappenchirurgischer Eingriff indiziert.
- Bei asymptomatischen Patienten mit erhaltener LVEF, LVESD <40mm und Folgekomplikationen, wie Vorhofflimmern oder pulmonaler Hypertonie sollte ein operativer Eingriff in Erwägung gezogen werden.
- Bei asymptomatischen Patienten mit niedrigem Risiko und einer LVEF >60%, LVESD <40mm und signifikanter Dilatation des linken Vorhofs, definiert als Volumenindex $\geq 60 \text{ mL/m}^2$ oder Durchmesser >55mm, sollte die MKR in Betracht gezogen werden, sofern der Eingriff in einem spezialisierten Klappenzentrum erfolgt und die Wahrscheinlichkeit einer dauerhaften Rekonstruktion gegeben ist.

Bei Patienten mit FMR sind chirurgische Behandlungsoptionen aufgrund des erhöhten Operationsrisikos und fehlenden Überlebensvorteils erheblich zurückhaltender einzuordnen (Michler et al. 2016, Noly et al. 2022). Ferner ist nur bei Patienten mit schwerer FMR, die trotz leitliniengerechter medikamentöser Herzinsuffizienztherapie (CRT inkludiert, wenn indiziert) weiterhin symptomatisch bleiben, eine Operation oder Intervention indiziert. Die Indikation hierbei wird von einem interdisziplinären Heart-Team gestellt.

Anschließend wird ein klappenchirurgischer Eingriff empfohlen, sofern gleichzeitig die Indikation einer koronararteriellen Bypassversorgung oder eine andere herzchirurgische Operation gestellt wurde. Bei symptomatischen Patienten, die keinen begleitenden anderweitigen herzchirurgischen Behandlungsbedarf aufweisen, kann eine isolierte Mitralklappenoperation in Erwägung gezogen werden, wenn eine Operation seitens des Heart-Teams möglich scheint (Vahanian et al. 2022).

In der „Euro Heart Survey“ galten nahezu 50% der Patienten mit schwerer symptomatischer Mitralklappeninsuffizienz aufgrund des erhöhten Risikos als nicht operabel. Gründe hierfür sind nebst allgemeinen Kontraindikationen, eine hochgradig eingeschränkte LVEF, multiple Komorbiditäten, ein hohes Alter und eine ausgeprägte pulmonale Hypertonie (Mirabel et al. 2007, Nishimura et al. 2016).

Für diese Hochrisikopatienten bietet sich ein kathetergestütztes Verfahren, auch transkatheter edge-to-edge Rekonstruktion (TEER) genannt, aufgrund des deutlich geringeren Operationsrisikos an (Vahanian et al. 2022). Die Symptomatik kann dadurch verbessert und linksventrikuläre Umbauprozesse (Remodelling) erzielt werden (Nishimura et al. 2016).

Für ein solches TEER-Verfahren finden sich folgende Therapieempfehlungen für DMR und FMR gemäß der ESC-Leitlinie (Vahanian et al. 2022):

- Für symptomatische Patienten mit schwerer DMR, die vom Heart-Team als inoperabel oder als Hochrisikopatient eingestuft werden und echokardiographische Kriterien erfüllen, kann das TEER-Verfahren in Erwägung gezogen werden. Dabei sollen aussichtslose Eingriffe vermieden werden.
- Für die FMR ist, wie bereits erwähnt, eine weiterhin bestehende Symptomatik trotz implementierter leitliniengerechter Medikation samt CRT, sofern indiziert, Erfüllungskriterium für eine Intervention mittels TEER-Verfahren. Darüber hinaus hat die ESC weitere Erfüllungskriterien, die auf einen Erfolg der Intervention hindeuten, aufgestellt: LVEF 20% - 50%, LESD <70mm, klappenmorphologische Eignung und Hospitalisierung aufgrund Herzinsuffizienz innerhalb des letzten Jahres. Diese Kriterien basieren auf Grundlage der erfolgten Patientenselektion der im Kapitel 2.3. beschriebenen COAPT-Studie (Cardiovascular Outcomes Assessment of the MitraClip Percutaneous Therapy for Heart Failure Patients with functional Mitral Regurgitation).
- Bei symptomatischen Patienten mit schwerer FMR, die zwar eine behandlungsbedürftige koronararterielle Bypassversorgung oder eine anderweitige herzchirurgische Indikation aufweisen, aber als nicht operabel gelten, sollte eine perkutane Koronarintervention mit ggfs. transkatheter Aortenklappenimplantation, gefolgt von einem TEER-Verfahren (bei anhaltend schwerer FMR), erwogen werden.
- Bei symptomatischen Patienten mit schwerer FMR, bei denen weder eine operative Revaskularisation noch eine andere herzchirurgische Operation indiziert ist, sollte

ein TEER-Verfahren erwogen werden, sofern Eignungskriterien erfüllt werden, die auf eine erfolgversprechende Intervention hindeuten.

- Sofern das TEER-Verfahren wenig erfolgversprechend zu sein scheint, basierend auf Nicht-Erfüllung der Eignungskriterien, kann das Heart-Team nach erfolgter Evaluation eines Herzunterstützungssystems oder einer Herztransplantation in Einzelfällen dennoch ein TEER-Verfahren oder eine vergleichbare interventionelle Klappentherapie in Erwägung ziehen.

Das aktuell führende katheterbasierte und das bisher am weitesten verbreitete Verfahren in der Mitralklappenreparatur ist das MitraClip-System. Derzeit sind mehr als 100.000 Patienten weltweit mit einem MitraClip versorgt worden (Khan et al. 2019).

2.3 MitraClip-Verfahren

Das MitraClip-Prozedere ist ein minimalinvasives Verfahren, bei dem eine kathetergestützte interventionelle Mitralklappenreparatur ermöglicht wird. Dabei wird am schlagenden Herzen das vordere mit dem hinteren Mitralsegel durch einen Clip verbunden. Der in Vollnarkose oder Analgosedierung durchgeführte Eingriff wird mittels TEE und Fluoroskopie überwacht (Maisano et al. 2011).

Durch Ersteres wird geprüft, inwieweit sich eine Reduzierung der Mitralklappeninsuffizienz mit dem gesetzten Clip erzielen lässt (Feldman et al. 2005). Ebenso kann dadurch eine mögliche Stenosenbildung ausgeschlossen werden. Der Clip kann je nach hämodynamischer Situation repositioniert werden. Ferner kann, sofern eine stärkere Reduzierung der Mitralklappeninsuffizienz nötig ist, ein weiterer Clip eingesetzt werden (Schlitt et al. 2017).

Dieses Verfahren hat ihren Ursprung in der „edge-to-edge“ Technik von Alfieri et al., welches 1991 erstmalig erfolgreich angewandt wurde. Dabei werden die beiden Segel im Bereich des Regurgitationsjets, die zumeist die zentralen Segmente betreffen, zusammengenäht, sodass die Mitralklappe nach der Naht zwei Öffnungen besitzt, weswegen das Verfahren auch „double-orifice“ Technik genannt wurde (Alfieri et al. 2001, Maisano et al. 2011). Auf Grundlage dieser Operationstechnik wurde eine katheterbasierte Methode entwickelt, welche zunächst 2003 am porcinen Modell erfolgreich getestet (St. Goar et al. 2003) und später in einer Phase-I-Studie EVEREST-I (Endovascular Valvular Edge-to-edge Repair Study) in den USA an 27 Menschen auf Machbarkeit und Sicherheit erprobt wurde (Feldman et al. 2005).

Die nachfolgende klinisch randomisierte EVEREST-II-Studie zeigte eine Nicht-Unterlegenheit des MitraClip-Verfahrens gegenüber einem chirurgischen Eingriff (Feldman et al. 2011). Auch die 5-Jahresergebnisse erbrachten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Mortalität (Feldman et al. 2015).

Große Studienregister legten ferner Effektivität und Sicherheit der MitraClip-Therapie dar. Zu nennen sind vor allem das europaweite ACCESS-EU-Register (ACCESS-Europe A Two-Phase Observational Study of the MitraClip System in Europe) sowie das deutschlandweite TRAMI-Register (TRAnscatheter Mitral Valve Intervention) (Maisano et al. 2013, Puls et al. 2016). Letzteres beinhaltet die weltweit größte multizentrische Kohorte von mit MitraClip behandelten Patienten. Beide Register weisen ein vergleichbar altes sowie multimorbides Patientenkollektiv mit überwiegend FMR auf. Die Studienergebnisse offenbarten, dass insbesondere Hochrisikopatienten von dem MitraClip-Eingriff profitieren. Trotz hoher operativer Risiken betrug die Implantationsrate im ACCESS-EU-Register

respektive 99,6% mit einer Erfolgsrate von 91,2%. Dieser war definiert als ein Mitralklappeninsuffizienz-Schweregrad $\leq 2+$ bei Entlassung, der darüber hinaus nach 12 Monaten bei 78,9% der Patienten fortbestand und sich auch in einer Reduktion der klinischen Symptomatik widerspiegelte (Maisano et al. 2013). Das TRAMI-Register zeigte darüber hinaus eine auch im Langzeitbereich vorhandene Wirksamkeit der MitraClip-Prozedur (Kalbacher et al. 2019, Puls et al. 2016).

Kürzlich erschienene randomisierte Studien, welche die MitraClip-Prozedur bei FMR in Kombination mit der medikamentösen Therapie versus die alleinige medikamentöse Therapie verglichen, präsentierten gänzlich differierende Ergebnisse. In der MITRA-FR Studie (Percutaneous Repair with the MitraClip Device for Severe Functional/Secondary Mitral Regurgitation) konnte keine Wirksamkeit der MitraClip-Prozedur gegenüber der konservativen Therapie gezeigt werden (Obadia et al. 2018).

Im Gegensatz hierzu lieferten die Ergebnisse der COAPT Studie der MitraClip-Gruppe einen signifikanten Nutzen hinsichtlich Rehospitalisierung und Mortalität (Stone et al. 2018). Im Zuge der Vergleichbarkeit beider Studien offenbarte sich bei näherer Betrachtung der rekrutierten COAPT-Patienten eine höhergradigere Mitralklappeninsuffizienz, validiert insbesondere an der größeren effektiven Regurgitationsöffnungsfläche (effective regurgitant orifice area, EROA) ($41 \pm 15 \text{mm}^2$ versus $31 \pm 10 \text{mm}^2$). Gleichzeitig fiel jedoch bei den COAPT-Patienten ein um 25% geringeres LVEDV auf (Baldus et al. 2020). Die Ventrikeldilatation war demnach weniger ausgeprägt als bei den MITRA-FR-Patienten. Dies spiegelte sich entsprechend in der LVEF wider, die bei den COAPT-Patienten mit 20% - 50% und bei den MITRA-FR mit 15% - 40% angegeben wurde (Coats et al. 2021). Zusammenfassend ist festzuhalten, dass die COAPT-Patienten zwar die stärkere Mitralklappeninsuffizienz aufzeigten, deren Ventrikel jedoch weniger stark dilatiert waren. Dies resultierte in einer besseren LVEF, welches maßgeblich die Klinik der COAPT-Patienten positiv beeinflusste (Pibarot et al. 2019).

Des Weiteren wurde als Einschlusskriterium für die COAPT Studie eine zunächst maximal tolerable medikamentöse Herzinsuffizienztherapie (CRT inkludiert, sofern indiziert) festgelegt, sodass die Rekrutierung sehr ausgewählt war (Baldus et al. 2020).

In Zusammenschau beider Studien ließen sich Erkenntnisse im Hinblick auf eine stringente Patientenselektion generieren, die im besonderen Maße von der MitraClip-Prozedur profitieren, sodass die ESC Erfüllungskriterien (siehe Kapitel 2.2.6) auf Grundlage der COAPT-Studie in die Leitlinie aufnahm (Vahanian et al. 2022).

Weitere Studien mit größeren Patientenkollektiven sind notwendig, um Aussagen über geeignete Patientenauswahl sowie Wirksamkeit der MitraClip-Prozedur festigen zu können.

Hierbei werden insbesondere die Ergebnisse der europäischen Studie RESHAPE-HF2 (A Randomized Study of the MitraClip Device in Heart Failure Patients With Clinically Significant Functional Mitral Regurgitation) erwartet, da diese ebenfalls die MitraClip-Prozedur zusätzlich zur medikamentösen Therapie versus alleinige medikamentöse Therapie bei herzinsuffizienten Patienten untersucht und nahezu identische Einschlusskriterien, wie bei COAPT-Studie, vorgibt (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02444338).

2.3.1 Geschlecht als Einflussfaktor

Während das Alter, etwaige Komorbiditäten, die Lebenserwartung und echokardiographische Auswahlparameter vom interdisziplinären Heart-Team in der Entscheidungsfindung berücksichtigt werden, findet der Faktor Geschlecht mangels an Analysen bisher kaum Anwendung (Baldus et al. 2020, Estévez-Loureiro et al. 2015).

Hinsichtlich chirurgischer Klappenoperationen identifizierte Rankin et al. nach retrospektiver Auswertung von 409.904 Klappenprozeduren, die von 1994 bis 2003 in den USA erfolgt waren, das weibliche Geschlecht als negativen Prognosefaktor bezüglich Mortalität (Rankin et al. 2006). Darüber hinaus konnte in einer von 1999 bis 2011 durchgeführten Studie, in der 3.761 Patienten eine chirurgische Mitralklappenoperation erhielten, signifikante Unterschiede hinsichtlich der perioperativen Mortalität sowie für das Langzeitüberleben zu Gunsten der Männer dokumentiert werden (Seeburger et al. 2012). Als Gründe werden vor allem ein später Operationszeitpunkt mit fortgeschrittenem Krankheitsprogress und multiple Komorbiditäten angegeben. Zudem erhielten Frauen häufiger ein MKE aufgrund von teils differierender Klappenmorphologie (Vassileva et al. 2011).

Für die MitraClip-Therapie sind derartige geschlechtsspezifische Analysen, vor allem hinsichtlich des Langzeitverlaufes, bisher begrenzt in Studien untersucht worden. Untersuchungen des europaweiten multizentrischen ACCESS-EU-Registers zeigten im Gegensatz zur chirurgischer Datenlage keine geschlechtsabhängigen Unterschiede bezüglich Mortalität während einer 12-monatigen Nachbeobachtung (Gafoor et al. 2016). Zudem gibt es Untersuchungen, wonach sich MitraClip-Patienten hinsichtlich ihres präoperativen Risikoprofils vom chirurgischen Patientenkollektiv erheblich unterscheiden (Conradi et al. 2013). Frauen scheinen hierbei nicht verstärkt von Komorbiditäten betroffen zu sein im Gegensatz zur Studienlage bei konventioneller Operation (Estévez-Loureiro et al. 2015).

Aufgrund dessen soll diese Arbeit weiter Aufschluss darüber bringen, ob geschlechtsabhängige Differenzen im präoperativen Risikoprofil, im Akut- und insbesondere im Langzeitergebnis bei Hochrisikopatienten mit höhergradiger Mitralklappeninsuffizienz nach MitraClip-Implantation vorliegen.

3 Material und Methoden

3.1 Studiendesign

Das Universitäre Herz- und Gefäßzentrum Hamburg (UHZ) des Universitätsklinikums Hamburg Eppendorf initiierte am 17.09.2008 eine monozentrische Studie zur MitraClip-Therapie für an moderat bis schwerer (3+) oder schwerer (4+) Mitralklappeninsuffizienz erkrankten Patienten, die von einem interdisziplinären Heart-Team als inoperabel erklärt wurden und damit einer chirurgischen Therapieform verwehrt blieben. Bis zum 30.01.2019 sind insgesamt 910 Patienten mittels MitraClip am UHZ versorgt worden.

Hieraus erfolgte eine retrospektive Analyse. Dabei wurden nur Patienten erfasst, die eine Nachbeobachtungsdauer von mindestens 1 Jahr erfüllten. Auf 71 Patienten traf das nicht zu, da diese erst nach dem 30.01.2018 eine MitraClip-Behandlung erhielten. Darüber hinaus mussten 29 Patienten wegen unvollständiger Datenerhebung exkludiert werden. Aufgrund von Überschneidungen innerhalb der genannten Ausschlusskriterien, standen für die vorliegende Arbeit Analysen von 837 Patienten zur Verfügung. Die Nachbeobachtungsdauer betrug 5 Jahre.

Das Patientenkollektiv wurde anschließend nach Geschlechtern aufgeteilt. Der Anteil der Männer betrug 59,4% (N=497), während das weibliche Geschlecht 40,6% (N=340) der inkludierten Patienten ausmachte. Als primäre Studienendpunkte wurden das Gesamtüberleben, die kardial bedingte Rehospitalisierungsrate und ein kombinierter Endpunkt aus Mortalität, Myokardinfarkt und Apoplex (major adverse cardiac and cerebrovascular events, MACCE) erfasst. Als sekundärer Studienendpunkt wurde die Rate an Reinterventionen bestimmt.

3.1.1 MitraClip-Implantation

Die MitraClip-Implantation erfolgte in einem Hybrid-Operationssaal des UHZ und wurde mittels Intubationsnarkose und erweitertem Monitoring, bestehend aus der Anlage eines zentralvenösen Katheters und einer invasiven arteriellen Blutdruckmessung sowie zur Beurteilung der Ausscheidung ein Urinkatheter, durchgeführt. Die Implantation führte ein erfahrener kardiologischer Interventionalist durch. Die Bilddarstellung erfolgte neben der intermittierenden Fluoroskopie vor allem durch ständige transösophageale Echokardiographie.

Es erfolgte die Punktion zumeist der rechten Femoralvene, anschließend die transseptale Punktion und das Vorbringen des steuerbaren 24-French Führungskatheter, auch „Guide“ genannt, in den linken Vorhof mit Ausrichtung auf die Mitralklappe. Sobald dieser korrekt

positioniert war, wurde der Clip über den Guide eingeführt und über den größten Regurgitationsjet durch die Mitralklappe in den linken Ventrikel vorgeschoben.

Der Clip selbst besitzt zwei Arme sowie zwei Greifer, auch „Gripper“ genannt (Abbildung 3). Diese bestehen aus Kobalt-Chrom-Legierungen und sind MRT-kompatibel. Des Weiteren ist der Clip mit Polyester ummantelt, damit ein schnelles Einwachsen in das Endokard gewährleistet wird (Maisano et al. 2011).



Abbildung 3: MitraClip-System. MitraClip ist eine Marke von Abbott oder seinen verbundenen Unternehmen. Verwendung mit Genehmigung von Abbott, © 2020. All rights reserved

Nachdem der Clip ausgerichtet war, wurde dieser langsam zurückgezogen, bis die Arme des Clips jeweils auf das anteriore und posteriore Segel auflagen. Anschließend wurden die Gripper gesenkt, um die Segel zwischen den Armen des Clips und der Gripper zu fixieren (Abbildung 4).

Mittels TEE wurde der prozedurale Erfolg festgestellt. Dieser wurde definiert als eine Reduktion des Mitralklappeninsuffizienz-Schweregrades auf $\leq 2+$ nach Implantation eines oder mehreren Clips. Bei unzureichendem Ergebnis wurde der Clip gelöst und gegebenenfalls mehrmals repositioniert. Während der Prozedur erhielten die Patienten eine Heparinisierung, welche einer aktivierten Gerinnungszeit von mindestens 250 Sekunden entsprach.

Ferner wurden Interventionsdauer und Durchleuchtungszeit dokumentiert. Anschließend erfolgte eine thrombozytenaggregationshemmende Behandlung je nach individuellem Risikoprofil.

Jeder Patient erhielt jedoch mindestens 6 Monate Acetylsalicylsäure sowie 1 Monat begleitend Clopidogrel. Patienten, die darüber hinaus eine orale Antikoagulation

benötigten, erhielten das entsprechende Antikoagulanz sowie einen weiteren Thrombozytenaggregationshemmer (zumeist Clopidogrel).

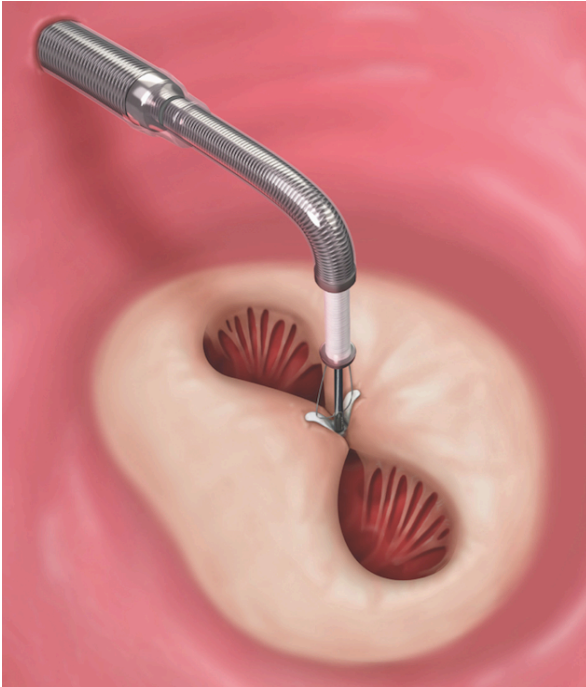


Abbildung 4: Fixierung der Segel mittels MitraClip. MitraClip ist eine Marke von Abbott oder seinen verbundenen Unternehmen. Verwendung mit Genehmigung von Abbott, © 2020. All rights reserved.

3.2 Datenerhebung

Die in der vorliegenden Arbeit angewandten Messinstrumente sind zunächst als Übersicht, eingebettet im zeitlichen Kontext, der nachstehenden Tabelle zu entnehmen.

Präinterventionell wurden Patientencharakteristika, wie allgemeine Daten und Vorerkrankungen, samt individueller Risikoermittlung erstellt. Zur Komplettierung der präinterventionellen Datenerhebung wurden klinische, echokardiographische sowie laborchemische Analysen durchgeführt, die, sofern möglich, zudem standardisiert zu allen Nachbeobachtungszeitpunkten nach 6 und 12 Monaten sowie anschließend jährlich bis 60 Monate Nachbeobachtung erfolgten.

Zu beachten ist, dass sich die vorliegende Arbeit neben der prä-, peri-, und post-interventionellen Datenerhebung auf 3 Nachbeobachtungszeitpunkte (12, 24 und 60 Monate) hinsichtlich der Datenauswertung festgelegt hat.

Tabelle 1: zeitliche Übersicht der angewandten Messinstrumente

	prä- interventionell	peri- interventionell	post- interventionell	nach 6 Monaten	nach 12 Monaten, anschließend jährlich
Allgemeine Informationen, Komorbiditäten	x				
Ermittlung EuroSCORE + STS	x				
NYHA Einteilung	x			x	x
6MWT	x			x	x
MLHFQ Fragebogen	x			x	x
Echokardiographie	x	x	x	x	x
Laborchemische Marker	x			x	x
Datenerfassung der Clip-Implantation		x			
Abkürzungen: STS = Society of Thoracic Surgeons, NYHA = New York Heart Association, 6MWT = 6-Minuten-Gehtest, MLHFQ = The Minnesota Living with Heart Failure quality of life questionnaire					

Patienten, die nicht in der Lage waren, zum jeweiligen Nachbeobachtungszeitpunkt im Ambulanzzentrum des UHZ zu erscheinen, wurden gebeten, sich einem niedergelassenen Kardiologen vorzustellen. Durch Zusammenarbeit konnten dementsprechend echokardiographischen Analysen gewonnen werden. Darüber hinaus wurde ein

strukturiertes Telefoninterview durchgeführt, sodass eine Erfassung des Stadiums der New York Heart Association (NYHA), des Medikamentenstatus sowie der Daten zur Rehospitalisierungen erfolgte. Ebenso erhielten diese Patienten einen krankheitsspezifischen Fragenbogen zur Ermittlung der Lebensqualität bei Herzinsuffizienz (Minnesota Living with Heart Failure quality of life questionnaire, MLHFQ) auf postalischem Wege zugesandt.

3.2.1 Patientencharakteristika

Die Patienten erhielten vor einer geplanten MitraClip-Implantation zunächst eine eingehende Anamnese, bei welcher der Fokus auf Risikofaktoren, Komorbiditäten, Vorerkrankungen sowie bereits stattgehabte Operationen/Interventionen lag, welche allesamt einen kardialen Bezug aufwiesen. Im Einzelnen waren dies:

>>Koronare Herzkrankheit, stattgehabte Operation an der Aorten- oder Mitralklappe, vorangegangene perkutane Koronarintervention, kardiale Resynchronisationstherapie, Apoplex, Myokardinfarkt, Vorhofflimmern, Arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, chronisch obstruktive Lungenerkrankung, jegliche Kardiomyopathie, Herzinsuffizienz, chronische Niereninsuffizienz, Nikotinabusus, Hyperlipidämie.<<

Neben der Erfassung des Alters und Geschlecht wurde darüber hinaus das individuelle Risikoprofil für postoperative Mortalität nach einer Herzoperation mittels logistischem EuroSCORE (Europäisches System für kardiale operative Risikoevaluation) (Michel et al. 2003) sowie gemäß STS-Wert (Society of Thoracic Surgeons) (Granton und Cheng 2008) berechnet. Ersteres bediente sich einer großen europäischen Datenbank, die Risikofaktoren für Mortalität untersuchte. Um eine Risikostratifizierung zu erreichen, wurden 17 Risikofaktoren, bei denen bekannt ist, dass sie das Ergebnis beeinflussen können, zur Quantifizierung herangezogen. Der EuroSCORE wurde im Jahr 1999 veröffentlicht. Die Berechnung eines Risikowertes erfolgt mittels additivem Modell. Hierbei handelt es sich um ein Verfahren, bei dem jeder Risikofaktor eine festgelegte Punktezahle entspricht, die anschließend zusammengezählt den Risikowert einer Mortalitätswahrscheinlichkeit nach Herzoperationen angibt (Granton und Cheng 2008). In vorliegender Arbeit wurde auf ein neueres Berechnungsverfahren zurückgegriffen, das logistische Modell. Grund ist eine erhöhte Genauigkeit bei der Risikovorhersage der Mortalität, insbesondere bei Patienten mit höherem Risiko (Michel et al. 2003).

Daneben wurde auch der STS-Wert, der aus einer umfangreichen Datenbank in den USA entstanden ist, ermittelt. Dieser ermöglicht eine Risikostratifizierung für einzelne kardiochirurgische Eingriffe, wie zum Beispiel Bypasschirurgie, MKR oder MKE. Bei

mitralchirurgischen Eingriffen sind kleinere Datenbanken vorhanden als für die Bypasschirurgie, bei welcher 503.478 Patientendaten aus 495 amerikanischen Zentren verfügbar waren. Neben der Wahrscheinlichkeit einer operativen Mortalität können auch Risikowerte für Infektionen, Re-operationen und Nierenversagen bestimmt werden (Granton und Cheng 2008).

3.2.2 Klinischer Phänotyp

NYHA Klassifikation

Das von der New York Heart Association im Jahre 1928 erstmals veröffentlichte Klassifizierungssystem teilt den Schweregrad einer Herzerkrankung, zumeist Herzinsuffizienz, gemessen an der körperlichen Leistungsfähigkeit, in vier Stadien ein. Diese NYHA-Stadien wurden seit Veröffentlichung mehrfach überarbeitet (Goode et al. 2008). Nachfolgend werden diese gemäß der im Jahr 2021 erschienenen Herzinsuffizienzleitlinie der ESC sinngemäß übersetzt aufgeführt (McDonagh et al. 2021):

- Stadium I = Keine Limitation der körperlichen Leistungsfähigkeit. Alltagsbelastungen verursachen keine Symptome wie Atemnot, Erschöpfung oder Palpitation.
- Stadium II = Leichte Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Alltagsbelastungen verursachen Symptome wie Atemnot, Erschöpfung oder Palpitation. In Ruhe bestehen keine Beschwerden.
- Stadium III = starke Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Bereits geringe körperliche Aktivitäten verursachen Symptome wie Atemnot, Erschöpfung oder Palpitation. In Ruhe bestehen keine Beschwerden.
- Stadium IV = Beschwerden treten bei allen körperlichen Aktivitäten auf. Symptome können auch in Ruhe präsent sein.

Sechs-Minuten-Gehtest

Der Sechs-Minuten-Gehtest (six-minute-walking test, 6MWT) ist eine kostengünstige und objektive Methode, um die kardiopulmonale Belastbarkeit zu dokumentieren. Es konnte bereits in Studien aufgezeigt werden, dass der 6MWT mit der Lebensqualität und der Fähigkeit, inwieweit Alltagsaufgaben erfüllt werden können, korreliert, und darüber hinaus mit der Prognose einer Herzinsuffizienz assoziiert ist (Ferreira et al. 2019). Die Patienten mussten für 6 Minuten eine in der Studienambulanz des UHZ definierte ebenerdige Strecke zurücklegen. Dabei wählten die Patienten ihre eigene Geschwindigkeit. Nach Ende wurde die Gehstrecke in Metern ermittelt. Sofern Patienten bereits vor Ablauf der 6 Minuten belastungsabhängige Beschwerden angaben, wurde nach Wunsch der Patienten entweder

eine kurze Pause eingelegt oder der Test abgebrochen und die bis dahin zurückgelegte Gehstrecke notiert.

MLHFQ-Fragebogen

Der MLHFQ ist ein Fragebogen zur Ermittlung der Lebensqualität speziell für Menschen mit Herzinsuffizienz. Der Test ist für das eigenständige Ausfüllen konzipiert. Der MLHFQ besteht aus 21 Fragen zur körperlichen Leistungsfähigkeit im Alltag und zum emotional/psychosozialen Status, beispielsweise zum Empfinden, ob sie der Familie oder den Freunden zur Last fallen oder ob Depressionen vorliegen. Jede Frage kann mit 0 Punkten (Nein) bis 5 Punkten (sehr stark bejahend) bewertet werden, sodass maximal 105 Punkte zu vergeben sind. Eine hohe Punktzahl stellt eine entsprechend starke Einschränkung der Lebensqualität aufgrund der zugrundeliegenden Herzinsuffizienz dar (Middel et al. 2001).

3.2.3 Echokardiographie

Die Patienten erhielten präinterventionell, postinterventionell und zu jedem Erhebungszeitpunkt ein EKG-gesteuertes und in Linksseitenlage durchgeführtes TTE, um Funktionalität und anatomische Verhältnisse vor allem der Mitralklappe zu beurteilen. Darüber hinaus erfolgte bei inkonsistenten TTE-Messwerten und ferner zur Prozedurplanung sowie periinterventionell zur Erfolgskontrolle des gesetzten Clips und Steuerung des Eingriffs ein TEE.

In der vorliegenden Arbeit fand die Schweregradbestimmung der Mitralklappeninsuffizienz in Anlehnung an den EVEREST-Kriterien statt, da diese insbesondere im Hinblick auf die Schweregraderhebung nach stattgehabter Intervention eine gute Vergleichbarkeit bot (Foster et al. 2007). Diese bei Studienbeginn etablierte Graduierung teilt die Schweregrade in mild (1+), moderat (2+), moderat bis schwer (3+) und schwer (4+) ein (siehe Tabelle 2).

Zunächst erfolgte eine visuelle Beurteilung der Klappenmorphologie, insbesondere zur Differenzierung der zugrundeliegenden Klappenerkrankung (DMR versus FMR). Ferner wurden Größe des linken Ventrikels und Vorhofs bestimmt (Hagendorff et al. 2020).

Anschließend wurde mittels Farbdoppler der distale Regurgitationsjet dargestellt. Dabei wird die Jetgröße in Abhängigkeit des linken Vorhofs errechnet, da die Jetfläche in Zusammenschau mit der Vorhofgröße betrachtet werden muss. Insbesondere bei kleinem Vorhof erscheint der Jet größer. Bei bereits dilatiertem Vorhof und erhöhtem linksatrialen Druck erscheint der Jet hingegen kleiner. Zugleich nimmt die Hämodynamik, wie der Blutdruck, Einfluss auf das RVol und daher auch auf die Jet-Größe (Lancellotti et al. 2013).

Anschließend wurde der schmalste Bereich des Regurgitationsjets aufgesucht. Dieser wird als Vena contracta bezeichnet und kann ebenfalls für die Schweregraderhebung herangezogen werden. Gemessen wird diese senkrecht zur Koaptationslinie zum Beispiel in der parasternal langen Achse (Zeng et al. 2014).

Weiter wird die sich im Ventrikel befindende Flusskonvergenzzone, auch proximal isovelocity surface area (PISA) genannt, eingestellt. Mithilfe der PISA kann, sofern diese hemisphärisch aufgebaut ist, der Radius bestimmt werden. Danach wird mittels des Radius und der maximalen Geschwindigkeit des Regurgitationsjets die EROA berechnet. Anschließend kann mithilfe der EROA multipliziert mit dem Geschwindigkeits-Zeit-Intervall das RVol in mL ermittelt werden (Zeng et al. 2014).

Die Berechnung der Regurgitationsfraktion (RF) in % erfolgt sodann aus dem Quotienten des RVol und totalem linksventrikulären Schlagvolumen (SV_{total}) (Zoghbi et al. 2017).

Des Weiteren erfolgte eine Einschätzung des pulmonalen Venenflusses sowie des Mitralklappeneinstromsignals im pulsed-wave Doppler (Zoghbi et al. 2017).

Als weitere zusätzliche Parameter im Hinblick auf Hämodynamik wurde der linksventrikuläre enddiastolische Diameter (LVEDD) sowie das LVEDV bestimmt. Für die Berechnung der Volumina wurde die von der European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) empfohlene Simpson Methode (biplan) im apikalen Vierkammer beziehungsweise Zweikammerblick angewandt. Anschließend erfolgte aus den ermittelten Volumina die Berechnung der LVEF (Lang et al. 2015). Ferner wurde nebst SV_{total} auch das effektive Schlagvolumen (SV_{eff}) ermittelt. Hierdurch. Mithilfe der hämodynamischen Parameter war ebenfalls eine Analyse des RVol und letztlich der RF möglich.

Darüber hinaus wurde hinsichtlich einer etwaigen Stenosenbildung nach MitraClip-Implantation zum einen die Mitralklappenöffnungsfläche (MÖF) in cm^2 und zum anderen der mittlere Mitralgradient (MMG) in mmHg mittels Geschwindigkeits-Zeit-Intervall des Mitralklappeneinstromsignals bestimmt (Zeng et al. 2014).

Tabelle 2: Schweregradeinteilung der Mitralklappeninsuffizienz nach (Foster et al. 2007)

	mild (1+)	moderat (2+)	moderat bis schwer (3+)	schwer (4+)
<i>qualitative Parameter</i>				
Farbdoppler	schmaler zentraler Jet (<4cm ²) oder <10% der VF	Moderater zentraler Jet (4–6cm ²) oder 10%–30% der VF	Großer zentraler Jet (6–8cm ²) oder 30%–40% der VF oder exzentrischer Fluss zur ersten PV	Großer zentraler Jet (>8cm ²) oder >40% der VF oder exzentrischer Fluss zur zweiten PV
Pulmonal venöser Fluss	systolisch dominant	diastolisch dominant	rein diastolisch	systolische Flussumkehr
<i>quantitative Parameter</i>				
RVol (mL)	<30	30–44	45–59	≥60
RF (%)	<30	30–39	40–49	≥50
Abkürzungen: VF = Vorhoffläche, PV = Pulmonalvenen, RVol = Regurgitationsvolumen, RF = Regurgitationsfraktion				

3.2.4 Laborchemische Marker

Laborchemisch wurde das N-terminale pro B-Typ natriuretische Peptid (NT-proBNP) und der Kreatininwert bestimmt. Ersteres ist ein kardialer Marker und entsteht bei der Spaltung von proBNP, das in das aktive BNP übergeführt wird. Dieses vasoaktive Peptid wird bei gesunden Herzen von Vorhof- und Ventrikelmyozyten sezerniert (Zhou et al. 2010). Durch eine chronisch hohe Ventrikelbelastung und der daraus resultierenden Ventrikeldehnung steigt die Sekretion von BNP seitens der Ventrikelmyozyten stark an. Als kardialer Marker eignet sich insbesondere das Spaltprodukt NT-proBNP, da es im Vergleich zum BNP nicht nur eine längere Plasmahalbwertszeit besitzt, sondern ebenso eine höhere Plasmakonzentration aufweist. Wie bereits eingangs erwähnt, konnte gezeigt werden, dass die Plasmaspiegel mit dem Schweregrad einer Mitralklappeninsuffizienz korrelieren. Ebenso können asymptotische Patienten detektiert werden (Ray 2006).

Kreatinin ist ein harnpflichtiges Stoffwechselprodukt des Muskelgewebes und muss über die Nieren mit dem Urin ausgeschieden werden. Es dient als Nierenfunktionsparameter, da Kreatinin annähernd vollständig glomerulär filtriert wird und dementsprechend Aussagen zur Glomerulären Filtrationsrate möglich sind (Stevens et al. 2006).

3.3 Statistische Analysen

Kontinuierliche Variablen wurden entweder als Mittelwert (MW) mit Standardabweichung (SD) angegeben ($MW \pm SD$), oder als Median mit Interquartilsabstand (25. Perzentil, 75. Perzentil) dargestellt. Letzteres erfolgte bei ungleichmäßig verteilten Variablen. Kategoriale Variablen wurden dagegen mit absoluter (Anzahl n) und relativer (in %) Häufigkeit erfasst. Für die statistische Analyse zwischen kontinuierlichen Variablen wurde der t-Test verwendet. Bei kontinuierlichen nicht normal verteilten Variablen erfolgte der Wilcoxon-Rang-Test. Bei kategorialen Variablen wurde der Chi-Quadrat-Test eingesetzt.

Für Überlebenszeitanalysen und Ereigniszeitanalysen wurden Kaplan-Meier-Kurven erstellt. Hierbei sind die zu vergleichenden Kurven (Männer versus Frauen) mit dem Log-Rang-Test auf statistische Signifikanz hin untersucht worden. Ferner wurden multivariate Cox-Regressionsanalysen, die mittels Hazard Ratio (HR) mit dazugehörigem 95%-Konfidenzintervall (95%, englisch: confidence intervall, CI) angegeben wurden, durchgeführt. Die multivariate Adjustierung erfolgte anhand folgender Faktoren:

- Alter, Vorhofflimmern, LVEF <30%, Glomeruläre Filtrationsrate <60 mL/min, Mitralklappeninsuffizienz, log(NT-proBNP), Koronare Herzkrankheit, Chronische obstruktive Lungenerkrankung, logEuroSCORE

Bei Analysen zu den Rehospitalisierungsraten wurde das Ereignis „Tod“ insofern berücksichtigt, dass bei Auftreten eine Rehospitalisierung nicht mehr möglich war.

Abschließend wurde für eine statistische Signifikanz ein zweiseitiger p-Wert <0,05 festgelegt. Sämtliche Analysen wurden mithilfe der Software R Version 3.5.1 erstellt.

3.4 Ethikvotum

Ein positives Ethikvotum seitens der Ethikkommission liegt vor.

4 Ergebnisse

4.1 Patientencharakteristika

Tabelle 3 zeigt die allgemeinen Charakteristika aller Patienten (Gesamt, N=837) sowie nach Geschlecht differenziert. Der Anteil der Männer betrug 59,4% (N=497), während 40,6% (N=340) der inkludierten Patienten des weiblichen Geschlechts waren. Dabei war das Alter innerhalb der weiblichen Kohorte signifikant höher als in der männlichen Kohorte. Die Frauen wiesen ein mittleres Alter von $77,0 \pm 9,1$ Jahre auf (versus $74,7 \pm 8,4$ Jahre; $p < 0,001$). Der Anteil der >75-jährigen betrug bei den Frauen 67,6%, bei den Männern 53,1% ($p < 0,001$).

Der erhobene logistische EuroSCORE der Gesamtkohorte wies im Median 20,3 auf. Geschlechtsdifferenziert fiel ein statistisch signifikant niedriger Risikowert bei Frauen auf ($p = 0,0091$).

Tabelle 3: Allgemeine Patientencharakteristika präinterventionell

	Gesamt (N = 837)	Männer (N = 497)	Frauen (N = 340)	p-Wert
Alter in Jahre	75,6 \pm 8,8	74,7 \pm 8,4	77,0 \pm 9,1	<0,001
Alter >75 Jahre n (%)	493 (59,0)	263 (53,1)	230 (67,6)	<0,001
logEuroSCORE (%)	20,3 (11,5, 32,0)	21,6 (12,0, 33,5)	18,8 (10,9, 28,6)	0,0091
STS Wert (%)	3,9 (2,4, 6,1)	3,9 (2,4, 6,5)	3,9 (2,5, 5,8)	0,69

Abkürzungen: STS = Society of Thoracic Surgeons

Nachstehende Tabelle listet alle anamnestisch erhobenen Komorbiditäten auf. 78,6% aller Patienten waren von einer Herzinsuffizienz betroffen. Mehr als die Hälfte der Patienten wiesen zudem eine chronische Niereninsuffizienz auf. Folgende Komorbiditäten waren in der männlichen Kohorte signifikant häufiger vertreten: Koronare Herzkrankheit ($p < 0,001$), vorangegangene perkutane Koronarintervention ($p < 0,001$), Kardiale Resynchronisationstherapie ($p < 0,001$), Myokardinfarkt ($p < 0,001$), Diabetes mellitus ($p = 0,0019$), Kardiomyopathie ($p < 0,001$), chronische Niereninsuffizienz ($p < 0,001$), Nikotinabusus ($p < 0,001$) sowie Hyperlipidämie ($p = 0,022$).

Das weibliche Geschlecht war von keiner der gelisteten Komorbiditäten signifikant häufiger betroffen.

Tabelle 4: Komorbiditäten präinterventionell

	Gesamt (N = 837)	Männer (N = 497)	Frauen (N = 340)	p-Wert
Koronare Herzkrankheit n (%)	540 (64,6)	366 (73,6)	174 (51,3)	<0,001
stattgehabte Aortenklappenoperation n (%)	130 (15,6)	79 (16,0)	51 (15,1)	0,81
stattgehabte Mitralklappenoperation n (%)	11 (1,3)	8 (1,6)	3 (0,9)	0,57
Perkutane Koronarintervention n (%)	353 (42,5)	240 (48,7)	113 (33,5)	<0,001
CRT n (%)	182 (21,8)	129 (26,0)	53 (15,7)	<0,001
Apoplex n (%)	121 (14,5)	79 (15,9)	42 (12,4)	0,18
Myokardinfarkt n (%)	233 (27,9)	176 (35,6)	57 (16,8)	<0,001
Vorhofflimmern n (%)	567 (68,0)	342 (69,2)	225 (66,2)	0,39
Arterielle Hypertonie n (%)	611 (73,1)	354 (71,4)	257 (75,6)	0,20
Diabetes mellitus n (%)	238 (28,6)	162 (32,7)	76 (22,6)	0,0019
COPD n (%)	173 (20,7)	112 (22,6)	61 (18,0)	0,13
Kardiomyopathie n (%)	547 (71,7)	367 (79,8)	180 (59,4)	<0,001
Herzinsuffizienz n (%)	264 (78,6)	176 (81,9)	88 (72,7)	0,069
chronische Niereninsuffizienz n (%)	455 (54,6)	296 (59,8)	159 (46,9)	<0,001
Nikotinabusus n (%)	210 (35,0)	151 (43,5)	59 (23,3)	<0,001
Hyperlipidämie n (%)	326 (39,6)	210 (42,9)	116 (34,7)	0,022
Abkürzungen: CRT = Kardiale Resynchronisationstherapie, COPD = chronisch obstruktive Lungenerkrankung				

Hinsichtlich klinischer Parameter (Tabelle 5) konnte das weibliche Geschlecht im 6MWT im Median 120m Gehstrecke bewältigen, während die männliche Kohorte 200m zurücklegte ($p < 0,001$). Signifikante Unterschiede in der NYHA Klassifikation gab es keine. Nahezu alle Männer sowie Frauen wiesen ein NYHA Stadium von III oder schlechter auf (Männer: 94,7% versus 94,1% Frauen).

Darüber hinaus wurde durch Einschätzung der Lebensqualität anhand des MLHFQ-Fragebogens für die Gesamtkohorte ein medianer Punktwert von 40 bei einer maximal erreichbaren Punktzahl von 105 festgehalten. Auch hier unterschieden sich die Geschlechter nicht. Die Männer (Median: 39 Punkte) sowie Frauen (Median: 40 Punkte) gaben demnach an, ähnliche Symptomlast und daraus resultierend entsprechende Lebensqualität zu verspüren.

Tabelle 5: Klinischer Phänotyp präinterventionell

	Gesamt (N = 837)	Männer (N = 497)	Frauen (N = 340)	p-Wert
MLHFQ (Punkte)	40,0 (27,0, 51,0)	39,0 (27,0, 52,0)	40,0 (28,2, 50,0)	0,69
6MWT (m)	160,0 (50,0, 296,0)	200,0 (74,0, 315,6)	120,0 (30,0, 240,0)	<0,001
NYHA	3,2 ± 0,5	3,2 ± 0,5	3,2 ± 0,5	0,39
NYHA Stadium I n (%)	2 (0,2)	1 (0,2)	1 (0,3)	1,00
NYHA Stadium II n (%)	42 (5,0)	23 (4,6)	19 (5,6)	0,65
NYHA Stadium III n (%)	568 (68,1)	335 (67,7)	233 (68,7)	0,81
NYHA Stadium IV n (%)	222 (26,6)	136 (27,5)	86 (25,4)	0,55
Abkürzungen: MLHFQ = The Minnesota Living with Heart Failure quality of life questionnaire, 6MWT = 6-Minuten-Gehtest, NYHA = New York Heart Association				

Mittels TTE (Tabelle 6) konnte bei mehr als 50% der Gesamtkohorte eine FMR als Ursache nachgewiesen werden. Männer litten signifikant häufiger an einer FMR als Frauen (68,2% versus 56,8%, $p < 0,0001$).

Die LVEF im Mittel war in der weiblichen Kohorte signifikant höher (46,6% versus 39%; $p < 0,001$). Anschließend erfolgte die Einteilung der gemessenen LVEF in $< 30\%$, 30% bis 50% und $> 50\%$, die mittels absoluter und relativer Häufigkeiten dargestellt wurden. Hierbei wurde festgestellt, dass nahezu jede 2. Frau (47,5 %) eine LVEF $> 50\%$ bei Einschluss in die Studie aufwies (versus 27,9%; $p < 0,001$). Dagegen wies ein Drittel (33,2%) der männlichen Kohorte eine LVEF $< 30\%$ auf (versus 17,8%; $p < 0,001$).

Für die Studie wurden nur Patienten mit moderat bis schwerer (3+) oder schwerer (4+) Mitralklappeninsuffizienz, die als inoperabel galten, eingeschlossen, sodass in der Tabelle 6 entsprechend nur die Schweregrade 3+ und 4+ dargestellt wurden. Hierbei ist festzustellen, dass mehr als die Hälfte aller Patienten, geschlechtsunabhängig, eine schwere (4+) Mitralklappeninsuffizienz aufwiesen. Die RF betrug im Mittel $37,7\% \pm 24,4\%$. Eine statistische Signifikanz war hierzu nicht eruiert ($p = 0,077$). Innerhalb der weiblichen Kohorte konnte ein signifikant höherer MMG ($p = 0,0019$) nachgewiesen werden. Die MÖF unterschied sich hingegen nicht ($p = 0,84$).

Ferner wurden die LVEDD sowie LVEDV ermittelt. Im Hinblick auf geschlechtsspezifische Referenzwerte bestanden bei Männern und Frauen eine jeweils moderate Dilatation des linken Ventrikels. Um Vergleichbarkeiten zwischen dem Geschlecht zu quantifizieren wurden die dazugehörigen Indices basierend auf Grundlage der Körperoberfläche berechnet. Der LVEDV-Index zeigte abschließend die ausgeprägtere Dilatation zu Lasten des männlichen Geschlechts ($101,8 \text{ mL/m}^2$ versus $76,8 \text{ mL/m}^2$; $p < 0,001$).

Tabelle 6: Echokardiographisch erhobene Parameter präinterventionell

	Gesamt (N = 837)	Männer (N = 497)	Frauen (N = 340)	p-Wert
FMR n (%)	532 (63,6)	339 (68,2)	193 (56,8)	<0,001
LVEF %	41,9 ± 15,4	39,0 ± 14,9	46,6 ± 15,0	<0,001
LVEF <30% n (%)	193 (27,2)	144 (33,2)	49 (17,8)	<0,001
LVEF 30% - 50% n (%)	265 (37,3)	169 (38,9)	96 (34,8)	0,30
LVEF >50% n (%)	252 (35,5)	121 (27,9)	131 (47,5)	<0,001
Mitralklappeninsuffizienz 3+ n (%)	351 (44,3)	217 (45,3)	134 (42,7)	0,51
Mitralklappeninsuffizienz 4+ n (%)	437 (55,1)	261 (54,5)	176 (56,1)	0,72
SVtotal (mL)	65,7 ± 25,6	71,2 ± 26,5	56,9 ± 21,3	<0,001
SVe _{eff} (mL)	41,0 ± 15,5	42,6 ± 15,4	38,6 ± 15,3	0,0040
RF (%)	37,7 ± 24,4	39,3 ± 22,5	35,3 ± 26,9	0,077
RVol (mL)	28,4 ± 23,1	31,9 ± 23,4	22,8 ± 21,5	<0,001
MÖF (cm ²)	3,9 ± 1,1	3,9 ± 1,1	3,9 ± 1,0	0,84
MMG (mmHg)	2,5 ± 1,4	2,3 ± 1,3	2,7 ± 1,4	0,0019
LVEDV (mL)	172,4 ± 82,9	199,1 ± 82,1	131,6 ± 65,9	<0,001
LVEDD (mm)	62,7 ± 11,1	66,0 ± 10,7	57,7 ± 9,9	<0,001
LVEDV-Index (mL/m ²)	91,9 ± 42,1	101,8 ± 41,6	76,8 ± 38,3	<0,001
LVEDD-Index (mm/m ²)	33,7 ± 5,9	33,7 ± 5,8	33,6 ± 6,1	0,78
Abkürzungen: FMR = funktionelle Mitralklappeninsuffizienz, LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion, MR = Mitralklappeninsuffizienz, SV _{total} = totales Schlagvolumen, SV _{eff} = effektives Schlagvolumen, RF = Regurgitationsfraktion, RVol = Regurgitationsvolumen, MÖF = Mitralklappenöffnungsfläche, MMG = mittlerer Mitralgradient, LVEDV = linksventrikuläres enddiastolisches Volumen, LVEDD = linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser				

Hinsichtlich laborchemischer Analysen wiesen beide Geschlechter im Median pathologische Werte auf. Das männliche Geschlecht zeigte im Vergleich zur weiblichen Kohorte signifikant höhere Kreatinin- und NT-proBNP-Spiegel.

Tabelle 7: Laborchemische Marker präinterventionell

	Gesamt (N = 837)	Männer (N = 497)	Frauen (N = 340)	p-Wert
Kreatinin (mg/dL)	1,4 (1,1, 1,8)	1,5 (1,2, 1,9)	1,2 (0,9, 1,5)	<0,001
NT-proBNP (pg/mL)	4061,0 (1905,7, 8020,3)	4428,0 (2036,3, 8744,0)	3618,5 (1706,6, 7284,8)	0,038
Abkürzungen: NT-proBNP = N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid				

4.1.1 Subgruppenanalyse

Wie im vorherigen Abschnitt dargelegt, unterschieden sich Männer und Frauen signifikant hinsichtlich der zugrundeliegenden Ätiologie der Mitralklappeninsuffizienz. Daher wurde in nachstehender Tabelle das Risikoprofil innerhalb der jeweiligen Kohorte getrennt nach FMR und DMR untersucht. Die Patienten mit FMR wiesen geschlechtsunabhängig eine signifikant schlechtere LVEF auf. Männer erreichten hierbei einen LVEF-Mittelwert von 33,8%. Hingegen erzielten männliche Patienten mit DMR eine durchschnittliche LVEF von 52,3% ($p < 0,001$). Ähnliche Ergebnisse lieferte die Auswertung der weiblichen Kohorte. Frauen, die an einer FMR litten, präsentierten eine LVEF im Mittel von 40,8% (versus 56,2%; $p < 0,001$). Männer sowie Frauen mit FMR verzeichneten im Median einen schlechteren logEuroSCORE, insbesondere innerhalb der männlichen Kohorte war der Unterschied zwischen FMR und DMR signifikant (23,8% versus 17,8%; $p < 0,001$). Die Rate an stattgehabten Myokardinfarkt in der Anamnese war bei Männern mit FMR im Mittel mehr als doppelt so hoch wie bei an DMR erkrankten Männer (42,4% versus 20,9%; $p < 0,001$). Auf die weibliche Kohorte bezogen, war ein nicht-signifikanter Unterschied zu Lasten der FMR zu erkennen (20,2% versus 12,2%; $p = 0,072$). Zusammenfassend wiesen Patienten mit FMR geschlechtsunabhängig höhere präoperative Risikoprofile auf.

Tabelle 8: Subgruppenanalyse präinterventioneller Parameter

	Männer			Frauen		
	FMR, N=339	DMR, N=158	p-Wert	FMR, N=193	DMR, N=147	p-Wert
LVEF %	33,8±12,7	52,3±11,4	<0,001	40,4±13,8	56,2±11,2	<0,001
KHK n (%)	259 (76,4)	107 (67,7)	0,053	112 (58,0)	62 (42,5)	<0,0063
logEuroSCORE (%)	23,8 (13,2, 35,8)	17,8 (10,1, 28,8)	<0,001	19,1 (11,4, 30,4)	18,5 (10,7, 26,5)	0,34
CNI n (%)	21,5 (63,8)	81 (51,3)	0,011	99 (51,3)	60 (41,1)	0,080
NT-proBNP (pg/mL)	5180,0 (2551,7, 9734,3)	3049,0 (1298,8, 6264,3)	<0,001	4594,0 (1921,1, 8317,8)	3039,0 (1554,8, 5215,3)	<0,001
MI n (%)	143 (42,4)	33 (20,9)	<0,001	39 (20,2)	18 (12,2)	0,072

Abkürzungen: FMR = funktionelle Mitralklappeninsuffizienz, DMR = degenerative Mitralklappeninsuffizienz, LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion, KHK = koronare Herzkrankheit, CNI = chronische Niereninsuffizienz, NT-proBNP = N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid, MI = Myokardinfarkt

4.2 Intervention

Es wurde eine prozedurale Erfolgsrate von nahezu 90% in beiden Geschlechtern erreicht ($p=0,75$). Wie bereits im Kapitel Material und Methoden aufgeführt war ein prozeduraler Erfolg als eine Reduktion des Mitralklappeninsuffizienz-Schweregrades auf $\leq 2+$ nach Implantation eines oder mehrerer Clips definiert. Darüber hinaus konnte bei dem überwiegenden Anteil der sowohl männlichen als auch weiblichen Patienten vor Krankenhausentlassung eine milde ($1+$) und teilweise eine nicht mehr nachweisbare (0) Mitralklappeninsuffizienz ermittelt werden. Signifikante Differenzen zwischen den Geschlechtern waren nicht nachzuweisen. Beide Geschlechter wiesen ähnlich hohe Anteile in jeweiligem Mitralklappeninsuffizienz-Schweregrad auf. Letztlich zeigten 3% der Männer und 2,3% der Frauen weiterhin eine schwere ($4+$) Mitralklappeninsuffizienz auf.

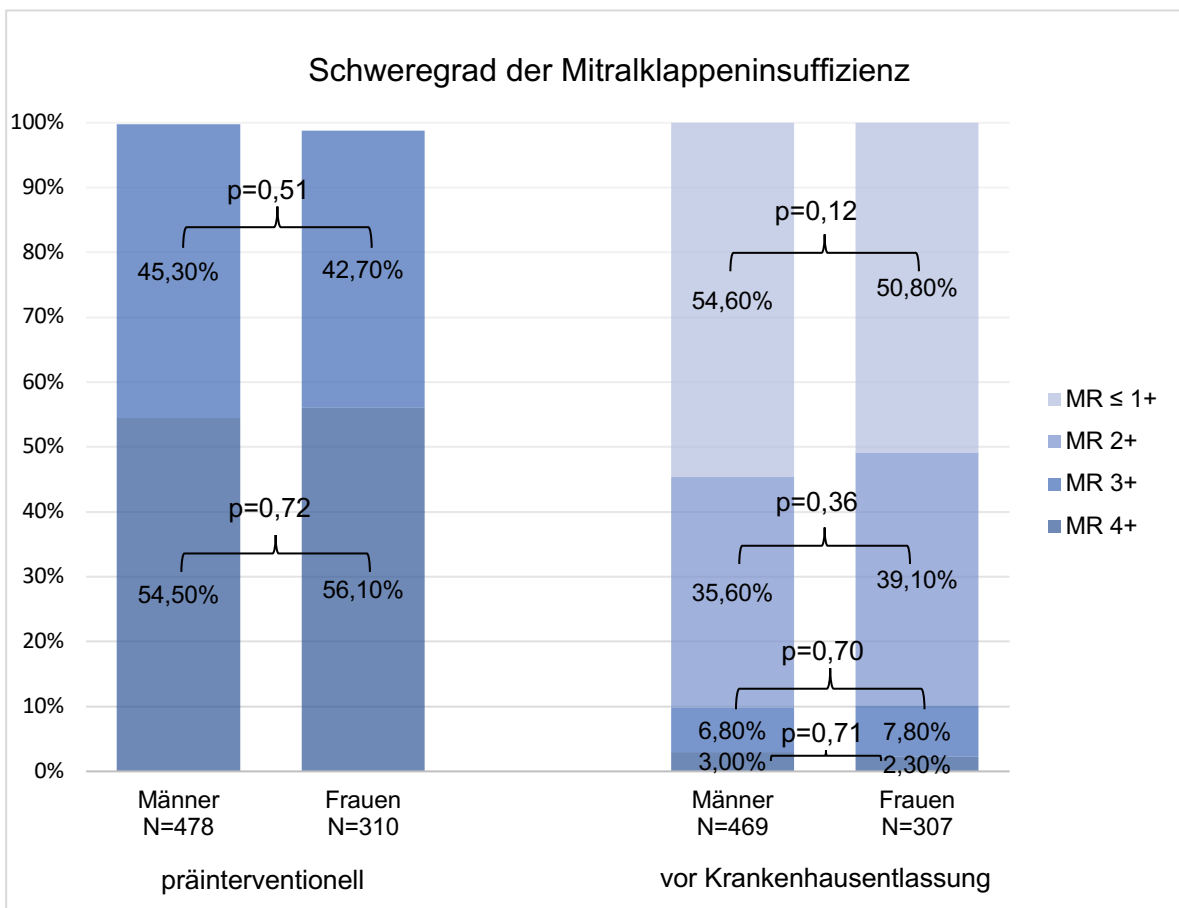


Abbildung 5: Schweregrad der Mitralklappeninsuffizienz präinterventionell und postinterventionell vor Krankenhausentlassung. Abkürzung: MR = Mitralklappeninsuffizienz

Die Interventionsdauer, gemessen in Minuten, war beim männlichen Geschlecht im Mittel um 17,4 Minuten länger ($p=0,0033$). Die männliche Kohorte benötigte im Durchschnitt $1,5 \pm 0,7$ Clips, während Frauen $1,3 \pm 0,6$ Clips erhielten ($p<0,001$), um abschließend einen prozeduralen Erfolg zu erzielen. Prozedurale Komplikationen, insgesamt $<10\%$, traten bei

Männern und Frauen ohne statistisch signifikante Unterschiede auf. Bei 35 Patienten (4,2%) konnten letztlich keine Clips implantiert werden.

Tabelle 9: Periinterventionelle Analysen

	Gesamt (N = 837)	Männer (N = 497)	Frauen (N = 340)	p-Wert
Interventionszeit (min)	166,3 ± 80,0	173,5 ± 82,1	156,1 ± 75,9	0,0033
Durchleuchtungszeit (min)	46,8 ± 166,3	50,2 ± 191,9	41,9 ± 120,6	0,49
Anzahl der implantierten Clips	1,4 ± 0,7	1,5 ± 0,7	1,3 ± 0,6	<0,001
0 Clips implantiert n (%)	35 (4,2)	18 (3,6)	17 (5,0)	0,42
Prozedurale Komplikationen n (%)	72 (8,6)	40 (8,0)	32 (9,4)	0,57
Prozeduraler Erfolg n (%)	753 (90,0)	449 (90,3)	304 (89,4)	0,75

Männer und Frauen waren postinterventionell durchschnittlich $1,9 \pm 4,4$ Tage zur Überwachung auf der Intensivstation. Signifikante Differenzen waren nicht festzustellen. Die Entlassung aus dem Krankenhaus erfolgte bei Frauen signifikant später ($p=0,031$).

Tabelle 10: Zeiten des stationären Aufenthaltes

	Gesamt (N = 837)	Männer (N = 497)	Frauen (N = 340)	p-Wert
Tage auf Intensivstation	1,9 ± 4,4	1,8 ± 4,2	2,0 ± 4,7	0,60
Krankenhausaufenthalt (Tage)	13,2 ± 11,1	11,2 ± 7,8	16,2 ± 14,3	0,031

4.3 Ergebnisse im Langzeitverlauf

4.3.1 Klinischer Phänotyp

Im Folgenden werden die Ergebnisse der klinischen Parameter NYHA-Status, 6MWT und MLHFQ-Fragebogen dargelegt.

NYHA Klassifikation

Nachfolgende Tabelle zeigt die NYHA-Stadien der Gesamtkohorte zu jedem Nachbeobachtungszeitpunkt 12, 24 und 60 Monate, jeweils verglichen mit der präinterventionellen Datenerhebung. Die Patienten verbesserten sich nicht nur im Median um eine NYHA Klasse, sondern konnten diese Reduktion über die gesamte Studiendauer halten ($p < 0,001$).

Tabelle 11: New York Heart Association Stadien für die Gesamtkohorte Nachbeobachtung versus Präintervention

	Nachbeobachtung	Präinterventionell	Differenz	p-Wert
NYHA, 12M. N = 441	2,0 (2,0, 3,0)	3,0 (3,0, 3,0)	-1,0 (-1,0, 0)	<0,001
NYHA, 24M. N = 334	2,0 (2,0, 3,0)	3,0 (3,0, 3,0)	-1,0 (-1,0, 0)	<0,001
NYHA, 60M. N = 121	2,0 (2,0, 3,0)	3,0 (3,0, 3,0)	-1,0 (-1,0, 0)	<0,001

Abkürzungen: NYHA = New York Heart Association, M = Monate

Untersuchungen zwischen den Geschlechtern (Tabelle 12) erbrachten kaum Unterschiede, da Verbesserungen gleichermaßen zu beobachten waren. Mehr als 10% der männlichen Patienten wiesen zu allen drei Nachbeobachtungsterminen keine Limitation der körperlichen Leistungsfähigkeit bei Alltagsbelastungen (NYHA Stadium I) auf. Während Frauen nach 1 Jahr ebenfalls mit einem Anteil von 12,3% das NYHA Stadium I aufwiesen ($p=1$), sank dieser Anteil nach 24 Monaten auf 5,8%, sodass hierbei zu Gunsten der Männer ein statistisches Signifikanzniveau verzeichnet wurde (13,6% versus 5,8%; $p=0,036$). In allen übrigen Vergleichswerten konnte keine Signifikanz nachgewiesen werden. Beide Geschlechter erreichten ähnliche NYHA Stadien. Mehr als die Hälfte der weiblichen (57,6%) sowie männlichen (61,2%) Kohorte wiesen nach 12 Monaten ein NYHA Stadium \leq II auf. Präinterventionell betrug der Anteil beider Kohorten weniger als 10%. Im Langzeitverlauf (60 Monate) präsentierten 50% der Männer und 53,7% der Frauen ein NYHA Stadium \leq II.

Tabelle 12: New York Heart Association Stadien im Langzeitverlauf zwischen Männer und Frauen

NYHA Stadium n (%)	Männer	Frauen	p-Wert
<u>Präinterventionell</u>	<u>N = 497</u>	<u>N = 340</u>	
I	1 (0,2)	1 (0,3)	1,0
II	23 (4,6)	19 (5,6)	0,65
III	335 (67,7)	233 (68,7)	0,81
IV	136 (27,5)	86 (25,4)	0,55
<u>nach 12 Monaten</u>	<u>N = 263</u>	<u>N = 178</u>	
I	33 (12,5)	22 (12,3)	1,00
II	128 (48,7)	81 (45,3)	0,54
III	93 (35,4)	71 (39,7)	0,41
IV	9 (3,4)	5 (2,8)	0,93
<u>nach 24 Monaten</u>	<u>N = 198</u>	<u>N = 136</u>	
I	27 (13,6)	8 (5,8)	0,036
II	92 (46,2)	63 (46,0)	1,0
III	67 (33,7)	60 (43,8)	0,077
IV	13 (6,5)	6 (4,4)	0,55
<u>nach 60 Monaten</u>	<u>N = 54</u>	<u>N = 67</u>	
I	7 (10,3)	3 (5,6)	0,54
II	27 (39,7)	26 (48,1)	0,45
III	28 (41,2)	22 (40,7)	1,00
IV	6 (8,8)	3 (5,6)	0,74
Abkürzungen: NYHA = New York Heart Association			

MLHFQ – Fragebogen

Um eine Veränderung beziehungsweise Wahrnehmung der Lebensqualität quantifizieren zu können, erfolgte die Anwendung des MLHFQ-Fragebogens. Dieser Fragebogen wurde von den Patienten zu jedem Nachbeobachtungszeitpunkt ausgefüllt. Bei Studieneinschluss erzielten Frauen im Median 39,5 Punkte, Männer 38,0 Punkte (Tabelle 13,14). Nach Implantation stieg deren Lebensqualität signifikant um eine mediane Veränderung von -7,0 Punkten ($p < 0,001$). Die verbesserte Lebensqualität konnte auch im 2. Jahr beibehalten werden. Innerhalb der männlichen Kohorte konnte diese darüber hinaus weiter verbessert werden. Im Langzeitverlauf nach 60 Monaten wurden in beiden Kohorten ein Rückgang der gewonnenen Lebensqualität verzeichnet. Im Vergleich zum Ausgangswert lag sodann

keine Signifikanz vor. Männer erzielten dabei im Median 41,5 Punkte (versus 36,5 Punkte; $p=0,93$).

Tabelle 13: Lebensqualität bei Frauen, ermittelt nach Minnesota Living with Heart Failure quality of life questionnaire (MLHFQ)

	Nachbeobachtung	präinterventionell	Differenz	p-Wert
12 Monate	31,0 (12,0, 47,2)	39,5 (28,0, 49,0)	-7,0 (-24,0, 7,0)	<0,001
24 Monate	31,0 (17,0, 51,0)	40,0 (30,0, 49,0)	-5,0 (-19,7, 9,3)	0,0047
60 Monate	32,5 (16,9, 45,3)	36,0 (27,8, 49,2)	-7,5 (-16,1, 7,3)	0,17

Tabelle 14: Lebensqualität bei Männern, ermittelt nach Minnesota Living with Heart Failure quality of life questionnaire (MLHFQ)

	Nachbeobachtung	präinterventionell	Differenz	p-Wert
12 Monate	30,0 (16,0, 48,0)	38,0 (27,0, 52,0)	-7,0 (-20,3, 8,0)	<0,001
24 Monate	25,0 (14,0, 41,8)	37,0 (27,0, 48,0)	-11,0 (-24,0, 9,8)	<0,001
60 Monate	41,5 (15,2, 55,2)	36,5 (24,2, 50,7)	-2,5 (-17,5, 15,6)	0,93

Im Vergleich zwischen den Geschlechtern (Tabelle 15) konnte zu Studieneinschluss kein Unterschied in Bezug auf die Lebensqualität verzeichnet werden (im Median: Männer: 39,0 Punkte versus Frauen: 40,0 Punkte; $p=0,69$). Im Verlauf zeigte sich nach 2 Jahren ein nicht-signifikanter Trend ($p=0,058$) zugunsten des männlichen Geschlechts, während nach 5 Jahren hingegen Frauen die höhere Lebensqualität aufwiesen, ohne statistische Signifikanz zu erreichen. Abschließend fiel auf, dass die weibliche Kohorte ihre Lebensqualität über 5 Jahre annähernd halten konnten.

Tabelle 15: Lebensqualität zwischen Männer und Frauen, ermittelt nach Minnesota Living with Heart Failure quality of life questionnaire (MLHFQ)

	Männer	Frauen	p-Wert
präinterventionell	39,0 (27,0, 52,0)	40,0 (28,2, 50,0)	0,69
12 Monate	30,0 (16,0, 48,0)	31,0 (12,4, 49,6)	0,51
24 Monate	26,0 (14,0, 43,0)	32,5 (17,8, 51,0)	0,058
60 Monate	41,0 (16,0, 53,3)	34,5 (12,0, 44,1)	0,18

6MWT

Die folgende Abbildung veranschaulicht die Gehstrecken des jeweiligen Geschlechts präinterventionell und zu jedem Nachbeobachtungszeitpunkt. Nach 12 Monaten erzielten

die männlichen Patienten die längere Gehstrecke (330m versus 220m; $p < 0,001$). Dieser Zustand präsentierte sich ebenso im Folgejahr ($p = 0,0094$). Nach 60 Monaten näherte sich die Gehstrecke beider Geschlechter an zu Lasten der Männer. Auf die Implantation bezogen konnten beide Geschlechter ihre Gehstrecke zum 1. Nachbeobachtungszeitpunkt nach 12 Monaten erheblich steigern (Frauen: $p = 0,0079$; Männer: $p < 0,001$).

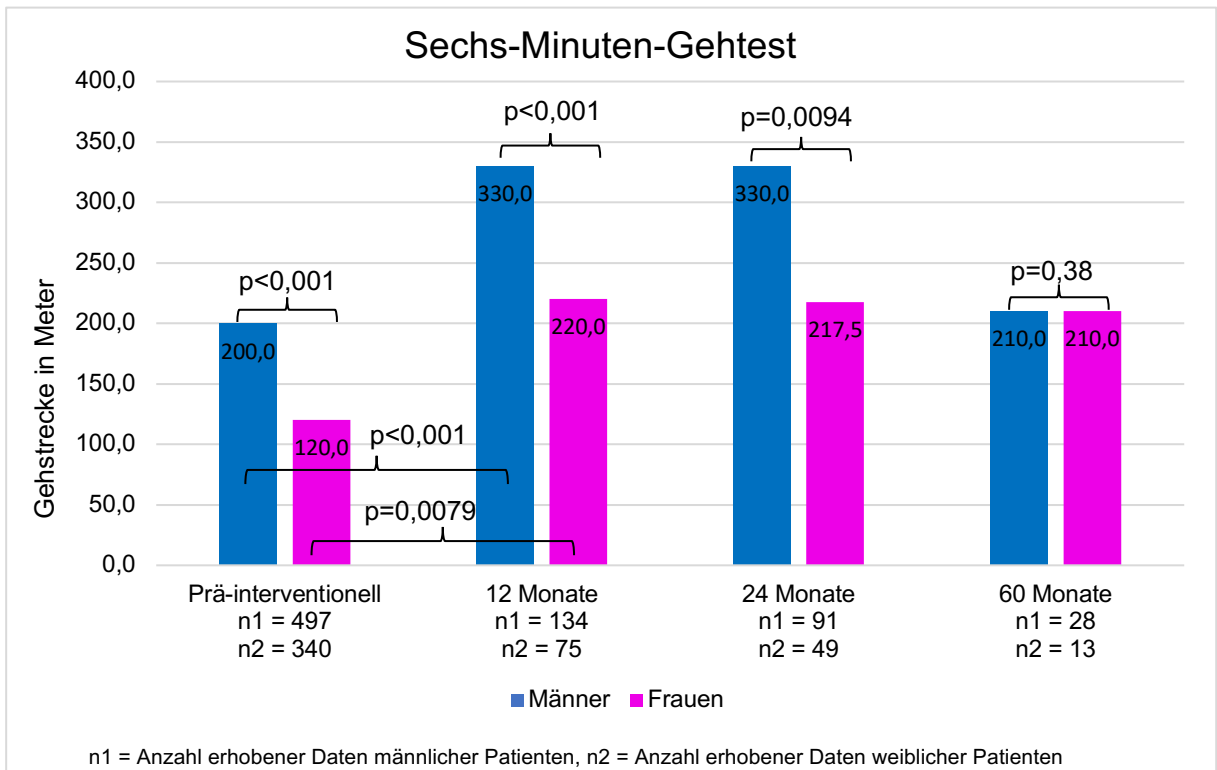


Abbildung 6: Sechs-Minuten-Gehtest im Langzeitverlauf

4.3.2 Echokardiographie

Nachstehende Tabelle zeigt zunächst eine Übersicht der echokardiographischen Parameter im Vergleich zwischen Männern und Frauen nach 12, 24 und 60 Monaten. Zur besseren Einordnung der Ergebnisse werden zudem die präinterventionell ermittelten Parameter dargestellt.

Darüber hinaus wird nebst geschlechtsspezifischem Vergleich auch auf den zeitlichen Verlauf zwischen Präintervention und Nachbeobachtung innerhalb beider Kohorten eingegangen.

Tabelle 16: Übersicht echokardiographischer Parameter über den Gesamtzeitraum

Parameter	Präinterventionell			nach 12 Monaten			nach 24 Monaten			nach 60 Monaten		
	Männer N = 497	Frauen N = 340	p-Wert	Männer N = 205	Frauen N = 127	p-Wert	Männer N = 100	Frauen N = 62	p-Wert	Männer N = 32	Frauen N = 19	p-Wert
MR Grad n (%)												
0	0	0	-	3 (1,5)	2 (1,6)	1,00	1 (1,0)	1 (1,6)	1,00	3 (9,4)	0 (0)	0,45
1	0	0	-	91 (44,4)	45 (35,4)	0,13	46 (46,0)	17 (27,4)	0,028	11 (34,4)	7 (36,8)	1,00
2	0	0	-	92 (44,9)	61 (48,0)	0,65	46 (46,0)	34 (54,8)	0,35	14 (43,8)	6 (31,6)	0,57
3	217 (45,3)	134 (42,7)	0,51	16 (7,8)	16 (12,6)	0,21	6 (6,0)	10 (16,1)	0,067	4 (12,5)	3 (15,8)	1,00
4	261 (54,5)	176 (56,1)	0,72	3 (1,5)	3 (2,4)	0,86	1 (1,0)	0 (0)	1,00	0 (0)	3 (15,8)	0,089
LVEF (%)	39,0 ± 14,9	46,6 ± 15,0	<0,001	38,4 ± 14,7	44,6 ± 15,4	<0,001	35,3 ± 12,4	44,2 ± 16,2	0,0011	34,0 ± 15,3	47,7 ± 14,1	0,0061
SV _{total} (mL)	71,2 ± 26,5	56,9 ± 21,3	<0,001	66,7 ± 21,2	56,8 ± 18,7	<0,001	68,0 ± 22,0	59,2 ± 17,7	0,027	52,9 ± 23,4	42,7 ± 11,5	0,11
SV _{eff} (mL)	42,6 ± 15,4	38,6 ± 15,3	0,0040	56,1 ± 17,5	52,1 ± 10,2	0,15	58,6 ± 18,3	49,6 ± 15,7	0,019	- ¹	- ¹	- ¹
RF (%)	39,3 ± 22,5	35,3 ± 26,9	0,077	20,9 ± 14,1	17,2 ± 12,4	0,14	17,3 ± 9,9	21,7 ± 12,8	0,079	- ¹	- ¹	- ¹
RVol (mL)	31,9 ± 23,4	22,8 ± 21,5	<0,001	15,4 ± 12,8	11,8 ± 9,1	0,097	12,3 ± 8,4	13,7 ± 9,2	0,48	- ¹	- ¹	- ¹
MMG (mmHg)	2,3 ± 1,3	2,7 ± 1,4	0,0019	3,4 ± 1,5	3,8 ± 1,6	0,032	3,4 ± 1,6	3,9 ± 1,5	0,083	3,1 ± 1,6	4,8 ± 3,4	0,024
MÖF (cm ²)	3,9 ± 1,1	3,9 ± 1,0	0,84	3,1 ± 1,0	3,0 ± 0,9	0,51	3,0 ± 0,9	2,8 ± 0,6	0,32	- ¹	- ¹	- ¹
LVEDV (mL)	199,1 ± 82,1	131,6 ± 65,9	<0,001	195,3 ± 80,7	142,7 ± 69,9	<0,001	210,8 ± 83,5	150,7 ± 61,3	<0,001	177,0 ± 79,3	98,9 ± 45,1	<0,001
LVEDD (mm)	66,0 ± 10,7	57,7 ± 9,9	<0,001	64,5 ± 10,6	58,4 ± 10,5	<0,001	66,0 ± 11,6	60,0 ± 10,4	0,0042	60,0 ± 12,0	52,2 ± 10,5	0,030

Abkürzungen: MR = Mitralklappeninsuffizienz, LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion, SV_{total} = totales Schlagvolumen, SV_{eff} = effektives Schlagvolumen, RF = Regurgitationsfraktion, RVol = Regurgitationsvolumen, MMG = mittlerer Mitragradient, MÖF = Mitralklappenöffnungsfläche, LVEDV = linksventrikuläres enddiastolisches Volumen, LVEDD = linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser, ¹ = zu wenig Analysen

Zunächst erfolgt eine Betrachtung der Mitralklappeninsuffizienz-Schweregrade. Statistisch signifikante Unterschiede konnten im 1. Jahr nicht evaluiert werden (Tabelle 16). Insgesamt hatten 90,8% der Männer und 85% der Frauen eine Mitralklappeninsuffizienz $\leq 2+$. Es entsprach weitestgehend den Ergebnissen postinterventionell bei Krankenhausentlassung (Abbildung 5). Nach 24 Monaten zeigte sich eine Verschlechterung innerhalb der weiblichen Kohorte. Während annähernd die Hälfte der männlichen Patienten (46%) einen Mitralklappeninsuffizienz-Schweregrad von 1+ aufzeigten, reduzierte sich der Anteil der Frauen auf 27,4% ($p=0,028$). Der Anteil der Frauen, bei denen ein Mitralklappeninsuffizienz-Schweregrad 3+ nachgewiesen wurde, stieg hingegen geringfügig auf 16,1% an, ohne statistische Signifikanz im direkten Vergleich zu den Männern zu erzielen. Im Langzeitverlauf nach 60 Monaten wiesen 87,6% der männlichen und 68,4% weiblichen Patienten einen Mitralklappeninsuffizienz-Schweregrad $\leq 2+$ auf. Die Reduktion der Mitralklappeninsuffizienz blieb bei mehr als der Hälfte aller Patienten auch im 5. Jahr stabil.

Dass die Schweregradreduktion zu jedem Nachbeobachtungszeitpunkt verglichen mit der Ausgangssituation auch statistisch signifikant ist, zeigt Tabelle 17 als Median mit Interquartilsabstand. Beide Geschlechter präsentierten nach 12 Monaten im Median einen Mitralklappeninsuffizienz-Schweregrad von 2+ und erzielten damit statistische Signifikanz im Vergleich zur präinterventionellen Ausgangslage. Diese signifikante Differenz war bei beiden Geschlechtern auch nach 24 und 60 Monaten vorhanden.

Tabelle 17: Mitralklappeninsuffizienz-Schweregrad im Verlauf verglichen mit präinterventioneller Erhebung

		Nachbeobachtung	Präinterventionell	Differenz	p-Wert
Nach 12 Monaten					
MR	Männer	2,0 (1,0, 2,0)	3,0 (3,0, 4,0)	-2,0 (-2,0, -1,0)	<0,001
	Frauen	2,0 (1,0, 2,0)	4,0 (3,0, 4,0)	-2,0 (-2,0, -1,0)	<0,001
Nach 24 Monaten					
MR	Männer	2,0 (1,0, 2,0)	3,0 (3,0, 4,0)	-2,0 (-2,0, -1,0)	<0,001
	Frauen	2,0 (1,0, 2,0)	3,0 (3,0, 4,0)	-2,0 (-2,0, -1,0)	<0,001
Nach 60 Monaten					
MR	Männer	2,0 (1,0, 2,0)	3,0 (3,0, 4,0)	-2,0 (-2,0, -1,0)	<0,001
	Frauen	2,0 (1,0, 3,0)	3,0 (3,0, 4,0)	-2,0 (-2,0, 0)	0,0011
Abkürzungen: MR = Mitralklappeninsuffizienz					

Im Hinblick auf die LVEF erreichte das weibliche Geschlecht auch nach der Intervention über den gesamten Nachbeobachtungszeitraum signifikant höhere LVEF-Werte (12 Monate: $p < 0,001$, 24 Monate: $p = 0,0011$, 60 Monate: $p = 0,0061$) (Tabelle 16). Die LVEF der männlichen Patienten betrug im Mittel stets $< 40\%$.

Hinsichtlich der Veränderung der LVEF im zeitlichen Verlauf innerhalb der jeweiligen Kohorte ließ sich für beide Geschlechter ein leichter Rückgang der Messwerte beobachten (Tabelle 18). Bei den männlichen Patienten betrug die LVEF nach 12 Monaten im Median $38,6\%$ und war daher im Hinblick auf den präinterventionellen Wert von $40,2\%$ signifikant niedriger ($p = 0,029$). Diese Differenz steigerte sich zu jedem Erhebungszeitpunkt weiter, sodass nach 60 Monaten ein Unterschiedsbetrag im Median von $-12,0\%$ bestand ($p < 0,001$). Bei Frauen betrug die mediane Veränderung im 1. Jahr $-2,7\%$ ($p = 0,014$) und im 2. Jahr $-2,8\%$ ($p = 0,037$). Im 5. Jahr hingegen konnte zwar weiterhin ein im Median niedrigerer LVEF-Wert von $50,5\%$ (versus $61,2\%$ präinterventionell) evaluiert werden, jedoch ohne statistische Signifikanz zu erzielen ($p = 0,095$).

Tabelle 18: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion im Verlauf verglichen mit präinterventioneller Erhebung

		Nachbeobachtung	Präinterventionell	Differenz	p-Wert
Nach 12 Monaten					
LVEF (%)	Männer	38,6 (25,7, 50,8)	40,2 (27,2, 51,1)	-2,0 (-8,4, 5,5)	0,029
	Frauen	45,8 (31,8, 56,1)	50,5 (33,9, 57,8)	-2,7 (-7,2, 3,4)	0,014
Nach 24 Monaten					
LVEF (%)	Männer	36,2 (23,8, 43,0)	40,6 (29,2, 50,8)	-4,4 (-10,2, 0,1)	$< 0,001$
	Frauen	46,4 (31,0, 57,2)	50,9 (32,4, 59,5)	-2,8 (-12,0, 3,1)	0,037
Nach 60 Monaten					
LVEF (%)	Männer	38,4 (19,2, 47,6)	44,3 (33,1, 54,1)	-12,0 (-18,8, -3,2)	$< 0,001$
	Frauen	50,5 (44,4, 57,8)	61,2 (51,6, 66,7)	-10,7 (-15,6, 1,8)	0,095
Abkürzungen: LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion					

Die Ergebnisse hinsichtlich der RF sowie RVol lieferten über den gesamten Nachbeobachtungszeitraum keine signifikanten Differenzen zwischen den Geschlechtern (Tabelle 16). Das RVol sank erwartungsgemäß. Nach 12 Monaten wies die männliche Kohorte durchschnittlich ein RVol von $15,4\text{mL}$, die weibliche Kohorte $11,8\text{mL}$ auf. Statistische Signifikanz konnte hierbei nicht nachgewiesen werden ($p = 0,097$). Nach 24 Monaten zeigte sich innerhalb der weiblichen Kohorte indes einen Anstieg des RVol im Vergleich zu 12 Monaten Nachbeobachtung, während das RVol der Männer weiterhin

konsekutiv sank und im Vergleich einen leicht niedrigeren Wert mit 12,3mL aufzeigte (versus 13,7mL; p=0,48).

Die aus dem RVol ermittelte RF wies postinterventionell folglich signifikant geringere Werte auf. Nach 12 Monaten konnte die RF um eine mediane Veränderung von -24,9% innerhalb der weiblichen (Tabelle 19) sowie um -24,3% innerhalb der männlichen Kohorte (Tabelle 20) signifikant reduziert werden (beide: p<0,001). Divergenzen zwischen den Geschlechtern konnten weder nach 12 (p=0,14) noch nach 24 Monaten (p=0,079) nachgewiesen werden (Tabelle 16). Auffallend war, dass die RF der Frauen nach 24 Monaten im Vergleich zum Vorjahr einen leichten Anstieg verzeichnete, während männliche Patienten weiterhin die RF reduzieren konnten.

Korrespondierend zur Abnahme des RVol konnte ebenso eine Steigerung des SV_{eff} nachgewiesen werden. Präinterventionell zeigte sich im Durchschnitt ein höheres SV_{eff} zu Gunsten der Männer (p=0,040) (Tabelle 16). Postinterventionell war dieser signifikante Unterschied zunächst nicht mehr vorhanden (Männer: 56,1mL versus Frauen: 52,1mL, p=0,15). Nach 24 Monaten erreichten Männer erneut einen Anstieg auf durchschnittlich 58,6mL, während sich die weibliche Kohorte mit 49,6mL im Mittel präsentierte (p=0,019). Hinsichtlich der Ausgangssituation erzielten beide Geschlechter zu jedem Nachbeobachtungszeitpunkt im Median signifikant höhere SV_{eff} (Frauen: Tabelle 19; Männer Tabelle 20).

Tabelle 19: Schlagvolumina und Regurgitationsfraktion im Verlauf verglichen mit präinterventioneller Erhebung für die weibliche Kohorte

	Nachbeobachtung	Präinterventionell	Differenz	p-Wert
Nach 12 Monaten				
SV _{total} (mL)	59,3 (42,0, 68,5)	62,0 (48,8, 80,3)	-5,4 (-20,7, 5,9)	0,0015
SV _{eff} (mL)	53,2 (44,0, 58,2)	40,7 (31,8, 48,3)	13,0 (1,2, 21,3)	<0,001
RF (%)	16,0 (9,4, 27,1)	43,7 (35,2, 52,3)	-24,9 (-37,4, -12,7)	<0,001
Nach 24 Monaten				
SV _{total} (mL)	56,0 (44,9, 75,0)	72,8 (58,4, 86,1)	-10,5 (-26,7, 4,3)	0,0019
SV _{eff} (mL)	51,6 (39,5, 59,9)	42,5 (34,5, 48,6)	8,0 (-5,4, 19,1)	0,015
RF (%)	24,1 (10,9, 30,2)	45,1 (38,3, 51,9)	-22,5 (-35,4, -10,9)	<0,001
Nach 60 Monaten				
SV _{total} (mL)	43,0 (33,7, 51,2)	80,1 (62,7, 89,5)	-35,5 (-46,7, -21,6)	<0,001
SV _{eff} (mL)	- ¹	- ¹	- ¹	- ¹
RF (%)	- ¹	- ¹	- ¹	- ¹
Abkürzungen: SV _{total} = totales Schlagvolumen, SV _{eff} = effektives Schlagvolumen, RF = Regurgitationsfraktion, ¹ = zu wenig Analysen				

Tabelle 20: Schlagvolumina und Regurgitationsfraktion im Verlauf verglichen mit präinterventioneller Erhebung für die männliche Kohorte

	Nachbeobachtung	Präinterventionell	Differenz	p-Wert
Nach 12 Monaten				
SV _{total} (mL)	63,5 (51,6, 78,6)	71,9 (57,6, 86,3)	-8,1 (-24,1, 6,7)	<0,001
SV _{eff} (mL)	54,9 (43,9, 66,0)	45,4 (37,7, 53,9)	10,4 (-0,1, 22,0)	<0,001
RF (%)	19,3 (13,3, 26,6)	46,3 (38,3, 54,4)	-24,3 (-36,5, -14,2)	<0,001
Nach 24 Monaten				
SV _{total} (mL)	67,2 (54,3, 79,7)	85,5 (66,7, 106,0)	-17,2 (-33,5, 2,8)	<0,001
SV _{eff} (mL)	57,0 (47,1, 68,9)	44,0 (35,7, 55,0)	12,9 (1,3, 23,6)	<0,001
RF (%)	15,9 (8,6, 24,7)	49,6 (38,9, 61,1)	-30,6 (-45,1, -21,6)	<0,001
Nach 60 Monaten				
SV _{total} (mL)	48,0 (34,7, 70,0)	90,5 (77,0, 105,7)	-45,0 (-56,5, -30,7)	<0,001
SV _{eff} (mL)	- ¹	- ¹	- ¹	- ¹
RF (%)	- ¹	- ¹	- ¹	- ¹
Abkürzungen: SV _{total} = totales Schlagvolumen, SV _{eff} = effektives Schlagvolumen, RF = Regurgitationsfraktion, ¹ = zu wenig Analysen				

Nachstehende Tabelle betrachtet geschlechtsspezifisch die MÖF und den MMG. Die MÖF reduzierte sich signifikant durch die MitraClip-Implantation. In der männlichen Kohorte wies die MÖF nach 12 Monaten eine mediane Veränderung von $-0,7\text{cm}^2$ auf ($p<0,001$). Bei Frauen betrug die mediane Veränderung der MÖF nach 12 Monaten $-1,1\text{cm}^2$ ($p<0,001$). Signifikante Unterschiede zwischen den Geschlechtern waren weder präinterventionell noch zu jedem Nachbeobachtungszeitpunkt (12 Monate: $p=0,51$, 24 Monate: $p=0,32$) zu eruieren (Tabelle 16).

Im Hinblick auf den MMG präsentierte die weibliche Kohorte sowohl präinterventionell als auch zu allen Nachbeobachtungsterminen mit Ausnahme der 2-Jahreserhebung signifikant höhere MMG-Werte als Männer (Tabelle 16). Ferner erzielten beide Geschlechter durch die MitraClip-Implantation eine statistisch signifikante Differenz (Tabelle 21). Im Median wurde ein Unterschied von 1mmHg gemessen.

Tabelle 21: Mitralklappenöffnungsfläche und mittlerer Mitralgradient

		Nachbeobachtung	Präinterventionell	Differenz	p-Wert
Nach 12 Monaten					
MÖF (cm ²)	Männer	3,1 (2,3, 3,9)	4,0 (3,2, 4,9)	-0,7 (-1,7, 0,1)	<0,001
	Frauen	2,8 (2,3, 3,5)	3,8 (3,2, 4,9)	-1,1 (-1,9, -0,1)	<0,001
MMG (mmHg)	Männer	3,0 (2,0, 4,0)	2,0 (1,0, 3,0)	1,0 (0, 2,0)	<0,001
	Frauen	4,0 (3,0, 4,4)	2,0 (1,9, 3,0)	1,0 (0, 2,0)	<0,001
Nach 24 Monaten					
MÖF (cm ²)	Männer	3,0 (2,1, 3,6)	3,9 (3,3, 4,7)	-1,0 (-2,1, 0,0)	<0,001
	Frauen	2,8 (2,4, 3,2)	3,7 (3,1, 4,9)	-1,1 (-1,9, -0,5)	<0,001
MMG (mmHg)	Männer	3,0 (2,0, 4,0)	2,0 (1,0, 2,9)	1,0 (0, 2,0)	<0,001
	Frauen	4,0 (3,0, 5,0)	2,2 (1,2, 3,0)	1,0 (0, 2,0)	<0,001
Nach 60 Monaten					
MÖF (cm ²)	Männer	- ¹	- ¹	- ¹	- ¹
	Frauen	- ¹	- ¹	- ¹	- ¹
MMG (mmHg)	Männer	3,0 (2,0, 4,0)	2,0 (1,9, 3,0)	1,0 (0, 2,0)	0,026
	Frauen	4,5 (2,0, 7,2)	2,0 (1,0, 3,0)	2,0 (0, 6,0)	0,010
Abkürzungen: MÖF = Mitralklappenöffnungsfläche, MMG = mittlerer Mitralgradient, ¹ = zu wenig Analysen					

Hinsichtlich der Geometrie des linken Ventrikels war zu jedem Erhebungszeitpunkt ein signifikanter Unterschied zwischen Männern und Frauen festzustellen (Tabelle 16). Im Durchschnitt wies die männliche Kohorte einen größeren linken Ventrikel auf. Ein direkter Vergleich zwischen Männern und Frauen bringt jedoch aufgrund unterschiedlicher Referenzwerte diverse Limitationen mit sich. Aufgrund dessen wurden zusätzlich Analysen für die geometrischen Verhältnisse des linken Ventrikels separat für das jeweilige Geschlecht im Vergleich zur präinterventionellen Ausgangssituation erhoben. Hierzu wurden die LVEDD und LVEDV näher betrachtet.

Tabelle 22 stellt zunächst die Auswertungen für das männliche Geschlecht dar. Nach 12 Monaten präsentierten sich die männlichen Patienten mit signifikant verbessertem LVEDD (p=0,020). Der LVEDV war unterhalb des Signifikanzniveaus (p=0,096), eher dieser zum 2. Nachbeobachtungszeitpunkt signifikant reduziert werden konnte. Darüber hinaus war auch nach 60 Monaten eine verbesserte Geometrie im Vergleich vor der MitraClip-Implantation festzustellen (LVEDD: p=0,011; LVEDV: p<0,001).

Innerhalb der weiblichen Kohorte zeigte das LVEDV nach 12 und 24 Monaten hingegen keine signifikante Reduktion verglichen mit dem Ausgangswert (p=0,45; p=0,10) (Tabelle 23). Der LVEDD wies im 1. Jahr eine signifikante Reduktion auf. Im 2. Jahr konnte dieser Unterschied nicht mehr festgestellt werden. Im Langzeitverlauf nach 60 Monaten war bei

beiden Parametern eine statistische Signifikanz festgestellt worden. Das LVEDD der Frauen wies zum 5. Jahr der Nachbeobachtung im Median 48,5 mm auf (versus präinterventionell 58,0 mm; p=0,016). Das LVEDV reduzierte sich im 5.Jahr im Median um 33,5 mL (p=0,0067).

Tabelle 22: Diameter und Volumina in Enddiastole im Verlauf verglichen mit präinterventioneller Erhebung für die männliche Kohorte

	Nachbeobachtung	Präinterventionell	Differenz	p-Wert
Nach 12 Monaten				
LVEDD (mm)	64,5 (57,0, 71,0)	66,0 (59,0,72,0)	-2,0 (-6,0, 3,0)	0,020
LVEDV (mL)	178,5 (136,8, 237,0)	194,5 (146,0, 244,1)	-8,8 (-43,1, 24,7)	0,096
Nach 24 Monaten				
LVEDD (mm)	65,0 (60,0, 73,8)	67,0 (60,0, 74,8)	-1,0 (-5,8, 3,8)	0,28
LVEDV (mL)	200,5 (152,9, 254,8)	212,0 (171,3, 279,7)	-24,0 (-51,9, 15,2)	0,012
Nach 60 Monaten				
LVEDD (mm)	59,0 (54,2, 67,8)	64,0 (58,2, 75,2)	-2,0 (-11,4, 1,8)	0,011
LVEDV (mL)	160,0 (129,8, 221,7)	201,5 (177,8, 278,3)	-32,0 (-71,0, -12,4)	<0,001
Abkürzungen: LVEDD = linksventrikulärer enddiastolischer Diameter, LVEDV = linksventrikuläres enddiastolisches Volumen				

Tabelle 23: Diameter und Volumina in Enddiastole im Verlauf verglichen mit präinterventioneller Erhebung für die weibliche Kohorte

	Nachbeobachtung	Präinterventionell	Differenz	p-Wert
Nach 12 Monaten				
LVEDD (mm)	57,0 (51,2, 64,8)	59,0 (52,2, 65,0)	-3,0 (-6,0, 3,0)	0,020
LVEDV (mL)	126,5 (100,0, 157,8)	133,2 (100,0, 176,8)	-1,8 (-27,7, 23,7)	0,45
Nach 24 Monaten				
LVEDD (mm)	58,0 (54,0, 67,0)	61,0 (56,0, 67,8)	-3,0 (-10,8, 6,0)	0,11
LVEDV (mL)	144,5 (110,5, 183,0)	142,2 (117,6, 189,2)	-12,0 (-39,8, 21,7)	0,10
Nach 60 Monaten				
LVEDD(mm)	48,5 (45,0, 52,7)	58,0 (49,8, 64,0)	-7,0 (-15,0, 1,0)	0,016
LVEDV (mL)	82,0 (62,3, 120,8)	128,6 (100,8, 187,3)	-33,5 (-85,2, -13,9)	0,0067
Abkürzungen: LVEDD = linksventrikulärer enddiastolischer Diameter, LVEDV = linksventrikuläres enddiastolisches Volumen				

4.3.3 Laborchemische Marker

Die nachfolgende Abbildung zeigt das NT-proBNP im Median präinterventionell und zu allen Nachbeobachtungszeitpunkten im Vergleich zwischen den Geschlechtern. Vor der MitraClip-Prozedur gab es, wie bereits im Kapitel 4.1. erwähnt, einen signifikanten Unterschied zwischen den Kohorten ($p=0,038$), zugunsten der Frauen. Nach der Implantation näherten sich die Messdaten beider Kohorten an. Ein signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern war nicht mehr vorhanden ($p=0,87$). Die männliche Kohorte erzielte durch die Prozedur, gemessen am 1. Nachbeobachtungstermin, eine signifikante Reduktion ($p<0,001$), während die Reduktion der weiblichen Kohorte hierbei keine statistische Signifikanz aufzeigte ($p=0,56$).

Nach 60 Monaten zeigte sich eine Divergenz des Laborverlaufes mit steigenden Biomarkern in der männlichen Kohorte, die jedoch keine statistische Signifikanz erreichte ($p=0,39$).

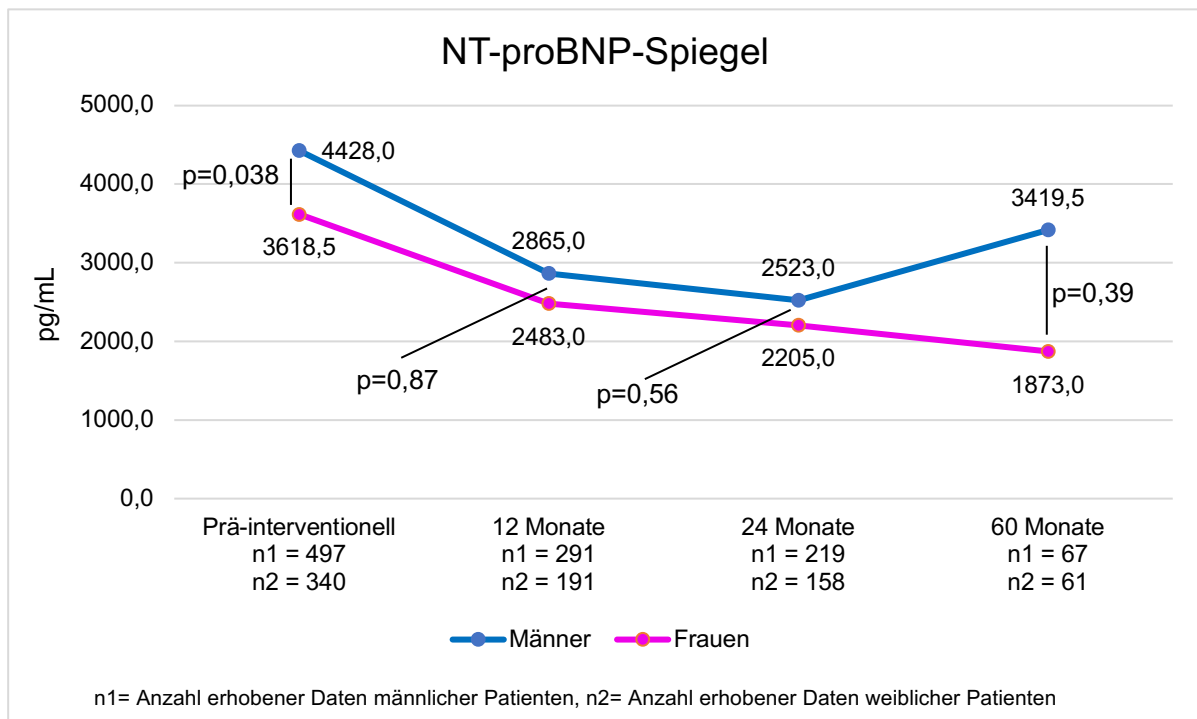


Abbildung 7: NT-proBNP-Spiegel im Langzeitverlauf

Neben NT-proBNP wurde zudem auch der Kreatininspiegel im Serum bestimmt und in nachstehender Abbildung als Median dargestellt. Dabei wiesen Männer im Vergleich zu Frauen über den gesamten Studienzeitraum signifikant höhere Kreatininwerte auf ($p<0,001$), die ferner zum Ende der Nachbeobachtungsdauer noch stärker differierten, da nicht nur Männer schlechtere Werte aufzeigten, sondern Frauen vielmehr gebesserte Werte offenbarten.

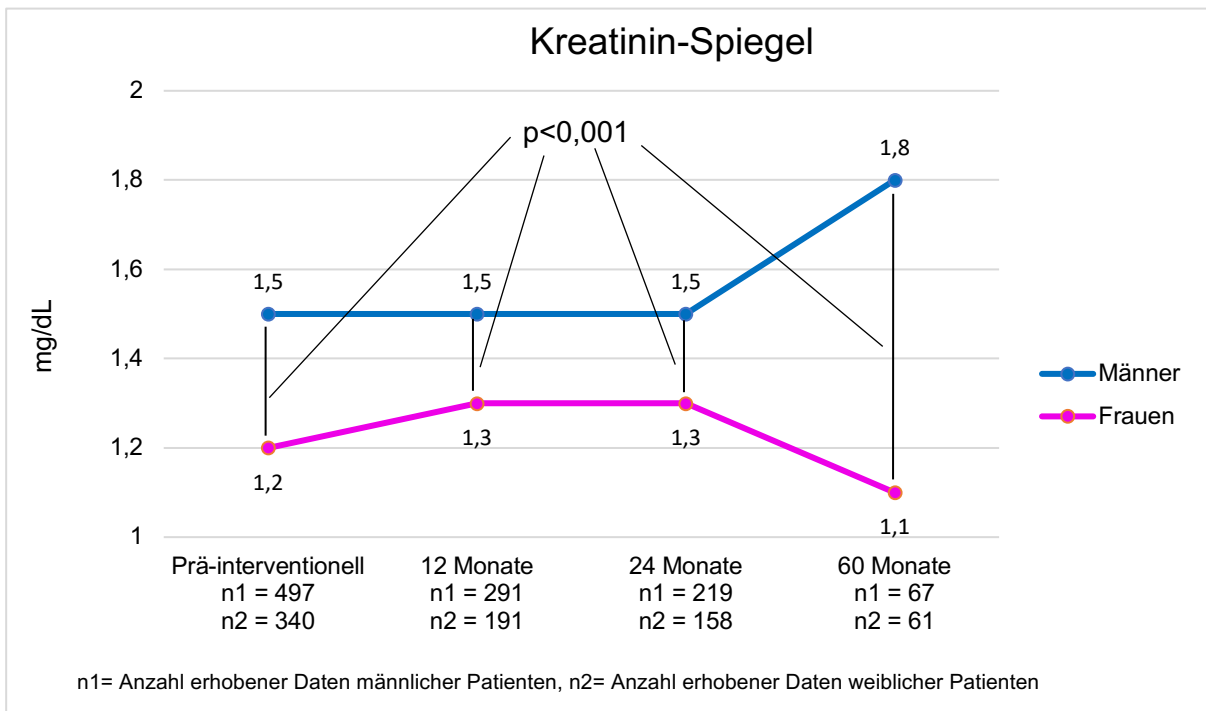


Abbildung 8: Kreatinin-Spiegel im Langzeitverlauf

4.3.4 Primäre Studienendpunkte

4.3.4.1 Gesamtüberleben

In nachstehender Abbildung 9 wird die grafische Darstellung der Überlebenszeiten von Frauen und Männern anhand des Kaplan Meier Verfahrens über den gesamten Nachbeobachtungszeitraum von 5 Jahren dargestellt. Einen signifikanten Unterschied hinsichtlich eines Überlebensvorteils zwischen den Geschlechtern wurde zu keiner Zeit festgestellt ($p=0,061$). Die größte Divergenz war am Ende des 3. Jahres zu verzeichnen. Mehr als die Hälfte aller Männer (53,8%) waren zu diesem Zeitpunkt gestorben, wohingegen weibliche Patienten zu diesem Zeitpunkt eine kumulierte Sterberate von 45,7% aufzeigten (Tabelle 24). Zwischen Jahr 4 und Jahr 5 konnte ein leichter Rückgang der Sterberaten verzeichnet werden. Die Mortalitätsrate stieg in diesem Zeitraum bei weiblichen Patienten von 54,2% auf 58,5%, bei männlichen Patienten von 60,0% auf 65,6%. Die Hazard Ratio Männer gegen Frauen betrug 1,21 (95% CI 0,99-1,47; $p=0,062$). Darüber hinaus erfolgte eine multivariate Cox-Regressionsanalyse, bereinigt um klinische, echokardiographische und laborchemische Faktoren (Variablen siehe Kapitel 3.3). Diese wurden anschließend mit der HR quantifiziert. Hierunter war keine statistische Signifikanz zu verzeichnen (Männer versus Frauen HR 1,08 95% CI 0,85-1,38; $p=0,51$).

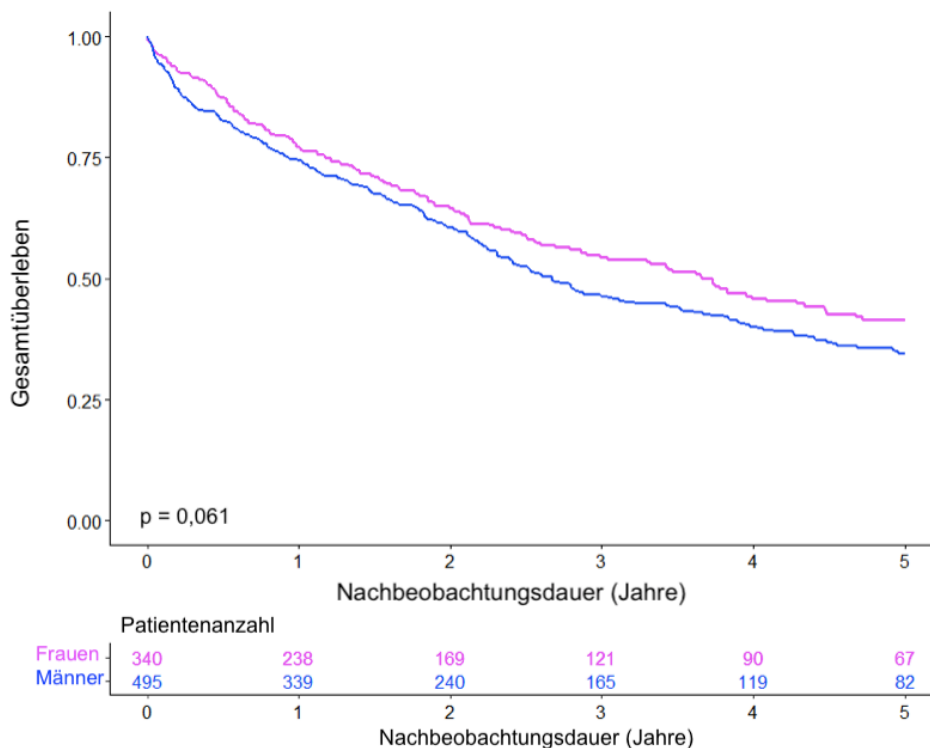


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben

Tabelle 24: kumulierte Ereignisraten der Gesamtmortalität

	Jahr 1	Jahr 2	Jahr 3	Jahr 4	Jahr 5
Frauen	22,8%	35,5%	45,7%	54,2%	58,5%
Männer	25,6%	39,5%	53,8%	60,0%	65,6%

Wie bereits in Abschnitt 4.1.1 gezeigt, unterschieden sich Männer und Frauen signifikant hinsichtlich der zugrundeliegenden Ätiologie der Mitralklappeninsuffizienz. Daher werden nachfolgend geschlechtsspezifische Unterschiede im Gesamtüberleben innerhalb dieser Subgruppen betrachtet. Hierfür wurden entsprechend Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben zwischen Männern und Frauen gesondert nach der zugrundeliegenden Klappenerkrankung betrachtet.

Innerhalb der FMR-Gruppe wurde kein signifikanter Unterschied zwischen Männern und Frauen ($p=0,21$) nachgewiesen. Ähnlich der Gesamtkohorte zeigte die HR keine statistische Signifikanz zwischen Männer gegen Frauen (HR 1,17 95% CI 0,91-1,51; $p=0,21$). Wie in der Gesamtkohorte wurde anschließend eine Cox-Regressionsanalyse (Variablen siehe Kapitel 3.3) vorgenommen. Hiernach war weiterhin kein Unterschied zwischen den Geschlechtern festzustellen (Männer versus Frauen HR 1,04 95% CI 0,78-1,40; $p=0,78$).

Ähnliche Ergebnisse lieferte die Auswertung für die Subgruppe mit DMR. Für Männer gegen Frauen konnte eine HR von 1,25 ermittelt werden. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant (95% CI 0,91-1,73; $p=0,17$). Nach multivariater Adjustierung war keine wesentliche Änderung eingetreten (Variablen siehe Kapitel 3.3). Die HR Männer gegen Frauen lag weiterhin bei 1,25 (95% CI 0,82-1,90; $p=0,29$).

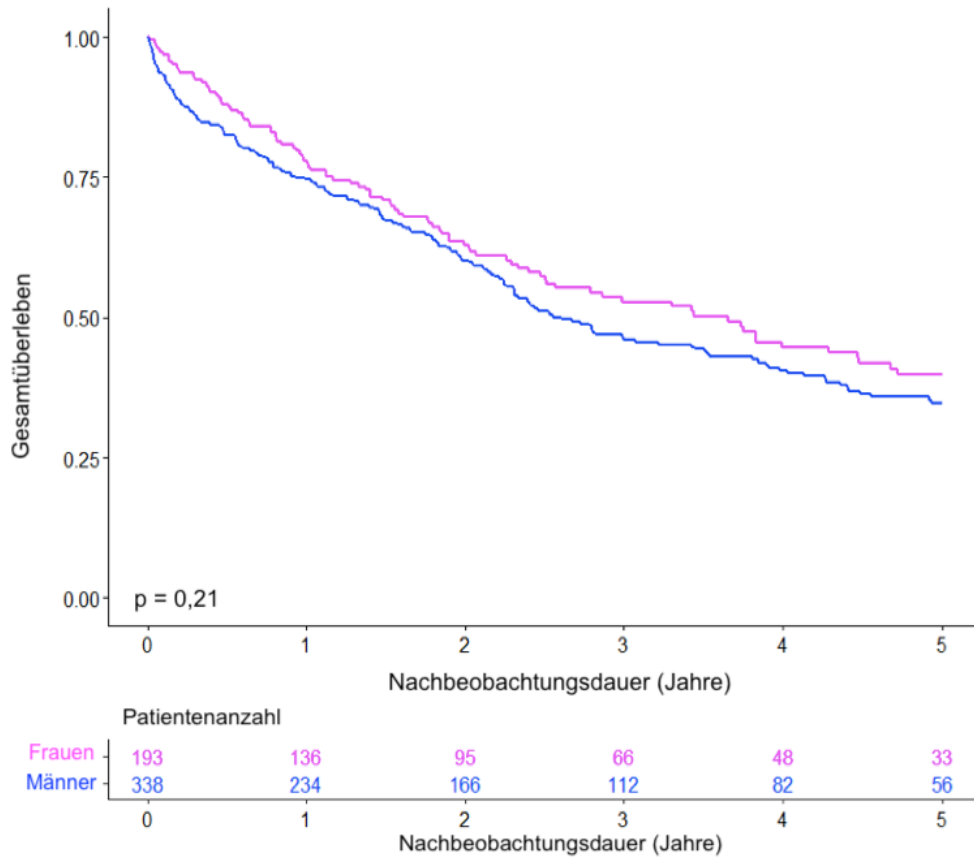


Abbildung 10: Kaplan-Meier Kurve für das Gesamtüberleben innerhalb der Subgruppe mit funktioneller Mitralklappeninsuffizienz

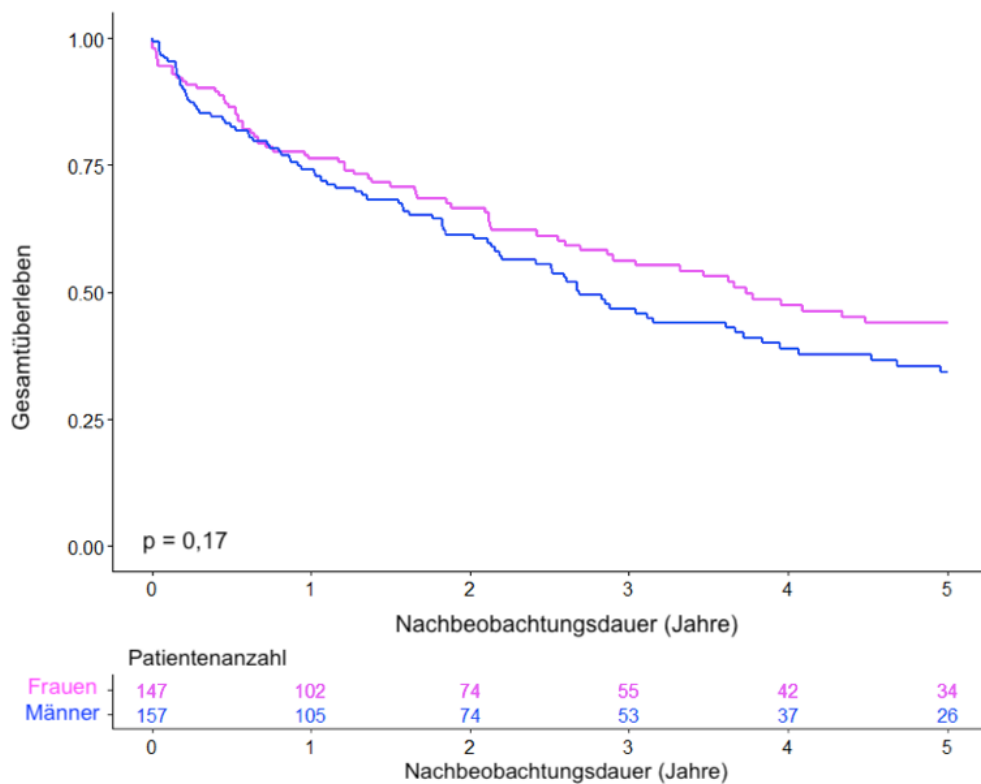


Abbildung 11: Kaplan-Meier Kurve für das Gesamtüberleben innerhalb der Subgruppe mit degenerativer Mitralklappeninsuffizienz

4.3.4.2 Kardial bedingte Rehospitalisierung

Die folgende Kaplan Meier Kurve zeigt die Freiheit von jeglicher kardialen bedingten Rehospitalisierung während der gesamten Nachbeobachtungsdauer. Über dem gesamten Zeitraum waren die Männer signifikant häufiger von kardialen Rehospitalisierungen betroffen ($p=0,021$). Die HR ergab für Männer ein 32% höheres Risiko, rehospitalisiert zu werden (HR 1,32 95% CI 1,04-1,68). Zum Ende des 1. Jahres zeigte sich, dass bereits jeder 3. männliche Patient den Studienendpunkt erreicht hatte. Innerhalb der weiblichen Kohorte war die Ereignisrate zum selben Zeitpunkt mit 26,2% geringer (Tabelle 25).

Nach Anwendung der multivariaten Cox-Regressionsanalyse (Variablen siehe Kapitel 3.3) war fortan kein statistisch signifikanter Unterschied mehr nachweisbar (Männer versus Frauen HR 1,21 95% CI 0,91-1,60; $p=0,19$).

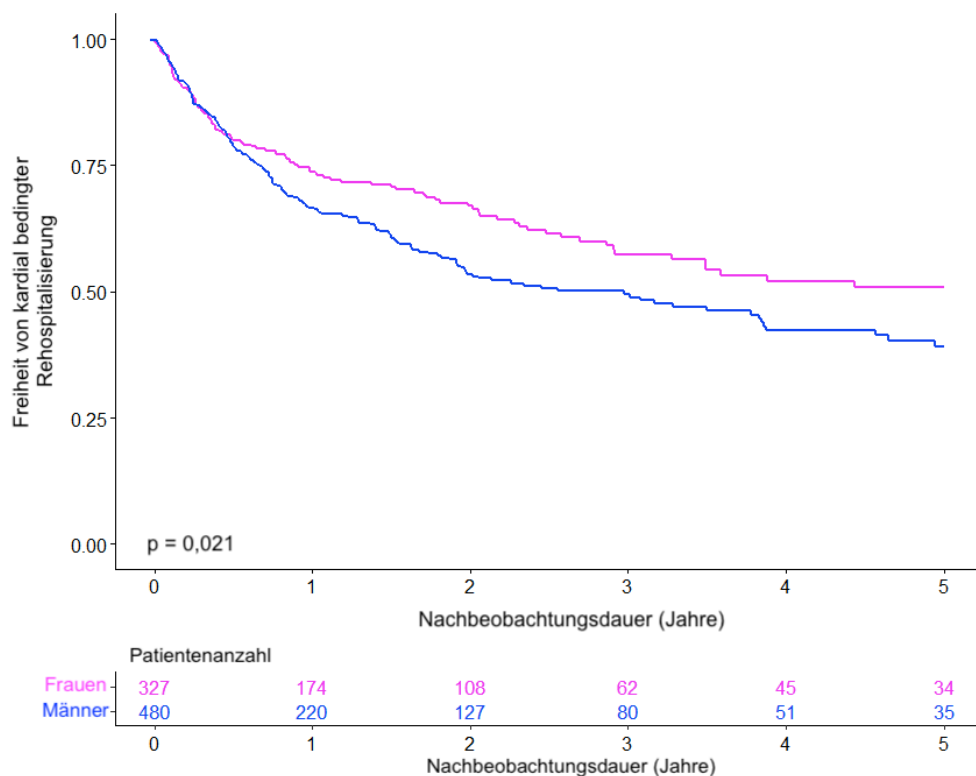


Abbildung 12: Kaplan Meier Kurve für die Freiheit von kardial bedingter Rehospitalisierung

Tabelle 25: kumulierte Ereignisraten der kardial bedingten Rehospitalisierungen

	Jahr 1	Jahr 2	Jahr 3	Jahr 4	Jahr 5
Frauen	26,2 %	33,1 %	42,7 %	47,9 %	49,2 %
Männer	33,5 %	46,6 %	50,5 %	57,6 %	60,8 %

Ferner wurde die Zeit nach MitraClip-Intervention bis zur ersten Rehospitalisierung erfasst. Hierbei konnte ein nicht-signifikanter Trend festgehalten werden, wonach Männer früher von einer kardial bedingten Rehospitalisierung betroffen waren als Frauen. Wie in Tabelle 26 dargelegt, vergingen im Median 0,8 Jahre bis männliche Patienten rehospitalisiert wurden. Frauen erreichten den Endpunkt nach einer medianen Zeit von 1,1 Jahren.

Tabelle 26: Anzahl der Jahre bis zur ersten kardial bedingten Rehospitalisierung

	Männer N=497	Frauen N=340	p-Wert
Zeit bis zur ersten kardial bedingten Rehospitalisierung (Jahre)	0,8 (0,2, 2,1)	1,1 (0,3, 2,6)	0,083

4.3.4.3 Schwere kardiale und zerebrovaskuläre Komplikationen

Als kombinierter Studienendpunkt war die Rate an MACCE ausgewählt. Während des gesamten Nachbeobachtungszeitraumes erreichten 67,7% männliche und 60,9% weibliche Patienten den kombinierten Studienendpunkt. Die kumulierten Ereignisraten sind der Tabelle 27 zu entnehmen. Die dazugehörige Kaplan-Meier-Kurve ist der Abbildung 13 zu entnehmen. Ein signifikanter Unterschied zwischen Männern und Frauen war nicht zu beobachten. Die HR Männer gegen Frauen betrug 1,19 (95% CI 0,98-1,44; p=0,075). Die größte Divergenz zeigte sich im Jahr 3. Zu diesem Zeitpunkt erreichte bereits mehr als jeder 2. Mann den kombinierten Endpunkt, während die weibliche Kohorte zu 47,7% betroffen war.

Eine Cox-Regressionsanalyse mit multivariater Adjustierung (Variablen siehe Kapitel 3.3) ergab bei Männern gegenüber Frauen eine HR von 1,08 (95% CI 0,85-1,37; p=0,52).

Tabelle 27: kumulierte Ereignisraten für den kombinierten Endpunkt

	Jahr 1	Jahr 2	Jahr 3	Jahr 4	Jahr 5
Frauen	24,0 %	36,6 %	47,7 %	56,6 %	60,9 %
Männer	26,6 %	40,8 %	54,9 %	61,4 %	67,7 %

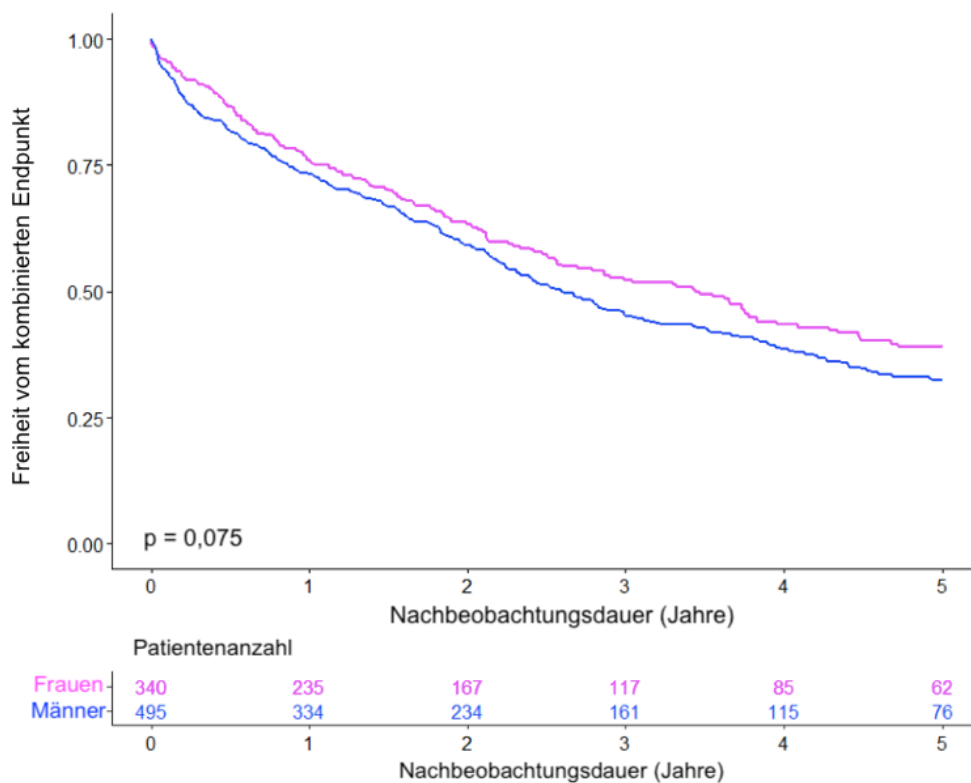


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve für die Freiheit vom kombinierten Endpunkt aus Gesamtmortalität, Myokardinfarkt und Apoplex

4.3.5 Sekundärer Studienendpunkt

4.3.5.1 Reintervention

Als sekundärer Studienendpunkt wurde einerseits die Rate an erforderlichen Reinterventionen im Sinne einer erneuten MitraClip-Prozedur sowie andererseits die Rate an konventioneller Operation (MKE, MKR) nach der MitraClip-Implantation ausgewählt. Die nachstehende Tabelle zeigt die kumulierte Inzidenz der Reintervention.

Tabelle 28: kumulierte Inzidenz für Reintervention

	Gesamt	Männer	Frauen	p-Wert
Re-MitraClip nach 1 Jahr n (%)	24 (3)	18 (3,8)	6 (1,9)	0,10
Re-MitraClip nach 2 Jahren n (%)	36 (4,7)	25 (5,4)	11 (3,6)	0,10
Mitralchirurgie ¹ nach 1 Jahr n (%)	31 (3,9)	22 (4,6)	9 (2,7)	0,11
Mitralchirurgie ¹ nach 2 Jahren n (%)	37 (4,7)	27 (5,8)	10 (3,1)	0,11

¹ = Mitralklappenrekonstruktion/Ersatz

Innerhalb eines Jahres mussten sich 4,6% (n=22) männliche und 2,7% (n=9) weibliche Patienten einer konventionellen Mitralklappenoperation unterziehen (p=0,11). Im 2. Jahr sank die Anzahl an chirurgischer Klappensanierung. Statistische Unterschiede wurden in beiden Jahren nicht festgestellt.

Eine MitraClip-Prozedur war innerhalb der ersten 24 Monate bei 5,4% der männlichen und 3,6% der weiblichen Kohorte erforderlich. Signifikante Differenzen gabe es keine (p=0,10).. Darüber hinaus wurde eine Kaplan-Meier-Kurve (Abbildung 14) für den gesamten Nachbeobachtungszeitraum von 5 Jahren, explizit für die Notwendigkeit einer weiteren MitraClip-Prozedur, erstellt. Anhand dessen ist zu erkennen, dass die weibliche Kohorte über den gesamten Zeitraum in der Tendenz weniger von Re-MitraClip-Prozeduren betroffen waren (p=0,07). Die HR betrug bei Männern gegenüber Frauen 1,80 (95% CI 0,94-3,43; p=0,074).

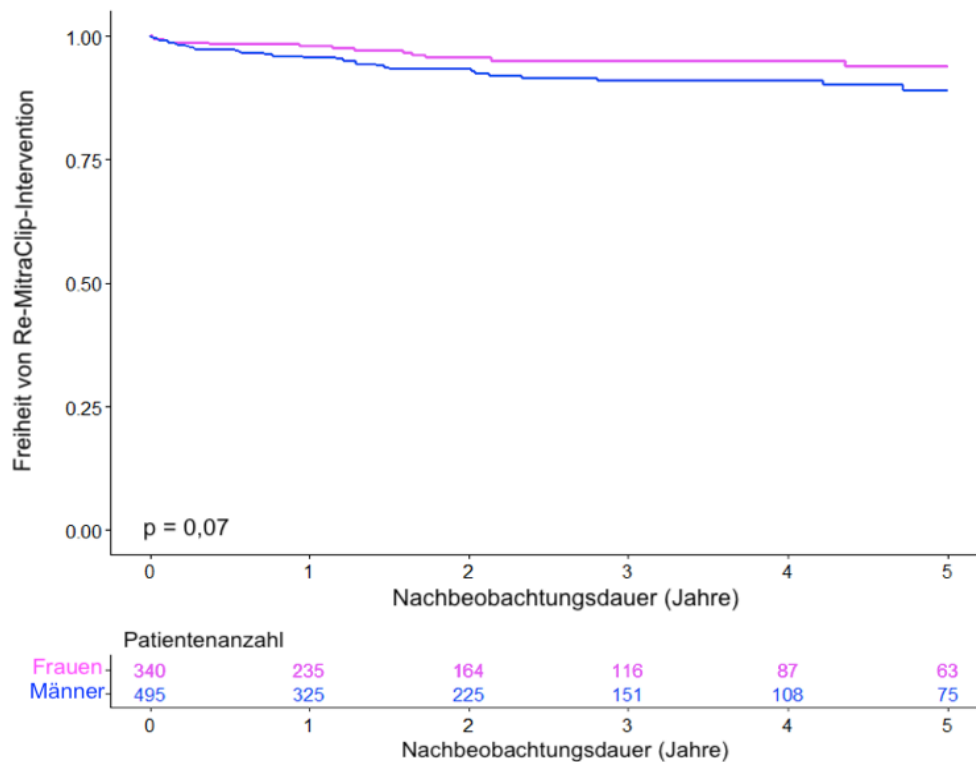


Abbildung 14: Kaplan Meier Kurve für die Freiheit von Re-MitraClip-Intervention

5 Diskussion

5.1 Kernaussagen

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass im Langzeitverlauf von Patienten nach MitraClip-Therapie keine geschlechtsspezifischen Differenzen hinsichtlich des Gesamtüberlebens vorhanden sind. Beide Geschlechter profitierten kurz- und langfristig von der MitraClip-Prozedur. Darüber hinaus erwies sich das weibliche Geschlecht im Gegensatz zu chirurgischen Mitralklappenoperationen nicht als negativer Prognosefaktor (Rankin et al. 2006).

Die MitraClip-Prozedur zeigte bei Männern und Frauen nahezu identische prozedurale Erfolgsraten. Periinterventionelle Komplikation traten bei beiden Geschlechtern in weniger als 10% der Fälle auf, obgleich Männer höhere logEuroSCORE-Werte präsentierten, sodass die MitraClip-Intervention besonders bei Hochrisikopatienten eine sichere und erfolgversprechende Alternative darstellt.

Frauen waren zwar bei Studieneinschluss erheblich älter, präsentierten aber zugleich eine gesundheitlich bessere Verfassung, wonach Männer letztlich ein höheres Risikoprofil hinsichtlich des logEuroSCORE aufwiesen. Zudem kann das hohe Risikoprofil seitens der männlichen Patienten auch auf die erhöhte Rate an FMR zurückgeführt werden, die eine Vielzahl an Komorbiditäten gegenüber DMR-Patienten aufwiesen. Interessant ist, dass sich trotz verschiedener Komorbiditäten Männer in der körperlichen Leistungsfähigkeit nicht stärker eingeschränkt sahen, resultierend in einer gleichermaßen vorhandenen Lebensqualität.

Hinsichtlich der Rate an MACCE wurden keine Differenzen zwischen Männer und Frauen erfasst. Die Rate an Reinterventionen war niedrig und zeigte keinen Unterschied. Allerdings konnte gezeigt werden, dass die männlichen Patienten signifikant häufiger aufgrund kardialer Genese rehospitalisiert werden mussten. Zudem ergab sich vielmehr eine nicht-signifikante Tendenz, wonach die männliche Kohorte häufiger von der Gesamtmortalität betroffen war. Grund hierfür sowie für die vermehrte kardial bedingte Rehospitalisierung ist am ehesten der signifikant schlechtere Gesundheitszustand bei Studieneinschluss hinsichtlich der Komorbiditäten, echokardiographischer sowie laborchemischer Parameter. Nach multivariater Adjustierung war dieser Trend nicht mehr vorhanden.

Bei beiden Geschlechtern ließen sich durch die MitraClip-Therapie gleichermaßen linksventrikuläre Umbauprozesse eruieren, die erst im Verlauf des Nachbeobachtungszeitraumes gänzlich signifikante Verbesserungen aufzeigten. Dabei

konnte jedoch zu keiner Zeit eine Zunahme der LVEF erreicht werden, weder bei Männern noch bei Frauen.

Frauen benötigten erheblich längere Rekonvaleszenzzeiten. Beide Geschlechter konnten letztlich erheblich an Lebensqualität im Sinne der Herzinsuffizienzsymptomatik, einer längeren Gehstrecke und im Rahmen des MLHFQ-Fragebogens gewinnen, ohne dabei bedeutsame geschlechtsspezifische Unterschiede hervorzurufen. Darüber hinaus konnte die Arbeit zeigen, dass die Patienten auch nach 5 Jahren Nachbeobachtung von der MitraClip-Therapie profitieren.

Die männliche Kohorte konnte im 1. Jahr eine signifikante Reduktion der NTpro-BNP-Spiegel erzielen. Frauen hingegen erreichten hierbei keine statistische Signifikanz. Jedoch präsentierte die weibliche Kohorte über den gesamten Zeitraum erhebliche geringere Kreatininspiegel als männliche Patienten.

5.2 Patientencharakteristika

In vorliegender Arbeit wurden ausschließlich Patienten mit höhergradiger ($\geq 3+$) Mitralklappeninsuffizienz, die ein hohes chirurgisches Risiko aufwiesen und daraus resultierend vom interdisziplinären Heart-Team als inoperabel eingestuft wurden, rekrutiert. Bei Studieneinschluss zeigte sich die männliche Kohorte signifikant jünger, jedoch offenbarten diese gleichzeitig den schlechteren Gesundheitszustand. Die männlichen Patienten waren vermehrt von koronarer Herzkrankheit, bereits vorangegangener perkutaner Koronarintervention sowie von stattgehabten Myokardinfarkten betroffen. Wird der Fokus in diesem Zusammenhang auf kardiovaskuläre Risikofaktoren gelegt, so fiel auf, dass die Männer entsprechend signifikant häufiger an Diabetes mellitus, Nikotinabusus und Hyperlipidämie litten. Die hohe Komorbiditätslast wurde zudem von signifikant schlechteren echokardiographisch und laborchemisch erhobenen Parameter begleitet. In Zusammenschau resultierte dies in einem deutlich höheren logEuroSCORE ($p=0,0091$).

5.2.1 Geschlechtsspezifische Unterschiede zwischen Chirurgie und MitraClip

Gänzlich andere Ergebnisse wurden in Studien zu offenchirurgischen Mitralklappenoperationen verzeichnet. In einer von 1999 bis 2011 durchgeführten Studie, in welcher bei 3.761 Patienten eine chirurgische Mitralklappenoperation (MKE und MKR) durchgeführt worden ist, wiesen die in dieser Studie ebenfalls signifikant älteren Frauen ein erheblich höheres chirurgisches Risiko auf. Der logEuroSCORE war im Mittel mit $7,7\% \pm 8,2\%$ höher als der von männlichen Patienten ($5,1\% \pm 7,7\%$; $p<0,0001$) (Seeburger et al. 2012).

Vassileva et al. konnten ebenso in einer retrospektiv angelegten Studie, welche die chirurgische Mitralklappenoperation im Zeitraum 2005-2008 untersuchten, feststellen, dass Frauen nicht nur älter waren, sondern auch vermehrt über Komorbiditäten entsprechend des Charlsons Index klagten (Vassileva et al. 2011). Diese Ergebnisse wurden ferner in einer niederländischen nationalen Kohortenstudie bestätigt. Frauen waren älter und besaßen einen signifikant höheren logEuroSCORE ($p<0,001$) (Mokhles et al. 2016).

Darüber hinaus konnten Vassileva et al. feststellen, dass das weibliche Geschlecht zudem signifikant häufiger ein MKE erhielten. Als Gründe wurden vor allem komplexere Klappenmorphologien angegeben (Vassileva et al. 2011). In vorherigen Studien konnte eine Überlegenheit der MKR gegenüber des MKE bezüglich geringerer perioperativer Mortalität, weniger klappenbedingter Komplikationen und letztlich verbessertem Kurz- und Langzeitüberleben festgestellt werden. Darüber hinaus wurde von Vassileva et al. beobachtet, dass eine MKR die Lebenserwartung der männlichen Patienten wieder herstelle, nicht jedoch für Frauen (Vassileva et al. 2013).

Bei genauerer Betrachtung fällt auf, dass Frauen eher einen anterioren oder einen bisegmentalen Mitralklappenprolaps aufweisen. Der Prolaps bei Männern hingegen bezieht sich zumeist auf das posteriore Segel, das mit einer höheren Erfolgsrate bei MKR assoziiert ist. Des Weiteren präsentierten Frauen häufiger eine Kalzifikation, insbesondere mit steigendem Alter (Chandrasekhar et al. 2017).

Als eine der bedeutsamsten prospektiv randomisiert kontrollierten Studien gilt die EVEREST-II-Studie, bei der die MitraClip-Therapie mit der konventionellen Operation verglichen wurde. Allerdings konnten im Zuge einer Vergleichbarkeit nur operable Patienten eingeschlossen werden, die demnach eine Reihe an Einschlusskriterien erfüllen mussten. Daher entsprechen dieses ausgewählte Patientenkollektiv nicht den realen Bedingungen, betonten Maisano et al., welcher anhand des ACCESS-EU-Registers zeigte, dass die in der klinischen Praxis mit MitraClip behandelten Patienten im Vergleich zu EVEREST-II älter, gebrechlicher und mit einer höheren Prävalenz für Komorbiditäten versehen waren (Feldman et al. 2011, Maisano et al. 2013).

Mirabel et al. legten zudem anhand der „Euro Heart Survey“ dar, dass zu den häufigsten Gründen, die eine chirurgische Therapie verhinderten, ein fortgeschrittenes Alter, eine beeinträchtigte LVEF sowie multiple Komorbiditäten zählten (Mirabel et al. 2007).

Zudem stellten Regitz-Zagrosek et al. fest, dass es sich beim stärksten Prädiktor für die Entstehung einer Herzinsuffizienz bei Frauen um das Alter handelt (Regitz-Zagrosek et al. 2010).

Daher erfolgte in nachstehender Tabelle eine Gegenüberstellung des mittleren Alters aus der vorliegenden Arbeit und ausgewählten MitraClip-Registern mit Studien der konventionellen Operation. Hierbei wurden neben den einschlägigen Registern TRAMI und ACCESS-EU das italienische GRASP-Register (Getting Reduction of Mitral Insufficiency by Percutaneous Clip Implantation) aufgrund der durchgeführten geschlechtsspezifischen Analysen ausgewählt (Attizzani et al. 2015, Gafoor et al. 2016, Werner et al. 2019).

Tabelle 29: Mittleres Alter im Vergleich zwischen transkutaner und chirurgischer Therapieform

	Männer	Frauen	p-Wert
UHZ	74,7	77,0	p<0,001
<i>MitraClip-Register</i>			
TRAMI	74,2	77,0	p<0,001
ACCESS-EU	72,0	76,0	p<0,001
GRASP	70,3	74,0	p=0,016
<i>Daten chirurgischer MKR/MKE</i>			
Seeburger et al. 2012	58,8	64,5	p<0,001
Vassileva et al. 2011	60,5	63,3	p<0,001
Mokhles et al. 2016	60,9	64,0	p<0,001
Abkürzungen: MKR = Mitralklappenrekonstruktion, MKE = Mitralklappenersatz			

Diese Tabelle veranschaulicht deskriptiv die große Altersdiskrepanz zwischen chirurgischer und MitraClip-Patienten und zeigt zudem, dass Frauen auch im MitraClip-Arm durchgehend signifikant älter waren als Männer.

Abschließend wird deutlich, dass es sich bei chirurgischen Kohorten und MitraClip-Kohorten um völlig unterschiedliche Patientenklientele handelt. Daher sollten Erkenntnisse aus der Mitralklappenchirurgie nicht 1:1 in die interventionelle Kardiologie übernommen werden.

5.2.2 Geschlechtsspezifische Unterschiede bei MitraClip-Patienten – was zeigen Vergleichsstudien

Im Hinblick auf die Komorbiditätslast erfolgte in nachstehender Tabelle eine Gegenüberstellung der UHZ-Daten mit ausgewählten MitraClip-Registern (Attizzani et al. 2015, Gafoor et al. 2016, Werner et al. 2019).

Alle Parameter wurden in relativer Häufigkeit angegeben. Die, die dabei eine statistische Signifikanz zwischen Männer und Frauen ($p<0,05$) aufzeigten, wurden fett markiert.

Tabelle 30: Komorbiditäten im Vergleich mit geschlechtsspezifischen MitraClip-Registern

	UHZ		ACCESS-EU		GRASP		TRAMI	
	Männer N=497	Frauen N=340	Männer N=362	Frauen N=205	Männer N=106	Frauen N=65	Männer N=501	Frauen N=327
KHK (%)	73,6	51,3	73,0	44,0	-	-	61,6	51,9
Myokardinfarkt (%)	35,6	16,8	38,0	21,0	42,5	20,0	31,2	21,9
erfolgte PCI (%)	48,7	33,5	-	-	32,1	30,8	-	-
VHF (%)	69,2	66,2	68,0	67,0	42,5	33,8	41,8	47,8
Diabetes (%)	32,7	22,6	-	-	34,0	36,9	29,0	34,8
COPD (%)	22,6	18,0	21,9	13,9	21,7	21,5	24,7	20,8
CRT (%)	26,0	15,7	13,1	6,5	-	-	30,6	14,6
CNI (%)	59,8	46,9	-	-	43,4	55,4	49,3	31,7
Nikotinabusus (%)	23,3	43,5	-	-	-	-	21,3	8,2
Hyperlipidämie (%)	42,9	34,8	-	-	-	-	54,9	45,9
LogEuroSCORE (%)	21,6¹	18,8¹	22,7	23,6	-	-	24,7	24,2
STS Wert (%)	3,9 ¹	3,9 ¹	-	-	6,4	6,8	7,7	8,9

Abkürzungen: KHK = Koronare Herzkrankheit, PCI = perkutane Koronarintervention, VHF = Vorhofflimmern, COPD = Chronisch obstruktive Lungenerkrankung, CRT = Kardiale Resynchronisationstherapie, CNI = chronische Niereninsuffizienz, STS = Gesellschaft für Thoraxchirurgen

¹ = angegeben als Median. fett markierte Parameter ergaben eine statistische Signifikanz (p<0,05)

Die Ergebnisse der Vergleichsstudien bestätigten größtenteils die erhöhte Komorbiditätslast seitens der Männer. Dennoch waren die Unterschiede am UHZ am stärksten ausgeprägt. Daten aus der GRASP-Studie präsentierten die geringsten Unterschiede zwischen den Geschlechtern. Trotz geringerer Komorbiditätslast innerhalb der weiblichen Kohorte im ACCESS-EU-Register betrug der logEuroSCORE 23,6% und war damit nicht-signifikant höher als bei Männern. Insgesamt sind die Risikoprofile der Geschlechter unabhängig von den Studien sehr ähnlich. Frauen sind älter aber weniger krank, sodass sich dies in der Risikostratifizierung STS und logEuroScore auszugleichen scheint.

In allen aufgeführten Studien waren auffallend mehr Männer als Frauen von einer FMR betroffen, insbesondere im ACCESS-EU-Register und UHZ war die Differenz relevant (Tabelle 31). Betrachtet man die Risikoprofile der Patienten innerhalb der nach Ätiologie unterteilten Subgruppen (Kapitel 4.1.1), so zeigt sich, dass Männer mit FMR einen deutlich höheren logEuroSCORE als Männer mit DMR aufwiesen (23,8% versus 17,8%, p<0,001). Hinsichtlich der Gesamtkohorte lässt das vermuten, dass die erhöhte Komorbiditätslast der männlichen Kohorte vor allem durch den hohen Anteil an FMR zu erklären ist.

Tabelle 31: echokardiographische Parameter im Vergleich mit geschlechtsspezifischen MitraClip-Registern

	UHZ		ACCESS-EU		GRASP		TRAMI	
	Männer N=497	Frauen N=340	Männer N=362	Frauen N=205	Männer N=106	Frauen N=65	Männer N=501	Frauen N=327
FMR (%)	68,2	56,8	82,0	68,0	82,1	75,4	71,8	67,6
LVEF (%)	39,0	46,6	-	-	34,6	38,4	-	-
LVEF < 30% (%)	33,2	17,8	-	-	-	-	39,9	22,2
LVEF < 40% (%)	-	-	62,0	37,0	-	-	-	-

LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion, FMR = funktionelle Mitralklappeninsuffizienz, fett markierte Parameter ergaben eine statistische Signifikanz (p<0,05)

Chiarito et al. stellten zudem bestätigend in einer systematischen Metaanalyse fest, dass die FMR im Vergleich zu DMR mit einem erhöhten kardiovaskulären Risikoprofil assoziiert ist. Die FMR geht aufgrund der zugrundeliegenden Ätiologie, wie zum Beispiel ischämische Kardiomyopathie, mit einer niedrigeren LVEF und stärker dilatierten Ventrikel einher (Chiarito et al. 2018). Entsprechend den Ergebnissen der Metaanalyse zeigte sich, dass die Kohorte mit höherem FMR-Anteil auch die schlechtere LVEF aufwies (Tabelle 31). Dies spiegeln die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit, von ACCESS-EU und TRAMI wider. In der GRASP-Studie waren die Ergebnisse zwar unterhalb des Signifikanzniveaus, gleichwohl Männer im Mittel schlechtere Werte darboten (p=0,059).

Bezüglich weiterer echokardiographischer Parameter wurden die LVEDD und LVEDV zwischen Männer und Frauen erhoben. Deren unterschiedliche Ergebnisse sind auch auf anatomische Gegebenheiten zurückzuführen. Nach Berechnung der Indices auf Grundlage der Körperoberfläche präsentierte die männliche Kohorte eine signifikant ausgeprägtere Ventrikeldilatation (Tabelle 6, LVEDV-Index: 101,8 mL/m² versus 76,8 mL/m²; p<0,001). Dass diese prognostisch ungünstig erscheint, berichteten kürzlich Pibarot et al. im Hinblick auf die COAPT-Studie. Deren Patientenkollekt mit weniger stark dilatierten Ventrikel wiesen die bessere LVEF auf, welche maßgeblich Einfluss auf die Klinik besaß (Pibarot et al. 2019).

Bei Betrachtung der laborchemischen Marker wurden in der männlichen Kohorte signifikant höhere Kreatinin- und NT-proBNP-Spiegel nachgewiesen. Ähnliche Ergebnisse lieferten ebenso Werner et al. (Werner et al. 2019).

Interessant ist, dass in den klinischen Untersuchungen Männer nicht stärker eingeschränkt waren als Frauen. Trotz der signifikant schlechteren Herzleistung legten die Männer im 6MWT eine erheblich längere Strecke im Median zurück (200m versus 120m; p<0,001). Hinsichtlich der Einteilung in die NYHA-Stadien waren Frauen und Männer gleichermaßen

in der körperlichen Leistungsfähigkeit eingeschränkt. Diese Ergebnisse spiegelten auch die annähernd gleiche Punktzahl im MLHFQ-Fragebogen wider.

Im Vergleich mit dem ACCESS-EU-Register fiel auf, dass die männliche Kohorte zwar wie am UHZ die längere Gehstrecke zurücklegte. Allerdings zeigten die Ergebnisse des ACCESS-EU-Registers, dass beide Geschlechter eine deutlich längere Gehstrecke bewältigen konnten. Frauen waren bei Studieneinschluss in der Lage, 230,6m zurückzulegen (Männer 294,1m). Damit schaffte die weibliche Kohorte nahezu die doppelte Strecke im Vergleich zu den Frauen am UHZ. Entsprechend dieser Ergebnisse gab es auch weniger Frauen und insbesondere Männer, die aufgrund ihrer Leistungsfähigkeit dem NYHA Stadium IV zugeordnet wurden (Gafoor et al. 2016).

Abschließend klagte die männliche Kohorte zwar über vermehrte Komorbiditäten, jedoch fühlten sie sich in ihrer Lebensqualität nicht weniger eingeschränkt als Frauen.

Als Erklärungsansatz kann das signifikant höhere Alter der Frauen sowie die erhöhte Prävalenz an Gebrechlichkeit angezeigt werden. Im TRAMI-Register klagten 28,9% der weiblichen Patienten über Gebrechlichkeit, während 17,4% der Männer daran litten ($p < 0,001$) (Werner et al. 2019). Ein höheres Alter und ein erhöhtes Maß an Gebrechlichkeit könnte mit einer geringeren Leistungsfähigkeit im Sinne des NYHA und 6MWT sowie entsprechend geringeren Lebensqualität (MLHFQ) korrelieren. Des Weiteren sind die Ergebnisse im 6MWT mit Vorsicht zu sehen, da diese mit einer Reihe von Störfaktoren versehen sind, allen voran muskuloskelettale Einschränkungen, aber auch Motivation und Patientenwillen (Ferreira et al. 2019).

5.3 Behandlungsergebnisse

5.3.1 Reduktion der Mitralklappeninsuffizienz

Als prozeduraler Erfolg einer Implantation wurde, wie in den Registerstudien, ein Mitralklappeninsuffizienz-Schweregrad $\leq 2+$ definiert. Dieser war bei 90,2% in der männlichen und 89,9% in der weiblichen Kohorte zu verzeichnen. Trotz des erhöhten Komorbiditätsspektrums seitens männlicher Patienten konnten keine Unterschiede evaluiert werden ($p=0,75$). Die MitraClip-Prozedur war demnach bei beiden Geschlechtern gleichermaßen effektiv. Um einen etwaigen Unterschied hinsichtlich eines Clip-Erfolges zwischen den Daten aus vorliegender Arbeit und MitraClip-Registern feststellen zu können, erfolgte in nachfolgender Tabelle eine Gegenüberstellung der Ergebnisse, soweit Daten aus der Literatur vorhanden waren (Attizzani et al. 2015, Gafoor et al. 2016, Werner et al. 2019). Auffällig ist, dass hinsichtlich geschlechtsspezifischer Analysen bisher keine Daten im Langzeitverlauf nach 24 oder gar 60 Monaten veröffentlicht wurden. Die Ergebnisse bis Jahr 1 entsprechen jedoch weitestgehend denen der Registerstudien. Bei dem Großteil der behandelten Patienten war eine MitraClip-Prozedur wirksam. Statistisch signifikante Differenzen zwischen Männern und Frauen konnten nicht eruiert werden, obgleich in jeglicher Studie ein Trend zu erkennen war, wonach Frauen eine geringere Nachhaltigkeit der Mitralklappeninsuffizienz-Reduktion aufwiesen.

Tabelle 32: Reduktion des Mitralklappeninsuffizienz-Schweregrades ($\leq 2+$) im Vergleich mit geschlechtsspezifischen Registern

	UHZ		ACCESS-EU		GRASP		TRAMI	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen
Vor Entlassung	N = 469	N = 307	N = 362	N = 205	N = 106	N = 65	N = 501	N = 327
MR $\leq 2+$ (%)	90,2	89,9	99,7	99,5	98,5	99,1	97,4	93,8
Nach 12 Monaten	N = 205	N = 127	N = 362	N = 205	N = 85	N = 49	-	-
MR $\leq 2+$ (%)	90,8	85	80	76	92,9	85,7		
Nach 24 Monaten	N = 100	N = 62	-	-	-	-	-	-
MR $\leq 2+$ (%)	93	83,8						
Nach 60 Monaten	N = 32	N = 19	-	-	-	-	-	-
MR $\leq 2+$ (%)	87,6	68,4						
Abkürzungen: MR = Mitralklappeninsuffizienz, - = keine Daten vorhanden								

In beiden Kohorten gab es ähnlich wenige prozedurale Komplikationen (Männer: 8,0% versus Frauen 9,4%; $p=0,57$), trotz des eingangs deutlich höheren evaluierten logEuroSCORE seitens der Männer. Allerdings war bei Männern eine größere Clip-Anzahl vonnöten, resultierend in einer erheblich längeren Interventionsdauer. Diese Ergebnisse sind vergleichbar mit den Vergleichsstudien ACCESS-EU, GRASP und TRAMI. Im

ACCESS-EU-Register benötigten 72% der Frauen lediglich 1 Clip, während nur bei 54% der Männer 1 Clip ausreichte ($p < 0,001$). Denn 42% der männlichen Patienten benötigten 2 Clips, um einen prozeduralen Erfolg zu erreichen (versus 27%, $p = 0,0003$). Unabhängig der Clip-Anzahl wurden im ACCESS-EU-Register letztlich bei nahezu allen Patienten ein prozeduraler Erfolg erreicht (Gafoor et al. 2016). Auch in den GRASP- und TRAMI-Studien gab es im prozeduralen Erfolg keine signifikanten Unterschiede zwischen Frauen und Männern (Attizzani et al. 2015, Werner et al. 2019).

Trotz vermehrter Clipanzahl seitens der männlichen Kohorte wiesen Frauen postinterventionell einen signifikant höheren MMG auf ($p = 0,032$), der jedoch am ehesten darauf zurückzuführen ist, dass die weibliche Kohorte auch vor Intervention entsprechend signifikant höhere MMG-Werte vorzuweisen hatte. Hinsichtlich des Langzeitverlaufes stieg der MMG konsekutiv zu jedem Nachbeobachtungszeitpunkt an. Nach 60 Monaten war der MMG bei Frauen auf einen durchschnittlichen Wert von 4,8mmHg angestiegen (versus Männer: 3,1mmHg). Eine Mitralstenose im Sinne der Definition seitens der ESC wurde dabei nicht ausgelöst (Vahanian et al. 2022).

Ähnliche Ergebnisse hatten auch Estévez-Loureiro et al. gezeigt. Hierbei wurde ferner spekuliert, dass die weibliche Kohorte, um einen zu starken Anstieg des MMG zu verhindern, tendenziell weniger Clips erhielten. Ebenso müsse hierbei die im Mittel differierenden Körperoberflächen beider Geschlechter berücksichtigt werden. Ein weiterer Grund, so Estévez-Loureiro et al., könnte durch die Tatsache erklärt werden, dass Männer einen höheren Schweregrad hinsichtlich der EROA, Vena contracta und RVol aufweisen und deshalb mehr Clips nötig waren (Estévez-Loureiro et al. 2015).

Mutmaßlich bringt die zudem teils unterschiedliche Klappenmorphologie entsprechend abweichende Clip-Positionen mit sich.

Darüber hinaus deutet der einerseits von Beginn an höhere MMG sowie der dessen Anstieg über den Nachbeobachtungszeitraum auf beispielsweise begleitende Kalzifikationen der Mitralklappe hin. Dass Frauen häufiger hierzu neigen, insbesondere zur Kalzifikation am posterioren Mitralsegel, wurde bereits in der Literatur beschrieben (Seeburger et al. 2012). Auswertungen des TRAMI-Registers ergaben, dass Frauen nach MitraClip-Prozedere auch tendenziell häufiger von einer Mitralstenose betroffen sind. Im Gegensatz dazu war die Anzahl an Reinterventionen wegen einer residuellen Mitralklappeninsuffizienz niedriger als innerhalb der männlichen Kohorte (Werner et al. 2019).

Abschließend lassen sich Erkenntnisse für die Praxis gewinnen, wonach bei Frauen verstärkt auf die Balance zwischen Reduktion der Mitralklappeninsuffizienz und Anstieg des MMG mit ggfs. daraus resultierender Mitralstenose Acht gegeben werden sollte (Estévez-Loureiro et al. 2015).

5.3.1.1 Linksventrikuläre Funktion

Im Hinblick auf die linksventrikuläre Funktion konnte durch die Intervention erwartungsgemäß die RF signifikant gesenkt und das SV_{eff} gesteigert werden. Hinsichtlich positiver Effekte auf die linksventrikuläre Geometrie gab es wenig signifikante Differenzen zwischen den Geschlechtern. Tendenziell präsentierten jedoch männliche Patienten eine stärkere Reduktion des LVEDV, das zudem nach 24 Monaten bis hin zum 5. Jahr oberhalb des Signifikanzniveaus lag. Statistisch signifikante Reduktion des LVEDV erreichten Frauen erst im 5. Jahr. Ebenso verringerte sich der LVEDD beider Geschlechter, im 5. Jahr mit signifikanten Differenzen zum Ausgangswert.

Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass die MitraClip-Intervention einen bei Männern und Frauen ähnlich positiven und insbesondere nachhaltigen Effekt auf die linksventrikuläre Geometrie besitzt.

Anzumerken ist, dass eine linksventrikuläre Dysfunktion stark von der zugrundeliegenden Klappenerkrankung (DMR versus FMR) abhängig ist (Liu et al. 2018) und vor allem wie vorangeschritten diese ist (Foster et al. 2013). Wie bereits erwähnt, war der Anteil an FMR in der männlichen Kohorte bedeutend höher. Die stärkere Reduktion des LVEDV der Männer lässt mutmaßen, dass der Einfluss der Intervention auf die linksventrikuläre Funktion bei FMR größer ist als bei DMR-Patienten.

Dass positive linksventrikuläre Umbauprozesse als zudem prognostisch günstig sind, wurde bereits in der Literatur beschrieben (Giannini et al. 2014).

In einer ausgewählten EVEREST-Kohorte (N=64) konnte dokumentiert werden, dass die Intervention vor allem bei Patienten mit bereits existierender linksventrikulärer Dysfunktion, definiert als LVEF <60%, einen positiven Effekt erzielte. Nebst signifikanter Reduktion des LVEDV und LVEDD konnte zudem eine Steigerung der LVEF ($p=0,0019$) erwirkt werden (Foster et al. 2013).

Dagegen zeigten sich bei Männern (Prä-Clip: LVEF 39,0%) und Frauen (Prä-Clip: LVEF 46,6%) vom UHZ trotz der eingetretenen positiven linksventrikulären Umbauprozesse eine zum Studieneinschluss verschlechterte LVEF. Diese präsentierte zudem im Langzeitverlauf weiterhin einen langsamen Progress. Die LVEF der weiblichen Kohorte war zwar über den gesamten Nachbeobachtungszeitraum im Vergleich zu den Männern signifikant besser, jedoch waren die Unterschiede bereits bei Studieneinschluss vorhanden und ist am ehesten der Komorbiditätslast sowie der höheren Rate an FMR seitens der Männer zuzuschreiben. Die MitraClip-Implantation bewirkte daher keine bedeutsamen Divergenzen zwischen Männern und Frauen. Auch in der Studie von Estévez-Loureiro et al. konnte postinterventionell nach einem Monat zwar ein Hinweis für linksventrikuläre Umbauprozesse hinsichtlich der Volumina und Diameter evaluiert werden, jedoch war die LVEF der Gesamtkohorte im Mittel ebenfalls niedriger als präinterventionell (Estévez-

Loureiro et al. 2015). Diese Ergebnisse decken sich mit den Daten der vorliegenden Arbeit. Im Gegensatz hierzu zeigten die 1-Jahresergebnisse des GRASP-Registers eine signifikante Steigerung der LVEF, bei Männern ($p < 0,001$) als auch bei Frauen ($p = 0,014$). Hierbei litten die Patienten vornehmlich an einer FMR sowie einer deutlich vorangeschrittenen Dysfunktion (Prä-Clip: LVEF Männer: 34,6%, LVEF Frauen: 38,4%) (Attizzani et al. 2015). Gänzlich weniger einschränkende LVEF-Werte wiesen Männer und Frauen in der Studie um Estévez-Loureiro et al. auf. Der Anteil an Patienten mit FMR (54%) war hierbei auch deutlich geringer (Estévez-Loureiro et al. 2015).

Inwieweit sich die LVEF durch die Intervention steigern lässt und welchen Einfluss dabei die zugrundeliegenden Klappenerkrankung samt Schweregrad beziehungsweise Progress einer linksventrikulären Dysfunktion besitzt, muss in zukünftigen Studien genauer eruiert werden.

Abschließend konnte die MitraClip-Intervention positive linksventrikuläre Umbauprozesse bewirken, ohne dabei positive und insbesondere nachhaltige Resultate bezüglich der LVEF zu erzeugen. Dies wurde für beide Geschlechter gleichermaßen beobachtet

5.3.2 Gesamtüberleben

Analysen zum Langzeitüberleben über einen 5-Jahreszeitraum ergaben keine signifikanten Differenzen zwischen Männern und Frauen ($p=0,061$). Anders als bei chirurgischen Mitralklappenoperationen, war am ehesten eine Tendenz zu erkennen, wonach Männer eine höhere Mortalitätsrate aufzeigten (HR 1,21 95% CI 0,99-1,47; $p=0,061$).

Denn hinsichtlich chirurgischer Operationen (MKE und MKR) präsentierten Seeburger et al. in einer 10-jährigen Nachbeobachtung von 1999 bis 2011, dass das weibliche Geschlecht ein signifikant schlechteres Langzeitüberleben als Männer aufwies (72% versus 58%; $p<0,0001$) (Seeburger et al. 2012).

Darüber hinaus stellten Vassileva et al. in einer weiteren retrospektiven Analyse mit 47.602 Patientendaten fest, dass Frauen vor allem im Hinblick auf die MKR ein schlechteres Langzeitüberleben darboten ($p=0,002$). Hierbei betrug die mediane Nachbeobachtung 5 Jahre (Vassileva et al. 2013). Die Gründe sind multifaktorieller Genese und beinhalten, wie bereits ausführlich dargelegt, ein höheres Alter und Komorbiditäten, einhergehend mit höherem logEuroSCORE, sowie komplexere Klappenmorphologien, die in einer höheren Rate an komplikationsreicheren MKE-Operationen resultieren.

Zusammenfassend bezeichneten Rankin et al., der 409.904 Klappenoperationen in der Datenbank der STS im Zeitraum 1994 bis 2003 analysierte, das weibliche Geschlecht indes als negativen Prognosefaktor (Rankin et al. 2006). Dass es sich letztlich bei chirurgischen- und MitraClip-Kohorten jedoch um zwei stark divergierende Patientenklientele handelt, ist vorangehend im Kapitel 5.2.1 ausführlich erläutert.

Das wird nunmehr dadurch verdeutlicht, dass in bisherigen MitraClip-Analysen das weibliche Geschlecht kein Prädiktor für Mortalität darstelle (Puls et al. 2016, Sürder et al. 2013).

In der Vergleichsstudie von Gafoor et al. zeigten diese anhand des ACCESS-EU-Registers, dass, wie bei den Daten der vorliegenden Arbeit, keine wesentlichen Unterschiede in der 1-Jahresmortalität festzustellen waren. Darüber hinaus war hierbei im Gegensatz zum UHZ kein Trend erkennbar, bei dem Männer mutmaßlich höhere Mortalitätsraten aufzuweisen scheinen ($p=0,60$) (Gafoor et al. 2016). Dieser Umstand fußt am ehesten auf den unterschiedlichen Gesundheitszustand der jeweiligen Kohorte bei Studieneinschluss. Die männliche Kohorte im ACCESS-EU-Register war jünger als Männer vom UHZ. Bei genauerer Betrachtung fällt zudem auf, dass weibliche Patienten vom UHZ ein insgesamt geringeres Risikoprofil als Frauen im ACCESS-EU-Register aufwiesen (logEuroSCORE: 18,8% versus 23,6%) (Gafoor et al. 2016). Zusammenfassend waren die Unterschiede hinsichtlich der Patientencharakteristika zwischen Männer und Frauen am UHZ ausgedehnter als bei vergleichbaren Studien. Während Männer am UHZ die stärkere Komorbiditätslast sowie die prognostisch ungünstigeren laborchemisch und

echokardiographisch gemessenen Parameter aufzeigten, lagen darüber hinaus bei den männlichen und weiblichen Patienten vom GRASP-Register annähernd gleiche Ausgangsbedingungen vor. Die 1-Jahres-Mortalität präsentierte keinen Unterschied ($p=0,699$) (Attizzani et al. 2015).

Andere Faktoren, die mit einer erhöhten Sterblichkeit assoziiert sind, wurden in kürzlich erschienenen Studien dokumentiert. Insbesondere sind hierbei folgende zu nennen, da diese mit Ausnahme des höheren Alters innerhalb der männlichen Kohorte deutlich verstärkt festgestellt wurden: logEuroSCORE >20%, eingeschränkte Filtrationsrate <45mL/min, Kreatinin im Serum >1,5mg/dL, hoher präprozeduraler log NT-proBNP-Spiegel, LVEF <30%, fortgeschrittenes Alter und Vorhofflimmern (Kalbacher et al. 2019, Tigges et al. 2016, Triantafyllis et al. 2016).

Nach multivariater Adjustierung dieser und weiteren Faktoren in der vorliegenden Arbeit näherten sich die Überlebensraten beider Geschlechter an. Die eingangs beschriebene Trendlinie war hiernach bei einem HR Männer gegen Frauen von 1,04 nicht mehr vorhanden (95% CI 0,78-1,40; $p=0,78$). Insgesamt zeigen die Ergebnisse, dass die höhere Rate an Komorbiditäten und die vermehrt einschränkende funktionellen Parameter, resultierend in einem signifikant höherem logEuroSCORE, entsprechend mit höheren Mortalitätsraten assoziiert sind.

Ergebnisse aus dem TRAMI-Register bestätigten die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit. Deren Kohorten wiesen vor Prozedur ähnliche Risikoprofile auf (logEuroSCORE: Männer 24,7 versus Frauen 24,2, $p=0,42$). Die 1-Jahres-Mortalitätsrate zeigten keinen Unterschied zwischen den Geschlechtern (Werner et al. 2019).

Allerdings beschränken sich die Vergleichsregister bisher auf einen 1-Jahreszeitraum. Es fehlt an geschlechtsdifferenzierten Langzeitanalysen.

Aufgrund der erhöhten Rate von FMR innerhalb der männlichen Kohorte und der großen Relevanz der zugrundeliegenden Klappenerkrankung erfolgte darüber hinaus eine Subgruppenanalyse, die Männer und Frauen jeweils in eine DMR- und FMR-Gruppe unterteilte. Innerhalb dieser Subgruppen konnten weiterhin keine signifikanten Unterschiede im Hinblick auf das Gesamtüberleben zwischen Männern und Frauen festgestellt werden. Es konnte dennoch die bereits in der Gesamtkohorte festgestellte Tendenz beobachtet werden, wonach Männer in den jeweiligen Subgruppen geringfügig höhere Mortalitätsraten aufwiesen. Anschließend konnte beobachtet werden, dass die Mortalitätsraten zwischen FMR und DMR deskriptiv nur geringe Unterschiede zu Lasten der FMR vorzuweisen haben, obwohl insbesondere männliche Patienten mit FMR

signifikant höhere Risikoprofile als Männer mit DMR aufwiesen. Dies lässt vermuten, dass vor allem FMR-Patienten von der MitraClip-Prozedur profitieren.

Abschließend zeigen die Ergebnisse dieser Arbeit, dass sich Männer und Frauen hinsichtlich des Langzeitüberlebens nach MitraClip-Therapie nicht voneinander unterscheiden. Männer und Frauen profitierten gleichermaßen von der MitraClip-Intervention. Zwar war die Mortalitätsrate seitens der Männer in der Tendenz geringfügig höher, allerdings ist dies am ehesten auf den schlechteren Gesundheitszustand mit höherem logEuroSCORE bei Studieneinschluss zurückzuführen. Insbesondere die Frage, ob das weibliche Geschlecht einen negativen Prädiktor darstellt, konnte mit den Daten der vorliegenden Arbeit sowie mit den Vergleichsstudien nicht bestätigt werden.

5.3.3 Kardial bedingte Rehospitalisierung

Dass die Rate an kardial bedingten Rehospitalisierungen durch die MitraClip-Intervention gesenkt werden kann, konnte bereits in mehreren Studien gezeigt werden (Stone et al. 2018, Whitlow et al. 2012). Die COAPT-Studie stellte bedeutend fest, dass Patienten mit FMR postinterventionell erheblich weniger aufgrund von Herzinsuffizienz rehospitalisiert werden mussten als die Kontrollgruppe, die alleinig medikamentös behandelt wurde und entsprechend keine Intervention erhielt (Stone et al. 2018).

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit dokumentierten für einen 5-Jahreszeitraum die Rate von jeglicher kardial bedingten Rehospitalisierung, inklusive Herzinsuffizienz. Hierbei konnte festgestellt werden, dass die männliche Kohorte nicht nur signifikant häufiger ($p=0,021$), sondern auch in der Tendenz früher ($p=0,083$) rehospitalisiert werden musste. Männer hatten ein 32% höheres Risiko, rehospitalisiert zu werden.

Wie vorangehend erwähnt zeigten Tigges et al., dass ein erhöhter logNT-proBNP-Spiegel sowie eine LVEF $<30\%$, vor allem bei Männern, mit einer verstärkt auftretenden Rehospitalisierung assoziiert sind (Tigges et al. 2016)

Nach multivariater Adjustierung, logNT-proBNP und LVEF $<30\%$ inbegriffen, war eine statistische Signifikanz nicht mehr nachzuweisen ($p=0,19$). Die Faktoren, nach denen adjustiert wurde, waren mehrheitlich schwerwiegender bei männlichen Patienten ausgeprägt, weswegen diese zusammengefasst für die häufigere Rehospitalisierung verantwortlich zu sein scheinen.

Studien des GRASP-Registers werteten ebenfalls die kardial bedingten Rehospitalisierungsraten aus. Die auf 12 Monate begrenzten Ergebnisse präsentierten keine signifikanten Unterschiede zwischen Männer und Frauen ($p=0,783$) (Attizzani et al. 2015). Werner et al. lieferten Analysen zu Rehospitalisierungen einerseits aufgrund von

kardialen Gründen sowie andererseits aufgrund von nicht-kardialen Gründen. Hierbei wurde festgestellt, dass während eines 1-jährigen Nachbeobachtungszeitraumes zwar die Rehospitalisierungsrate erhöht war (>60%), jedoch zumeist auf nicht-kardialer Genese zurückzuführen war. Nahezu die Hälfte (43,6%) der weiblichen Patienten waren hiervon betroffen. Die Ergebnisse spiegeln insbesondere das hohe Alter mit entsprechend hoher Prävalenz an Gebrechlichkeit der Patienten wider. Im Vergleich zwischen den Geschlechtern wurden dennoch keine signifikanten Unterschiede erfasst (Werner et al. 2019).

Abschließend wiesen Männer zwar die signifikant höhere kardial bedingte Rehospitalisierungsrate auf, jedoch basieren die Unterschiede am ehesten auf die bei Männern verstärkt vorhandenen Prädiktoren.

5.3.4 Schwere kardiale und zerebrovaskuläre Komplikationen

Zusätzlich wurde ein kombinierter Studienendpunkt aus Gesamtmortalität, Myokardinfarkt und Apoplex gewählt. Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass sich Männer und Frauen hierbei nicht voneinander unterschieden. Obwohl Frauen signifikant älter waren, waren sie nicht häufiger von MACCE als Männer betroffen. Im Gegensatz hierzu wies das weibliche Geschlecht in einer erst kürzlich veröffentlichten Studie hinsichtlich chirurgischer Mitralklappenoperationen bei FMR-Patienten signifikant höhere MACCE-Raten auf, die nach multivariater Adjustierung ähnlicher Faktoren, wie in vorliegender Arbeit, weiterhin bedeutend höher waren (Frauen versus Männer HR 1,58 95% CI 1,06-2,37; p=0,02) (Giustino et al. 2019).

Die Ergebnisse dieser Arbeit lassen demgegenüber vielmehr eine Trendlinie erkennen, bei der die männliche Kohorte häufiger den Endpunkt erreichte (Männer versus Frauen HR 1,19 95% CI 0,98-1,44; p=0,075). Trotz des höheren Alters in der weiblichen Kohorte besaßen Männer die erheblich höhere Komorbiditätslast, die letztlich auch zu der geringfügig erhöhten MACCE-Rate zu führen scheint. Im 1. Jahr waren 24,0% der Frauen und 26,6% der Männer von MACCE betroffen. Nach multivariater Adjustierung zeigte sich diese Trendlinie rückläufig.

Das TRAMI-Register präsentierte ähnliche MACCE Raten nach 12 Monaten. Ein Unterschied war auch hier nicht beobachtet worden (Werner et al. 2019).

Eine retrospektive Studie, die mehrere deutsche Register für den Zeitraum von 2011 bis 2015 analysiert hatten, offenbarte vermeintlich stagnierende MACCE-Raten. Allerdings wurden auch zunehmend Patienten mit höherem Alter und vermehrtem Komorbiditätsspektrum behandelt, die häufiger von MACCE betroffen sind und die letztlich für die gleichbleibende MACCE-Raten verantwortlich zu sein scheinen (von Bardeleben et

al. 2019). Schillinger et al. konnten bestätigend für Männer und Frauen mit einem Alter ≥ 76 Jahren signifikant höhere MACCE-Raten im Vergleich zu jüngeren Patienten nachweisen ($p=0,04$) (Schillinger et al. 2013).

5.3.5 Reintervention

Als sekundärer Studienendpunkt wurde die Reinterventionsrate im Sinne einer erneuten MitraClip-Intervention sowie die Rate von erforderlichen chirurgischen Operationen (MKE, MKR) gewählt.

Am UHZ wurden keine Unterschiede zwischen Männern und Frauen erfasst. Die Notwendigkeit einer Reintervention war für die Gesamtkohorte niedrig (1. Jahr 6,9%, 2. 2,5%). Gleichwohl war im 5-Jahreszeitraum hinsichtlich einer Re-MitraClip-Prozedur ein Trend zu beobachten, wonach sich die männliche Kohorte nicht-signifikant häufiger einer erneuten Intervention unterziehen musste ($p=0,07$).

Bei 5,8% der männlichen und 3,1% der weiblichen Patienten war innerhalb der ersten 24 Monate eine konventionelle Operation erforderlich. Dieses Ergebnis steht im starken Kontrast zu den Auswertungen der EVEREST-II-Studie. In dieser musste sich nahezu jeder 3. MitraClip-Patient (27,9%) im Verlauf einer konventionellen Operation unterziehen, während die Kohorte, die bereits eingangs chirurgisch operiert wurde, nur zu 8,9% hiervon betroffen war ($p=0,003$). Bei genauerer Betrachtung fällt auf, dass sich die meisten Reoperationen innerhalb des 1. Jahres ereigneten. Zudem merkten die Autoren an, dass sich abgesehen von den ersten 6 Monaten anschließend keine signifikanten Unterschiede feststellen ließen ($p=0,77$) (Feldman et al. 2015). Gründe hierfür sind nach Auswertung einer kleinen unizentrischen Kohorte überwiegend Schäden an den Mitralsegeln aufgrund von Risse, Degeneration oder Infektion, die mit dem Clip selbst zusammenhängen, so die Autoren. Insbesondere Risse traten nach partiellem Clip-Ausriss mit Dislokation auf. Takayuki et al. stellten zudem fest, dass eine chirurgische Sanierung entsprechend hohe perioperative Mortalitätsraten mit sich bringt. Das Geschlecht als Prädiktor für perioperative Mortalität war hierbei nicht beobachtet worden (Takayuki et al. 2019). Insbesondere bei Hochrisikopatienten, wie beim MitraClip-Klientel, muss entsprechend sorgsam evaluiert werden. Mit Anstieg der MitraClip-Behandlungszahlen steigt auch die Erfahrung der Interventionalisten, sodass in jüngeren Studien zum einen erheblich weniger erneute Eingriffe notwendig waren und zum anderen die Re-MitraClip-Intervention einer chirurgischen Sanierung vorgezogen werden konnte. Waren in der EVEREST-II-Studie noch 21% der Patienten von einer Reintervention betroffen, zeigen 1-Jahresergebnisse der jüngeren Studien eine Reduktion von erneut benötigten Prozeduren (Clip oder konventionelle Operation): TRAMI: 8,5%, ACCESS-EU: 9,7%, TCVT: 3,8% (Puls et al. 2016).

Im Hinblick auf das TRAMI-Register benötigten 4,4% weibliche und signifikant mehr männliche Patienten (10,9%, $p=0,019$) im 1. Jahr einen erneuten Eingriff. Hierbei ist eine erneute MitraClip-Intervention jeweils in beiden Geschlechtern häufiger durchgeführt worden. Die männliche Kohorte musste vielmehr aufgrund einer residuellen Mitralklappeninsuffizienz behandelt werden, während Frauen eher zu einer Mitralstenose neigten (Werner et al. 2019).

Für das ACCESS-EU-Register stellten Gafoor et al. fest, dass 6,3% der Patienten sich einer konventionellen Operation unterziehen mussten und 3,4% der Patienten eine erneute MitraClip-Intervention erhielten. Zwischen Männern und Frauen war kein signifikanter Unterschied zu messen (Gafoor et al. 2016).

Ergebnisse des ACCESS-EU-Registers ergaben zudem, dass die häufigste Ursache für einen erneuten Eingriff (Clip oder konventionelle Operation), wie bereits von Takayuki et al. angedeutet, ein partieller Clip-Ausriss mit Dislokation mit daraus resultierender residueller Mitralklappeninsuffizienz darstellt (Takayuki et al. 2019). Aufgrund wachsender Erfahrung, vor allem in spezialisierten Zentren, konnte nunmehr eine erneute MitraClip-Intervention nach Clip-Ausriss bei annähernd 3 von 4 Patienten erfolgreich durchgeführt werden (Maisano et al. 2013). Trotz teils differierender Klappenmorphologie zwischen Männern und Frauen gab es im ACCESS-EU-Register keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der Rate eines Clip-Ausrisses ($p=0,54$) (Gafoor et al. 2016; Seeburger et al. 2012).

Abschließend zeigen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit, dass zwischen Männern und Frauen keine wesentlichen Unterschiede bezüglich einer Reintervention (Clip oder konventionelle Operation) vorliegen. Zudem unterstreichen abnehmende Reinterventionsraten aufgrund verbesserter Technik und Erfahrung die Beständigkeit der MitraClip-Prozedur.

5.3.6 Klinischer Phänotyp

Die Ergebnisse postinterventionell bis hin zur Krankenhausentlassung zeigten, dass Männer trotz erhöhter Komorbiditätslast, ähnlicher Erfolgsraten sowie Komplikationsraten signifikant geringere Rekonvaleszenzzeiten benötigten, um aus dem Krankenhaus nach der MitraClip-Intervention entlassen zu werden ($p=0,0031$). Im Vergleich mit den Kohorten des ACCESS-EU-Registers wiesen die Patienten aus der vorliegenden Arbeit jedoch eine erheblich längere Krankenhausaufenthaltsdauer auf. Männer und Frauen aus dem ACCESS-EU-Register konnten bereits im Mittel nach 7,8 Tagen entlassen werden (Gafoor et al. 2016). Frauen vom UHZ blieben doppelt so lange im Krankenhaus (16,2 Tage). Darüber hinaus gingen Frauen im ACCESS-EU-Register sowie im TRAMI-Register

signifikant häufiger im Anschluss an den Krankenhausaufenthalt in eine Rehabilitationseinrichtung oder vergleichbare qualifizierte Pflegeeinrichtung als Männer. Hier ist anzunehmen, dass Frauen, obgleich sie ähnliche prozedurale Ergebnisse aufzeigten, sich deutlich länger von der MitraClip-Implantation erholen mussten. Hierfür könnte das höhere Alter und der im TRAMI-Register evaluierten stärkeren Gebrechlichkeit verantwortlich sein (Werner et al. 2019).

Ergebnisse nach 12, 24 und 60 Monaten offenbarten in beiden Kohorten beträchtliche Verbesserungen hinsichtlich körperlicher Leistungsfähigkeit im Sinne der NYHA Stadien und des 6MWT.

Mehr als die Hälfte der männlichen sowie weiblichen Patienten wiesen nach 12 Monaten ein NYHA Stadium \leq II auf. Der Langzeitverlauf bis Jahr 5 zeigte zudem, dass Männer und Frauen auch nachhaltig von der MitraClip-Implantation profitierten, da weiterhin noch 50% der Männer und 53,7% der Frauen NYHA Stadium I und II präsentierten und damit nur leichte Einschränkungen der körperlichen Leistungsfähigkeit bei Alltagsbelastungen vorhanden waren. Da beide Geschlechter erhebliche Verbesserungen erzielten, gab es insgesamt kaum Unterschiede zwischen Männer und Frauen. Jedoch ist hervorzuheben, dass sich nach 24 Monaten eine Tendenz zu entwickeln schien, wonach Frauen stärker von der Symptomlast betroffen waren und demnach ein signifikanter Unterschied im NYHA Stadium I zu Gunsten der Männer vorhanden war. Nach 60 Monaten konnte ein derartiger signifikanter Unterschied nicht mehr beobachtet werden.

Entsprechend den Verbesserungen der körperlichen Leistungsfähigkeit waren Männer und Frauen nach Implantation auch in der Lage, eine längere Gehstrecke zu bewältigen. Dabei konnten Männer nach 12 und 24 Monaten die signifikant längere Strecke zurücklegen. Jedoch ist dieser Umstand am ehesten darauf zurückzuführen, dass die männliche Kohorte auch vor der Intervention bereits die längere Gehstrecke bewältigen konnte. Nach 60 Monaten reduzierte sich die Gehstrecke der Männer erheblich, während Frauen im Vergleich zu den 1-Jahresergebnissen eine ähnliche Strecke erreichten. Hervorzuheben ist allerdings, dass beide Geschlechter gleichermaßen von der Intervention profitierten und ihre Gehstrecke nach 12 Monaten signifikant steigerten (Frauen: $p=0,0079$; Männer: $p<0,001$).

Zusammenfassend konnte durch die MitraClip-Implantation die kardiale Symptomlast beider Geschlechter gesenkt sowie daraus resultierend die körperliche Leistungsfähigkeit gesteigert werden, ohne dabei bedeutsame geschlechtsspezifische Unterschiede hervorzurufen.

Das GRASP-Register dokumentierte ähnliche Verbesserungen im Hinblick auf die NYHA Einteilung. Hierbei war ebenfalls ein Trend zu beobachten, wonach Frauen nach 12

Monaten weniger von einer besseren Leistungsfähigkeit profitierten. Der 6MWT wurde nicht erhoben (Attizzani et al. 2015). Auch im ACCESS-EU-Register kam es zu signifikanten Steigerungen, die nach 12 Monaten einen nicht-signifikanten Vorteil für Männer sahen. Die Ergebnisse des 6MWT decken sich mit den Daten vorliegender Arbeit (Gafoor et al. 2016). Dagegen zeigte der NYHA-Status im TRAMI-Register nach 12 Monaten signifikante Unterschiede zu Lasten der Frauen, obwohl ein prozeduraler Erfolg gleichermaßen erzielt wurde. Als Erklärungsansatz hierzu wurden Unterschiede in den zugrundeliegenden Pathomechanismen hinsichtlich einer FMR gemutmaß, bei der Frauen durch eine häufiger begleitende Aortenklappenstenose am ehesten an einer konzentrischen Myokardhypertrophie samt diastolischer Dysfunktion leiden. Werner et al. verwiesen hierbei auf die signifikant bessere LVEF. Männer hätten dagegen eher eine reduzierte LVEF aufgrund einer bestehenden Kardiomyopathie mit Dilatation, die in einem erweiterten Mitralanulus resultiere (Werner et al. 2019). In vorliegender Arbeit wurden keine Daten zu begleitender Aortenklappenstenose erhoben, allerdings wurde präinterventionell die Anzahl stattgehabter Aortenklappenoperation dokumentiert, die keine statistische Signifikanz zwischen den Geschlechtern aufzeigte. Anzumerken ist jedoch, dass Männer ebenfalls eine signifikant schlechtere LVEF samt vermehrter Kardiomyopathien aufwiesen. Dennoch zeigten die Ergebnisse am UHZ nach 12 und auch nach 60 Monaten keine signifikanten Differenzen bezüglich körperlicher Leistungsfähigkeit.

Ferner kann, wie im Kapitel 5.2.2 erläutert, die erhöhte Prävalenz an Gebrechlichkeit, allen voran muskuloskelettale Einschränkungen, in Zusammenhang mit dem signifikant höheren Alter der Frauen als Erklärungsansatz für die geringere Gehstrecke dienen.

Die Ergebnisse des MLHFQ-Fragebogens zur Einschätzung der Lebensqualität entsprachen den Ergebnissen zu NYHA und 6MWT. Die MitraClip-Implantation führte in beiden Geschlechtern gleichermaßen zu einer erheblichen Verbesserung der Lebensqualität. Zwischen den Geschlechtern fiel über den gesamten Zeitraum kein statistischer signifikanter Unterschied auf. Die größte Divergenz war nach 24 Monaten zu sehen. Männer konnten im Vergleich zum 1. Jahr nochmals ihre Lebensqualität steigern, während Frauen minimal Lebensqualität einbußen ($p=0,058$). Im Langzeitverlauf nach 60 Monaten war eine Umkehr zu verzeichnen. Männer schienen wieder an einer deutlich stärkeren Symptomlast zu leiden. Die weiblichen Patienten konnten ihre Lebensqualität über 5 Jahre annähernd halten. Die 1-Jahresergebnisse decken sich mit denen der Beobachtungsstudie des ACCESS-EU-Registers (Gafoor et al. 2016).

Ferner ist hervorzuheben, dass es sich bei dem MLHFQ Fragebogen um kein rein objektives Messinstrument handelt. Vielmehr schätzen die Patienten ihre Lebensqualität

nach subjektivem Gefühl ein. Dabei kann es durchaus eine Bedeutung haben, in welcher Umgebung die Patienten den Fragebogen ausfüllen. Patienten, die nicht in der Lage waren, in das Ambulanzzentrum des UHZ zu kommen, erhielten den Fragebogen aus postalischem Wege und beantworteten diesen entsprechend zuhause in gewohnter Umgebung, bei der ein anderes subjektives Gefühl als im Ambulanzzentrum entstehen kann.

Abschließend konnte in allen Parametern zur Lebensqualität signifikante Verbesserungen erzielt werden, sodass in Bezug auf Lebensqualität als Therapieziel beide Geschlechter gleichermaßen von einer MitraClip-Prozedur profitieren.

5.3.7 Laborchemische Marker

Die Reduktion des Mitralklappeninsuffizienz-Schweregrades sowie die Anzeichen positiver linksventrikulärer Umbauprozesse korrelierten mit laborchemisch erhobene NT-proBNP-Spiegel.

Während vor der Intervention Männer signifikant höhere Plasmaspiegel aufwiesen, zeigte sich im Verlauf der Werte kein Unterschied mehr zwischen den Geschlechtern. Die Reduktion der männlichen Kohorte wies nach 12 Monaten statistische Signifikanz ($p < 0,001$) auf. Dagegen erreichten Frauen keine signifikante Reduktion ($p = 0,56$).

Beide Geschlechter verzeichneten in den ersten 2 Jahren ähnliche Entwicklungen. Zum 5. Jahr differierten die Werte zu Lasten der Männer, ohne jedoch Signifikanz zu erreichen. Diese Ergebnisse stimmen mit den Ergebnissen des TRAMI-Registers überein. Auch hier präsentierten Männer präinterventionell erheblich höhere Spiegel, erreichten jedoch durch die Prozedur eine stärkere Reduktion und näherten sich dem medianen NT-proBNP-Spiegel der Frauen an, sodass anschließend eine statistische Signifikanz nicht mehr vorlag (Werner et al. 2019).

Im Hinblick auf den Kreatinin-Spiegel blieb die MitraClip-Implantation hingegen ohne positiven Einfluss. Über den gesamten Zeitraum präsentierte die weibliche Kohorte die erheblich günstigeren Werte ($p < 0,001$). Dieser Unterschied war allerdings bereits bei Studieneinschluss vorhanden und hat sich im Wesentlichen nicht durch die Intervention geändert. Der höhere Kreatinin-Spiegel der Männer ging entsprechend mit einer höheren Rate an chronischer Niereninsuffizienz einher ($p < 0,001$).

Eine Reduktion beider Parameter scheint prognoseverbessernd zu sein. Neuss et al. konnten nachweisen, dass höhere Werte mit einer verstärkten 30-Tages-Mortalität assoziiert sind (Neuss et al. 2013). Auffallend ist, dass die männliche Kohorte nebst einer nicht-signifikant höheren Mortalitätsrate auch höhere Serumspiegel von NT-proBNP sowie

Kreatinin über den gesamten Nachbeobachtungszeitraum aufwies. Ferner identifizierten Kalbacher et al. Kreatininspiegel $\geq 1,5$ mg/dL als Prädiktor für Mortalität (Kalbacher et al. 2019). Der mittlere Kreatininspiegel der männlichen Kohorte erreichte über den gesamten Zeitraum diesen Referenzwert und kann daher auch als einer der Gründe angegeben werden, weshalb Männer eine nicht-signifikant höhere Mortalitätsrate aufwiesen.

Darüber hinaus erfassten Tigges et al. NT-proBNP-Spiegel als geschlechtsspezifischen Prädiktor für Gesamtmortalität bei Männern (Tigges et al. 2016). Anzumerken ist, dass als Studienpopulation ebenfalls das UHZ diente und daher in großen Teilen den Daten der vorliegenden Arbeit entsprechen. Im Gegensatz hierzu evaluierte die ActiFE-Studie (The Activity and Function in the Elderly in Ulm), dass NT-proBNP jedoch ein stärkerer Prädiktor für die Gesamtmortalität bei Frauen darstellt (Dallmeier et al. 2015). Eindeutig ist hingegen, dass ein NT-proBNP-Spiegel mit koronarer Herzkrankheit und Vorhofflimmern assoziiert ist (Tigges et al. 2016) und diese Komorbiditäten am UHZ signifikant häufiger bei Männern vorhanden waren.

5.4 Limitationen

Die retrospektiv analysierten Daten der vorliegenden Arbeit entstammen allesamt aus einer monozentrischen Studie. Eine Randomisierung ist aufgrund des Geschlechtervergleichs nicht möglich. Da sich die vorliegende Arbeit vor allem mit dem Langzeitverlauf beschäftigt, wurden nur Patientendaten in den Auswertungen berücksichtigt, die mindestens eine Nachbeobachtung von 12 Monaten erfüllten. Daher können Akutergebnisse <1 Jahr nur eingeschränkt beurteilt werden.

Darüber hinaus gab es nicht immer vollständige Patientenauswertungen, da Patienten nicht an allen Nachbeobachtungsterminen im Ambulanzzentrum des UHZ teilgenommen hatten. Bezüglich des anvisierten 5-Jahreszeitraumes setzt die jährliche Nachbeobachtung im Ambulanzzentrum des UHZ zudem ein hohes Maß an Motivation seitens der Patienten voraus, vor allem im Hinblick auf Wohnort und fortgeschrittenes Alter samt erhöhter Gebrechlichkeit. Bei Patienten, die nicht zur Nachbeobachtung erschienen, wurden Telefoninterviews durchgeführt. Den MLHFQ-Fragebogen erhielten diese Patienten auf postalischem Wege. Im Rahmen des Telefoninterviews äußerten sich die Patienten über teilweise zu komplexen Fragekonstruktionen, sodass deren Antworten nicht immer die Meinungen widerspiegeln, die diese eigentlich vermitteln wollten.

Die echokardiographische Datenerhebung wurde zudem im klinischen Alltag integriert, welche von verschiedenen Untersuchern mit unterschiedlichen Erfahrungswerten durchgeführt worden ist.

Bei Patienten, die anstelle des Ambulanzzentrums des UHZ einen niedergelassenen Kardiologen aufsuchten, kann es ebenso aufgrund unterschiedlicher Einschätzung zu Verzerrungen der Ergebnisse kommen.

Ferner erfolgte keine weitere Kontrolle durch ein unabhängiges Echo-Labor. Letztlich sind die echokardiographischen Untersuchungen mit Abweichungen behaftet.

Ein Teil der vorliegenden Daten wurde ebenso für die Analysen des TRAMI-Registers verwendet, die jedoch eine Vielzahl an deutschlandweiten Zentren beinhalten, sodass weiterhin Vergleiche zwischen UHZ und dem TRAMI-Register sinnig sind.

5.5 Ausblick

Die Daten der vorliegenden Arbeit bestätigten die bereits veröffentlichten Ergebnisse aus den Registerstudien. Anders als bei chirurgischen Mitralklappenoperationen profitieren Männer und Frauen gleichermaßen von der MitraClip-Intervention. Die nicht-signifikanten Unterschiede zu Lasten der Männer sind am ehesten dem schlechteren Gesundheitszustand bei Studieneinschluss zuzuschreiben.

Aufgrund des hohen prozeduralen Erfolges und der niedrigen Komplikationsrate bietet die MitraClip-Therapie für Hochrisikopatienten ein verhältnismäßig sicheres und erfolgversprechendes Verfahren. Besonders Frauen mit fortgeschrittenem Alter und hohem Operationsrisiko, die bei chirurgischer Therapie nachweislich schlechtere Ergebnisse erzielen (Vakamudi et al. 2018), kann die MitraClip-Implantation zukünftig eine bedeutsame Alternative darstellen.

Seeburger et al. stellten fest, dass das weibliche Geschlecht signifikant häufiger von einer begleitenden Kalzifikation, vor allem am posterioren Mitralsegel, betroffen ist (Seeburger et al. 2012). Gemäß den zu erfüllenden Kriterien für einen MitraClip-Eingriff seitens der ESC ist eine Kalzifikation als komplexe Klappenmorphologie zu bezeichnen (Vahanian et al. 2022). Dennoch wurden keine geschlechtsspezifischen Differenzen während der Prozedur festgestellt. Anzumerken ist jedoch, dass die MitraClip-Interventionen an einem spezialisierten Zentrum mit hohen Fallzahlen durchgeführt worden sind, sodass von einer hohen Expertise seitens der Interventionalisten auszugehen ist. Mit zukünftiger verbesserter echokardiographischer Bildgebung und vermehrter Erfahrung können die Ergebnisse vermutlich weiter optimiert werden. Das Risiko für einen Clip-Ausriss könnte ebenso gesenkt werden, wie bereits Maisano et al. anmerkten (Maisano et al. 2013).

Nicht nur die differierende Klappenmorphologie, sondern auch die bereits in der Literatur dargestellten verschiedenen pathophysiologischen Entwicklungen einer Herzinsuffizienz, beispielsweise durch Geschlechtshormone herbeiführt, zwischen Männer und Frauen sollte im Hinblick auf therapeutische Optionen, wie die optimale Herzinsuffizienzmedikation, Beachtung finden (Kozanli et al. 2008). Insbesondere bei FMR nimmt die medikamentöse Begleittherapie einen großen Stellenwert ein (Otto et al. 2021). In einer erst kürzlich erschienenen Post-hoc Analyse konnte Hinweise erfasst werden, wonach Frauen mit einer LVEF <40% wohlmöglich andere Dosierungen bei Angiotensin-konvertierendes-Enzym-Hemmern, Sartanen und Beta-Blockern benötigen als Männer. In der weiblichen Kohorte konnte die Rate an Mortalität und Morbidität bei der Hälfte der eigentlich empfohlenen Dosis um 30% gesenkt werden. Bei Standarddosis hingegen konnte keine weitere Reduktion erreicht werden (Santema et al. 2019). Zukünftig sind weitere Studien erforderlich, um geschlechtsspezifische Empfehlungen für die Leitlinien zu entwickeln.

6 Zusammenfassung

Hintergrund: Untersuchungen von chirurgischen Mitralklappenoperationen zeigen, dass das Geschlecht ein Prädiktor für die perioperative Mortalität und das Langzeitüberleben darstellt. Das weibliche Geschlecht gilt hierbei als negativer Prognosefaktor. Für die MitraClip-Therapie sind derartige geschlechtsspezifische Analysen, insbesondere hinsichtlich des Langzeitverlaufes, bisher limitiert.

Methodik: Es erfolgten Analysen von 837 Patienten (497 Männer, 340 Frauen), die aufgrund höhergradiger Mitralklappeninsuffizienz sowie erhöhtem chirurgischen Risiko mittels MitraClip im Zeitraum 09/08 – 01/19 am Universitärem Herzzentrum behandelt worden sind.

Ergebnisse: Frauen waren im Mittel älter als Männer (77,0 Jahre versus 74,7 Jahre; $p < 0,001$). Es zeigte sich, dass die männliche Kohorte signifikant höhere Prävalenzen hinsichtlich koronarer Herzkrankheit ($p < 0,001$), stattgehabter Myokardinfarkte ($p < 0,001$), Diabetes mellitus ($p = 0,0019$), chronische Niereninsuffizienz ($p < 0,001$), Nikotinabusus ($p < 0,001$), kardialer Resynchronisationstherapie ($p < 0,001$) und vorangegangener perkutaner Koronarintervention ($p < 0,001$) aufwies. Die verstärkte Komorbiditätslast sowie eine geringere LVEF seitens männlichen Patienten (39,0% (Männer) versus 46,6% (Frauen); $p < 0,001$) spiegelten einen signifikant höheren logEuroSCORE (21,6 versus 18,8; $p = 0,0091$) wider. Männer benötigten sowohl eine längere Interventionsdauer ($p = 0,0033$) als auch eine höhere Anzahl an Clips ($p < 0,001$). Ein signifikant geschlechtsspezifischer Vorteil im Hinblick auf das Überleben konnte nicht festgestellt werden. Die kumulativen 5-Jahres-Mortalitätsraten betragen 65,5% (Männer) sowie 58,5% (Frauen) (logrank: $p = 0,061$). Männliche Patienten waren von kardial bedingten Rehospitalisierungen signifikant häufiger betroffen (logrank: $p = 0,021$). Die Rate an Reinterventionen sowie schweren kardialen und zerebrovaskulären Komplikationen zeigten keine bedeutsamen Unterschiede zwischen den Kohorten.

Schlussfolgerung: Das weibliche Geschlecht stellt keinen Risikofaktor für eine Behandlung mittels MitraClip dar. Männer und Frauen mit höhergradiger Mitralklappeninsuffizienz scheinen langfristig gleichermaßen von der MitraClip-Implantation zu profitieren, gleichwohl ein Trend zu beobachten war, wonach Männer vermehrt den primären Studienendpunkt Mortalität erreichten. Grund hierfür ist insbesondere das erheblich höhere präoperative Risikoprofil zu nennen, welches mutmaßlich ebenso für eine längere Interventionsdauer sowie höhere Anzahl an implantierten Clips verantwortlich war.

7 Abstract

Background: Researches of mitral valve surgery have showed that gender might be a predictor for perioperative mortality and long-term survival. The female gender is considered as a negative predictor. Specially gender-specific analyses particularly regarding the long-term outcome are very limited for the MitraClip therapy.

Methods: Data of 837 patients (497 males, 340 females) who received MitraClip from 2008 to 2019 at our University Heart Center and had moderate-to-severe (3+) or severe (4+) mitral regurgitation and high surgical risk have been analysed.

Results: Female patients were older than male patients (77.0 years versus 74.7 years; $p < 0.001$). However males had a significantly higher prevalence of coronary artery disease ($p < 0.001$), myocardial infarction ($p < 0.001$), diabetes mellitus ($p = 0.0019$), renal failure ($p < 0.001$), nicotine abuse ($p < 0.001$), cardiac resynchronization therapy ($p < 0.001$) and previous percutaneous intervention ($p < 0.001$). Furthermore, male patients showed a significant lower left ventricular ejection fraction (39.0% versus 46.6%; $p < 0.001$). These comorbidities reflected a significantly higher logEuroSCORE displaying advantages for female patients (18.8 versus 21.6; $p = 0.0091$). While intervention males had a longer device time ($p = 0.0033$) and also needed a higher number of implanted clips ($p < 0.001$). An advantage of survival regarding gender could not be determined. Mortality rates were cumulative for 5 years: men 65.6% versus women 58.5% (logrank: $p = 0.061$). Rehospitalization due to any cardiac reason met significance, favoring female patients (logrank: $p = 0.0021$). The rates of reinterventions as well as severe cardiac and cerebrovascular complications showed no significant differences.

Conclusions: Our study revealed that female gender is not a negative predictor for MitraClip. There were no major gender specific differences regarding long-term survival. Male and female gender with higher grade of mitral regurgitation seem to benefit equally. However, male gender is associated with significantly higher preoperative risk profile, which could be related to longer device time and higher number of implanted clips.

8 Abkürzungsverzeichnis

6MWT	six minutes walking test (Sechs Minuten Gehstest)
ACCESS-EU	A Two-Phase Observational Study of the MitraClip System in Europe
ActiFE	The Activity and Function in the Elderly in Ulm
AML	vorderes Mitralsegel
CI	Konfidenzintervall
COAPT	Cardiovascular Outcomes Assessment of the MitraClip Percutaneous Therapy for Heart Failure Patients with functional Mitral Regurgitation
CRT	Kardiale Resynchronisationstherapie
DMR	degenerative Mitralklappeninsuffizienz
GRASP	Getting Reduction of Mitral Insufficiency by Percutaneous Clip Implantation
EACVI	European Association of Cardiovascular Imaging
EKG	Elektrokardiogramm
EROA	effective regurgitant orifice area effektive (effektive Regurgitationsöffnungsfläche)
ESC	European Society of Cardiology
EVEREST	Endovascular Valvular Edge-to-edge Repair Study
FED	Fibroelastische Defizienz
FMR	funktionelle Mitralklappeninsuffizienz
HR	Hazard Ratio
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVEDD	linksventrikulärer endsystolischer Diameter
LVESV	linksventrikuläres endsystolisches Volumen
LVEDD	linksventrikulärer enddiastolischer Diameter
LVEDV	linksventrikuläres enddiastolisches Volumen
MACCE	major adverse cardiac and cerebrovascular events (schwere kardiale und zerebrovaskuläre Komplikationen)
MITRA-FR	Percutaneous Repair with the MitraClip Device for Severe Functional/Secondary Mitral Regurgitation
MKE	Mitralklappenersatz
MKR	Mitralklappenrekonstruktion
MLHFQ	The Minnesota Living with Heart Failure quality of life questionnaire (Fragebogen zur Lebensqualität bei Patienten mit Herzinsuffizienz)
MÖF	Mitralklappenöffnungsfläche

MMG	mittlerer Mitralgradient
NT-proBNP	N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid
NYHA	New York Heart Association
PISA	proximal isovelocity surface area
PML	hinteres Mitralsegel
RESHAPE-HF2	A Randomized Study of the MitraClip Device in Heart Failure Patients With Clinically Significant Functional Mitral Regurgitation
RF	Regurgitationsfraktion
RVol	Regurgitationsvolumen
STS	Society of Thoracic Surgeons
SV_{eff}	effektives Schlagvolumen
SV_{total}	totales Schlagvolumen
UHZ	Universitäre Herz- und Gefäßzentrum Hamburg
USA	United States of America
TEE	Transösophageale Echokardiographie
TEER	Transkatheter edge-to-edge Rekonstruktion
TRAMI	TRanscatheter Mitral Valve Intervention
TTE	Transthorakale Echokardiographie

9 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: zeitliche Übersicht der angewandten Messinstrumente	21
Tabelle 2: Schweregradeinteilung der Mitralklappeninsuffizienz nach (Foster et al. 2007)	26
Tabelle 3: Allgemeine Patientencharakteristika präinterventionell.....	28
Tabelle 4: Komorbiditäten präinterventionell.....	29
Tabelle 5: Klinischer Phänotyp präinterventionell	30
Tabelle 6: Echokardiographisch erhobene Parameter präinterventionell	31
Tabelle 7: Laborchemische Marker präinterventionell	31
Tabelle 8: Subgruppenanalyse präinterventioneller Parameter	32
Tabelle 9: Periinterventionelle Analysen	34
Tabelle 10: Zeiten des stationären Aufenthaltes	34
Tabelle 11: New York Heart Association Stadien für die Gesamtkohorte Nachbeobachtung versus Präintervention.....	35
Tabelle 12: New York Heart Association Stadien im Langzeitverlauf zwischen Männer und Frauen	36
Tabelle 13: Lebensqualität bei Frauen, ermittelt nach Minnesota Living with Heart Failure quality of life questionnaire (MLHFQ).....	37
Tabelle 14: Lebensqualität bei Männern, ermittelt nach Minnesota Living with Heart Failure quality of life questionnaire (MLHFQ).....	37
Tabelle 15: Lebensqualität zwischen Männer und Frauen, ermittelt nach Minnesota Living with Heart Failure quality of life questionnaire (MLHFQ).....	37
Tabelle 16: Übersicht echokardiographischer Parameter über den Gesamtzeitraum	40
Tabelle 17: Mitralklappeninsuffizienz-Schweregrad im Verlauf verglichen mit präinterventioneller Erhebung	41
Tabelle 18: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion im Verlauf verglichen mit präinterventioneller Erhebung	42
Tabelle 19: Schlagvolumina und Regurgitationsfraktion im Verlauf verglichen mit präinterventioneller Erhebung für die weibliche Kohorte	43
Tabelle 20: Schlagvolumina und Regurgitationsfraktion im Verlauf verglichen mit präinterventioneller Erhebung für die männliche Kohorte	44
Tabelle 21: Mitralklappenöffnungsfläche und mittlerer Mitralgradient.....	45
Tabelle 22: Diameter und Volumina in Enddiastole im Verlauf verglichen mit präinterventioneller Erhebung für die männliche Kohorte	46
Tabelle 23: Diameter und Volumina in Enddiastole im Verlauf verglichen mit präinterventioneller Erhebung für die weibliche Kohorte	46
Tabelle 24: kumulierte Ereignisraten der Gesamtmortalität	50

Tabelle 25: kumulierte Ereignisraten der kardial bedingten Rehospitalisierungen	52
Tabelle 26: Anzahl der Jahre bis zur ersten kardial bedingten Rehospitalisierung.....	53
Tabelle 27: kumulierte Ereignisraten für den kombinierten Endpunkt.....	54
Tabelle 28: kumulierte Inzidenz für Reintervention	55
Tabelle 29: Mittleres Alter im Vergleich zwischen transkutaner und chirurgischer Therapieform	61
Tabelle 30: Komorbiditäten im Vergleich mit geschlechtsspezifischen MitraClip-Registern	62
Tabelle 31: echokardiographische Parameter im Vergleich mit geschlechtsspezifischen MitraClip-Registern.....	63
Tabelle 32: Reduktion des Mitralklappeninsuffizienz-Schweregrades ($\leq 2+$) im Vergleich mit geschlechtsspezifischen Registern	65

10 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Anatomie der Mitralklappe, modifiziert nach (Harb und Griffin 2017). Mit freundlicher Genehmigung	4
Abbildung 2: Carpentier Klassifikation nach (Harb und Griffin 2017). Mit freundlicher Genehmigung	6
Abbildung 3: MitraClip-System. MitraClip ist eine Marke von Abbott oder seinen verbundenen Unternehmen. Verwendung mit Genehmigung von Abbott, © 2020. All rights reserved.....	19
Abbildung 4: Fixierung der Segel mittels MitraClip. MitraClip ist eine Marke von Abbott oder seinen verbundenen Unternehmen. Verwendung mit Genehmigung von Abbott, © 2020. All rights reserved.....	20
Abbildung 5: Schweregrad der Mitralklappeninsuffizienz präinterventionell und postinterventionell vor Krankenhausentlassung. Abkürzung: MR = Mitralklappeninsuffizienz	33
Abbildung 6: Sechs-Minuten-Gehtest im Langzeitverlauf	38
Abbildung 7: NT-proBNP-Spiegel im Langzeitverlauf	47
Abbildung 8: Kreatinin-Spiegel im Langzeitverlauf.....	48
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben.....	49
Abbildung 10: Kaplan-Meier Kurve für das Gesamtüberleben innerhalb der Subgruppe mit funktioneller Mitralklappeninsuffizienz.....	51
Abbildung 11: Kaplan-Meier Kurve für das Gesamtüberleben innerhalb der Subgruppe mit degenerativer Mitralklappeninsuffizienz	51
Abbildung 12: Kaplan Meier Kurve für die Freiheit von kardial bedingter Rehospitalisierung	52
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve für die Freiheit vom kombinierten Endpunkt aus Gesamtmortalität, Myokardinfarkt und Apoplex	54
Abbildung 14: Kaplan Meier Kurve für die Freiheit von Re-MitraClip-Intervention	56

11 Literaturverzeichnis

- Alfieri O, Maisano F, De Bonis M, Stefano PL, Torracca L, Oppizzi M, La Canna G (2001) The double-orifice technique in mitral valve repair: A simple solution for complex problems. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 122(4):674–681.
- Anyanwu AC, Adams DH (2007) Etiologic Classification of Degenerative Mitral Valve Disease: Barlow’s Disease and Fibroelastic Deficiency. *Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery.* 19:90–96.
- Asgar AW, Mack MJ, Stone GW (2015) Secondary mitral regurgitation in heart failure: Pathophysiology, prognosis, and therapeutic considerations. *J Am Coll Cardiol.* 65:1231–1248.
- Attizzani GF, Ohno Y, Capodanno D, Cannata S, Dipasqua F, Immé S, Mangiafico S, Barbanti M, Ministeri M, Cageggi A, Pistrutto AM, Giaquinta S, Farruggio S, Chiarandà M, Ronsivalle G, Scandura S, Tamburino C, Capranzano P, Grasso C (2015) Gender-related clinical and echocardiographic outcomes at 30-day and 12-month follow up after MitraClip implantation in the GRASP registry. *Catheter Cardiovasc Interv.* 85:889–97.
- Baldus S, Kuck KH, Rudolph V, Nef H, Eggebrecht H, Boekstegers P, Wöhrle J, Ince H, Möllmann H, Stellbrink C, Hausleiter J, v. Bardeleben S, Kelm M, Elsässer A (2018) Interventional therapy for AV valve disease—focus on mitral valve regurgitation: Position paper of the German Cardiac Society. *Kardiologe.* 12:128–144.
- Baldus S, v. Bardeleben RS, Eggebrecht H, Elsässer A, Hausleiter J, Ince H, Kelm M, Kuck KH, Lubos E, Nef H, Raake P, Rillig A, Rudolph V, Schulze PC, Schlitt A, Stellbrink C, Möllmann H (2020) Interventional treatment of AV valvular diseases—Criteria for certification of mitral valve centers: Position paper of the German Cardiac Society. *Kardiologe.* 14:339–363.
- Berardini A, Biagini E, Saia F, Stolfo D, Previtali M, Grigioni F, Pinamonti B, Crimi G, Salvi A, Ferrario M, De Luca A, Gazzoli F, Bacchi Reggiani ML, Raineri C, Sinagra G, Rapezzi C (2017) Percutaneous mitral valve repair: The last chance for symptoms improvement in advanced refractory chronic heart failure? *International Journal of Cardiology.* 228:191–197.
- Bouma W, Wijdh-den Hamer IJ, Klinkenberg TJ, Kuijpers M, Bijleveld A, van der Horst ICC, Erasmus ME, Gorman JH, Gorman RC, Mariani MA (2013) Mitral valve repair for post-myocardial infarction papillary muscle rupture. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery.* 44:1063–1069.
- Carabello BA (1997) Valvular Heart Disease. *New England Journal of Medicine.* 337:32–41.

- Carpentier A (1983) Cardiac valve surgery--the "French correction". *J Thorac Cardiovasc Surg.* 86:323–37.
- Chandrasekhar J, Dangas G, Mehran R (2017) Valvular Heart Disease in Women, Differential Remodeling, and Response to New Therapies. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 19:74.
- Chiarito M, Pagnesi M, Martino EA, Pighi M, Scotti A, Biondi-Zoccai G, Latib A, Landoni G, Mario C di, Margonato A, Maisano F, Feldman T, Alfieri O, Colombo A, Godino C (2018) Outcome after percutaneous edge-to-edge mitral repair for functional and degenerative mitral regurgitation: a systematic review and meta-analysis. *Heart.* 104:306–312.
- Coats AJS, Anker SD, Baumbach A, Alfieri O, von Bardeleben RS, Bauersachs J, Bax JJ, Boveda S, Čelutkienė J, Cleland JG, Dagres N, Deneke T, Farmakis D, Filippatos G, Hausleiter J, Hindricks G, Jankowska EA, Lainscak M, Leclercq C, Lund LH, McDonagh T, Mehra MR, Metra M, Mewton N, Mueller C, Mullens W, Muneretto C, Obadia JF, Ponikowski P, Praz F, Rudolph V, Ruschitzka F, Vahanian A, Windecker S, Zamorano JL, Edvardsen T, Heidbuchel H, Seferovic PM, Prendergast B (2021) The management of secondary mitral regurgitation in patients with heart failure: a joint position statement from the Heart Failure Association (HFA), European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI), European Heart Rhythm Association (EHRA), and Eur. *European Heart Journal.* 42:1254–1269.
- Conradi L, Treede H, Rudolph V, Graumüller P, Lubos E, Baldus S, Blankenberg S, Reichenspurner H (2013) Surgical or percutaneous mitral valve repair for secondary mitral regurgitation: Comparison of patient characteristics and clinical outcomes. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery.* 44:490–496.
- Dal-bianco JP, Beaudoin J, Handschumacher MD, Levine RA (2014) Basic Mechanisms of Mitral Regurgitation. *Canadian Journal of Cardiology.* 30:971–981.
- Dal-Bianco JP, Levine RA (2013) Anatomy of the Mitral Valve Apparatus. *Cardiology Clinics.* 31:151–164.
- Dallmeier D, Denking M, Peter R, Rapp K, Jaffe AS, Koenig W, Rothenbacher D (2015) Sex-specific associations of established and emerging cardiac biomarkers with all-cause mortality in older adults: The ActiFE study. *Clinical Chemistry.* 61:389–399.
- De Marchena E, Badiye A, Robalino G, Juntila J, Atapattu S, Nakamura M, De Canniere D, Salerno T (2011) Respective prevalence of the different carpentier classes of mitral regurgitation: A stepping stone for future therapeutic research and development. *Journal of Cardiac Surgery.* .
- Enriquez-Sarano M, Akins CW, Vahanian A (2009) Mitral regurgitation. *The Lancet.* 373:1382–1394.

- Estévez-Loureiro R, Settergren M, Winter R, Jacobsen P, Dall'ara G, Sondergaard L, Cheung G, Pighi M, Ghione M, Ihlemann N, Moat NE, Price S, Streit Rosenberg T, di Mario C, Franzen O (2015) Effect of Gender on Results of Percutaneous Edge-to-Edge Mitral Valve Repair With MitraClip System. *American Journal of Cardiology*. 116:275–279.
- Feldman T, Foster E, Glower DD, Kar S, Rinaldi MJ, Fail PS, Smalling RW, Siegel R, Rose GA, Engeron E, Loghin C, Trento A, Skipper ER, Fudge T, Letsou G V., Massaro JM, Mauri L (2011) Percutaneous Repair or Surgery for Mitral Regurgitation. *New England Journal of Medicine*. 364:1395–1406.
- Feldman T, Kar S, Elmariah S, Smart SC, Trento A, Siegel RJ, Apruzzese P, Fail P, Rinaldi MJ, Smalling RW, Hermiller JB, Heimansohn D, Gray WA, Grayburn PA, Mack MJ, Lim DS, Ailawadi G, Herrmann HC, Acker MA, Silvestry FE, Foster E, Wang A, Glower DD, Mauri L (2015) Randomized Comparison of Percutaneous Repair and Surgery for Mitral Regurgitation 5-Year Results of EVEREST II. *J Am Coll Cardiol*. 66:2844–2854.
- Feldman T, Wasserman HS, Herrmann HC, Gray W, Block PC, Whitlow P, St. Goar F, Rodriguez L, Silvestry F, Schwartz A, Sanborn TA, Condado JA, Foster E (2005) Percutaneous Mitral Valve Repair Using the Edge-to-Edge Technique: Six-Month Results of the EVEREST Phase I Clinical Trial. *J Am Coll Cardiol*. 46:2134–2140.
- Ferreira JP, Metra M, Anker SD, Dickstein K, Lang CC, Ng L, Samani NJ, Cleland JG, van Veldhuisen DJ, Voors AA, Zannad F (2019) Clinical correlates and outcome associated with changes in 6-minute walking distance in patients with heart failure: findings from the BIOSTAT-CHF study. *European Journal of Heart Failure*. .
- Foster E, Kwan D, Feldman T, Weissman NJ, Grayburn PA, Schwartz A, Rogers JH, Kar S, Rinaldi MJ, Fail PS, Hermiller J, Whitlow PL, Herrmann HC, Lim DS, Glower DD (2013) Percutaneous mitral valve repair in the initial EVEREST cohort: Evidence of reverse left ventricular remodeling. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 6:522–530.
- Foster E, Wasserman HS, Gray W, Homma S, di Tullio MR, Rodriguez L, Stewart WJ, Whitlow P, Block P, Martin R, Merlino J, Herrmann HC, Wiegers SE, Silvestry FE, Hamilton A, Zunamon A, Kraybill K, Gerber IL, Weeks SG, Zhang Y, Feldman T (2007) Quantitative Assessment of Severity of Mitral Regurgitation by Serial Echocardiography in a Multicenter Clinical Trial of Percutaneous Mitral Valve Repair. *American Journal of Cardiology*. 100:1577–1583.
- Gafoor S, Sievert H, Maisano F, Baldus S, Schaefer U, Hausleiter J, Butter C, Ussia GP, Geist V, Widder JD, Moccetti T, Schillinger W, Franzen O (2016) Gender in the ACCESS-EU registry: a prospective, multicentre, non-randomised post-market approval study of MitraClip® therapy in Europe. *EuroIntervention*. 12:e257–e264.

- Gertz ZM, Raina A, Saghy L, Zado ES, Callans DJ, Marchlinski FE, Keane MG, Silvestry FE (2011) Evidence of Atrial Functional Mitral Regurgitation Due to Atrial Fibrillation Reversal With Arrhythmia Control. *J Am Coll Cardiol.* 58:1474–1481.
- Giannini C, Petronio AS, De Carlo M, Guarracino F, Conte L, Fiorelli F, Pieroni A, Di Bello V (2014) Integrated reverse left and right ventricular remodelling after MitraClip implantation in functional mitral regurgitation: An echocardiographic study. *European Heart Journal Cardiovascular Imaging.* 15:95–103.
- Giustino G, Overbey J, Taylor D, Ailawadi G, Kirkwood K, DeRose J, Gillinov MA, Dagenais F, Mayer M, Moskowitz A, Bagiella E, Miller M, Grayburn P, Smith PK, Gelijns A, O’Gara P, Acker M, Lala A, Hung J (2019) Sex-Based Differences in Outcomes After Mitral Valve Surgery for Severe Ischemic Mitral Regurgitation: From the Cardiothoracic Surgical Trials Network. *JACC: Heart Failure.* 7:481–490.
- Goel SS, Bajaj N, Aggarwal B, Gupta S, Poddar KL, Ige M, Bdair H, Anabtawi A, Rahim S, Whitlow PL, Tuzcu EM, Griffin BP, Stewart WJ, Gillinov M, Blackstone EH, Smedira NG, Oliveira GH, Barzilai B, Menon V, Kapadia SR (2014) Prevalence and outcomes of unoperated patients with severe symptomatic mitral regurgitation and heart failure: Comprehensive analysis to determine the potential role of mitralclip for this unmet need. *J Am Coll Cardiol.* 63:185–186.
- Goode KM, Nabb S, Cleland JGF, Clark AL (2008) A Comparison of Patient and Physician-Rated New York Heart Association Class in a Community-Based Heart Failure Clinic. *Journal of Cardiac Failure.* 14:379–387.
- Granton J, Cheng D (2008) Risk Stratification Models for Cardiac Surgery. *Seminars in Cardiothoracic and Vascular Anesthesia.* 12:167–174.
- Grossman W, Jones D, McLaurin LP (1975) Wall stress and patterns of hypertrophy in the human left ventricle. *Journal of Clinical Investigation.* 56:56–64.
- Hagendorff A, Fehske W, Flachskampf FA, Helfen A, Kreidel F, Kruck S, la Rosée K, Tiemann K, Voigt JU, von Bardeleben RS, Zahn R, Knebel F (2020) Manual on indications and performance of echocardiography—Update 2020 of the German Cardiac Society. *Kardiologie.* 14:396–431.
- Harb SC, Griffin BP (2017) Mitral Valve Disease: a Comprehensive Review. *Current Cardiology Reports.* 19:73.
- Iung B, Baron G, Butchart EG, Gohlke-ba C, Levang OW, Tornos P, Vanoverschelde J, Vermeer F, Boersma E, Ravaud 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.* 24:1231–1243.

- lung B, Baron G, Tornos P, Gohlke-Bärwolf C, Butchart EG, Vahanian A (2007) Valvular Heart Disease in the Community: A European Experience. *Current Problems in Cardiology*. 32:609–661.
- Jung JC, Jang MJ, Hwang HY (2019) Meta-Analysis Comparing Mitral Valve Repair Versus Replacement for Degenerative Mitral Regurgitation Across All Ages. *American Journal of Cardiology*. 123:446–453.
- Kalbacher D, Schäfer U, v Bardeleben RS, Eggebrecht H, Sievert H, Nickenig G, Butter C, May AE, Bekeredjian R, Ouarrak T, Kuck K-H, Plicht B, Zahn R, Baldus S, Ince H, Schillinger W, Boekstegers P, Senges J, Lubos E (2019) Long-term outcome, survival and predictors of mortality after MitraClip therapy: Results from the German Transcatheter Mitral Valve Interventions (TRAMI) registry. *Int J Cardiol*. 277:35–41.
- Khan F, Winkel M, Ong G, Brugger N, Pilgrim T, Windecker S, Praz F, Fam N (2019) Percutaneous Mitral Edge-to-Edge Repair: State of the Art and a Glimpse to the Future. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 6:1–7.
- Kobirumaki-Shimozawa F, Inoue T, Shintani SA, Oyama K, Terui T, Minamisawa S, Ishiwata S, Fukuda N (2014) Cardiac thin filament regulation and the Frank-Starling mechanism. *Journal of Physiological Sciences*. 64:221–232.
- Kozanli I, Jarai R, Fellner B, Jakl G, Huber K (2008) Frauen und Herzinsuffizienz. *Austrian Journal of Cardiology*. 15:292–296.
- Lancellotti P, Tribouilloy C, Hagendorff A, Popescu BA, Edvardsen T, Pierard LA, Badano L, Zamorano JL (2013) Recommendations for the echocardiographic assessment of native valvular regurgitation: An executive summary from the European Association of Cardiovascular Imaging. *European Heart Journal Cardiovascular Imaging*. 14:611–644.
- Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, Lancellotti P, Muraru D, Picard MH, Rietzschel ER, Rudski L, Spencer KT, Tsang W, Voigt JU (2015) Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: An update from the American society of echocardiography and the European association of cardiovascular imaging. *European Heart Journal Cardiovascular Imaging*. 16:233–271.
- Liu XH, Shi JY, Feng XJ, Feng DC, Wang L, Pang HY, Xie HZ, Wang FF, Hsu J, Jia FW, Chen W (2018) Short-term and 1-year outcomes after MitraClip therapy in functional versus degenerative mitral regurgitation patients: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Thoracic Disease*. 10:4156–4168.
- Maisano F, Canna G La, Colombo A, Alfieri O (2011) The Evolution From Surgery to Percutaneous Mitral Valve Interventions. *J Am Coll Cardiol*. 58:2174–2182.

- Maisano F, Franzen O, Baldus S, Schäfer U, Hausleiter J, Butter C, Ussia GP, Sievert H, Richardt G, Widder JD, Moccetti T, Schillinger W (2013) Percutaneous mitral valve interventions in the real world: Early and 1-year results from the ACCESS-EU, A prospective, multicenter, nonrandomized post-approval study of the Mitraclip therapy in Europe. *J Am Coll Cardiol.* 62:1052–1061.
- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, Burri H, Butler J, Celutkiene J, Chioncel O, Cleland JGF, Coats AJS, Crespo-Leiro MG, Farmakis D, Gilard M, Heymans S, Group ESD (2021) 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contributio. *European Heart Journal.* 42:3599–3726.
- Michel P, Roques F, Nashef SAM (2003) Logistic or additive EuroSCORE for high-risk patients? *European Journal of Cardio-thoracic Surgery.* 23:684–687.
- Michler RE, Smith PK, Parides MK, Ailawadi G, Thourani V, Moskowitz AJ, Acker MA, Hung JW, Chang HL, Perrault LP, Gillinov AM, Argenziano M, Bagiella E, Overbey JR, Moquete EG, Gupta LN, Miller MA, Taddei-Peters WC, Jeffries N, Weisel RD, Rose EA, Gammie JS, DeRose JJ, Puskas JD, Dagenais F, Burks SG, El-Hamamsy I, Milano CA, Atluri P, Voisine P, O’Gara PT, Gelijns AC (2016) Two-Year Outcomes of Surgical Treatment of Moderate Ischemic Mitral Regurgitation. *New England Journal of Medicine.* 374:1932–1941.
- Middel B, Bouma J, de Jongste M, van den Heuvel W, van Sonderen E, Niemeijer M, Crijns H (2001) Psychometric properties of the Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHF-Q). *Clinical Rehabilitation.* 15:489–500.
- Mirabel M, Lung B, Baron G, Messika-Zeitoun D, Détaint D, Vanoverschelde JL, Butchart EG, Ravaud P, Vahanian A (2007) What are the characteristics of patients with severe, symptomatic, mitral regurgitation who are denied surgery? *European Heart Journal.* 28:1358–1365.
- Mokhles MM, Siregar S, Versteegh MIM, Noyez L, van Putte B, Vonk ABA, Roos-Hesselink JW, Bogers AJJC, Takkenberg JJM (2016) Male-female differences and survival in patients undergoing isolated mitral valve surgery: A nationwide cohort study in the Netherlands. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery.* 50:482–487.
- Neuss M, Schau T, Schoepp M, Seifert M, Hölschermann F, Meyhöfer J, Butter C (2013) Patient selection criteria and midterm clinical outcome for MitraClip therapy in patients with severe mitral regurgitation and severe congestive heart failure. *European Journal of Heart Failure.* 15:786–795.

- Nickenig G, Mohr FW, Kelm M, Kuck KH, Boekstegers P, Hausleiter J, Schillinger W, Brachmann J, Lange R, Reichenspurner H (2013) Konsensus der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung - und der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie zur Behandlung der Mitralklappeninsuffizienz. *Kardiologe*. 7:76–90.
- Nishimura RA, Vahanian A, Eleid MF, Mack MJ (2016) Mitral valve disease - Current management and future challenges. *The Lancet*. 387:1324–1334.
- Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M (2006) Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet*. 368:1005–1011.
- Noly P-E, Pagani FD, Obadia J-F, Bouchard D, Bolling SF, Ailawadi G, Tang PC (2022) The role of surgery for secondary mitral regurgitation and heart failure in the era of transcatheter mitral valve therapies. *Reviews in Cardiovascular Medicine*. 23:087.
- Obadia J-F, Messika-Zeitoun D, Leurent G, lung B, Bonnet G, Piriou N, Lefèvre T, Piot C, Rouleau F, Carrié D, Nejjari M, Ohlmann P, Leclercq F, saint Etienne C, Teiger E, Leroux L, Karam N, Michel N, Gilard M, Donal E, Trochu J-N, Cormier B, Armoiry X, Boutitie F, Maucort-Boulch D, Barnel C, Samson G, Guerin P, Vahanian A, Mewton N, MITRA-FR Investigators (2018) Percutaneous Repair or Medical Treatment for Secondary Mitral Regurgitation. *N Engl J Med*. 379:2297–2306.
- O’Gara PT, Grayburn PA, Badhwar V, Afonso LC, Carroll JD, Elmariah S, Kithcart AP, Nishimura RA, Ryan TJ, Schwartz A, Stevenson LW (2017) 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Management of Mitral Regurgitation. A Report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways. *J Am Coll Cardiol*. .
- Otto CM (2001) Evaluation and Management of chronic Mitral Regurgitation. *New England Journal of Medicine*. 345:740–746.
- Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Gentile F, Jneid H, Krieger E v., Mack M, McLeod C, O’Gara PT, Rigolin VH, Sundt TM, Thompson A, Toly C (2021) 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 143:e72–e227.
- Pibarot P, Delgado V, Bax JJ (2019) MITRA-FR vs. COAPT: lessons from two trials with diametrically opposed results. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. 0:1–5.
- Puls M, Lubos E, Boekstegers P, Von Bardeleben RS, Ouarrak T, Butter C, Zuern CS, Bekeredjian R, Sievert H, Nickenig G, Eggebrecht H, Senges J, Schillinger W (2016) One-year outcomes and predictors of mortality after MitraClip therapy in contemporary

- clinical practice: Results from the German transcatheter mitral valve interventions registry. *European Heart Journal*. 37:703–712.
- Rankin JS, Hammill BG, Ferguson TB, Glower DD, O'Brien SM, DeLong ER, Peterson ED, Edwards FH (2006) Determinants of operative mortality in valvular heart surgery. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 131:547–557.
- Ray S (2006) Natriuretic peptides in heart valve disease. *Heart*. 92:1194–1197.
- Regitz-Zagrosek V, Oertelt-Prigione S, Seeland U, Hetzer R (2010) Sex and gender differences in myocardial hypertrophy and heart failure. *Circulation Journal*. 74:1265–1273.
- Santema BT, Ouwerkerk W, Tromp J, Sama IE, Ravera A, Regitz-Zagrosek V, Hillege H, Samani NJ, Zannad F, Dickstein K, Lang CC, Cleland JG, Ter Maaten JM, Metra M, Anker SD, van der Harst P, Ng LL, van der Meer P, van Veldhuisen DJ, Meyer S, Lam CSP, Richards AM, Anand I, Hung CL, Ling LH, Liew HB, Narasimhan C, Ngarmukos T, Park SW, Reyes E, Siswanto BB, Shimizu W, Zhang S, Voors AA (2019) Identifying optimal doses of heart failure medications in men compared with women: a prospective, observational, cohort study. *The Lancet*. 394:1254–1263.
- Schillinger W, Hünlich M, Baldus S, Ouarrak T, Boekstegers P, Hink U, Butter C, Bekeredjian R, Plicht B, Sievert H, Schofer J, Senges J, Meinertz T, Hasenfuß G (2013) Acute outcomes after MitraClip® therapy in highly aged patients: Results from the German TRANscatheter Mitral valve Interventions (TRAMI) Registry. *EuroIntervention*. 9:84–90.
- Schlitt A, Lubos E, Guha M, Hegeler-Molkewehrum C, Sudau M, Schmidt H (2017) Die Nachsorge von Patienten nach MitraClip® -Implantation. *Herz*. 42:176–185.
- Seeburger J, Eifert S, Pfannmüller B, Garbade J, Vollroth M, Misfeld M, Borger M, Mohr F (2012) Gender Differences in Mitral Valve Surgery. *The Thoracic and Cardiovascular Surgeon*. 61:042–046.
- St. Goar FG, Fann JI, Komtebedde J, Foster E, Oz MC, Fogarty TJ, Feldman T, Block PC (2003) Endovascular Edge-to-Edge Mitral Valve Repair. *Circulation*. 108:1990 LP – 1993.
- Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS (2006) Assessing Kidney Function — Measured and Estimated Glomerular Filtration Rate. *New England Journal of Medicine*. 354:2473–2483.
- Stone GW, Lindenfeld J, Abraham WT, Kar S, Lim DS, Mishell JM, Whisenant B, Grayburn PA, Rinaldi M, Kapadia SR, Rajagopal V, Sarembock IJ, Brieke A, Marx SO, Cohen DJ, Weissman NJ, Mack MJ (2018) Transcatheter Mitral-Valve Repair in Patients with Heart Failure. *New England Journal of Medicine*. 379:2307–2318.

- Sürder D, Pedrazzini G, Gaemperli O, Biaggi P, Felix C, Rufibach K, Auf Der Maur C, Jeger R, Buser P, Kaufmann BA, Moccetti M, Hürlimann D, Bühler I, Bettex D, Scherman J, Pasotti E, Faletra FF, Zuber M, Moccetti T, Lüscher TF, Erne P, Grünenfelder J, Corti R (2013) Predictors for efficacy of percutaneous mitral valve repair using the MitraClip system: The results of the MitraSwiss registry. *Heart*. 99:1034–1040.
- Takayuki G, Sören S, Kristin R, Harnath A, Grimmig O, Sören J, Dirk F (2019) Surgical revision of failed percutaneous edge-to-edge mitral valve repair: Lessons learned. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*. 28:900–907.
- Tigges E, Kalbacher D, Thomas C, Appelbaum S, Deuschl F, Schofer N, Schlüter M, Conradi L, Schirmer J, Treede H, Reichenspurner H, Blankenberg S, Schäfer U, Lubos E (2016) Transcatheter mitral valve repair in surgical high-risk patients: Gender-specific acute and long-term outcomes. *BioMed Research International*. 2016:.
- Triantafyllis AS, Kortlandt F, Bakker ALM, Swaans MJ, Eefting FD, Van Der Heyden JAS, Post MC, Rensing BWJM (2016) Long-term survival and preprocedural predictors of mortality in high surgical risk patients undergoing percutaneous mitral valve repair. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 87:467–475.
- Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J, Capodanno D, Conradi L, de Bonis M, de Paulis R, Delgado V, Freemantle N, Gilard M, Haugaa KH, Jeppsson A, Jüni P, Pierard L, Prendergast BD, Sádaba JR, Tribouilloy C, Wojakowski W, Group ESD (2022) 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease: Developed by the Task Force for the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal*. 43:561–632.
- Vakamudi S, Wu Y, Jellis C, Mick S, Gillinov A, Svensson L, Mihaljevic T, Cho L (2018) Gender Differences in Outcomes Following Mitral Valve Surgery. *J Am Coll Cardiol*. 71:A1976.
- Vassileva CM, McNeely C, Mishkel G, Boley T, Markwell S, Hazelrigg S (2013) Gender differences in long-term survival of medicare beneficiaries undergoing mitral valve operations. *Annals of Thoracic Surgery*. 96:1367–1373.
- Vassileva CM, Stelle LM, Markwell S, Boley T, Hazelrigg S (2011) Sex Differences in Procedure Selection and Outcomes of Patients Undergoing Mitral Valve Surgery. *The Heart Surgery Forum*. 14:276.
- von Bardeleben RS, Hobohm L, Kreidel F, Ostad MA, Schulz E, Konstantinides S, Lankeit M, Feldman T, Münzel T, Keller K (2019) Incidence and in-hospital safety outcomes of patients undergoing percutaneous mitral valve edge-to-edge repair using MitraClip: five-year German national patient sample including 13,575 implants. *EuroIntervention*. 14:1725–1732.

- Werner N, Puls M, Baldus S, Lubos E, Bekeredjian R, Sievert H, Schofer J, Kuck KH, Möllmann H, Hehrlein C, Nickenig G, Boekstegers P, Ouarrak T, Senges J, Zahn R (2019) Gender-related differences in patients undergoing transcatheter mitral valve interventions in clinical practice: 1-year results from the German TRAMI registry. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. .
- Whitlow PL, Feldman T, Pedersen WR, Lim DS, 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 (Endovascular Valve Edge-to-Edge Repair) High Risk Study. *J Am Coll Cardiol*. 59:130–139.
- Zeng X, Tan TC, Dudzinski DM, Hung J (2014) Echocardiography of the Mitral Valve. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 57:55–73.
- Zhou Q, Ye ZJ, Su Y, Zhang JC, Shi HZ (2010) Diagnostic value of N-terminal pro-brain natriuretic peptide for pleural effusion due to heart failure: A meta-analysis. *Heart*. 96:1207–1211.
- Zoghbi WA, Adams D, Bonow RO, Enriquez-Sarano M, Foster E, Grayburn PA, Hahn RT, Han Y, Hung J, Lang RM, Little SH, Shah DJ, Sherman S, Thavendiranathan P, Thomas JD, Weissman NJ (2017) Recommendations for Noninvasive Evaluation of Native Valvular Regurgitation: A Report from the American Society of Echocardiography Developed in Collaboration with the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 30:303–371.

12 Danksagung

Ich bedanke mich bei all den Personen, die mich auf dem Weg zur Fertigstellung dieser Dissertationsschrift tatkräftig unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt Frau PD Dr. med. Edith Lubos für die gesamte Umsetzung und Durchführung, die diese Arbeit erst möglich gemacht haben. Danke für die produktiven Gespräche.

Außerdem möchte ich mich bei meinen Kollegen und Freunden Dr. med. Benjamin Schmidt und Masih Ruhin bedanken, die mir die gesamte Zeit über stets mit Rat zur Seite standen.

Herzlich bedanken möchte ich mich bei meiner Ehefrau Kea Blum, die mir stets Rückhalt gab und die als Lektorin viel Zeit und Akribie investiert hat. Danke für deine unermessliche Geduld.

Ferner bedanke ich mich bei meinen Eltern, Christina und Udo Blum, die mich jederzeit unterstützt haben, um volle Konzentration zu gewährleisten.

Für mentale Unterstützung danke ich insbesondere meinem besten Freund, Lars Uwe Tensfeldt. Deine Worte sind von unschätzbarem Wert.

13 Lebenslauf

Lebenslauf aus datenschutzrechtlichen Gründen nicht enthalten.

14 Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig 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 an 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: