

**MitraClip und PASCAL –
bei Patienten mit höhergradiger
Mitralklappeninsuffizienz und hohem operativem
Risiko**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades einer
Doktorin der Medizin (Dr. med.)
an der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von
Lena Lowinski
aus
Düsseldorf

2025

Betreuerin der Dissertation: Edith Lubos

Gutachterin: Prof. Dr. Edith Lubos

Gutachter: Prof. Dr. Eike Sebastian Debus

Vorsitz der Prüfungskommission: Prof. Dr. Eike Sebastian Debus

Mitglied der Prüfungskommission: Prof. Dr. Evaldas Girdauskas

Mitglied der Prüfungskommission: PD Dr. Daniel Kalbacher

Datum der mündlichen Prüfung: 07. Juli 2026

Inhaltsverzeichnis

Fragestellung.....	3
Arbeitshypothese.....	3
Einleitung	4
1. Epidemiologie.....	4
2. Morphologie der Mitralklappe	5
2.1 Aufbau und Funktion der Mitralklappe	5
2.2 Mitralklappensegel.....	5
2.3 Mitralklappenring.....	6
2.4 Mitralklappenapparat.....	7
3. Mitralklappeninsuffizienz (MI)	8
3.1 Definition	8
3.2 Primäre und sekundäre MI	8
3.3 Akute und chronische MI	9
3.4 Klassifizierung nach Carpentier	10
4. Pathophysiologie	11
5. Klinik und Symptome	12
6. Diagnostik und Schweregradeinteilung	13
7. Therapieoptionen.....	17
7.1 Konservative Therapie	17
7.2 Chirurgische Therapie.....	18
7.3 Minimalinvasive, interventionelle Therapie	18
7.4 Geschichte der TEER-Verfahren.....	19
8. MitraClip-Studien und Register	20
8.1 EVEREST I und II	20
8.2 MITRA-FR.....	21
8.3 COAPT	22
8.4 MITRA-FR vs. COAPT	22
8.5 ACCESS-EU und TRAMI-Register	23
8.6 PASCAL – CLASP-Studie	23
9. Zielsetzung der Arbeit.....	24
Material und Methoden.....	25
1. Studiendesign und Patientenkollektiv.....	25
2. Zeitlicher Ablauf der Studie	25
3. Ein- und Ausschlusskriterien für die MitraClip- und PASCAL-Behandlung	26
4. Technische Aspekte.....	27
4.1 MitraClip-System und Prozedur.....	27
4.2 PASCAL-System und Prozedur.....	29
5. Messwerte und -instrumente	29
5.1 Demographische Daten	29
5.2 Mitral Valve Academic Research Consortium (MVARC) Kriterien	29
6. Erfolg und Endpunkte	34
6.1 Technischer Erfolg nach MVARC-Kriterien	34

6.2	Erfolgreich platziertes System nach MVARC-Kriterien	34
6.3	Prozedurerfolg nach MVARC-Kriterien.....	34
7.	Operatives Risiko – EuroSCORE, EuroSCORE II und STS-Score.....	34
8.	Statistische Auswertung	35
Ergebnisse	36	
1.	Basisdaten	36
2.	Prozedurale Daten	41
3.	Erfolg und Endpunkte	43
4.	Überleben.....	47
5.	Endpunkte nach MVARC-Kriterien nach einem Jahr	50
6.	Veränderung des NYHA-Stadiums	53
Diskussion	54	
1.	Basisdaten	54
2.	Operatives Risiko und Mortalität.....	54
3.	Technischer Erfolg	56
4.	Erfolgreich platziertes System und Prozedurerfolg.....	57
5.	30-Tage-Behandlungsergebnis.....	58
6.	Endpunkte nach MVARC nach einem Jahr.....	59
6.1	Sicherheit.....	59
6.2	Rehospitalisation.....	60
6.3	Neurologische Ereignisse und neues Vorhofflimmern	60
6.4	Akute Nierenschädigung, Durchleuchtungszeit und Prozedurdauer	61
6.5	Blutungs- und Zugangskomplikationen	62
6.6	Kombinierten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (MAE).....	62
7.	Veränderung des NYHA-Stadiums nach einem Jahr	62
8.	Ausblick.....	63
9.	Limitationen der Studie.....	63
Zusammenfassung	64	
Literaturverzeichnis.....	65	
Abbildungsverzeichnis	80	
Tabellenverzeichnis.....	81	
Erklärung zum Eigenanteil	83	
Eidesstattliche Versicherung	84	
Danksagung.....	85	

Fragestellung

Wie unterscheiden sich die klinischen Ergebnisse der Behandlung mit dem MitraClip-System im Vergleich zum PASCAL-System bei Patienten mit höhergradiger symptomatischer Mitralklappeninsuffizienz und hohem operativen Risiko hinsichtlich kurzfristigen Behandlungserfolg und den klinischen Ergebnissen nach einem Jahr?

Arbeitshypothese

Das neu eingeführte PASCAL-System erzielt bei Patienten mit höhergradiger symptomatischer Mitralklappeninsuffizienz und hohem Operationsrisiko vergleichbare oder bessere Behandlungsergebnisse als das MitraClip-System.

Einleitung

1. Epidemiologie

Die Mitralklappeninsuffizienz (MI) ist weltweit das häufigste Klappenvitium (Nkomo et al., 2006). In Europa stellt die Mitralklappeninsuffizienz (33,6%) nach der Aortenklappenstenose (43,1%) das zweithäufigste behandlungsbedürftige Vitium dar (D'Arcy et al., 2016; Jung et al., 2007). In Deutschland sind knapp 1 Millionen Menschen davon betroffen (Nickenig et al., 2013). Die Prävalenz der mittel- oder hochgradigen Mitralklappeninsuffizienz wird auf 1,7% in der Gesamtbevölkerung geschätzt, auf mehr als 6% in der Patientengruppe der über 65-Jährigen und auf über 9% bei Patienten über 75 Jahren (Nkomo et al., 2006). Aufgrund des demographischen Wandels mit einer älter werdenden Bevölkerung wird von einer Zunahme der degenerativen Mitralklappeninsuffizienz ausgegangen (Yadgir et al., 2020).

In einer zehnjährigen Beobachtungsstudie in den USA zeigte sich, dass nur ca. 15% der Patienten mit mittel- bis hochgradiger Mitralklappeninsuffizienz eine chirurgische Intervention erhielten (Dziadzko et al., 2018). Bei über Achtzigjährigen beträgt die 30-Tage-Mortalitätsrate im Krankenhaus 7% nach chirurgischer Mitralklappenreparatur und nach Mitralklappenersatz sogar 13% (Andalib et al., 2014). Ein Großteil der Patienten befand sich bei Diagnosestellung aufgrund von anderen Herzerkrankungen und Begleiterkrankungen in einem inoperablen Zustand und konnte nur medikamentös konservativ therapiert werden. So bestand eine große Notwendigkeit für alternative Therapieoptionen neben dem bisherigen Standard der operativen Versorgung. Insbesondere da ein deutliches Überwiegen der kardiovaskulär bedingten Sterblichkeit, Übersterblichkeit im Vergleich mit gematchten nicht erkrankten Personen und häufigeres Auftreten von Herzinsuffizienz vor dem Tod von Dziadzko et al., 2018, beobachtet wurden. Bei inoperablen Patienten mit höhergradiger MI werden deshalb seit einigen Jahren vermehrt minimalinvasive Verfahren angewendet. Die meiste Erfahrung wurde bisher mit dem Transkatheter „Edge-to-Edge“ Repair (TEER) Verfahren der Firma Abbott Vascular (Santa Clara, CA, USA), dem MitraClip-System gemacht. Mit dem neuen PASCAL-Clipsystem (Edwards Lifescience, Irvine, USA) gibt es seit kurzem eine alternatives TEER-System. Bisher gibt es nur wenige Daten zum Vergleich dieser beiden Technologien. Aus diesem Grund wird in der vorliegenden Arbeit ein Vergleich der beiden TEER-Verfahren zur Behandlung von Patienten mit symptomatischer höhergradiger MI und hohem operativem Risiko durchgeführt. Unter

Ermittlung der vom Mitral Valve Academic Research Consortium (MVARC) definierten Studienendpunkte, wurden die Ergebnisse mit anderen Studien verglichen und diskutiert.

2. Morphologie der Mitralklappe

2.1 Aufbau und Funktion der Mitralklappe

Die Mitralklappe ist eine von vier Klappen des menschlichen Herzens. Sie trennt als Segelklappe das linke Atrium (Vorhof) vom linken Ventrikel (Kammer) und sorgt dafür, dass das Blut während der Systole nicht zurück in den Vorhof fließt. Entsprechend ist sie geöffnet während der Diastole, sodass sich die linke Kammer über einen Druckgradienten mit Blut füllen kann. Sie ist, im Zusammenspiel mit den drei anderen Herzklappen, essentiell für einen unidirektionalen Blutfluss.

2.2 Mitralklappensegel

Anatomisch setzt sich die Mitralklappen aus zwei Segeln zusammen, einem anterioren oder aortalen (anterior mitral leaflet, AML) und einem posterioren oder auch muralen (posterior mitral leaflet, PML) zusammen. Sie hat ihren Namen durch ihre Ähnlichkeit mit einer Bischofsmütze (Mitra) erhalten (Roberts & Perloff, 1972). Beide Segel sind jeweils in drei Abschnitte unterteilt (A1, A2 und A3 und P1, P2 und P3), wie in Abbildung 1 (Zeng et al., 2014) dargestellt ist. Beim semilunar geformten, posterioren Segel lässt sich die Unterteilung anhand kleiner Einkerbungen nachvollziehen. Dieses anatomische Korrelat ist bei dem trapezförmigen anterioren Segel nicht zu finden. Das anteriore Segel nimmt ca. ein Drittel der Zirkumferenz ein, während entsprechend das posteriore Segel die verbleibenden Zweidrittel einnimmt (Ho, 2002). Bei Schluss der Klappen bildet sich die Koaptationslinie, die durch zwei Kommissuren begrenzt wird, der anterolateralen und posteromedialen Kommissur. Diese reichen nicht bis zum Annulus fibrosus, sondern enden ca. 5mm davor. Die Segel sind dünn, biegsam, weich und beinahe durchsichtig. Ebenfalls weisen sie auf der atrialen Seite des freien Randes knotige Verdickungen auf (Ho, 2002).

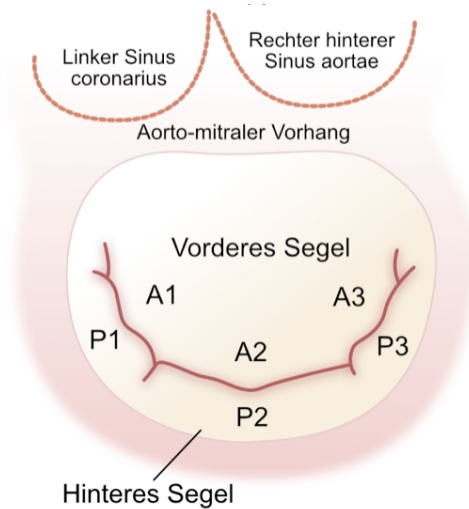


Abbildung 1: Schematische Darstellung der Mitralklappe betrachtet vom Vorhof aus (modifiziert nach (Zeng et al., 2014))

2.3 Mitralklappenring

Die Basis der Segel sind mit dem linken kollagenen Faserring (Anulus fibrosus sinister) verbunden, der einen Teil des Herzskelettes bildet. Das Herzskelett ist eine bindegewebige Schicht, die zwischen den vier Herzklappen in der Ventilebenen liegt (Abbildung 2). Die Ventilebene ist eine gedachte Ebene des Herzens in der sich alle Herzklappen befinden und durch passives Auf- und Abbewegen während der Herzkontraktion eine Sogwirkung auf die herznahen Venen ausüben. Dies wird Ventilmechanismus genannt und ist für die Kammerfüllung während der Diastole verantwortlich.

Der posteriore Teil des Anulus ist relativ locker in dem umgebenden Gewebe verankert. Dies erklärt, warum es häufiger zu einer Anulusdilatation und Kalzifizierung im posterioren Segment kommt (Zamorano et al., 2014).

Im Gegensatz dazu ist der anteriore Teil rigide mit dem kollagenen Ring der Aortenklappe verbunden und auch als „aortic-mitral-curtain“ (Aortaler-mitraler Vorhang) bekannt (Abbildung 1; (Zeng et al., 2014)).

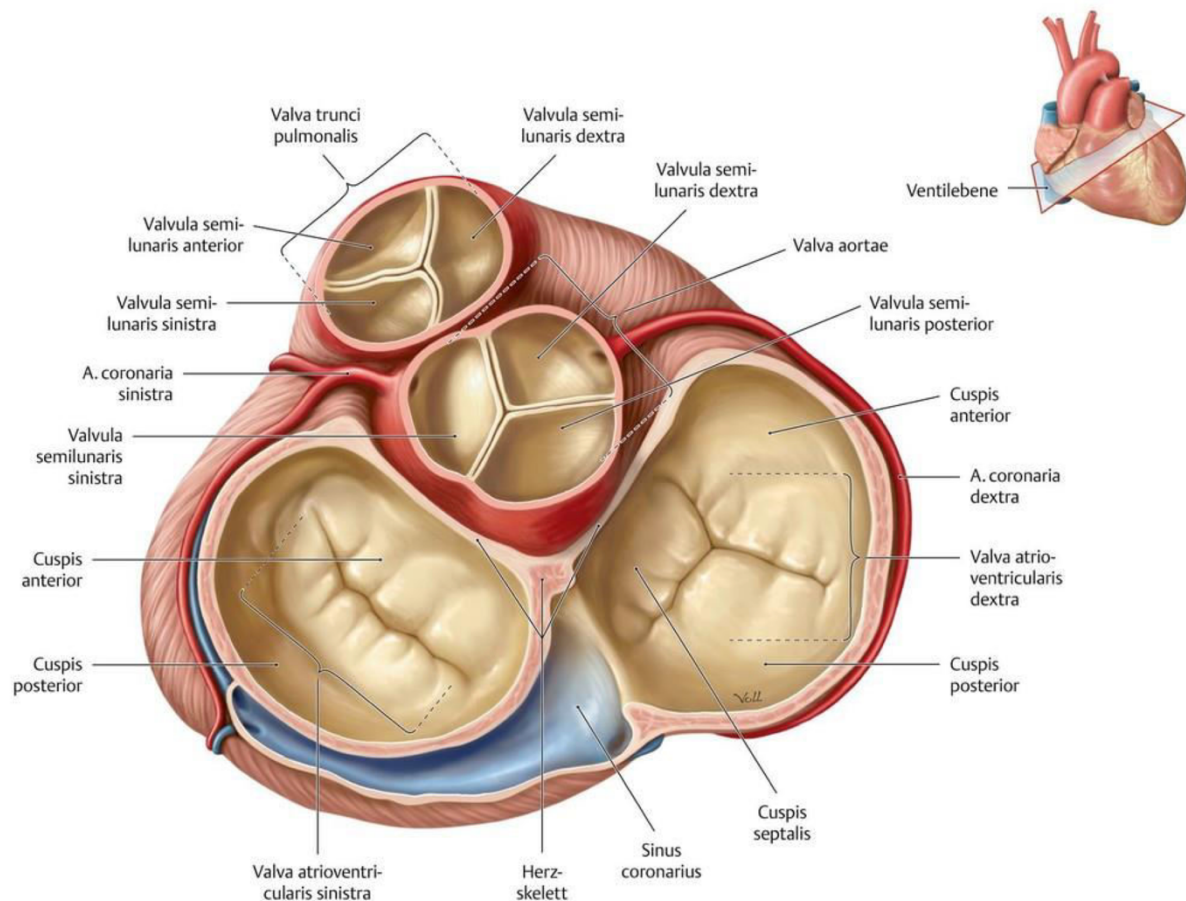


Abbildung 2: Schematische Darstellung der Ventilebene mit den vier Herzklappen betrachtet von der Herzbasis aus, nach „Entfernung der Vorhöfe und großen Arterien“ (modifiziert nach Schünke et al. 2015, Prometheus Lernatlas)

2.4 Mitralklappenapparat

Der Mitralklappenapparat besteht aus dem Mitralklappenring, den Mitralklappensegeln und den Sehnenfäden (Chordae tendineae), die zum einen mit der freien Kante der Segel und zum anderen mit den Papillarmuskeln verbunden sind. Die Papillarmuskeln sind wiederum an dem ventrikulären Myokard verankert. Die drei Komponenten bilden eine funktionelle Einheit der Mitralklappe. Die Mitralklappe schließt und öffnet sich passiv aufgrund verändernder Druckverhältnisse.

Kontrahiert der linke Ventrikel kommt es in diesem zu einem Druckanstieg und einer Blutflussumkehr, wodurch die Segel der bikuspiden Mitralklappe aufgebläht werden. Die Ränder der Segel legen sich aneinander (koaptieren) und die Klappe schließt. Ein Durchschlagen der Segel (Prolaps) über die Koaptationsebene wird durch die Sehnenfäden verhindert.

Es wird deutlich, dass die physiologische Funktion der Klappe an mehreren Stellen beeinträchtigt werden kann.

3. Mitralklappeninsuffizienz (MI)

3.1 Definition

Die MI ist definiert als unvollständiger Schluss der beiden Mitralklappen Segel während der Systole des linken Ventrikels. Diese Undichtigkeit bedingt einen systolischen Blutrückfluss aus dem linken Ventrikel in den linken Vorhof (Enriquez-Sarano et al., 2009). Dieser Vorgang wird als Regurgitation und das pathologisch fließende Blutvolumen als Pendel- oder Regurgitationsvolumen bezeichnet.

Die Mitralklappeninsuffizienz kann nach drei verschiedenen Kriterien klassifiziert werden. Entweder steht die Ätiologie (primär vs. sekundär), der zeitliche Verlauf (akut vs. chronisch) oder die Morphologie der Klappe (Carpentier Klassifikation) im Zentrum.

3.2 Primäre und sekundäre MI

Ätiologisch wird zwischen der primären bzw. degenerativen und sekundären bzw. funktionellen MI unterschieden. Bei der primären MI liegt eine Pathologie der Mitralklappe bzw. des Mitralklappenapparats selbst vor. Sie ist mit 61,2% aller MI-Fälle die häufigste Ursache dieses Klappenvitiums (Iung et al., 2007).

Hier ist besonders der Mitralklappenprolaps als Ursache zu beachten. Dabei kommt es zu einer systolischen Vorwölbung des Mitralklappen Segels über die Ventilebene hinaus in den linken Vorhof. Dies geschieht meist durch primär degenerative Prozesse an der Klappe, seltener sekundär aufgrund von Bindegewebserkrankungen wie zum Beispiel durch das Ehlers-Danlos-Syndrom oder Marfansyndrom (Grau et al., 2007). Die Klappendegeneration beim primären Mitralklappenprolaps wird unterteilt in eine klassische (M. Barlow) und eine nicht-klassische (Fibroelastische Defizienz, FED) Form (van Wijngaarden et al., 2021). Beide Formen treten ungefähr gleich häufig auf (Freed et al., 1999).

Die funktionelle oder sekundäre Mitralklappeninsuffizienz ist bedingt durch geometrische Veränderungen des linken Ventrikels. Es entsteht eine Verzerrung des räumlichen Verhältnisses zwischen der Mitralklappe und der Papillarmuskeln. Ursächlich kann ein Myokardinfarkt sein, der durch eine lokale Ischämie zu einem linksventrikulären Remodeling mit konsekutiver Elongation und Erweiterung der

Papillarmuskeln führt (Zeng et al., 2014). Die Chordae tendineae werden verstärkt zur Herzspitze hingezogen und die Anulusgeometrie verändert sich (Roberts & Perloff, 1972). Beides erschwert die suffiziente Koaptation der Klappensegel und resultiert in einer MI. Mit der Anulusdilatation kann dies zu einem Circulus vitiosus führen, denn die MI führt zu einer linksventrikulären Dilatation, was wiederum das Missverhältnis von Papillarmuskeln zu den Mitralklappensegeln verstärkt und dadurch die MI ebenfalls fördert (Zeng et al., 2014).

Bei der funktionellen MI werden neben den ischämischen auch nicht-ischämische Ursachen unterschieden. Eine linksventrikuläre Dilatation kann unter anderem sowohl im Rahmen einer ischämischen als auch dilatativen Kardiomyopathie oder einer Myokarditis auftreten. Eine Segelrestriktion zeigte sich auch im Zusammenhang mit rheumatischem Fieber oder inflammatorischen Vorgängen (Carpentier, 1983; Olson et al., 1987). Auch ein langanhaltendes Vorhofflimmern kann zu einer linksatrialen Dilatation und Dilatation des Mitralklappenanulus führen (Kagiyama et al., 2020).

3.3 Akute und chronische MI

Nach dem zeitlichen Verlauf wird die MI auch in einer akute und chronische MI klassifiziert. Bei der häufigeren chronischen MI treten Symptome meist erst spät auf. Kompensationsmechanismen des Herzens bewirken einen schleichenden Verlauf (Ross & Jolla, 1981). Durch eine spätere Diagnose ist dann bereits ein höhergradigeres Stadium erreicht und die Prognose entsprechend schlechter (Enriquez-Sarano et al., 2005; Kolibash et al., 1986; Ling et al., 1996). Im Gegensatz dazu sind bei der selteneren akuten MI fulminante, lebensbedrohliche Verläufe möglich. Diese sind bedingt durch plötzlich eintretende Prozesse, die zu einer Destruktion des Mitralklappenapparats führen (Tcheng et al., 1992). Dazu zählen unter anderem der akute Myokardinfarkt mit Papillarmuskelischämie und -ruptur oder die bakterielle Endokarditis (Lavie & Gersh, 1990). Eine Elongation oder Ruptur der Chordae tendineae kann zu einem akuten Mitralklappenprolaps mit hochgradiger MI führen, was wiederum ein Lungenödem oder einen kardiogenen Schock zu Folge haben kann (Gabbay & Yosefy, 2010). Ein akuter Sehnenfadenabriss kann auch während einer chronischen MI auftreten und entsprechend zu einer Notfallsituation führen (Daniel et al., 2006).

3.4 Klassifizierung nach Carpentier

Die dritte Form der Klassifizierung ist die nach Carpentier. 1983 publizierte der französische Herzchirurg Alain Carpentier eine Klassifikation für die MI, die sowohl die Morphologie von Anulus und Segel als auch ihre Beweglichkeit miteinbezieht (Tabelle 1) (Carpentier, 1983).

Typ I ist gekennzeichnet durch eine normale Segelbeweglichkeit. Die Insuffizienz beruht entweder auf einer Ringdilatation oder Segelperforation. Dementsprechend kann Typ I entweder der primären oder sekundären MI zugeordnet werden. Typ II ist definiert durch exzessive Segelbeweglichkeit und ätiologisch der primären MI zuzuordnen. Durch ein über die Koaptationslinie hinaus exzessiv pendelndes Segel, wie bei einem Mitralklappenprolaps oder Sehnenfadenabriss (englisch „flail leaflet“), kommt es dabei zur Insuffizienz der Klappe. Typ III beschreibt die restriktive Segelbeweglichkeit und wird ätiologisch in zwei Subgruppen unterteilt. Typ IIIa präsentiert verdickte Segelanteile durch Entzündungen oder Verkalkungen, beispielsweise aufgrund von rheumatischen oder degenerativen Vorgängen. Durch die entstehende Verhärtung vermindert sich die Beweglichkeit und verhindert den vollständigen Klappenschluss. Die Pathologie betrifft die Segel direkt, weswegen auch hier die Zuordnung zu der primären MI gilt. Bei Typ IIIb kommt es zur unzureichenden Koaptation der Segel aufgrund von ventrikulären Narbenverziehungen nach z.B. ischämischen myokardialen Ereignissen. Der Anulus selbst bleibt physiologisch. Typ IIIb entspricht demnach der sekundären MI (Hagendorff & Stoebe 2021).

Typ		Segelbeweglichkeit	Charakteristika
I		Normal	Anulusdilatation Segelperforation
II		Exzessiv	Klappenprolaps Flail leaflets Sehnenfadenruptur oder -elongation Papillarmuskelelongation oder -ruptur
III		Restriktiv	
	a		Kommissurale Fusion, Segelverdickung
	b		Chordafusion/-verdickung, Narbenverziehung

Tabelle 1: Carpentier-Klassifikation; engl. flail leaflet = flatterndes Segel (in Anlehnung an Schmid 2007)

Tabelle 2 zeigt die Zuordnung der primären und sekundären MI zu der Carpentier Klassifikation.

	Primäre MI			Sekundäre MI
Typ nach Carpentier	I	II	IIIa	I / IIIb
Nicht ischämisch	• Endokarditis mit Perforation • Degenerative Ringkalzifizierung • Kongenital durch z.B. Clefts, Bindegewebserkrankungen	• Endokarditis mit Chordaruptur • Degenerativ durch „flail leaflets“ • Traumatische Chorda-/ Papillarmuskelruptur	• Chron. Rheumatisches Fieber • Entzündlich (z.B. Lupus, eosinophile Endokarditis) • Iatrogen durch z.B. Bestrahlung, Medikamente	• Kardiomyopathie • Myokarditis • Linksventrikuläre Dysfunktion
Ischämisch		• Papillarmuskelruptur		• Linksventrikuläre Dysfunktion • Funktionelle Ischämie z.B. nach Myokardinfarkt

Tabelle 2: Ätiologien mit Zuordnung zu der Carpentier-Klassifikation (modifiziert nach Nickenig et al. 2013 und Mauri et al. 2019); MI = Mitralklappeninsuffizienz, engl. flail leaflet = flatterndes Segel

4. Pathophysiologie

Die MI kann nach längerem Verlauf sowohl zu einer Linksherz- also auch zu einer Rechtsherzinsuffizienz führen. Durch die insuffiziente Klappe gelangt Blut während der Systole als Regurgitationsvolumen in den linken Vorhof. Dies hat einen Blutrückstau in die Lungengefäße zur Folge, was wiederum eine reaktive pulmonale Hypertonie bedingen kann. Gegen diesen erhöhten Druck in den Lungengefäßen muss nun das rechte Herz das Blutvolumen pumpen. Die höhere Belastung führt zur Rechtsherzinsuffizienz.

Dadurch, dass nicht das gesamte Blutvolumen aus dem linken Ventrikel in den systemischen Kreislauf gepumpt wird, kommt es zu einem verminderten Herzzeitvolumen. Kompensatorisch wird das Schlagvolumen gesteigert, um eine

ausreichende Sauerstoffversorgung zu gewährleisten (Enriquez-Sarano et al., 2009). Ein erhöhtes Schlagvolumen bedeutet aber auch eine linksventrikuläre Volumenbelastung mit konsekutiver Hypertrophie und Dilatation. Es entsteht das Bild einer Linksherzinsuffizienz.

5. Klinik und Symptome

Leichte Formen der chronischen MI bleiben meist asymptomatisch (Otto & Manning 2024). Wenn der Schweregrad zunimmt, kommt es aufgrund der oben beschriebenen Pathophysiologie zu Symptomen der Herzinsuffizienz. Patienten mit Linksherzinsuffizienz beklagen vor allem Belastungsdyspnoe, nächtlichen Husten, Leistungsminderung und Schwindel. Symptome der Rechtsherzinsuffizienz sind Venenstauung und periphere Ödeme.

lung et al., 2007, stellten in ihrer Studie fest, dass etwa ein Drittel aller Patienten mit chronischer MI asymptomatisch bleibt und nur etwa die Hälfte an Dyspnoe leidet. Dadurch, dass die MI häufig ältere Patienten mit Komorbiditäten betrifft, ist eine monokausale Zuordnung der einzelnen Symptome wie z.B. Dyspnoe nicht immer möglich (lung et al., 2007). Dagegen ist die akute MI oft lebensbedrohlich und kann zu einem Lungenödem oder kardiogenem Schock führen.

Die New York Heart Association (NYHA) klassifiziert die Herzinsuffizienz in 4 Stadien. Grundlage bildet die Leistungsfähigkeit des Patienten. Einen Rückschluss auf die Ursache der Herzinsuffizienz lässt die Klassifikation nicht zu. Dadurch, dass sich nur an der aktuellen Symptomatik orientiert wird, ist ein Wechsel der Stadien z.B. nach Medikamentenoptimierung nicht ungewöhnlich. Zur Objektivierung des subjektiven Wohlbefindens der Patienten vor und nach MitraClip- bzw. PASCAL-Intervention wurde diese Klassifikation auch in der vorliegenden Arbeit verwendet (Tabelle 3).

Stadium	Definition
NYHA I	Herzerkrankung ohne körperliche Limitation. Alltägliche körperliche Belastung verursacht keine inadäquate Erschöpfung, Rhythmusstörung, Dyspnoe oder Angina pectoris
NYHA II	Herzerkrankung mit leichter Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe. Alltägliche körperliche Belastung (z.B. zwei Stockwerke Treppensteigen) verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.
NYHA III	Herzerkrankung mit höhergradiger Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit bereits bei leichter Tätigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe. Geringe körperliche Belastung (z.B. ein Stockwerk Treppensteigen, Gehen in der Ebene) verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.
NYHA IV	Herzerkrankung mit Beschwerden bei allen körperlichen Aktivitäten und in Ruhe. Bettlägerigkeit

Tabelle 3: NYHA-Klassifikation; NYHA = New York Heart Association

6. Diagnostik und Schweregradeinteilung

Zu Beginn der Diagnostik einer MI ist die Erfassung klinischer Symptome der Herzinsuffizienz mittels Anamnese sowie die körperliche Untersuchung des Patienten erforderlich. Bei einer Auskultation des Herzens ist meist das charakteristische bandförmige Holosystolikum mit Punktum maximum über dem 5. ICR medioclavikular links zu hören. Gegebenenfalls ist eine Fortleitung in die Axilla auskultierbar. Informationen über kardiale Reizleitungs- oder Rhythmusstörungen wie z.B. Schenkelblock oder Vorhofflimmern lassen sich durch ein 12-Kanal-EKG nachweisen. Durch die Labordiagnostik werden kardiale Biomarker wie das BNP (brain natriuretic peptide) oder das NT-proBNP (N-Terminal Pro-B-Type natriuretic peptide) bestimmt, welche insbesondere für prognostische Zwecke, aber auch als Hinweis auf die Schwere der MI hilfreich sein können (Klaar et al., 2011; Sutton et al., 2003). Bei unklaren Befunden sind ggf. zusätzliche Belastungstest erforderlich.

Die zentrale diagnostische Untersuchung sind die transthorakale und transösophageale Echokardiographie (TTE und TEE), die auch für die Schweregradeinteilung und Beurteilung der Ätiologie sowie für die Therapieplanung essenziell sind. In Einzelfällen kann eine Computertomographie oder Magnetresonanztomographie des Herzens zusätzliche Informationen liefern. Wird eine therapiebedürftige MI festgestellt, sollte eine Herzkatheteruntersuchung erfolgen,

um eine begleitende koronare Herzerkrankung (KHK) oder einen erhöhten pulmonale Gefäßwiderstand zu erfassen und ggf. zu behandeln (Enriquez-Sarano et al., 2009; Nickenig et al., 2013).

Konsensuspapier verfasst von Nickenig et al., 2013, präsentiert den in Abbildung 3 dargestellten diagnostischen Algorithmus.

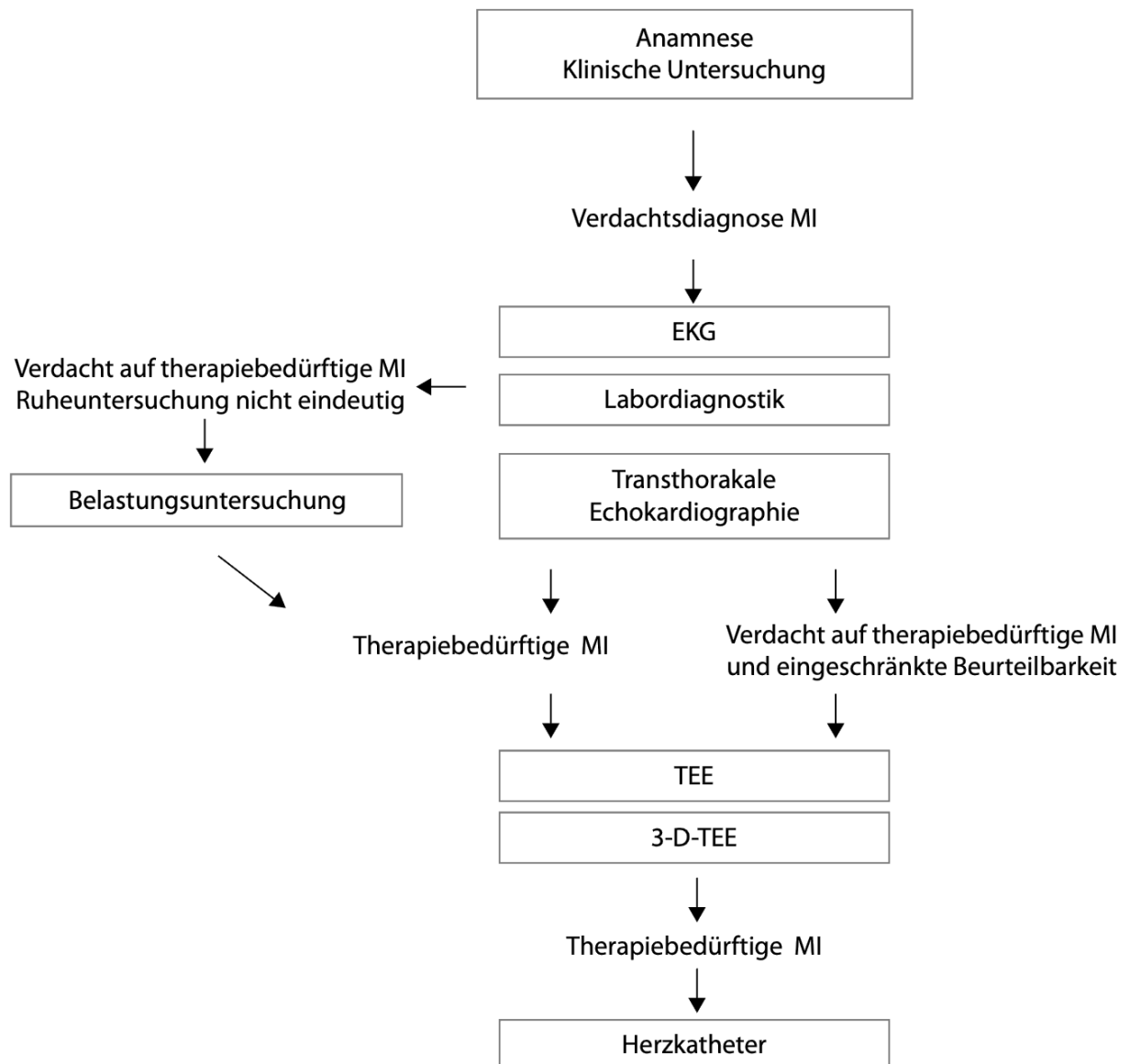


Abbildung 3: Diagnostischer Leitfaden; MI = Mitralklappeninsuffizienz, TEE = transösophageale Echokardiographie (modifiziert nach Nickenig et al. 2013)

Die aktuellen Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie von 2021 (Vahanian et al., 2021) unterteilen die Mitralklappeninsuffizienz in die drei Schweregrade leicht-, mittel- und hochgradig.

In der klinischen Praxis wird die MI häufig in 4 Schweregrade unterteilt. Zusätzlich wird die mittelgradige MI in Abhängigkeit der hämodynamischen Relevanz in leicht- bis mittelgradig und mittel- bis hochgradig unterschieden. (Mauri et al., 2019).

Die Echokardiographie bietet die entscheidende diagnostische Grundlage für die Schweregradeinteilung. Neben der Ursachenklärung ist sie relevant für die Prognose und Therapieplanung.

Es werden quantitative, semiquantitative und qualitative Kriterien eingeschlossen (Lancellotti et al., 2013; Zoghbi et al., 2017). Falls die Aussagekraft einer TTE nicht ausreichend ist, sollte eine TEE ergänzt werden (Vahanian et al., 2021). In Tabelle 4 sind die in der Echokardiographie zu beurteilenden Kriterien zusammengefasst ((Otto et al., 2021; Vahanian et al., 2021).

	Leichtgradig	Mittelgradig	Hochgradig
Qualitative Kriterien			
Mitralklappenmorphologie	Keine bis leichte Klappenveränderung	Mittelgradige Klappenveränderung	PMR: Hochgr. Klappenveränderung (z.B. flail leaflet, Perforation, massive Restriktion, u.ä.) SMR: geringe Koaptation, Anulusdilatation
Jet-Fläche im Farbdoppler	Klein (< 20% des LA), zentral, schmal	Intermediär	Sehr großer zentraler (> 50% des LA) oder exzentrischer Jet
Konvergenzzone	Nicht sichtbar, klein	Intermediär	groß
Semiquantitative Kriterien			
Vena contracta	< 3 mm	3 – 6,9 mm	≥ 7 mm
Pulmonalvenenfluss ¹	Systolisch > diastolisch	Systolische Dämpfung	Systolische Flussumkehr
Einflussprofil der Mitralklappe	A-Welle dominant	<i>variabel</i>	E-Welle dominant (>1,5m/s)
Quantitative Kriterien			
EROA	< 20 mm ²	PMR: 20 – 39 mm ² SMR: 20 – 29 mm ²	PMR: ≥ 40 mm ² SMR: ≥ 30 mm ² (ESC), ≥ 40 mm ² (ACC/AHA)
Regurgitationsvolumen	< 30 ml	PMR: 30 – 59 ml SMR: 30 – 44 ml	PMR: ≥ 60 ml SMR: ≥ 45 ml (ESC), ≥ 60 ml (ACC/AHA)
Regurgitationsfraktion	< 30 %	30 – 49 %	≥ 50 %
Supportive Kriterien			
Größe des linken Vorhofs	Normal	Normal oder leichtgradig dilatiert	PMR: ≥ 55mm o. ≥ 60 ml/m ² SMR: Dilatiert
Größe des linken Ventrikels	-	SMR: Ggf. regionale Wandbewegungsstörungen mit reduzierter LVEF	PMR: ESD > 40 mm SMR: Dilatiert
Pulmonale Hypertonie	-	-	sPAP > 35 mmHg

Tabelle 4: Schweregradeinteilung der Mitralklappeninsuffizienz nach 2-dimensional gemessenen echokardiographischen Kriterien in Anlehnung an die ESC-Leitlinie 2021 (Vahanian et al., 2021) und ACC/AHA Leitlinie 2020 (Otte et al. 2021) (modifiziert nach (Mauri et al., 2019; Zoghbi et al., 2017)) – ¹ beeinflussbar durch verschiedene Faktoren (z.B. diastolische linksventrikuläre Funktion, Vorhofflimmern, linksatrialer Druck); Abkürzungen: PMR = Primäre Mitralklappeninsuffizienz; SMR = Sekundäre Mitralklappeninsuffizienz, EROA = englisch: effective regurgitant orifice area = effektive Regurgitationsfläche; ESD = endsystolischer Durchmesser; LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion; sPAP = systolischer pulmonalarterieller Druck

Kein echokardiographisch erfasster Messwert ist einzeln aussagekräftig genug für eine Schweregradeinteilung. Wenn mehrere Parameter übereinstimmen, kann mit höherer Wahrscheinlichkeit eine genaue Einteilung erfolgen. Dies gilt insbesondere für leicht- und hochgradige MI (Zoghbi et al., 2017). In der vorliegenden Arbeit wurde die Graduierung wie folgt vorgenommen:

- Grad 4 = Hochgradige MI
- Grad 3 = mittelgradige und mittel- bis hochgradige MI
- Grad 2 = leicht- bis mittelgradige MI
- Grad 1 = leichtgradige MI
- „Grad 0,5“ = minimale (englisch = „trace“) MI

7. Therapieoptionen

Zur Behandlung der MI stehen verschiedene Optionen zur Verfügung, deren Auswahl von der Ätiologie, den Komorbiditäten und dem Wunsch des Patienten abhängig sind. Unterschieden wird zwischen dem medikamentös konservativen, dem operativen und dem interventionellen Behandlungsansatz mit TEER-Verfahren.

7.1 Konservative Therapie

Die medikamentös konservative Therapie richtet sich nach den Leitlinien zur Behandlung der Herzinsuffizienz zur Linderung entsprechender Symptome. Patienten mit sekundärer MI, symptomatischer Herzinsuffizienz und reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF) profitieren von einer leitliniengerechten medikamentösen Herzinsuffizienztherapie. Sie beinhaltet die Gabe von Angiotensin-Converting-Enzym-Inhibitoren (ACE-I) oder Angiotensinrezeptor-1-Inhibitoren (AT-1-I), Betablockern, Aldosteronantagonisten, Gliflozinen („Sodium dependent glucose transporter 2 inhibitor“, SGLT2-I) und Diuretika (McDonagh et al., 2021; Nickenig et al., 2013). Bei fortbestehender Symptomatik unter optimaler Basistherapie gehört nach den neuen Leitlinien von 2021 eine Therapieintensivierung mit dem Kombinationspräparat Sacubitril/Valsartan (im Austausch gegen den ACE-I) dazu (Vahanian et al., 2021, Cavalcante et al., 2020; Coats et al., 2021). Persistieren die Symptome dennoch, sollte zügig die Möglichkeit einer Intervention evaluiert werden (Vahanian et al., 2021). Die medikamentöse Therapie wird nur als sinnvoll erachtet, wenn Symptome einer Herzinsuffizienz bei MI vorliegen. Eine prophylaktische Gabe vasodilatatorischer

Medikamente (z.B. ACE-I) zeigte keinen Vorteil, wenn die linksventrikuläre Ejektionsfraktion normal war. (Coats et al., 2021; Harris et al., 2005; Tischler et al., 1998).

7.2 Chirurgische Therapie

Bei den chirurgischen Therapieoptionen sind der Klappenersatz und die klappenerhaltene Reparatur zu nennen. Bei dem Mitralklappenersatz wird die gesamte Klappe zunächst reseziert und anschließend durch eine mechanische oder biologische Klappe ersetzt (Goldstone et al., 2017). Bei der Mitralklappenrekonstruktion werden beispielsweise die bei einem Klappenprolaps durchschlagenden Anteile entfernt und die gesunden Anteile anschließend zusammengenäht. Wenn ein gerissener Sehnenfaden vorliegt, kann dieser wieder mit dem Papillarmuskel vernäht werden (Carpentier, 1983; Enriquez-Sarano et al., 2009). Mittels Anuloplastie kann ein erweiterter Mitralklappenring korrigiert werden (Magruder et al., 2016).

Die klappenerhaltene Reparatur ist dem kompletten Ersatz bei Patienten mit symptomatischer chronischer primärer MI, wenn möglich, vorzuziehen, da sie mit einer höheren Überlebensrate und einem geringeren Rezidivrisiko (insbesondere bei Prolaps) assoziiert ist (Lazam et al., 2017; Otto et al., 2021). Beide Operationsansätze sind für symptomatische Patienten mit hochgradiger primärer MI (und LVEF > 30%) Therapie der ersten Wahl (Otto et al., 2021; Vahanian et al., 2021). Der chirurgische Behandlungsansatz wird bei Patienten mit hochgradiger sekundärer MI hingegen nur dann empfohlen, wenn gleichzeitig eine Bypass-OP oder eine andere kardiale OP indiziert ist (Acker et al., 2011; Deja et al., 2012; Vahanian et al., 2021). Wenn eine begleitende Revaskularisationstherapie keine Notwendigkeit darstellt, ist eine operative Versorgung der Klappe restriktiv zu betrachten, da ein höheres prozedurales Risiko und ein höheres Rezidivrisiko der MI sowie ein fehlender Überlebensvorteil beobachtet wurde (Mihaljevic et al., 2007; Acker et al., 2014).

7.3 Minimalinvasive, interventionelle Therapie

Die minimalinvasiven, interventionellen katheterbasierten Therapieoptionen werden durch die TEER-Verfahren sowie die indirekten und direkten Anuloplastiken repräsentiert. Diese Klappeninterventionen werden generell nicht bei einer LVEF <15% empfohlen (Vahanian et al., 2021).

Zu den CE-zertifizierten (CE = Conformité Européenne, französisch = Europäische Konformität) TEER-Verfahren gehören das MitraClip-System (Abbott Vascular, Santa Clara, CA, USA) und das PASCAL-System (Edwards Lifesciences Corp, Irvine, CA, USA).

Durch ein Heart-Team, bestehend aus Herzchirurgen, interventionellen und nicht-interventionellen Kardiologen sowie Anästhesisten, wird die Durchführbarkeit sowie der erwartete prognostische Erfolg einer TEER diskutiert. Bisher liegen die meisten Erfahrungswerte für das MitraClip-System vor, welches sowohl bei der primären als auch bei der sekundären MI angewendet werden kann (Taramasso et al., 2015). Eine IIb-Empfehlung und Evidenzgrad B liegt für Patienten mit schwerer primärer MI und Kontraindikation für eine Operation vor (Vahanian et al., 2021). Bei Patienten mit schwerer sekundärer MI und refraktärer leitliniengerechten medikamentösen Herzinsuffizienztherapie ist diese Therapie ebenfalls im Heart-Team zu evaluieren (IIa/b-Empfehlung, Evidenzgrad C) (Vahanian et al., 2021).

Das Carillon® Mitral Contour System (Cardiac Dimension, Inc., Kirkland, Washington, USA), 2011 CE-zertifiziert, wird über einen femoralvenösen Zugang bis in den Sinus coronarius vorgeschoben und rafft diesen zusammen, sodass eine Mitralklappenringdilatation reduziert wird (Hall & Reuter 2011). Diese indirekte Anuloplastie zeigte aufgrund der nicht ganz planar zueinanderstehenden Mitralklappenring- und Sinus-coronarius-Ebene limitierte Effektivität (Taramasso et al., 2015).

7.4 Geschichte der TEER-Verfahren

Das MitraClip-System und das PASCAL-System beruhen auf dem vom italienischen Herzchirurgen Ottavio Alfieri entwickelten Edge-to-Edge-Verfahren (Alfieri et al., 2001; Maisano et al., 1998). Er führte diese noch rein chirurgische Herangehensweise erstmals 1991 durch (Maisano et al., 1998). Dabei wird die Klappenöffnungsfläche durch Adaptation des anterioren und posterioren Segels verkleinert. Die neu entstandene Doppelöffnung zeichnet sich durch zwei kleinere Öffnungsflächen aus und reduziert die Gesamtöffnungsfläche durch gleichzeitige Raffung des Anulus. Dadurch kann die MI verringert werden. Eine Mitralklappenstenose hingegen wird dadurch nicht verursacht (Boekstegers et al., 2013; Magruder et al., 2016; Maisano et al., 2000). Von Alfieri et al., 2001, wurde die Segeladaptation durch eine chirurgische

Naht erreicht. Das MitraClip-System schafft dies nun durch die minimalinvasive, katheterbasierte Implantation eines Clips (Abbott.com, 2016)

Ende der 1990er Jahren begann eine Forschungsgruppe in Zusammenarbeit mit der Firma Evalve Inc., welche 2009 von der Firma Abbott übernommen wurde, die Idee eine katheterbasierten Reparatur der Mitralklappeninsuffizienz am schlagenden Herzen zu formen. Dr. Fred St. Goar lieferte die ersten Zeichnungen für ein potentes Instrument, welches in Zusammenarbeit mit Ingenieuren und weiteren Wissenschaftlern zu dem Clip-System führte, das wir heute kennen. Im Jahr 2003 erhielt die 55-jährige Venezolanerin Octalina Mendoza den ersten MitraClip. Die CE-Zertifizierung, welche die Verwendung des MitraClips für die Mitgliedsstaaten in der Europäischen Union freigibt, wurde 2008 erteilt. Im Herz- und Gefäßzentrum des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf wurde die erste MitraClip-Implantation in Europa am 17.09.2008 durchgeführt (Kalbacher et al., 2019). 2013 wurde der MitraClip auch durch die Food and Drug Administration (FDA) zugelassen. 2019 erhielt das PASCAL-Verfahren seine CE-Zertifizierung.

8. MitraClip-Studien und Register

8.1 EVEREST I und II

Feldman et al. veröffentlichten 2005 die erste Machbarkeitsstudie des MitraClip-Systems. Diese erste Endovascular Valve Edge-to-Edge Repair Study (EVEREST) inkludierte 27 Patienten mit einem MI-Grad von 3+ oder 4+ (mittel- bis hochgradig oder hochgradig) mit hauptsächlich primärer, degenerativer MI. Sie zeigte eine sichere Durchführbarkeit, signifikante MI-Grad-Reduktion und MI-Reduktionserhalt nach 6 Monaten. Basierend auf dieser Studie erhielt das System die CE-Zertifizierung (Taramasso et al., 2015).

2011 folgte die Veröffentlichung der Ergebnisse der 12-monatigen, multizentrischen, kontrollierten randomisierten Studie EVEREST II (Feldman et al., 2011). Diese stellte das MitraClip-System der chirurgischen Mitralklappenreparatur bzw. -ersatz gegenüber, welche den Goldstandard bei symptomatischen Patienten mit MI Grad 3+ bis 4+ darstellte. EVEREST II schloss initial 279 Patienten ein, welche im Verhältnis 2:1 auf die interventionelle und offen-chirurgischen Therapie randomisiert wurden. Weil 21 Teilnehmer ihre Zustimmung wieder entzogen, wurden letztlich 178 Patienten

einer MitraClip-Prozedur unterzogen und 80 Patienten chirurgisch behandelt. Obwohl sich die Operation effizienter in der MI-Grad-Reduktion gegenüber der perkutanen Mitralklappenreparatur (55% vs. 73%, $p=0.007$) zeigte, war sie dennoch mit signifikant mehr schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (15% vs. 48%, $p<0,001$) assoziiert. In Bezug auf die klinische Verbesserung, gemessen an der NYHA-Klasse, Größe des linken Ventrikels und Lebensqualität, zeigte sich kein Unterschied. Eine Subgruppenanalyse gab den Hinweis darauf, dass es bei Patienten mit ≥ 70 Jahren mit funktioneller MI keine Überlegenheit der chirurgischen Mitralklappenreparatur oder -ersatz zu geben scheint. Gleiches war zu sehen bei Patienten mit reduzierter linksventrikulärer systolischer Funktion.

Zusätzlich wurde 2012 die Hochrisikostudie (High Risk Study, HRS), ein Arm der EVEREST II Studie, von Whitlow et al. im Journal of the American College of Cardiology (JACC) veröffentlicht. In diese prospektive, multizentrische, einarmige Studie wurden Patienten inkludiert, die ein zu hohes operatives Risiko (STS-Score $>12\%$) aufwiesen, aber nach echokardiographischer Einschätzung für eine MitraClip-Prozedur geeignet waren. Das Ergebnis zeigte eine Durchführbarkeit der Behandlung, die effektive Reduktion der Symptomlast und eine Verbesserung des klinischen Status.

8.2 MITRA-FR

Bei der MITRA-FR (Multicentre Study of Percutaneous Mitral Valve Repair MitraClip Device in Patients With Severe Secondary Mitral Regurgitation) Studie handelt es sich um eine randomisierte prospektive Studie, die 2018 von Obadia et al., 2018, publiziert wurde und an der 37 Zentren in Frankreich teilnahmen. Sie schloss insgesamt 307 symptomatische Patienten mit sekundärer MI ein. 152 Patienten erhielten eine MitraClip-Implantation und 155 Patienten wurden in einer Kontrollgruppe medikamentös behandelt. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied bezüglich des primären Effektivitätsendpunkt bestehend aus Tod jeglicher Ursache oder ungeplante Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz nach 12 Monaten (54,6% vs. 51,3%, $p=0.53$). Auch nach 24 Monaten konnte kein signifikanter Unterschied in Bezug auf die oben genannten Endpunkte zwischen den beiden Gruppen (63,8% in der MitraClip-Interventionsgruppe vs. 67,1% in der allein medikamentös behandelten Kontrollgruppe) festgestellt werden (Lung et al., 2019).

8.3 COAPT

Auch bei der zu einem ähnlichen Zeitpunkt veröffentlichten (2018) COAPT (Cardiovascular Outcomes Assessment of the MitraClip Percutaneous Therapy of Heart Failure Patients with Functional Mitral Regurgitation) Studie handelt es sich um eine randomisierte prospektive Studie (Stone et al., 2018). An der Studie nahmen 78 Zentren aus den USA und Kanada teil und schlossen von Dezember 2012 bis Juni 2017 insgesamt 607 Patienten ein. Bei 293 von 302 Patienten (97%) der Interventionsgruppe wurde die MitraClip-Prozedur durchgeführt. Die Rehospitalisierungsrate wegen Herzinsuffizienz unterschied sich signifikant zugunsten des Interventionsgruppe (35,8% vs. 67,9%, $p < 0.001$). Auch lag die Gesamtsterblichkeit signifikant niedriger bei der MitraClip-Gruppe als bei der Kontrollgruppe mit alleiniger medikamentöser Therapie (29,1% vs. 46,1%, $p < 0.001$). Ebenfalls konnten signifikant bessere Ergebnisse in der Prozedurgruppe in Bezug auf Lebensqualität, NYHA-Klasse, 6-min-Geh-Test und linksventrikulärem Remodeling ausgewertet werden. Basierend auf dieser Studie erteilte die Food and Drug Administration (FDA) die Erlaubnis zur Therapie von symptomatischen Patienten mit sekundärer MI mit dem MitraClip System.

8.4 MITRA-FR vs. COAPT

Da die beiden oben aufgeführten Studien fast gegensätzliche Ergebnisse erbrachten, kann noch keine zweifelsfreie Aussage über die Wirksamkeit von der MitraClip-Implantation bei Patienten mit sekundärer (funktioneller) MI und Herzinsuffizienz getroffen werden. Es werden mehrere mögliche Erklärungen dafür vorgebracht. In die COAPT-Studie wurden ausschließlich diejenigen Patienten aufgenommen, die nach optimaler und ausgeschöpfter medikamentöser Herzinsuffizienztherapie weiterhin symptomatisch blieben. Die MITRA-FR Studie ließ variable Medikationsänderungen während der Follow up Periode zu. Die aggressivere medikamentöse Therapie bei der COAPT-Studie im Vergleich zu MITRA-FR Studie könnte die erhöhte Überlebensrate in der COAPT-Studie erklären (Ali et al., 2020). Ein zweiter Grund für die statistisch signifikant höhere Überlebensrate in der COAPT-Studie kann der Einschluss von Patienten mit „disproportionierter MI“ (größere EROA mit konsekutiv höherem MI-Schweregrad und gleichzeitig relativ kleinerem LVEDV) liegen. Die Patienten der MITRA-FR wiesen eine „proportionierte MI“ auf (der MI-Schweregrad wurde von der linksventrikulären Dysfunktion vorhergesagt (Ali et al., 2020). Demnach scheint die

echokardiographische Einteilung in proportionaler versus disproportionaler MI bei der Entscheidung zur MitraClip-Implantation hilfreich zu sein (Grayburn et al., 2019). Die aktuellen Leitlinien (2021) empfehlen die Einhaltung der COAPT-Einschlusskriterien bei Patientenauswahl für eine Clip-Implantation (Vahanian et al., 2021).

Die 2015 begonnene und 2024 vorgestellte randomisierte prospektive RESHAPE-HF2-Studie (A Randomized Study of the MitraClip Device in Heart Failure Patients with Clinically Significant Functional Mitral Regurgitation) zeigte bzgl. Rehospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz, kardiovaskulärer Tod sowie Besserung der Lebensqualität (mittels KCCQ-Scores) eine Favorisierung der TEER gegenüber der medikamentösen Therapie. Es wurde kein Unterschied bezüglich der Gesamtmortalität festgestellt, sodass die positiven Ergebnisse der COAPT-Studie ebenfalls beobachtet werden konnten. Allerdings ist zu bemerken, dass in der RESHAPE-HF2-Studie weniger kranke Patienten eingeschlossen wurden (Anker et al., 2024).

8.5 ACCESS-EU und TRAMI-Register

Nach der CE-Zertifizierung des MitraClip-Systems 2008 wurde die ACCESS-EU-Beobachtungsstudie (ACCESS-Europa A Two Phase Observational Study of the MitraClip System in Europe) etabliert, an der mehrere europäische Zentren teilnahmen.

2010 wurde in Deutschland das TRAMI (Transcatheter Mitral Valve Interventions-Register) eingeführt. Es wirkten dabei 21 deutsche Zentren mit und schlossen zusammen bis 2013 1064 MitraClip behandelte Patienten ein. Das Register wurde eingerichtet, „um Sicherheit und Wirksamkeit von Verfahren zur perkutanen Mitralklappentherapie zu erfassen und um basisdemographische Charakteristika und die Entscheidungsfindung in unterschiedlichen Patientengruppen zu dokumentieren“ (Schillinger und Senges, 2013).

8.6 PASCAL – CLASP-Studie

Die erste multizentrische, prospektive Beobachtungsstudie mit dem PASCAL-System der Firma Edwards wurde 2017 im Lancet von Praz et al., 2017, veröffentlicht. Hier wurden 23 symptomatische Patienten mit hochgradiger degenerativer, funktioneller oder gemischter MI und hohem Operationsrisiko oder Inoperabilität inkludiert. Bei 22

(96%) Patienten wurde technischer Erfolg am Ende der Prozedur und bei 18 (78%) Patienten nach 30 Tagen erreicht, definiert nach den Kriterien des MVARC.

Durch die erst kürzlich erhaltene CE-Zertifizierung des PASCAL-Systems liegen bisher noch nicht viele Studien zu diesem neuen Clip vor. 2019 wurde die prospektive, multizentrische, einarmige CLASP-Studie (Lim et al., 2019) veröffentlicht, in der 62 symptomatische hochgradige MI-Patienten eingeschlossen wurden. Die Studie zeigte die Durchführbarkeit und Sicherheit des PASCAL-Systems. Unabhängig von der MI-Ätiologie zeigte sich eine signifikante Verbesserung in dem MI-Grad und in der Symptomatik (6-min-Gehtest, NYHA-Klasse, Lebensqualität).

9. Zielsetzung der Arbeit

Es gibt bisher nur wenige Daten zum Vergleich der beiden Systeme (MitraClip vs. PASCAL). Aus diesem Grund wird in der vorliegenden Arbeit ein Vergleich der beiden TEER-Systeme zur Behandlung von Patienten mit symptomatischer, höhergradiger MI und hohem operativem Risiko durchgeführt. Die Daten wurden im Regelbetrieb einer kardiologischen Abteilung erhoben und ermöglichen eine Einschätzung unter Alltagsbedingungen. Unter Ermittlung der vom Mitral Valve Academic Research Consortium (MVARC) definierten Studienendpunkte werden die Ergebnisse mit anderen Studien verglichen und diskutiert.

Material und Methoden

1. Studiendesign und Patientenkollektiv

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive, monozentrische Untersuchung, die in der kardiologischen Abteilung des Marienkrankenhauses in Hamburg durchgeführt wurde. Alle Daten wurden dem hauseigenen Patientenverwaltungssystem entnommen bzw. bei Follow-Up-Untersuchungen erhoben.

In einem Zeitraum von knapp 2 Jahren, zwischen 13.12.2018 und 12.11.2020, erhielten 168 Patienten eine Clip-Implantation zur Behandlung ihrer mittel- bis hochgradigen symptomatischen Mitralklappeninsuffizienz. Bei 120 Patienten wurde ein MitraClip eingesetzt. 48 Patienten erhielten das PASCAL Clip-System. Eine standardisierte präprozedurale Diagnostik wurde bei allen Patienten durchgeführt.

Als primärer Endpunkt werden das Gesamtüberleben und der prozedurale Erfolg entsprechend den MVARC-Kriterien untersucht. Darüber hinaus erfolgt ein Vergleich der beiden Behandlungsgruppen hinsichtlich sekundärer Endpunkte, wie Komplikationen nach MAVRC-Definition innerhalb eines Jahres und Reduktion der Beschwerden im Sinne des NYHA-Stadiums.

Die Erfassung der verwendeten Daten erfolgte im Rahmen eines Registers („CHARM“-Register), welches von der Hamburger Ethikkommission genehmigt wurde und der Deklaration von Helsinki entspricht.

2. Zeitlicher Ablauf der Studie

Beim Einschluss in die Studie wurde jeder Patient ausführlich anamnestisch aufgenommen und das NYHA-Stadium festgestellt. Patientenbezogene demographische Daten wie Geschlecht, BMI, Alter und Vorerkrankungen und Nebendiagnosen wurden in das elektronische Datenerfassungssystem eingepflegt. Auch die aktuelle Medikation wurde erfasst. Die Ätiologie der MI wurde in einer präinterventionellen transösophagealen Echokardiographie (TEE) bestimmt. Wenn diese nicht durchgeführt wurde, wurden die Ergebnisse der präinterventionellen transthorakalen Echokardiographie (TTE) oder der periinterventionellen TEE

herangezogen. Die Größe der Herzhöhlen wurde als relative Größe erhoben: 1 = leichtgradige, 2 = mittelgradige und 3 = hochgradige Dilatation. Ebenfalls wurde ein kleines Blutbild abgenommen, welches durch kardiale Biomarker sowie nierenspezifische Parameter ergänzt wurde. Auch wurden die Risikoscores STS-Mortality-Score, logEuroSCORE und EuroSCORE II erhoben. Im Anschluss erfolgte die Vorstellung im Heart-Team.

Daten wie Durchleuchtungszeit, Dauer der Intervention, implantierte Clipanzahl und Reduktion des MI-Grades wurden ebenfalls dokumentiert. Vor der Entlassung aus dem Krankenhaus erfolgte eine erneute transthorakale Echokardiographie zur Überprüfung des Interventionsergebnisses. Die Krankenhausaufenthaltsdauer, insbesondere die Verweildauer in Tagen nach Implantation und prozedurale Komplikationen wurden dokumentiert.

Soweit möglich wurde nach Entlassung eine ambulante Follow Up-Untersuchung nach 6 Wochen, nach 6 Monaten und nach einem Jahr durchgeführt. Dabei wurden das NYHA-Stadium, sowie klinische Symptome einer Herzinsuffizienz dokumentiert. Die Verlaufsdaten 6 Wochen nach Intervention lagen von 142 Patienten (84,5%) vor, nach 6 Monaten von 136 Patienten (80,9%) und nach einem Jahr von 122 Patienten (72,6%). Der Anteil der kompletten Nachverfolungsdatensätze war in beiden Gruppen etwa gleich (MitraClip 74,2% vs. PASCAL 68,7%). Falls es zu einem erneuten stationären Krankenhausaufenthalt kam, wurde dies ebenfalls mit Aufnahmediagnose dokumentiert.

Falls eine ambulante Follow Up-Untersuchung nicht am Marienkrankenhaus stattfinden konnte, wurde ein telefonisches Interview durchgeführt. Dabei wurden ebenfalls die oben genannten anamnestisch zu erhebenden Informationen abgefragt.

3. Ein- und Ausschlusskriterien für die MitraClip- und PASCAL-Behandlung

Alle Patienten wurden vom interdisziplinären Heart-Team des Marienkrankenhauses diskutiert und es wurde über die Indikation gemäß aktueller Leitlinie zur Clip-Implantation entschieden. Eine Vorstellung im Heart-Team erfolgte grundsätzlich bei allen Patienten, die eine mittel- bis hochgradige symptomatische Mitralklappeninsuffizienz aufwiesen und bei denen ein operativer Klappenersatz oder

-reparatur aufgrund des hohen operativen Risikos nicht möglich war. Dabei wurde das operative Risiko mittels des Society of Thoracic Surgeons (STS) Scores und des European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (EuroSCORE) objektiviert. Zusätzlich wurde die individuelle Konstitution des Patienten betrachtet. Dazu gehören unter anderem Gebrechlichkeit und spezielle Operationsrisiken wie z.B. maligne Erkrankungen. Neben der Evaluation des operativen Risikos war das zweite Einschlusskriterium eine passende Klappenmorphologie, die präprozedural mittels TTE und TEE beurteilt wurde. Vorteilhaft ist ein zentraler Regurgitationsjet im mittleren Bereich des anterioren und posterioren Segels (A2/P2), da sich dort regelhaft der Zugriffsbereich (englisch „grasping area“) für die Greifarme der Clips befindet. Hingegen sind schwere Verkalkungen, deutliche Verdickungen oder Perforationen der Mitralklappen Segel eher ungeeignet für die Durchführung einer TEER-Therapie. Auch ein kurzes posteriores Segel (PML) < 7 mm, eine Mitralklappenöffnungsfläche < 4 cm², ein relativ kleindimensionierter Mitralklappenannulus mit antero-posteriorem oder medio-lateralem Abstand < 30 mm und ein mittlerer transmitraler Druckgradient (Pmean) ≥ 5 mmHg wurden als Kontraindikation gewertet.

Die standardisierte präprozedurale Diagnostik beinhaltete auch Anamnese, körperliche Untersuchung, Labor und Elektrokardiogramm (EKG). Um hochgradige, interventionsbedürftige Koronarstenosen und die Notwendigkeit einer koronaren Revaskularisation auszuschließen, erfolgte präinterventionell immer eine Herzkatheteruntersuchung.

4. Technische Aspekte

4.1 MitraClip-System und Prozedur

Das MitraClip-System ist ein perkutanes katheterbasiertes Therapieverfahren, welches bei signifikanter Mitralklappeninsuffizienz angewendet wird. Es ist ein triaxiales Kathetersystem mit endständigem implantierbarem Clip. Es setzt sich aus einem Führungskatheter (Guide) und einem Device/Clip Delivery-System zusammen. Der Führungskatheter hat eine Größe von proximal 24-F und distal am Vorhofseptum von 22-F. Ein spitz zulaufender Dilatator schafft durch das Vorhofseptum eine Verbindung zwischen rechtem und linkem Atrium. Der Guide kann am distalen Ende gebeugt werden. Das Clip Delivery-System besitzt zwei Steuerungsräder, die den

endständigen MitraClip sowohl mediolateral als auch anteroposterior ausrichten können. Beim MitraClip handelt es sich um ein MRT-kompatibles Kobalt/Chrom-Implantat. Es ist 4 mm breit und besitzt zwei aufklappbare Arme. Die so genannten „Greifer“ jedes Arms (englisch „gripper“) „fangen“ (englisch „capture“) die Segel ein. Die „Greifer“ befinden sich an der Innenseite der Cliparme. Jeder Cliparm klemmt ein Segel ein. Zur endgültigen Befestigung des Clips wird ein Verschlussmechanismus aktiviert. Der Polyesterüberzug des Clips induziert das Einwachsen in das Gewebe, was meistens nach ca. 12 Wochen abgeschlossen ist (Luk et al., 2009). Der Bereich, an dem der MitraClip das Mitralklappensegel jeweils festhält, wird als „grasping area“ bezeichnet (Feldman et al., 2009).

Während der Prozedur befindet sich der Patient in Allgemeinanästhesie mit Intubationsnarkose. Zur fortlaufenden Visualisierung der Herzstrukturen wird eine TEE durchgeführt. Nach perkutaner Punktion der Vena femoralis mit Schleuseneinlage wird das Kathetersystem bis in den rechten Vorhof vorgeschoben. Dann wird, unter fluoroskopischer Kontrolle, das Vorhofseptum punktiert. Nach der transseptalen Punktion wird dem Patienten Heparin appliziert, bis eine activated clotting time von >250 Sekunden erreicht ist. Nacheinander wird zuerst der Führungskatheter über einen Draht und anschließend das Clip Delivery System mit dem Clip selbst bis in das linke Atrium vorgebracht. Unter Ultraschallkontrolle wird der geöffnete Clip über der insuffizienten Koaptationsfläche positioniert. Nach dem Eintauchen in den linken Ventrikel wird der Clip so weit zurückgezogen, bis beide Segel den Cliparmen aufliegen. Mit den nun vorhofseitig gelegenen „Grippern“ werden die Segel gegriffen. Mit Schluss des Clips kommt es zur gewünschten Segelkoaptation und somit zur diastolischen Doppelöffnungsfläche („figure of eight“) der Mitralklappe. Falls durch die nun kleinere diastolische Öffnungsfläche keine ausreichende Reduktion der Mitralklappeninsuffizienz erreicht wird, kann der Clip erneut geöffnet und repositioniert werden. Wenn die Clipinsertion nach echokardiographischer und hämodynamischer Kontrolle, die vor, während und nach Implantation durchgeführt wird, zufriedenstellend ist, wird der Clip final freigesetzt und das Clip Delivery-System über den Führungskatheter zurückgezogen. Falls die Notwendigkeit besteht, können weitere Clips implantiert werden.

Am Ende des Eingriffs wird das gesamte System über die Vena femoralis entfernt, bevor die Punktionsstelle mit einem Verschlusssystem (Abbott Proglide) verschlossen wird. Um Blutungskomplikationen zu vermeiden, wird den Patienten an der femoralen

Punktionsstelle ein Druckverband für 6h angelegt. Zur Prophylaxe von thromboembolischen Ereignissen wird entweder eine doppelte Thrombozytenaggregationshemmung mit Acetylsalicylsäure (ASS) und Clopidogrel durchgeführt oder, bei Patienten mit Indikation für eine orale Antikoagulation, dieselbe dauerhaft mit einem der zugelassenen (D)OAKs fortgeführt. Anschließend wird der Patient zur Monitorkontrolle der Vitalparameter auf eine intensivmedizinische Überwachungsstation oder eine „Intermediate Care“ Station verlegt. Eine weitere Verlegung auf eine Normalstation erfolgt bei ausreichender, anhaltender kardiopulmonaler Stabilität.

4.2 PASCAL-System und Prozedur

Am 19. Februar 2019 bekam das von Edwards Lifesciences entwickelte PASCAL Device seine CE-Kennzeichnung. Der prozedurale Ablauf entspricht grundsätzlich dem des oben beschriebenen MitraClips. Im Gegensatz zu dem steifen MitraClip besitzt das PASCAL Device einen zentralen Spacer und schafft zusätzlich die Möglichkeit des seitendifferenten Öffnens der etwas breiteren Clip-Arme. Dadurch können die Clip-Arme die Mitralklappensegel separat greifen und die mechanische Beanspruchung der Klappensegel ist geringer. Zusätzlich ist der Spacer ein Füllkörper, der zusätzlich die Ventilfunktion der Klappe wiederherstellt und die Insuffizienz reduziert. Ein weiterer Unterschied besteht in dem Material des Clips. Der PASCAL Clip ist aus dem weicheren und beweglicheren Nitinol gebaut (Lim et al., 2019).

5. Messwerte und -instrumente

5.1 Demographische Daten

Als demographische Daten wurden das Alter bei Intervention und das Geschlecht dokumentiert. Die Patienten wohnten im Einzugsgebiet des Marienkrankenhauses im Großraum Hamburg.

5.2 Mitral Valve Academic Research Consortium (MVARC) Kriterien

Mit der Einführung des Transkatheterverfahrens zur minimalinvasiven Behandlung der MI zeigte sich die Notwendigkeit einheitlicher standardisierter Endpunktdefinitionen, die die Grundlage für die Vergleichbarkeit zukünftiger Studien legt. Zu diesem Anlass

wurde das MVARC zusammengesetzt, in dem im Bereich der Mitralklappenfehler führende Forscher und Kliniker aus den Vereinigten Staaten von Amerika und aus Europa zusammenarbeiteten (Stone et al., 2015). Im Folgenden wird auf die einzelnen Kriterien genauer eingegangen, die in der vorliegenden Arbeit zur Bewertung des Outcomes der beiden Behandlungsgruppen, MitraClip und PASCAL, herangezogen wurden. Stone et al. publizierten 2015 eine genaue Aufschlüsselung der MVARC-Kriterien auf der die folgende Aufschlüsselung beruht.

Mortalität

Die Gesamtmortalität ist ein objektiv messbarer Endpunkt. Zusätzlich wird eine Unterteilung nach kardiovaskulärer oder anderer Ursache unternommen. Wenn es sich um eine nicht-kardiovaskuläre Todesursache handelt, muss ein klar erkennbarer anderer Grund vorliegen (z.B. Trauma, Suizid, Karzinom). Alle nicht klar als nicht-kardiovaskulär zuordbaren Ursachen, werden den kardiovaskulären Todesursachen zugeschrieben.

Eine weitere Unterteilung bezieht sich auf den Todeszeitpunkt. Es wird unterschieden zwischen periprozeduralem Tod (innerhalb von 30 Tagen nach Intervention oder innerhalb desselben Krankenhausaufenthaltes) und postprozeduralem Tod (entsprechend über 30 Tage nach Intervention).

Außerdem sollte die Beziehung zwischen Tod und Device-Fehler betrachtet werden. Die Einteilung erfolgt nach den Kategorien „definitiver Zusammenhang“, „wahrscheinlicher Zusammenhang“ und „kein Zusammenhang“.

Rehospitalisierung

Eine Hospitalisation ist definiert als ein mindestens 24-stündiger stationärer Aufenthalt mit Aufnahme über die zentrale Notaufnahme. Elektiv geplante Krankenhausaufenthalte für bekannte Vorerkrankungen sind hier ausgenommen.

Weiterhin wird zwischen kardialer Dekompensation, anderer kardiovaskulärer oder nicht-kardiovaskulärer Ursachen als Aufnahmegrund unterschieden. Kardiale Dekompensation, die mit den typischen klinischen Symptomen wie beispielsweise Dyspnoe, Fatigue und /oder geringere Belastbarkeit, nach körperlicher Untersuchung festgestellten Zeichen wie Ödemen, ein dritter Herzton oder Zeichen einer verschlechterten Endorganperfusion einhergeht, wird in dieser Kategorie erfasst.

Erhöhte kardiale Biomarker (z.B. BNP) oder radiologisch diagnostizierte pulmonale Stauung bestätigen das Vorliegen einer kardialen Dekompensation. Insgesamt ist die fachliche Zusammenschau aller vom Patienten präsentierten Symptome zur Klassifikation einer (dekompensierten) Herzinsuffizienz notwendig. Wenn die Notwendigkeit einer intravenösen oder mechanischen Therapie besteht, gilt dies auch als Einordnungsgrund in diese Kategorie.

Schlaganfall und transiente ischämische Attacke

Ein Schlaganfall liegt vor, wenn der Patient ein fokales oder globales neurologisches Defizit über 24 Stunden aufweist oder ein ischämisches oder hämorrhagisches bildmorphologisches Korrelat unter 24 Stunden gefunden wird. Eine transiente ischämische Attacke ist definiert als neurologisches Defizit, welches weniger als 24 Stunden anhält und in der Bildgebung kein Korrelat aufweist. Beim Zeitpunkt des Ereignisses wird wieder zwischen periprozedural und postprozedural unterschieden. Der Schweregrad wird in „beeinträchtigend“ (englisch: „disabling“) und „nicht-beeinträchtigend“ (englisch: „non disabling“) unterteilt. Jegliche residuale Beeinträchtigung nach Ereignis wird als beeinträchtigend gewertet.

Myokardinfarkt

Es wird unterschieden zwischen einem periprozeduralem und spontanen Myokardinfarkt. Wenn es innerhalb von 48 Stunden nach dem Eingriff zu einem relevanten Anstieg von CK-MB (muscle-brain-type Kreatinkinase) bzw. cTn (kardiales Troponin) und/oder Myokardinfarkt spezifischen Veränderung im EKG (ST-Strecken Dynamik/Veränderung oder pathologische Q-Wellen) kommt, spricht man nach MVARC-Kriterien von einem periprozeduralem Myokardinfarkt. Treten nach mehr als 48 Stunden eine Dynamik der kardialen Biomarker, typische neue EKG-Veränderungen oder neue regionale Wandbewegungsstörungen auf, entspräche dies einem spontanen Myokardinfarkt.

Vaskuläre Zugangskomplikationen

Komplikationen, die sich im Bereich der Punktionsstelle, den Gefäßen oder bei der transseptalen Punktion ergeben, werden dokumentiert und der Schwere nach in größere (major) und kleinere (minor) Ereignisse eingeteilt. Größere (major) Ereignisse sind zugangsbedingte arterielle Komplikationen (z.B. Blutung oder Ischämie durch

einen peripheren Embolus) und venöse Komplikationen (z.B. Blutung, Thrombose oder Lungenarterienembolie) die zum Tod, irreversiblen Endorganschäden oder größeren, erheblichen oder lebensbedrohlichen Blutungen (MVARC Bleeding Scale) führen. Eine Aortendissektion oder -ruptur und eine notfallmäßige chirurgische Intervention/Reparatur zählen ebenfalls zu den größeren (major) Ereignissen. Tritt jedoch weder Tod, eine größere, erhebliche oder lebensbedrohliche Blutung (nach MVARC Bleeding Scale) noch eine irreversible Endorganschädigung bei den oben genannten Komplikationen auf, handelt es sich um kleinere (minore) Ereignisse.

Blutungen

Zur Definition und Einteilung von Blutungskomplikationen wird die MVARC primary bleeding scale (in der vorliegenden Arbeit verwendet) oder die modifizierte Einteilung des Bleeding Academic Research Councils (BARC) herangezogen. Je nach Schwere der Blutung werden unterschiedlichen Kategorien klassifiziert. In der folgenden Tabelle 5 sind diese nach der Publikation von Stone et al., 2015, aufgelistet.

Blutung	Definition
Minor/ kleiner	Jegliches Anzeichen einer Blutung, welches mindestens eines der folgenden Bedingungen und nicht die Kriterien einer höhergradigen Blutung erfüllt: 1. Nichtchirurgische Intervention durch ärztliches oder pflegerisches Fachpersonal 2. Notwendige Hospitalisation oder erhöhter Pflegebedarf 3. Transfusion von ein oder zwei Einheiten EK oder Vollblut
Major/ größer	Blutungsanzeichen, welches mindestens eines der folgenden Bedingungen und nicht die Kriterien einer höhergradigen Blutung erfüllt: 1. Hb-Abfall von ≥ 3 g/dl 2. Transfusion von ≥ 3 Einheiten EK oder Vollblut
Erheblich	• Hb-Abfall von ≥ 4 g/dl oder Transfusion von ≥ 4 Einheiten EK oder Vollblut innerhalb von 24 Stunden • Hb-Abfall von ≥ 6 g/dl oder Transfusion von ≥ 4 Einheiten EK oder Vollblut innerhalb von 30 Tagen (BARC Typ 3b)
Lebensbedrohlich	• Blutung in einem kritischen Organ (z.B. intrakranial, intraspinal, intraocular, perikardial), die eine operative oder interventionelle Versorgung notwendig macht oder eine intramuskuläre Blutung mit Kompartmentsyndrom

	• Hypovolämer Schock oder Hypotension mit systolischem Blutdruck unter 90 mmHg für >30 min ohne Ansprechen auf Volumengabe oder Bedarf nach signifikante Dosen Vasopressoren oder Operation
Fatal	• Blutung, die als direkte Todesursache gewertet wird • Blutung, die eine fatale Komplikation wie beispielsweise Myokardinfarkt nach sich zieht

Tabelle 5: MVARC Primary Bleeding Scale; EK = Erythrozytenkonzentrat, Hb = Hämoglobin, BARC = Bleeding Academic Research Councils

Akute Nierenschädigung

Die Erhöhung des Serum-Kreatinins weist postprozedural auf eine Nierenschädigung hin. Präprozedural, 24 Stunden und 48 bis 72 Stunden nach Intervention wird das Serumkreatinin bestimmt. Es werden hier drei Stadien des akuten Nierenversagens nach KDIGO (Kidney disease improving global outcome) unterschieden (Tabelle 6).

AKI-Stadium	Serumkreatinin
1	1. 1,5- bis 1,9-facher Anstieg innerhalb von 7 Tagen <i>oder</i> 2. $\geq 0,3$ mg/dl innerhalb von 48 Stunden
2	2,0- bis 2,9-facher Anstieg
3	1. ≥ 3 -facher Anstieg <i>oder</i> 2. ≥ 4 mg/dl mit einem akuten Anstieg um $\geq 0,5$ mg/dl

Tabelle 6: KDIGO-Stadieneinteilung der AKI (Acute Kidney Injury)

Herzrhythmusstörungen

Neu aufgetretenes Vorhofflimmern oder -flattern, ventrikuläre Tachykardien oder Kammerflimmern sowie neue Erregungsleitungsstörungen (verschiedene Blockbilder), die eine Schrittmacher- oder implantierbarer Kardioverter-Defibrillator (ICD)-Therapie notwendig machen, werden erfasst. Auch die postprozedurale Dislokation von Sonden bereits vorhandener Schrittmacher, kardialer Resynchronisationsgeräten (CRT) oder ICDs werden dokumentiert (Stone et al. 2015)

6. Erfolg und Endpunkte

6.1 Technischer Erfolg nach MVARC-Kriterien

Der technische Erfolg nach MVARC-Kriterien wird nach Beenden des Eingriffes beim Verlassen des Eingriffsraums gemessen. Er ist definiert als das erfolgreiche Verschieben, Positionieren und Implantieren des Clips, erfolgreiche Rückholung des Clip-Systems und das Fehlen von Notfalloperationen, Reinterventionen und Tod.

6.2 Erfolgreich platziertes System nach MVARC-Kriterien

Die Beurteilung über ein erfolgreich platziertes System erfolgt 30 Tagen nach der Prozedur. Der Clip muss in der korrekten Position sein und es muss eine durchgehende Sicherheit und Funktion des Implantats vorliegen, die sich durch Abwesenheit von funktionellem, strukturellem und technischen Versagen und fehlenden Komplikationen zeigt. Es darf kein prozeduraler Tod oder Schlaganfall und keine ungeplante Operation oder Reintervention aufgetreten sein. Zudem muss die Reduktion des MI-Grades auf ≤ 2 ohne Auftreten einer Mitralklappenstenose nachweisbar sein.

6.3 Prozedurerfolg nach MVARC-Kriterien

Die Beurteilung erfolgt ebenfalls 30 Tage nach Intervention. Ein Prozedurerfolg liegt vor, wenn ein erfolgreich platziertes System erreicht wurde und es zu keinen lebensbedrohlichen Blutungen (MVARC Bleeding Scale), größeren vaskulären oder kardialen Komplikationen, akutem Nierenversagen Stadium 2 oder 3, Myokardinfarkt oder Schocksymptomatik kam.

7. Operatives Risiko – EuroSCORE, EuroSCORE II und STS-Score

Zur Quantifizierung des Risikos einer kardialen Operation wird unter Berücksichtigung der Komorbiditäten eines Patienten der logEuroSCORE (logarithmic European System for Cardiac Operative Risk Evaluation) und der STS-Score (Society of Thoracic Surgeons Score) herangezogen (Ad et al., 2016). Die STS etablierte 1989 eine Datenbank zur Bewertung der operativen Mortalität nach kardialer Operation (Clark, 1989). Der online zugängliche Risikorechner wird regelmäßig aktualisiert (O'Brien et al., 2018; Shahian et al., 2018). 1999 wurde die erste Version des EuroSCOREs

veröffentlicht basierend auf der Auswertung von über 19.000 Patientendaten mit kardialer Operation (Nashef et al., 1998; Roques et al., 1999). Die Weiterentwicklung der herzchirurgischen Therapien im Laufe der Jahre bewirkte eine operative Risikoüberschätzung bei eigentlich mit geringem Risiko behafteten Patienten und zu einer Unterschätzung bei eigentlich Hochrisikopatienten (Nashef et al., 2012). 2012 wurde mit dem EuroSCORE II eine Überarbeitung veröffentlicht, die mit einer besseren Vorhersagegenauigkeit einhergeht (Ad et al., 2016; Nashef et al., 2012). Eine türkische Studie stellte hingegen eine Risikounterschätzung durch den EuroSCORE II fest, wohingegen der logEuroSCORE und STS Score zuverlässige Einschätzungen bei den 428 mit koronararteriellem Bypass versorgten Patienten erbrachten (Kunt et al., 2013). Deswegen werden in der vorliegenden Arbeit alle drei Scores zur Einschätzung des operativen Risikos angewandt.

8. Statistische Auswertung

Für die Berechnungen wurden das Statistikprogramm SPSS verwendet. Die gesammelten Daten wurden ausgewertet und die Ergebnisse deskriptiv und graphisch dargestellt. Kontinuierliche Variablen wurden als Mittelwert $\pm$ Standardabweichung und kategoriale Daten als Prozentangabe am Gesamtkollektiv angegeben. Es erfolgte zudem ein Chi-Quadrat-Test (exakte Signifikanz, 2-seitig, Likelihood Quotient) zur Gruppenvergleichsanalyse. Als Signifikanzgrenze wurde bei allen Analysen ein $p < 0,05$ festgelegt.

Ergebnisse

1. Basisdaten

In einem Zeitraum von knapp 2 Jahren, zwischen dem 13.12.2018 und 12.11.2020, wurde in der kardiologischen und angiologischen Abteilung des Marienkrankenhauses Hamburg bei 168 Patienten eine TEER zur Behandlung einer mindestens mittel- bis hochgradigen, symptomatischen MI durchgeführt (MitraClip n=120; PASCAL n=48). Das Durchschnittsalter lag bei $80 \pm 7,6$ Jahren. Bezüglich Alter, Geschlecht, BMI und STS-Mortality Score bestand zwischen den beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied (Tabelle 7). Das operative Risiko, im Sinne des logEuroSCORE sowie des EuroSCORE 2, war in der MitraClip-Gruppe signifikant höher als in der PASCAL-Gruppe. Der STS-Score war zwar bei Patienten der MitraClip-Gruppe numerisch höher, allerdings statistisch nicht signifikant.

	Alle (n=168)	MitraClip (n=120)	PASCAL (n=48)	p-Wert
Alter, Jahre	$80 \pm 7,6$	$80 \pm 7,8$	$81 \pm 7,4$	0,729
Geschlecht				
weiblich	90 (53,6%)	66 (55,0%)	24 (50,0%)	0,557
männlich	78 (46,4%)	54 (45,0%)	24 (50,0%)	0,557
BMI, kg/m ²	$27,10 \pm 5,90$	$27,46 \pm 6,24$	$26,19 \pm 4,89$	0,208
logEuroSCORE	$27,51 \pm 17,15$	$29,18 \pm 17,62$	$23,32 \pm 15,30$	0,045
EuroSCORE II	$9,00 \pm 6,97$	$9,90 \pm 7,43$	$6,77 \pm 5,09$	0,002
STS-Mortality-Score	$8,19 \pm 6,87$	$8,60 \pm 7,65$	$7,19 \pm 4,30$	0,232

Tabelle 7: Basisdaten; Abkürzungen: BMI = Body Mass Index, EuroSCORE = European System for cardiac operative risk evaluation, STS = Society of Thoracic Surgeons; Mittelwert $\pm$ Standardabweichung

Hinsichtlich der Ätiologie der MI hatte etwa die Hälfte der Patienten in beiden Gruppen gleichermaßen eine primäre MI (MitraClip 50,9% vs. PASCAL 46,8%; $p=0,639$), während die sekundäre MI in der PASCAL-Gruppe etwas häufiger war (MitraClip 32,8% vs. PASCAL 42,6%; $p=0,237$). Eine gemischte Ätiologie der MI wiesen 19 (11,7%) aller Patienten auf (MitraClip 12,8% vs. PASCAL 8,5%; $p=0,426$). Hinsichtlich koexistierender Vitien zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen (Tabelle 8).

	Alle (n=163)	MitraClip (n=116)	PASCAL (n=47)	p-Wert
Primäre MI	81 (49,7%)	59 (50,9%)	22 (46,8%)	0,639
Sekundäre MI	58 (35,6%)	38 (32,8%)	20 (42,6%)	0,237
Gemischte MI	19 (11,7%)	15 (12,8%)	4 (8,5%)	0,426
Z.n. Clipping	5 (3,1%)	4 (3,4%)	1 (2,1%)	0,658
Trikuspidalklappeninsuffizienz	144 (88,3%)	104 (87,4%)	40 (83,3%)	0,620
Aortenklappenstenose	24 (14,9%)	19 (16,5%)	5 (10,9%)	0,349
Aortenklappeninsuffizienz	46 (28,6%)	31 (27,0%)	15 (32,6%)	0,505
Kombiniertes Aortenklappenvitium	15 (9,3%)	9 (7,8%)	6 (13%)	0,316
Z.n. TAVI	2 (1,2%)	2 (1,7%)	0	0,365
Z.n. AKE	1 (0,6%)	0	1 (2,2%)	0,115

Tabelle 8: Klappenerkrankungen; Abkürzungen: TAVI = Transcatheter Aortic Valve Implantation, AKE = Aortenklappenersatz, MI = Mitralklappeninsuffizienz

Als kardiale Vorerkrankung lag bei etwa Zweidrittel der Patienten eine koronare Herzkrankheit (KHK) vor, 7,2% davon erlitten einen Myokardinfarkt und 15,5 % benötigten eine perkutane Koronarintervention (PCI) innerhalb der letzten 90 Tage vor der TEER-Prozedur. Bei vier Patienten (3,3%) der MitraClip-Gruppe wurde bereits vorher ein MitraClip eingesetzt; bei einem Patienten (2,1%) der PASCAL-Gruppe war zuvor eine frustrane MitraClip-Intervention erfolgt. Etwa ein Viertel (26,2%) der Patienten hatte eine Kardiomyopathie und 76,4% aller Patienten litten unter persistierendem oder paroxysmalem Vorhofflimmern. Bei den kardialen Vorerkrankungen gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Patientengruppen (Tabelle 9).

	Alle (n=163)	MitraClip (n=116)	PASCAL (n=47)	p-Wert
KHK	108 (64,3%)	79 (65,8%)	29 (60,4%)	0,593
Myokardinfarkt (in den letzten 90 Tagen vor Implantation)	12 (7,2%)	7 (5,8%)	5 (10,6%)	0,312
PCI (in den letzten 90 Tagen vor Implantation)	26 (15,5%)	20 (16,7%)	6 (12,5%)	0,639
Z.n. Bypass-OP	24 (14,3%)	20 (16,7%)	4 (8,3%)	0,224
Z.n. MKR oder MitraClip	5 (3,1%)	4 (3,3%)	1 (2,1%)	0,658
Kardiomyopathie	44 (26,2%)	23 (19,1%)	11 (23,3%)	0,523
Vorhofflimmern	126 (76,4%)	90 (76,9%)	36 (75,0%)	0,841
Paroxysmal	50 (30,7%)	37 (31,9%)	13 (27,1%)	0,595
Persistierend	75 (46,0%)	52 (44,8%)	23 (47,9%)	0,634

Tabelle 9: Kardiale Vorerkrankungen; Abkürzungen: KHK = koronare Herzkrankheit, PCI = Perkutane Koronarintervention, MKR = Mitralklappenreparatur

Das Auftreten kardiovaskulärer Risikofaktoren wie arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus und Hyperlipoproteinämie war in beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich (Tabelle 10).

	Alle (n=168)	MitraClip (n=120)	PASCAL (n=48)	p-Wert
Arterielle Hypertonie	158 (94,0%)	111 (92,5%)	47 (97,9%)	0,285
Diabetes mellitus	58 (34,5%)	42 (35,0%)	16 (33,3%)	0,860
Hyperlipoproteinämie	75 (44,6%)	54 (45,0%)	21 (43,8%)	1,000

Tabelle 10: Kardiovaskuläre Risikofaktoren

Bei 95% der Patienten lag ein erheblicher Schweregrad der Herzinsuffizienz entsprechend der Einteilung der New York Heart Association (NYHA) vor. 77,4% berichteten über Kurzatmigkeit unter leichter Belastung (NYHA 3) und 17,3% bereits in Ruhe (NYHA 4). Bei den NYHA-Stadien zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Patientengruppen (Tabelle 11).

	Alle (n=168)	MitraClip (n=120)	PASCAL (n=48)	p-Wert
NYHA-Stadium 2	9 (5,4%)	4 (3,3%)	5 (10,4%)	0,068
NYHA-Stadium 3	130 (77,4%)	96 (80,0%)	34 (70,8%)	0,200
NYHA-Stadium 4	29 (17,3%)	20 (16,7%)	9 (18,8%)	0,747
Periphere Ödeme	85 (50,6%)	64 (53,3%)	21 (43,8%)	0,307

Tabelle 11: Schweregrad der Herzinsuffizienz; Abkürzungen: NYHA = New York Heart Association

Eine pulmonal-arterielle Hypertonie (PAH) lag bei 76,2% der Patienten vor, eine chronische Nierenschädigung bei 53,6%, eine chronisch obstruktive Atemwegserkrankung bei 29,2%, eine neoplastische Vorerkrankung bei 27,4%, eine periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) bei 24,4% und Z. n. Schlaganfall bei 16,1%. Bei den genannten Nebendiagnosen fand sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen (Tabelle 12).

	Alle (n=168)	MitraClip (n=120)	PASCAL (n=48)	p-Wert
COPD	49 (29,2%)	35 (29,2%)	14 (29,9%)	1,000
PAH	128 (76,2%)	92 (76,7)	36 (75,0%)	0,280
Chron. Nierenschädigung	90 (53,6%)	66 (55,0%)	24 (50,0%)	0,609
pAVK	41 (24,4%)	32 (26,7%)	9 (18,8%)	0,325
Z.n. Schlaganfall	27 (16,1%)	21 (17,5%)	6 (12,5%)	0,493
Neoplastische Vorerkrankung in der Anamnese	46 (27,4%)	31 (25,8%)	15 (31,3%)	0,566

Tabelle 12: Nebendiagnosen; Abkürzungen: COPD = chronisch obstruktive Lungenerkrankung, PAH = pulmonal-arterielle Hypertonie, pAVK = periphere arterielle Verschlusskrankheit

Echokardiographisch zeigte sich präprozedural durchschnittlich eine leicht- bis mittelgradig reduzierte linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF $45,19 \pm 12,86$ %). Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen der MitraClip- und PASCAL-Gruppe hinsichtlich LVEF sowie Größe der Vorhöfe und Kammern (Tabelle 13).

	Alle (n=168)	MitraClip (n=120)	PASCAL (n=48)	p-Wert
LVEF (%)	45,2 ± 12,9	44,0 ± 12,1	48,1 ± 14,3	0,070
LA relative Größe	2,19 ± 0,95	2,18 ± 0,94	2,22 ± 0,96	0,841
LV relative Größe	0,92 ± 0,97	0,87 ± 0,94	1,04 ± 1,032	0,312
RA relative Größe	1,43 ± 1,21	1,48 ± 1,21	1,27 ± 1,23	0,401
RV relative Größe	0,67 ± 1,09	0,76 ± 1,13	0,44 ± 0,95	0,123

Tabelle 13: Präprozedurale transthorakale Echokardiographie; Mittelwert ± Standardabweichung; LVEF = Linksventrikuläre Ejektionsfraktion, LA = linker Vorhof, LV = linker Ventrikel, RA = rechter Vorhof, RV = rechter Ventrikel

Präprozedural fielen in der MitraClip-Gruppe höhere Kreatininwerte (nicht signifikant) und eine signifikant niedrigere Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) gegenüber den mit PASCAL versorgten Patienten auf (Tabelle 14). Auch wurden signifikant höhere Werte des C-Reaktiven Proteins (CRP) in der MitraClip-Gruppe dokumentiert (MitraClip vs. PASCAL: 27,5 ± 47,6 vs. 13,3 ± 17,9 mg/l, p=0,005). Leukozyten- und Thrombozytenzahl, Hämoglobinspiegel (Hb) lagen durchschnittlich im Normbereich und waren in beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich, ebenso wie die Spiegel des Brain Natriuretic Proteins (BNP) (Tabelle 14).

	Alle (n=168)	MitraClip (n=120)	PASCAL (n=48)	p-Wert
Kreatinin (mg/dl)	1,39 ± 0,78	1,44 ± 0,71	1,26 ± 0,93	0,164
GFR (ml/min)	51 ± 22	48 ± 21	59 ± 22	0,002
BNP (pg/ml)	922 ± 889	929 ± 866	907 ± 952	0,892
Hb (g/dl)	11,6 ± 2,3	11,5 ± 2,5	11,9 ± 1,8	0,404
Leukozyten	7,3 ± 2,3	7,2 ± 2,3	7,4 ± 2,4	0,587
Thrombozyten	199,1 ± 66,3	194,4 ± 66,1	210,8 ± 65,8	0,148
CRP (mg/l)	24 ± 42	28 ± 48	13 ± 18	0,005

Tabelle 14: Laborwerte bei Aufnahme; Mittelwert ± Standardabweichung; Abkürzungen: GFR = Glomeruläre Filtrationsrate (CKI-EPI-Formel), BNP = brain natriuretic protein, Hb = Hämoglobin, CRP = C-Reaktives Protein (Normalwert <5 mg/l)

2. Prozedurale Daten

Der Eingriff erfolgte bei 89,2% der Patienten elektiv und bei 10,8% nicht-elektiv, entweder dringlich (englisch „urgent“; Intervention nach Diagnosestellung während des gleichen Krankenhausaufenthaltes) oder notfallmäßig (englisch „emergency“; Intervention vor Beginn des nächsten Arbeitstages). Eine Patientin wurde vor der Intervention bei kardiogenem Schock (mit Lungenödem und konsekutiver Hypoxämie) kardiopulmonal reanimiert, sodass in diesem Fall die Indikation zur „Salvage“-Therapie bestand (englisch für „Rettungstherapie“).

Sowohl die Prozedurdauer ($p = 0,013$) als auch die Durchleuchtungszeit ($p = 0,006$) war bei der PASCAL-Implantation signifikant höher. Durchschnittlich lag die Prozedurdauer in der MitraClip-Gruppe bei 78 min und in der PASCAL-Gruppe bei 89 min. Die Durchleuchtungszeit war mit durchschnittlich 21 min in der PASCAL-Gruppe signifikant höher als in der MitraClip-Gruppe mit 15 min (Abbildung 4).

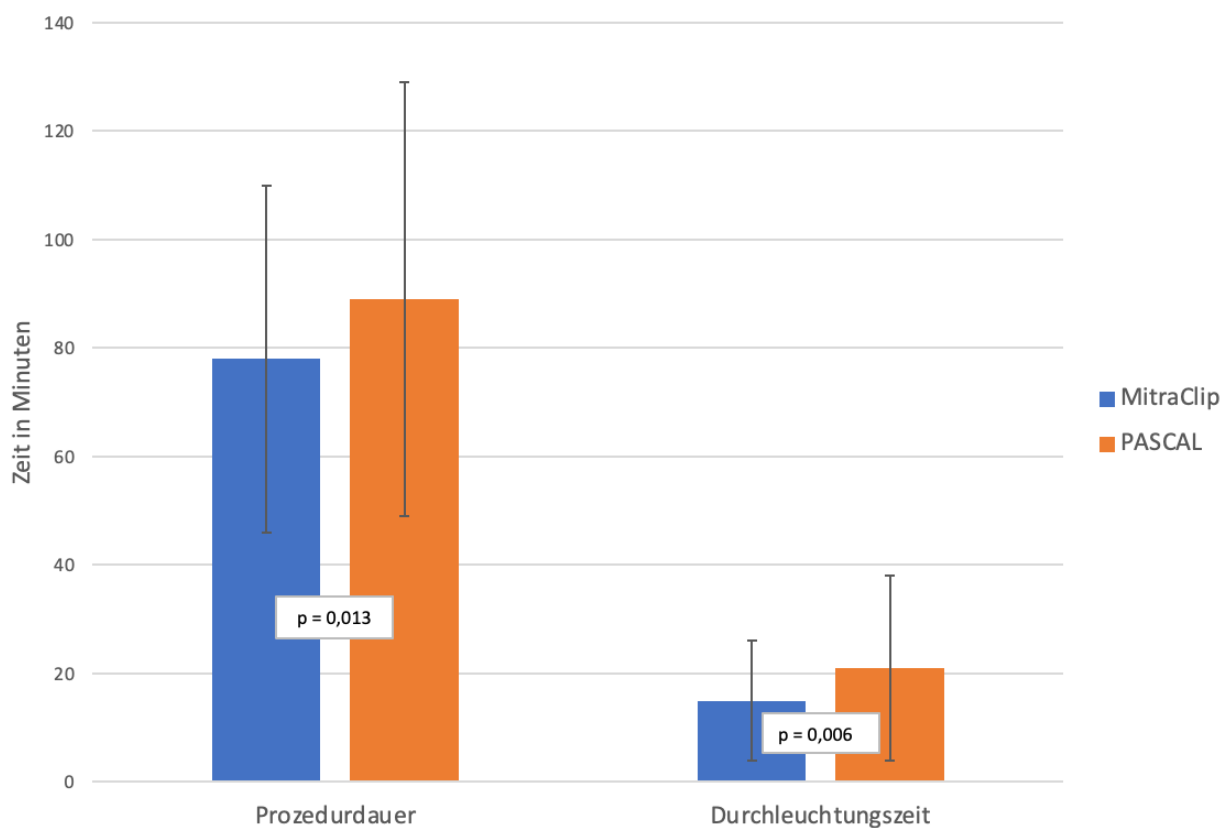


Abbildung 4: Prozedurdauer und Durchleuchtungszeit von MitraClip und PASCAL im Vergleich

Von den 168 Patienten erhielten 120 (71,4%) einen MitraClip und 48 (28,6%) einen PASCAL. Bei zwei (1,2%) Patienten der MitraClip-Gruppe war die Clipimplantation frustan. Bei einem von diesen zwei Patienten kam es nach mehrfachen Greifversuchen zur Beschädigung des posterioren Mitralklappensegels, sodass ein sicheres Absetzen des Clips nicht mehr möglich war. Bei dem zweiten Patienten wurde kein Clip implantiert, da zwar eine Reduktion der MI gelang, jedoch ein hoher mittlerer transmitraler Gradient (9 mmHg) persistierte. In der PASCAL-Gruppe gelang in allen Fällen die Clipimplantation.

Die postinterventionelle Aufenthaltsdauer war in beiden Gruppen vergleichbar und lag durchschnittlich bei $8,8 \pm 10,9$ Tagen (Tabelle 16).

	Alle (n=168)	MitraClip (n=120)	PASCAL (n=48)	p-Wert
Dringlichkeit des Eingriffs				
Elektiv	149 (89,2%)	108 (90%)	41 (87,2%)	0,397
Urgent/Emergency/Salvage	18 (10,8%)	12 (10%)	6 (12,7%)	0,636
Kein Clip/ frustan	2 (1,2%)	2 (1,7%)	0	0,368
Ein Clip	92 (54,8%)	63 (52,5%)	29 (60,4%)	0,352
Zwei Clips	68 (40,5 %)	50 (41,7 %)	18 (37,5 %)	0,619
Drei Clips	6 (3,6 %)	5 (4,2 %)	1 (2,1 %)	0,511
MI-Grad nach Implantation	$1,0 \pm 0,61$	$0,96 \pm 0,58$	$1,07 \pm 0,68$	0,309
Postprozeduraler mittlerer transmitraler Gradient (mmHg)	$2,93 \pm 1,21$	$3,01 \pm 1,22$	$2,75 \pm 1,18$	0,214
Schock				
präprozedural	3 (1,8%)	3 (2,5%)	0	0,384
intraprozedural	0	0	0	
Liegedauer (d) nach Clip-Implantation	$8,8 \pm 10,9$	$8,6 \pm 10,1$	$9,3 \pm 12,6$	0,697

Tabelle 15: Prozedurale Daten; d = Tage, urgent (engl.) = nicht-elektiv/dringlich, emergency (engl.) = notfallmäßig, salvage (engl.) = Rettungstherapie

Bei mehr als der Hälfte (54,8 %) der Patienten konnte die MI mit einem Clip erfolgreich therapiert werden. Ohne Nachweis eines signifikanten Unterschiedes war ein einzelner Clip bei 63 (52,5%) der MitraClip-Patienten und 29 (60,4%) der PASCAL-Gruppe ausreichend. Zwei Clips wurden in 41,7 % der Fälle (MitraClip) und in 37,5 % der Fälle

(PASCAL) eingesetzt. 6 (3,6%) MitraClip-Patienten und ein PASCAL-Patient (2,1%) erhielten 3 Clips (Abbildung 5).

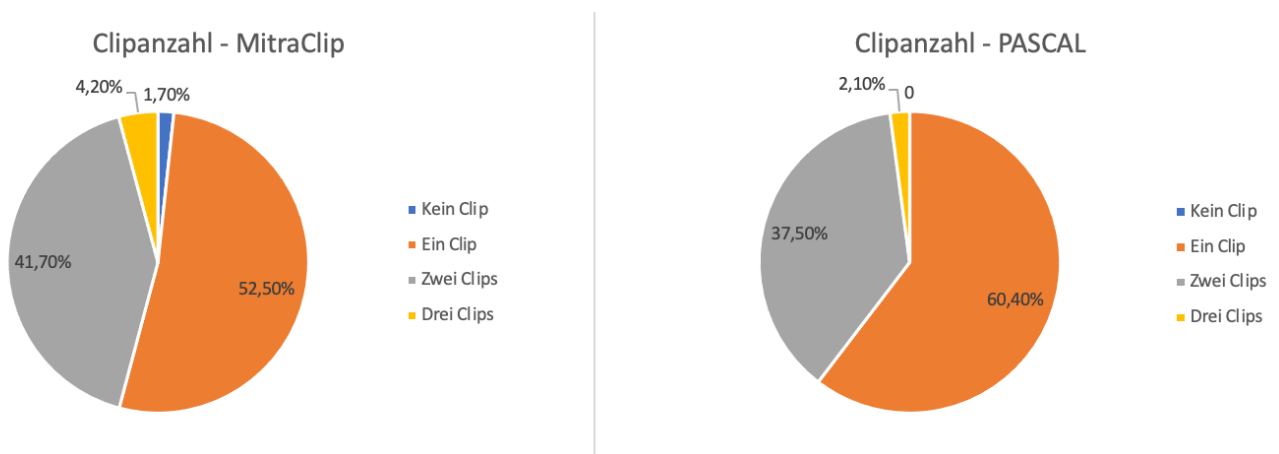


Abbildung 5: Anzahl der implantierten Clips in einer TEER (transcatheter edge-to-edge repair)

3. Erfolg und Endpunkte

Bei 166 (98,8%) Patienten wurde die TEER-Prozedur entsprechend den MVARC-Kriterien technisch erfolgreich durchgeführt (Tabelle 16).

	Alle (n=168)	MitraClip (n=120)	PASCAL (n=48)	p-Wert
Überleben	168 (100%)	120 (100%)	48 (100%)	1,000
Erfolgreicher Zugang, Transport und Freisetzung des Clips	168 (100%)	119 (99,2%)	48 (100%)	0,526
Erfolgreiche Clipinsertion	166 (98,8%)	118 (98,3%)	48 (100%)	0,368
Keine Notwendigkeit einer ungeplanten OP oder Reintervention aufgrund von Komplikationen	168 (100%)	120 (100%)	48 (100%)	1,000
Technischer Erfolg nach MVARC	166 (98,8%)	118 (98,3%)	48 (100%)	0,368

Tabelle 16: Endprozeduraler Technischer Erfolg entsprechend MVARC-Kriterien

Präprozedural der TEER war in allen Fällen eine mittel- bis höhergradige MI dokumentiert (MitraClip vs. PASCAL: $3,73 \pm 0,45$ vs. $3,75 \pm 0,49$; $p = 0,809$).

Unmittelbar postprozedural lag der MI-Schweregrad bei beiden Interventionsgruppen ohne signifikanten Unterschied durchschnittlich bei Grad 1 (leichtgradig) (MitraClip vs.

PASCAL: $0,96 \pm 0,58$ vs. $1,07 \pm 0,68$; $p = 0,309$). Damit reduzierte sich der durchschnittliche Schweregrad der MI unabhängig vom TEER Device um mehr als zwei Schweregrade (Tabelle 17).

	Alle (n=168)	MitraClip (n=120)	PASCAL (n=48)	p-Wert
Grad 4 präinterventionell	126 (75,0%)	88 (73,3%)	38 (79,2%)	0,430
Grad 3 präinterventionell	42 (61,8%)	32 (26,7%)	10 (20,9%)	0,430
Baseline MI-Grad	$3,74 \pm 0,46$	$3,73 \pm 0,45$	$3,75 \pm 0,49$	0,809
Endprozeduraler MI-Grad	$1,0 \pm 0,61$	$0,96 \pm 0,58$	$1,07 \pm 0,69$	0,309

Tabelle 17: Veränderung des Schweregrades der Mitralklappeninsuffizienz (postprozedurale transösophageale Echokardiographie)

Bei Prozedurende lag bei 159 (94,6%) Patienten ein MI-Schweregrad ≤ 2 (MitraClip vs. PASCAL: 114 (95%) vs. 45 (93%); $p = 0,745$) (Tabelle 18). Bei 71 (42,3%) Patienten konnte die MI nahezu vollständig auf „trace“ (englisch für „Spur“) minimiert werden. Grad 1 wurde endprozedural prozentual häufiger in der MitraClip-Gruppe erreicht jedoch ohne signifikanten Unterschied zur PASCAL-Gruppe (MitraClip vs. PASCAL: 50 (41,7%) vs. 13 (27,1%); $p=0,078$). Signifikant häufiger wurde Grad 2 bei den PASCAL versorgten Patienten endprozedural erreicht (MitraClip vs. PASCAL: 13 (10,8%) vs. 12 (25,0%); $p=0,020$).

Eine weiterhin höhergradige MI (Grad 3) bestand endprozedural bei im Mittel 5,4% der Fälle ohne signifikanten Unterschied vom verwendeten TEER-Verfahren (Tabelle 18 und Abbildung 6).

Bei Entlassung aus dem Krankenhaus lag noch bei 144 (89,4%) Patienten ein Schweregrad der MI ≤ 2 vor ohne signifikanten Unterschied zwischen MitraClip und PASCAL (MitraClip vs. PASCAL: 104 (90,4%) vs. 40 (87,0%); $p = 0,516$) (Tabelle 18 und Abbildung 6).

		Alle (n=168)	MitraClip (n=120)	PASCAL (n=48)	p-Wert
Bei Prozedurende	Trace	71 (42,3%)	51 (42,5%)	20 (41,6%)	0,921
	Grad 1	63 (37,5%)	50 (41,7%)	13 (27,1%)	0,078
	Grad 2	25 (14,8%)	13 (10,8%)	12 (25,0%)	0,020
	Grad 3	9 (5,4%)	6 (5,0%)	3 (6,3%)	0,745
	Grad 4	0	0	0	
	MI-Grad ≤2	159 (94,6%)	114 (95,0%)	45 (93,8%)	0,745
		Alle (n=161)	MitraClip (n=115)	PASCAL (n=46)	p-Wert
Bei Entlassung	Trace	43 (23,7%)	29 (25,2%)	14 (30,4%)	0,499
	Grad 1	80 (49,7%)	62 (53,9%)	18 (39,1%)	0,090
	Grad 2	21 (13,0%)	13 (11,3%)	8 (17,4%)	0,300
	Grad 3	13 (8,1%)	9 (7,8%)	4 (8,6%)	0,855
	Grad 4	4 (2,4%)	2 (1,7%)	2 (4,3%)	0,337
	MI-Grad ≤ 2	144 (89,4%)	104 (90,4%)	40 (87,0%)	0,516

Tabelle 18: Grad der Mitralklappeninsuffizienz bei Prozedurende und bei Entlassung (bei 5 MitraClip- und 2 PASCAL-Patienten erfolgte keine TTE vor Entlassung)

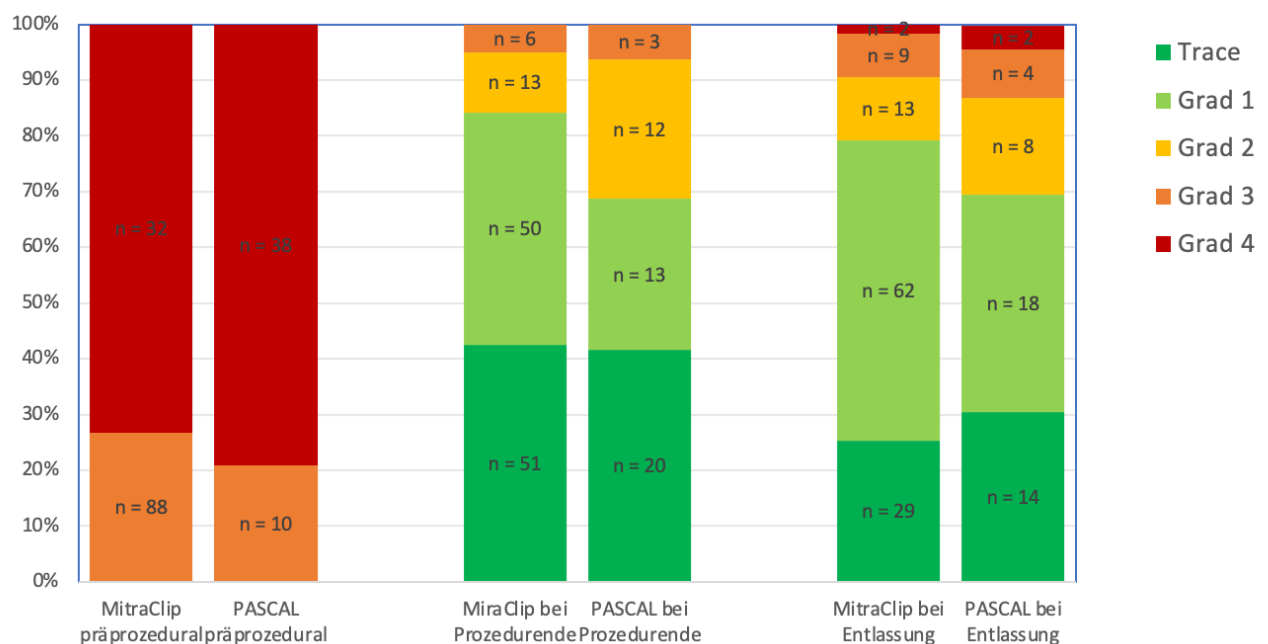


Abbildung 6: Schweregrad der Mitralklappeninsuffizienz vor und nach Intervention sowie bei Entlassung

In Tabelle 19 sind die postprozeduralen (≤ 30 Tage) Ergebnisse entsprechend den MVARC-Kriterien zusammengefasst. Die Rate der technisch erfolgreich implantierten Devices entsprechend den MVARC-Kriterien lag in der MitraClip-Gruppe mit 85,8% ähnlich hoch wie bei Patienten der PASCAL-Gruppe mit 81,3% ohne signifikanten Unterschied. In der MitraClip-Gruppe kam es einmalig nach Ablösen zur 30-45° Öffnung des Clips. In der PASCAL-Gruppe kam es einmalig zum Sehnenfadenabriss (P3) nach mehrmaligem Greifen. In 95,8% (n = 161) der Fälle verliefen die Prozeduren komplikationsfrei.

Es traten bei 6 (5%) Patienten der MitraClip- und 5 (10%) Patienten der PASCAL-Gruppe schwerwiegende Komplikationen (englisch „major adverse events“ (MAEs)) innerhalb des gleichen Krankenhausaufenthaltes oder innerhalb von 30 Tagen postprozedural auf, ohne signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen. In der MitraClip-Gruppe kam es in einem Fall zur Verletzung einer Pulmonalvene mit Blutung, am ehesten durch den Führungsdraht. Einmalig kam es nach Einführen des Führungsdrahtes zum passagerem Blutdruckabfall, was eine Kreislaufstabilisierung mit Katecholaminen notwendig machte. Zudem kam es zu Device-Materialstörungen: zweimalig Fehlfunktion bei Öffnen des Clips („final arm angel“), zweimalig nach Ablösen zur Öffnung des Clips um 5-45° und zweimalig kein Ablösen des Clips. Ein Prozedurerfolg nach MVARC-Kriterien lag bei insgesamt 79,8% aller Patienten ohne signifikanten Unterschied zwischen den gewählten Clips vor (MitraClip vs. PASCAL: 98 (81,6%) vs. 36 (75,0%); $p = 0,331$).

	Alle (n=168)	MitraClip (n=120)	PASCAL (n=48)	p-Wert
Mortalität ≤ 30 Tage postinterventionell	7 (4,2%)	5 (4,2%)	2 (4,2%)	1,000
MI-Grad ≤ 2 bei Entlassung	144 (89,4%)	104 (90,4%)	40 (87,0%)	0,577
Keine Clip-bezogenen Komplikationen ≤ 30 Tage postinterventionell	161 (95,8%)	114 (95,0%)	47 (97,9%)	0,405
Erfolgreich platziertes System nach MVARC	142 (84,5%)	103 (85,8%)	39 (81,3%)	0,458
Schwere Zugangsverletzungen	4 (2,3%)	3 (2,5%)	1 (2,1%)	0,873
Lebensbedrohliche Blutungen	2 (1,2%)	1 (0,8%)	1 (2,1%)	0,500
AKI Stadium II, III oder Dialysepflichtigkeit	2 (1,2%)	1 (0,8%)	1 (2,1%)	0,500
Schlaganfall	5 (3,0%)	3 (1,8%)	2 (4,2%)	0,566
Kombinierte MAEs	11 (6,5%)	6 (5,0%)	5 (10,0%)	0,200
Prozedurerfolg nach MVARC	134 (79,8%)	98 (81,6%)	36 (75,0%)	0,331

Tabelle 19: Ergebnisse und Komplikationen innerhalb des gleichen Krankenhausaufenthaltes oder innerhalb von 30 Tagen postprozedural, welche nach MVARC Kriterien zum Ausschluss aus dem Prozedurerfolg führen (Kombinierte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Major Adverse Events (MAEs)) sind nicht die Summe der einzelnen Ereignisse, da manche Patienten mehrere Ereignisse hatten; Abkürzungen: AKI = acute kidney injury mit Stadienklassifikation nach KDIGO

4. Überleben

Die postprozedurale Mortalität lag bis zur Entlassung bei insgesamt 1,8% (MitraClip vs. PASCAL: 2,5% vs. 0%; $p = 0,384$). Der Tod der 3 (2,5%) nach MitraClip verstorbenen Patienten geschah aufgrund kardiovaskulärer Genese und ereignete sich 4, 5 und 30 Tage nach Clip-Implantation. Die 1-Jahresmortalität bezogen auf das Ausgangskollektiv lag bei 18,4% ($n = 31$). Es zeigt sich dabei kein Unterschied zwischen der MitraClip- und der PASCAL-Gruppe (Tabelle 20).

Bezogen auf die 1-Jahresmortalität ($n = 31$) ereigneten sich im genannten Zeitraum insgesamt 7 (22,6%) Todesfälle ohne signifikanten Unterschied zwischen in den beiden Gruppen (MitraClip vs. PASCAL: 5 (20,8%) vs. 2 (28,6%); $p = 1,0$).

6 Wochen postprozedural verstarben 3 (2,9%) Patienten der MitraClip-Gruppe und 3 (7,9%) Patienten der PASCAL Gruppe ($p = 0,189$). 6 Monate nach Intervention wurden

zusätzlich 8 (8,1%) Todesfälle in der MitraClip-Gruppe und 1 (2,7%) Todesfall in der PASCAL-Gruppe verzeichnet. Ein Jahr nach Intervention verstarben insgesamt weitere 8 (6,6%) Patienten (MitraClip 5 (5,6%) vs. PASCAL 3 (9,1%), $p = 0,491$). Es zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den TEER-Verfahren in einem der genannten nachverfolgten Zeiträume.

Bei 2 (6,5%) MitraClip-Patienten ist ein Zusammenhang mit dem Device wahrscheinlich (englisch „possibly device related“) jedoch bei keinem PASCAL-Patienten (MitraClip 8,3% vs. PASCAL 0%, $p = 0,385$). Einmal kam es 23 Tage postinterventionell zum kardioembolischen, ischämischen Schlaganfall mit Todesfolge. Bei dem zweiten Fall kam es 78 Tage nach Intervention zur Endokarditis der Mitralklappe mit letalem Ausgang 105 Tage postprozedural. Bei 23 (74,2%) der 31 Todesfälle innerhalb eines Jahres bestand kein Zusammenhang mit der Clip-Implantation (MitraClip 70,8% vs. PASCAL 85,7%, $p = 0,908$). In 13 (41,9%) Todesfällen lag eine kardiovaskuläre Ursache vor (MitraClip 37,5% vs. PASCAL 57,1%, $p = 0,651$), in 6 (19,4%) Todesfällen nicht (MitraClip 20,8% vs. PASCAL 14,3%, $p = 0,394$). Jeweils ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen (Tabelle 20 und Abbildung 7).

		Alle (n=168)	MitraClip (n=120)	PASCAL (n=48)	p-Wert
Mortalität	Während des Krankenhausaufenthaltes	3 (1,8%)	3 (2,5%)	0	0,384
	Todeszeitpunkt unbekannt zwischen Krankenhausentlassung und 1 Jahr	5 (4,1%)	4 (3,3%)	1 (2,1%)	0,384
	Innerhalb 1 Jahres bezogen auf das Ausgangskollektiv	31 (18,4%)	23 (19,1%)	8 (16,6%)	0,706
	Nach 6 Wochen	n=142	MitraClip (n=104)	PASCAL (n=38)	p-Wert
		6 (4,2%)	3 (2,9%)	3 (7,9%)	0,189
	Nach 6 Monaten	n=136	MitraClip (n=99)	PASCAL (n=37)	p-Wert
		9 (6,6%)	8 (8,1%)	1 (2,7%)	0,262
	Nach 1 Jahr	n=122	MitraClip (n=89)	PASCAL (n=33)	p-Wert
		8 (6,6%)	5 (5,6%)	3 (9,1%)	0,491
	Innerhalb 1 Jahres bezogen auf das nachverfolgte Kollektiv	31 (25,4%)	23 (25,8%)	8 (24,2%)	0,651
Todesursache	kardiovaskulär	13 (41,9%)	9 (37,5%)	4 (57,1%)	0,749
	nicht-kardiovaskulär	6 (19,4%)	5 (20,8%)	1 (14,3%)	0,394
	unbekannt	12 (38,7%)	10 (41,7%)	2 (28,6%)	0,394
	Zusammenhang mit TEER wahrscheinlich	2 (6,5%)	2 (8,3%)	0	0,385
	kein Zusammenhang mit TEER	23 (74,2%)	17 (70,8%)	6 (85,7%)	0,908
	unbekannt	6 (19,4%)	5 (20,8%)	1 (14,3%)	0,557

Tabelle 20: Mortalität und Todesursachen innerhalb eines Jahres; TEER = Transcatheter edge-to-edge repair

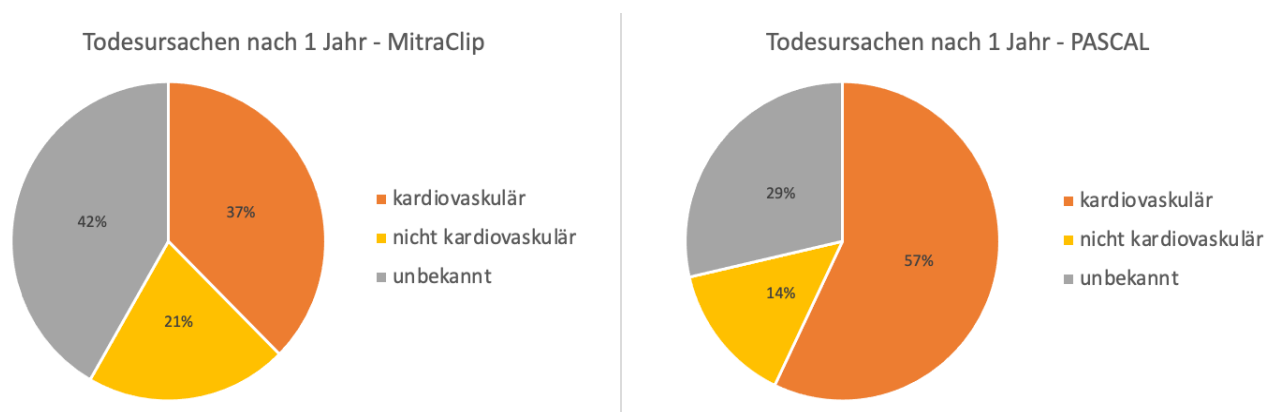


Abbildung 7: Todesursache nach 12 Monaten

5. Endpunkte nach MVARC-Kriterien nach einem Jahr

Die Komplikationsraten der untersuchten Patienten innerhalb eines Jahres nach den MVARC-Kriterien sind in Tabelle 21 aufgeführt. 152 (90,5%) Patienten blieben frei von Clip bezogenen Komplikationen ohne signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen ($p = 0,405$). Bei 6 (3,6%) Patienten kam es zum partiellen Ablösen (engl. „Detachment“) des Clips (MitraClip 4 (3,3%) vs. PASCAL 2 (4,2%), $p = 1,000$); niemals kam es zum Device Embolus. Bei 5 (4,2%) Patienten der MitraClip-Gruppe folgte eine Re-Clipping ($p = 0,205$). 2 (1,8%) MitraClip- und ein (2,1%) PASCAL-Patient erhielten eine Mitralklappenrekonstruktion (MKR) im Verlauf ($p = 1,000$). Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den verwendeten TEER-Verfahren.

81 (48,2%) Patienten wurden mindestens einmal rehospitalisiert (MitraClip 50,8% vs. PASCAL 41,7%, $p = 0,309$), davon 35 (20,8%) aufgrund einer kardialen Dekompensation (MitraClip 22,5% vs. PASCAL 16,7%, $p = 0,799$) ohne signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen.

11 (6,5%) Patienten erlitten ein neurologisches Ereignis ohne signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen (MitraClip 6,7% vs. PASCAL 6,2%, $p = 1,000$); 10 (5,9%) Patienten erlitten einen Schlaganfall und ein Patient (0,6%) eine Transitorisch-Ischämische Attacke (TIA).

Im gesamten Patientenkollektiv wurde kein Myokardinfarkt postprozedural dokumentiert.

Bei 5 (3,0%) Patienten kam es zu leichtgradigen vaskulären Komplikationen im Bereich des Zugangswegs (z.B. Aneurysma spurium) (MitraClip 4 (3,4%) vs. PASCAL 1 (2,1%), $p = 1,000$). Schwere vaskuläre Komplikationen traten bei 3 (2,5%) MitraClip-Patienten und einem (2,1%) PASCAL-Patienten auf ($p = 0,626$). Ein signifikanter Unterschied stellte sich nicht dar.

Definiert nach der MVARC primary bleeding scale kam es bei 14 (8,4%) Patienten zu leichten (Grad I; MitraClip 7,6% vs. PASCAL 10,4%, $p = 0,769$), bei 2 (1,2%) Patienten zu mäßigen (Grad II; MitraClip 1,8% vs. PASCAL 2,1%, $p = 1,000$) und bei 5 (3,0%) Patienten zu schweren Blutungskomplikationen (Grad III; MitraClip 4,2% vs. PASCAL 0%, $p = 0,204$). Zwei Patienten (1,2%) erlitten lebensbedrohliche Blutungen (Grad IV; MitraClip 1 (0,8%) vs. PASCAL 1 (2,1%), $p = 1,000$): zum einen ein retroperitoneales

Hämatom bei arterieller Blutung im Bereich der rechten Leiste mit konsekutivem hämorrhagischem Schock (Transfusion von 6 Erythrozytenkonzentraten) und Notfalloperation (MitraClip); zum anderen ein hämorrhagischer Schock bei postpunktionellem Hämatothorax (Transfusion von 11 Erythrozytenkonzentraten) (PASCAL). Es traten keine fatalen Blutungen auf. Es fiel zwischen der MitraClip- und PASCAL-Gruppe kein signifikanter Unterschied auf.

Eine akute Nierenschädigung Stadium I-III (engl.: „Acute Kidney Injury“, AKI) trat bei 7 (4,2%) Patienten (MitraClip 2,5% vs. PASCAL 6,3%, $p = 0,237$) ohne signifikanten Unterschied im verwendeten TEER-Verfahren auf. Bei einer MitraClip-Patientin bestand postprozedural eine akut auf chronische Nierenschädigung mit Indikation zur Dialyse.

Neu aufgetretene Herzrhythmusstörungen traten innerhalb von 30 Tagen postprozedural bei 10 (6%) Patienten ohne signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen auf ($p = 0,536$). Davon kam es bei 4 (2,4%) Patienten, alle erhielten einen MitraClip, intraprozedural zu neuem Vorhofflimmern mit konsekutiver periinterventioneller elektrischer Kardioversion (MitraClip 3,3% vs. PASCAL 0%, $p = 0,200$). Innerhalb eines Jahres erhielten 5 (3%) Patienten die Erstdiagnose Vorhofflimmern (MitraClip 3,4% vs. PASCAL 2,1%, $p = 0,667$); ein Herzschrittmacher war bei 5 (3%) Patienten (MitraClip 2,5% vs. PASCAL 4,2%, $p = 0,566$) und eine ICD-Implantation bei 3 (1,8%) Patienten (MitraClip 0,8% vs. PASCAL 4,2%, $p = 0,141$) erforderlich.

	Alle (n=168)	MitraClip (n=120)	PASCAL (n=48)	p-Wert
Sicherheit				
Tage bis Clip-Kompl.	63,3 ± 77,9	37,1 ± 35,0	150,7 ± 126,6	0,259
Detachment	6 (3,6%)	4 (3,3%)	2 (4,2%)	1,000
Endokarditis mit OP	3 (1,8%)	3 (2,5%)	0	0,382
Device Embolus	0	0	0	
Re-Clip	5 (3,0%)	5 (4,2%)	0	0,205
MKR	3 (1,8%)	2 (1,7%)	1 (2,1%)	1,000
keine Clip-bezogenen Komplikationen	152 (90,5%)	107 (89,2%)	45 (93,7%)	0,405
Rehospitalisation	81 (48,2%)	61 (50,8%)	20 (41,7%)	0,309
wegen Herzinsuffizienz	35 (20,8%)	27 (22,5%)	8 (16,7%)	0,799
Neurologisches Ereignis	11 (6,5%)	8 (6,7%)	3 (6,2%)	1,000
Schlaganfall	10 (5,9%)	8 (6,2%)	2 (4,2%)	0,536
TIA	1 (0,6%)	0	1 (2,1%)	0,113
Myokardinfarkt	0	0	0	
Zugangskomplikation				
Leichtgradige vaskuläre Kompl.	5 (3,0%)	4 (3,4%)	1 (2,1%)	1,000
Schwere vaskuläre Kompl.	4 (2,4%)	3 (2,5%)	1 (2,1%)	0,626
Blutungskomplikationen nach MVARC primary bleeding scale				
I (leicht)	14 (8,4%)	9 (7,6%)	5 (10,4%)	0,769
II (mäßig)	2 (1,2%)	1 (0,8%)	1 (2,1%)	1,000
III (schwer)	5 (3,0%)	5 (4,2%)	0	0,204
IV (lebensbedrohlich)	2 (1,2%)	1 (0,8%)	1 (2,1%)	1,000
V (fatal)	0	0	0	
AKI-Stadium ≤ 7d postprozedural				
I	3 (1,8%)	2 (1,7%)	1 (2,1%)	0,854
II	2 (1,2%)	1 (0,8%)	1 (2,1%)	0,500
III	1 (0,6%)	0	1 (2,1%)	0,113
Dialysepflichtigkeit	1 (0,6%)	1 (0,8%)	0	0,526
Rhythmusstörungen				
≤ 30 Tage postinterventionell	10 (6,0%)	8 (6,8%)	2 (4,2%)	0,536
> 30 Tage postinterventionell	7 (4,2%)	4 (3,4%)	3 (6,3%)	0,393
Schrittmacher	5 (3,0%)	3 (2,5%)	2 (4,2%)	0,566
ICD	3 (1,8%)	1 (0,8%)	2 (4,2%)	0,141
Vorhofflimmern neu	4 (2,4%)	4 (3,3%)	0	0,200

Tabelle 21: Vergleich der Endpunkte nach MVARC-Kriterien innerhalb eines Jahres; CV = kardiovaskulär, OP = Operation, TIA = Transitorische Ischämische Attacke, MVARC = Mitral Valve Academic Research Consortium, AKI = englisch: Acute Kidney Injury = Akute Nierenschädigung, ICD = Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator

6. Veränderung des NYHA-Stadiums

Bei 59 Patienten wurde nach einem Jahr das NYHA-Stadium erfasst (MitraClip n=45 vs. PASCAL n=14). Postprozedural kam es in beiden Gruppen zu einer deutlichen Verbesserung der Herzinsuffizienzsymptome. Hatten vorher 97,4% der Patienten ein NYHA-Stadium 3 oder 4, waren es postprozedural nur noch 42,4% (MitraClip 44,4% vs. PASCAL 35,7%, $p = 0,564$). Ein NYHA-Stadium ≤ 2 lag präprozedural bei 5,4% der Patienten vor. Ein Jahr nach TEER konnte bei 57,6% (MitraClip 55,5% vs. PASCAL 64,8%, $p = 0,195$) der Patienten ein NYHA-Stadium ≤ 2 dokumentiert werden. Weder insgesamt noch in den einzelnen NYHA-Stadien bestand ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen (Tabelle 22, Abbildung 8).

Nach 1 Jahr	Alle (n=59)	MitraClip (n=45)	PASCAL (n=14)	p-Wert
NYHA-Stadium 1	3 (5,1%)	1 (2,2%)	2 (14,8%)	0,073
NYHA-Stadium 2	31 (52,5%)	24 (53,3%)	7 (50,0%)	0,827
NYHA-Stadium 3	24 (40,7%)	19 (42,2%)	5 (35,7%)	0,665
NYHA-Stadium 4	1 (1,7%)	1 (2,2%)	0	0,574
NYHA-Stadium ≤ 2	34 (57,6%)	25 (55,5%)	9 (64,8%)	0,195

Tabelle 22: NYHA-Stadium ein Jahr postprozedural

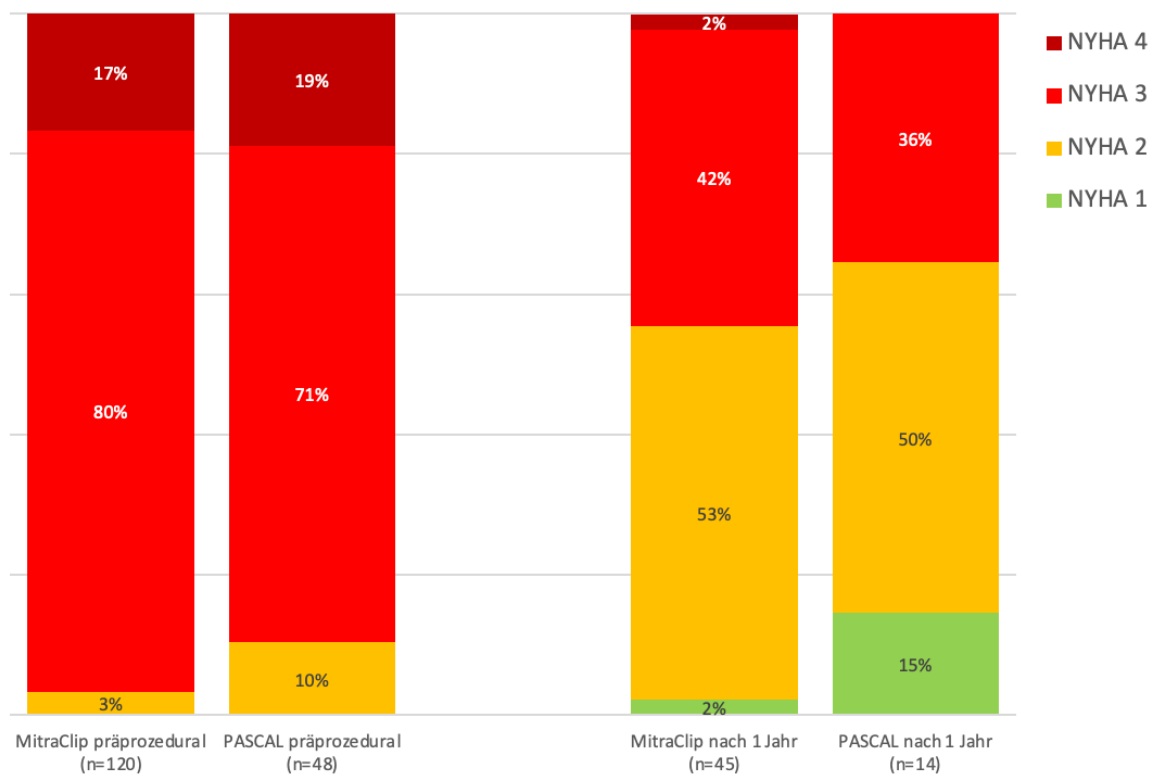


Abbildung 8: NYHA-Stadien präprozedural und ein Jahr postprozedural

Diskussion

Die Ergebnisse dieser Analyse bestätigen, dass die beiden TEER-Verfahren, MitraClip und PASCAL, effektive und sichere Optionen für die Behandlung einer höhergradiger MI sind. Als wesentliches Ergebnis zeigt die vorliegende retrospektive Analyse für beide Systeme vergleichbare technische Durchführbarkeit, Sicherheit und klinische Effektivität bei einem unselektionierten, konsekutiven Patientenkollektiv unter Alltagsbedingungen einer kardiologischen Klinik in Deutschland.

1. Basisdaten

Die Basisdaten der 168 untersuchten Patienten, die entweder mit dem MitraClip- oder dem PASCAL-System behandelt wurden, zeigten weitgehend ähnliche demographische und klinische Merkmale, was die Vergleichbarkeit der Kohorten gewährleistet. Die Ausprägung der Charakteristika wie Alter, Geschlecht, BMI und Komorbiditäten, einschließlich der Prävalenz von koronarer Herzkrankheit und Vorhofflimmern, finden sich in anderen Studien ähnlich wieder (COAPT-Studie (Stone et al., 2018), Geis et al., 2022; Schneider et al., 2022).

2. Operatives Risiko und Mortalität

Das operative Risiko, gemessen an logEuroSCORE, EuroSCORE II und STS-Mortality Score, ist ein zentraler Prädiktor für den Erfolg von TEER-Verfahren (Adamo et al., 2019; Kitamura et al., 2019; Paranskaya et al., 2012; Puls et al., 2014). Die vorliegende Studie zeigte ein mittleres operatives Risiko im Vergleich zu ähnlichen Untersuchungen: Die Risikoscores lagen höher als bei den von Schneider et al., 2022, und Geis et al., 2022, berichteten Werten, jedoch niedriger als bei der Everest II High Risk Studie. Die Mortalitätsrate postprozedural nach 30 Tagen und auch die Ein-Jahres-Mortalität lag tendenziell über den Werten von Studien mit niedrigeren Risikoscores, jedoch unter denen von Kohorten mit höheren Risikoprofilen. Im Folgenden wird auf die einzelnen Studien eingegangen.

In der vorliegenden Kohorte erreicht der STS-Mortality Score bei MitraClip-Patienten 8,6% und bei PASCAL-Patienten 7,2%. Im Vergleich dazu lagen die Werte bei Schneider et al., 2022, niedriger (MitraClip 5,5%, PASCAL 4,3%). Die Mortalität nach innerhalb 30 Tagen postprozedural lag mit 2% (Schneider et al. 2022) ebenfalls niedriger als in der vorliegenden Studie mit 4,2%, sodass eine Korrelation vermutet

werden kann. Auch der logEuroSCORE war in der vorliegenden Kohorte hoch (MitraClip: 29,2%, PASCAL: 23,3%), während Geis et al., 2022, Werte von 17,1% für MitraClip und 14,7% für PASCAL berichteten. Interessanterweise lag jedoch die Mortalität unserer PASCAL-Patienten mit 16,6% zwischen den Ergebnissen anderer Untersucher (Geis et al. 2022 19,5%; Schneider et al. 2022 8,7%). Zur genaueren Erklärung bedarf es größerer, randomisierter, prospektiver Studien.

In unserer Studie war der logEuroSCORE und der EuroSCORE II in der MitraClip-Gruppe signifikant höher als in der PASCAL-Gruppe, während der STS-Score keinen signifikanten Unterschied zeigte. Ähnliche Beobachtungen machten Schneider et al., 2022, mit tendenziell niedrigerem Risiko für PASCAL-Patienten. Dies könnte eine Bevorzugung des Heart-Teams für den MitraClip widerspiegeln, für den bisher mehr Erfahrung vorliegt. Es konnte jedoch kein signifikanter Unterschied in der Gesamtmortalität zwischen den beiden Gruppen gesehen werden (Mauri et al. 2022).

Die Everest II High Risk-Studie (Whitlow et al., 2012) untersuchte Patienten mit einem besonders hohen STS-Mortality Score ($>12\%$) und schloss somit eine Hochrisikogruppe für die MitraClip-Intervention ein. Der durchschnittliche STS-Mortality Score dieser Patienten lag bei $14,2\%$, also höher als in der vorliegenden Studie ($8,6\%$). Es zeigte sich in der Everest II-Studie sowohl eine höhere postprozedurale Mortalität innerhalb von 30 Tagen ($7,7\%$) als auch eine höhere Ein-Jahres-Mortalität ($24,4\%$) im Vergleich zu den hier untersuchten Patienten ($4,2\%$ vs. $19,1\%$).

In der ACCESS-Register-Analyse, die sich auf Patienten mit MitraClip-Implantationen konzentrierte, lag der logEuroSCORE mit 23% auf einem ähnlichen Niveau wie der in der vorliegenden Studie ($29,2\%$) (Maisano et al., 2013). Auch hier wurde eine hohe Ein-Jahres-Gesamtmortalität von $17,3\%$ für das gesamte Kollektiv festgestellt, was ebenfalls mit den Ergebnissen ($19,1\%$) der aktuellen Arbeit vergleichbar ist.

Die Ein-Jahres-Gesamtmortalität für den PASCAL-Clip lag in der CLASP-Studie (Webb et al., 2020), welche die Durchführbarkeit und Sicherheit des PASCAL-Systems bestätigte, mit $8,1\%$ deutlich unter den $16,6\%$ in der vorliegenden Studie. Dies könnte durch Unterschiede in der Patientenselektion erklärt werden. In der CLASP-Studie waren nur 60% der Patienten im NYHA-Stadium III oder IV, während hier $79,6\%$ der Patienten eine höhergradige Herzinsuffizienz vorwiesen. Zudem war

das durchschnittliche Patientenalter in der CLASP-Studie mit 75 Jahren niedriger als in dieser Kohorte mit 80 Jahren. Ein weiterer wichtiger Unterschied ist die kardiale Vorbelastung: In der CLASP-Studie hatten nur 37,1% der Patienten einen hochgradigen Aortenklappenfehler, während in der Studie 56,6% betroffen waren. Ebenso war der Anteil der Patienten mit Trikuspidalklappenfehler in der CLASP-Studie mit 58,1% deutlich niedriger als in der vorliegenden Kohorte mit 83,3%. Es ist zu erwarten, dass eine höhere kardiale Vorbelastung und ein schlechterer funktioneller Status die Ergebnisse negativ beeinflussen (Webb et al., 2020).

Verglichen mit der bisher ersten randomisierten-kontrollierten Studie zum Vergleich beider Systeme, der CLASP IID Studie, fiel eine höhere 30-Tage-Mortalität (1% vs. 4,2%) und Ein-Jahres-Mortalität (ca. 9% vs. 18,4%) auf. Dies könnte neben den Unterschieden im Risikoprofil der Patienten auch auf verschieden definierte Einschlusskriterien zurückzuführen sowie niedrigeren STS-Mortality Score (5,4%) sein (Zahr et al., 2023). In der CLASP IID-Studie wurden überwiegend sekundäre MI untersucht.

Zusammenfassend sind die Mortalitätsraten für MitraClip und PASCAL höher als in der CLASP IID- und Schneider-Studie (2022), jedoch vergleichbar mit den Ergebnissen von Geis et al., 2022, und niedriger als in der EVEREST II High Risk Studie. Ein höheres operatives Risiko könnte zu einer höheren Ein-Jahres-Mortalität geführt haben, was die Bedeutung des präinterventionellen Zustands betont.

3. Technischer Erfolg

Der hohe technische Erfolg beider Systeme in dieser Studie stimmt mit den Ergebnissen anderer Vergleichsstudien überein (Bansal et al., 2023; Hosseini et al., 2023). Bei unseren Patienten beträgt die technische Erfolgsrate für den MitraClip 98,3%, was im Vergleich zu 97,2 % in der Studie von Schneider et al., 2022, und 95,1% in der Studie von Geis et al., 2022, auf gleichem Niveau liegt. Für das PASCAL-System wird ein Erfolg von 100% in unserer Kohorte verzeichnet, was im Vergleich zu 97,4% in Schneider et al., 2022, und 97% in Geis et al., 2022, steht (Tabelle 23).

	Technischer Erfolg		
	Gesamt	MitraClip	PASCAL
Geis et al. 2022	93,5%	95,1%	90,2%
Haschemi et al. 2022	97,6%	98,0%	97,0%
Schneider et al. 2022	97,3%	97,2%	97,4%
Marienkrankenhaus	98,2%	98,3%	98,0%

Tabelle 23: Technischer Erfolg im Vergleich

4. Erfolgreich platziertes System und Prozedurerfolg

In der vorliegenden Arbeit zeigt sich sowohl in der MitraClip- als auch in der PASCAL-Gruppe eine tendenziell geringere Quote bezüglich eines erfolgreich platzierten Systems nach MVARC-Definition als bei Geis et al., 2022. Insbesondere das PASCAL-System weist hier schlechtere Resultate mit 81,3% vs. 90,2% bei Geis et al., 2022 auf (Abbildung 9). Nach der MVARC-Definition des Prozedurerfolges, welche kombinierte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Major Adverse Events (MAEs)) inkludiert, zeigte sich in unserer Studie eine tendenziell niedrigere Erfolgsquote in der PASCAL-Gruppe, jedoch ohne signifikanten Unterschied im Vergleich zur MitraClip-Gruppe. In der Studie von Geis et al., 2022, die ebenfalls den MVARC-Standard anwendete, wurde eine vergleichbare Erfolgsrate in der MitraClip-Gruppe beobachtet. Interessanterweise zeigte die PASCAL-Gruppe in dieser Untersuchung eine bessere Erfolgsquote im Vergleich zu unserer Kohorte (Geis et al., 2022) (Abbildung 10). Diese Unterschiede könnten durch eine Patientenselektion mit unterschiedlichem operativem Risiko oder durch komplexere anatomische Gegebenheiten (in der Geis-Kohorte wurden mehr sekundäre MI betrachtet) bedingt sein. Auch können Erfahrungsunterschiede insbesondere mit dem neueren PASCAL System zur Minderung der Erfolgsrate geführt haben.

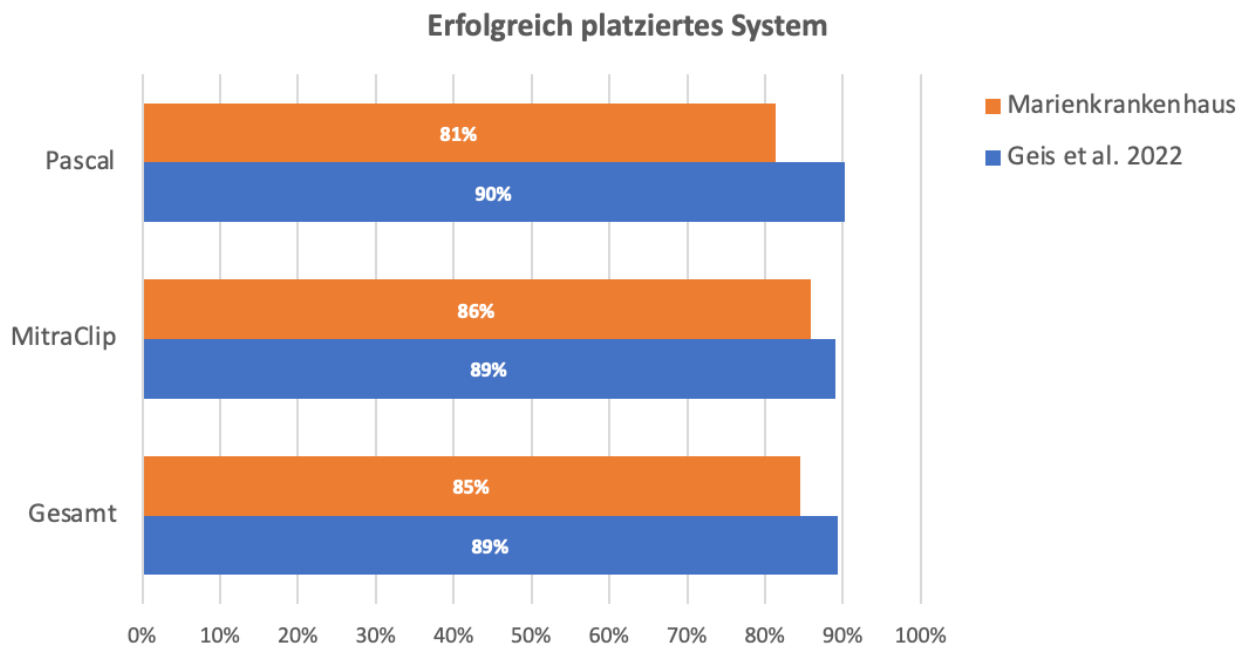


Abbildung 9: Vergleich des erfolgreich platzierten Systems nach MVARC-Definition mit Geis et al. 2022

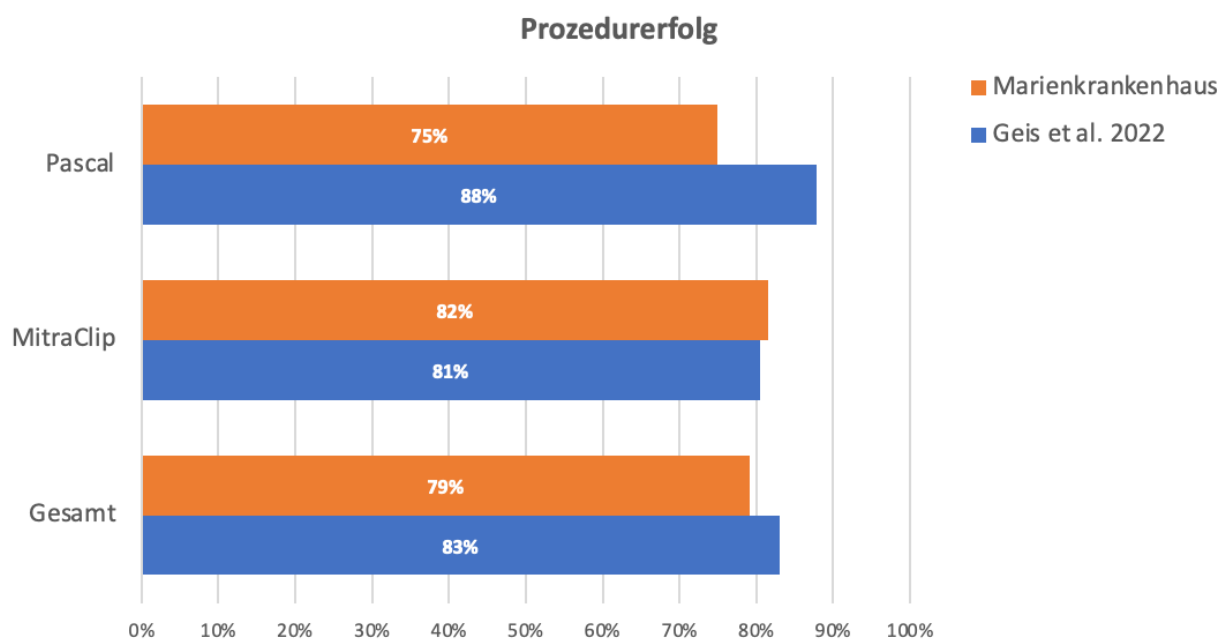


Abbildung 10: Vergleich des Prozedurerfolges nach MVARC-Definition mit Geis et al. 2022

5. 30-Tage-Behandlungsergebnis

In der vorliegenden Studie waren innerhalb von 30 Tagen postprozedural 95,8% der Patienten frei von clipbezogenen Komplikationen. Dies entspricht den Werten aus

der CLASP-Studie, in der der PASCAL-Clip untersucht wurde (Lim et al., 2019). Die Registerdaten, wie REALISM und ACCESS-EU, dokumentierten vergleichbare Raten für den MitraClip.

94,6% der Patienten hatten unmittelbar nach der Prozedur und 89,4% nach Entlassung bzw. innerhalb von 30 Tagen postprozedural einen residualen MI-Schweregrad ≤ 2 , was vergleichbaren Studien entspricht (Schneider et al. 2022: 95,1%; Haschemi et al. 2022: 94,5%; Geis et al. 2022: 91,1%). Erfolgreiche TEER-Interventionen führten unabhängig vom verwendeten Clip-System zu einer signifikanten Reduktion der MI bei Entlassung. Dies steht in Einklang mit den Daten von Gerçek et al., 2021.

In der ersten Phase der CLASP-Studie (Lim et al., 2019), welche zur Zulassung des PASCAL Systems führte, wurde bei 98% der Patienten ein Mitralklappeninsuffizienz-Grad von ≤ 2 nach 30 Tagen erreicht, was eine hohe Effektivität des PASCAL-Systems zeigte. Die höhere Rate könnte sich dadurch erklären, dass gezielt Patienten mit geeigneten anatomischen Voraussetzungen für das PASCAL-System ausgesucht wurden und keine Alltagsbedingungen herrschten. In der CLASP-IID-Studie, welche die erste randomisiert-kontrollierte Studie zum Vergleich von MitraClip und PASCAL bei sekundärer MI ist, wiesen 95,8% in der PASCAL- und 93,8% in der MitraClip-Gruppe MI-Schweregrad ≤ 2 auf (Zahr et al., 2023). Die Ergebnisse der vorliegenden Studie bezüglich clipbezogener Komplikationen und Reduktion des MI-Schweregrades stimmen mit denen der CLASP IID-Studie überein.

6. Endpunkte nach MVARC nach einem Jahr

6.1 Sicherheit

Bezüglich der Sicherheit nach einem Jahr wurden bei 90,5% unserer Patienten innerhalb eines Jahres keine Clip-bezogenen Komplikationen verzeichnet. Die häufigste – jedoch insgesamt seltene – Komplikation war in beiden Gruppen (MitraClip 3,4% vs. PASCAL 4,2%) ein partielles Ablösen (Detachment) des Clips. Es fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen, jedoch zeigte sich eine tendenziell höherer Detachment-Rate in der PASCAL Gruppe. Auch in der CLASP-Studie fiel diese leicht höhere Inzidenz in der PASCAL-Gruppe auf. Clip-Detachment lag auf vergleichbarem Niveau wie bei Eggebrecht et al., 2015, (2% bei MitraClip) und ist als häufigste strukturelle Clip-Komplikation bekannt (Sorajja et al., 2017).

6.2 Rehospitalisation

In der Häufigkeit einer Rehospitalisation aufgrund von kardialer Dekompensation fand sich bei unseren Patienten kein signifikanter Unterschied zwischen der MitraClip- (22,5%) und PASCAL-Gruppe (16,7%). Auch in der Geis-Kohorte wurden 30,5% der MitraClip- und 14,6% der PASCAL-Patienten (kein signifikanter Unterschied) innerhalb eines Jahres wegen Herzinsuffizienz rehospitalisiert (Geis et al., 2022). Auf tendenziell niedrigerem Niveau lagen die Werte in anderen Studien und Registern wie der REALISM-Studie bei 14,7% für MitraClip und in ACCESS-EU bei 12,3% (Maisano et al., 2013). Die CLASP-Studie verzeichnete 12% Rehospitalisationen bei Patienten mit PASCAL-Clip (Webb et al. 2020, Zahr et al. 2023). Die bereits oben erwähnten Differenzen bezüglich der Häufigkeit kardialer Begleiterkrankungen (z.B. niedrigere Rate an Aorten- und Trikuspidalklappenfehlern) sowie niedrigere operative Risiko-Scores könnten Einfluss auf eine geringere Rehospitalisationsrate in den Vergleichsstudien haben (12,1 % in der CLASP-Studie vs. 16,7 % in der vorliegenden Arbeit) (Webb et al., 2020).

6.3 Neurologische Ereignisse und neues Vorhofflimmern

Mit 6,7% (MitraClip) und 6,2% (PASCAL) lag die Rate neurologischer Ereignisse wie Schlaganfälle oder transitorische ischämische Attacken (TIA) innerhalb eines Jahres höher als in Vergleichsstudien. In der Studie von Geis et al., 2022, lag die Häufigkeit solcher Ereignisse bei 1,8% für MitraClip und 1,5% für PASCAL. Auch in der CLASP-Studie (0,9% für PASCAL) und dem ACCESS-EU-Register (1,1% für MitraClip) zeigten sich niedrigere Raten. Das Patientenkollektiv in der CLASP-Studie wies ein geringeres präprozedurales Vorhofflimmern auf (60% vs. 75% in der vorliegenden Studie), was den Unterschied teilweise erklären könnte. (Webb et al., 2020). Dieser Unterschied könnte auf die schwerwiegenderen kardialen Ausgangsbedingungen sowie die höhere Prävalenz von präprozeduralem Vorhofflimmern in Ihrer Kohorte zurückzuführen sein, da diese Faktoren das Risiko thromboembolischer Ereignisse signifikant erhöhen. Jedoch ist zu bemerken, dass innerhalb von 30 Tagen postprozedural ähnlich viele neurologische Ereignisse in der MitraClip-Gruppe (1,8%) wie in vergleichbaren frühen Studien dokumentiert wurden (Maisano et al., 2013; Whitlow et al., 2012). Die Metaanalyse von Da Silva et al., 2020, untersuchte neurologische Ereignisse nach TEER-Eingriffen und die kumulative Rate nach MitraClip lag bei 1,5% innerhalb von 30 Tagen. Weitere Studien mit größeren

Patientenkohorten sind erforderlich, um die Auswirkungen genannter Risikofaktoren auf neurologische Komplikationen systematisch zu analysieren.

Neues Vorhofflimmern wurde zwar ausschließlich bei MitraClip Patientin beobachtet, trat jedoch insgesamt sehr selten (2,4%). Diese Quote ist vergleichbar mit Ergebnissen der CLASP Studie und der Metanalyse von da Silva et al (Da Silva et al., 2020; Webb et al., 2020).

6.4 Akute Nierenschädigung, Durchleuchtungszeit und Prozedurdauer

Die postprozeduraler akuter Nierenschädigung Stadium II, III oder Dialysepflichtigkeit (nach KDIGO) lag insgesamt bei 1,2%. Dies ist etwas niedriger als in Vergleichsstudien, welche etwa 2-4% berichteten, was jedoch aufgrund sehr geringer Absolutzahlen und niedrigen Kohortengröße begründet sein kann (Hosseini et al., 2023; Maisano et al., 2013). Hosseini et al. wiesen in ihrer Metaanalyse daraufhin, dass eine engmaschige hämodynamische Überwachung während und nach der Prozedur wichtig ist (Hosseini et al., 2023). Hypotonie während der Prozedur und eine vorbestehende chronische Nierenerkrankung wurden als Hauptrisikofaktoren identifiziert (Schneider et al., 2022). An dieser Stelle ist anzumerken, dass ein signifikant längere Prozedurdauer und Durchleuchtungszeit in der PASCAL-Gruppe in der vorliegenden Arbeit verzeichnet wurde. Ein tendenziell – jedoch nicht signifikant - höhere AKI-Rate mit 2,1% für PASCAL (vs. 0,8% für MitraClip) lag vor; dies fiel auch in der Metaanalyse von Hosseini et al., 2023, auf. Hosseini et al., 2023, identifizieren längere Prozedurzeiten als Risikofaktor für AKI.

Die längere Prozedurdauer und konsekutiv auch Durchleuchtungszeit in der PASCAL-Gruppe ist am ehesten auf eine geringere Erfahrung mit dem neueren System zurückzuführen. Auch in anderen Studien zeigte sich, dass die Durchleuchtungszeit für PASCAL tendenziell länger war als für MitraClip, was auch auf die komplexere Handhabung des PASCAL-Systems zurückzuführen sein könnte (Webb et al., 2020). Auch die Prozedurdauer war bei PASCAL in der Regel etwas länger, was teilweise durch die zusätzliche Flexibilität und Anpassung bei der Platzierung des Clips erklärt wird (von Bardeleben et al., 2019).

6.5 Blutungs- und Zugangskomplikationen

Die Häufigkeit aller Blutungskomplikationen (leicht/Grad I bis fatal/Grad V nach MVARC) lag bei 13,8%, ähnlich der Ergebnisse der nicht-randomisierten, prospektiven Patientenkohorte des TRAMI-Registers (Eggebrecht et al., 2015). In der hier vorliegenden Studie waren davon nur insgesamt 3,9% schwer (Grad III) und 1,2% lebensbedrohlich (Grad IV) ohne Unterschied bei dem verwendeten Clip. Dies ist vergleichbar mit anderen Studien (Körber & Rudolph, 2018; Maisano et al., 2013; Webb et al., 2020). Die Nähe der femoralen Vene zur Arterie und der große 24-F-Katheter können schwerwiegende vaskuläre Komplikationen verursachen. Schwere Zugangskomplikationen waren selten (2,4%) und bei unseren Patienten ohne signifikanten Unterschied zwischen beiden untersuchten Gruppen. Andere Studien berichten über Raten von 1,4 – 4% für schwere und 2,7 – 3,8% für mildere vaskuläre Komplikationen (Eggebrecht et al., 2015; Schnitzler et al., 2021; Sorajja et al., 2017).

6.6 Kombinierten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (MAE)

In der vorliegenden Arbeit wurden kombinierten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (MAEs) erfasst (schwere vaskuläre Zugangsverletzungen, lebensbedrohliche Blutungen, AKI (Stadium II bis Dialysepflichtigkeit) und Schlaganfall). Bei 5% unserer MitraClip- und 10% unserer PASCAL-Patienten wurden kombinierte MAEs verzeichnet. Dieser Unterschied war nicht signifikant. In der CLASP-IID-Studie wurde die MAE-Rate innerhalb von 30 Tagen ebenfalls ohne signifikanten Unterschied berichtet (MitraClip mit 4,8% vs. PASCAL 3,4%). Auch in Metaanalysen konnten ähnliche Ergebnisse gesehen werden (Hosseini et al., 2023). Die insgesamt niedrige Quote der MAEs spricht für die hohe Sicherheit und Nutzen beider TEER-Systeme.

7. Veränderung des NYHA-Stadiums nach einem Jahr

In dieser Arbeit konnten nur 35,5% der Kohorte bzgl. des NYHA-Stadiums nach einem Jahr befragt werden. Tendenziell erreichten mehr mit PASCAL versorgte Patienten (64,8%) ein NYHA-Stadium ≤ 2 im Vergleich zu mit MitraClip versorgten Patienten (55,5%). Die Geis-Studie zeigte umgekehrt ein besseres NYHA-Reduktion auf ≤ 2 in der mit MitraClip versorgten Kohorte (MitraClip 65% vs. PASCAL 57%) – ebenfalls ohne signifikante Tendenz. Die CLASP-Studie zeigte eine höhere klinische

Beschwerdeverbesserung (NYHA-Stadium ≤ 2) mit 88,3% für PASCAL- und 86,8% für MitraClip-Patienten (Webb et al., 2020). Hier betrug die Nachverfolgungsrate 48,1%. Dieses insgesamt bessere Behandlungsergebnis könnte auf die Differenz der Patientencharakteristika zurückzuführen sein. In der vorliegenden Arbeit waren die Patienten tendenziell älter und kränker als in der CLASP-Kohorte. Außerdem sollte beachtet werden, dass die Erfassung subjektiver Symptome durch Fragebögen nur eine eingeschränkte Bewertung des Behandlungseffekts ermöglicht.

8. Ausblick

Die vorliegende Studie bestätigt den hohen technischen Erfolg, die guten prozeduralen Ergebnisse und klinische Erfolgsrate beider TEER-Verfahren bei Hochrisikopatienten mit höhergradiger MI unter Alltagsbedingungen einer kardiologischen Klinik. Der PASCAL-Clip stellt eine gute und sichere Alternative zum länger etablierten MitraClip dar. Die technische Weiterentwicklung der Clip-Systeme (4. Generation MitraClip und PASCAL Ace) und mehr Erfahrung der Anwender mit den Vor- und Nachteilen beider Systeme werden zu einer weiteren Steigerung der Erfolgsraten führen. Die Ergebnisse zukünftiger Metaanalysen und Subgruppenanalysen mit der Frage nach relevanten präinterventionellen Risikofaktoren werden die optimale Patientenselektion für einen der jeweiligen Clips durch das Heart-Team fördern und die Patientenversorgung weiter verbessern.

9. Limitationen der Studie

Eine Limitation der hier vorgelegten Arbeit ist, dass es sich um ein retrospektives und unizentrisches Studiendesign handelt, wodurch lokale und zeitliche Verzerrung (Bias) auftreten können. Weitere Limitationen sind, dass bei der Größe des untersuchten Patientenkollektivs seltene Komplikationen eventuell nicht erfasst werden können und bei einer Nachverfolgungszeit von maximal einem Jahr nach Intervention Langzeitergebnisse nicht beurteilt werden. Auch konnten nicht alle in die Studie aufgenommenen Patienten vollständig nachverfolgt werden.

Zusammenfassung

Die katheterbasierte Mitralklappenreparatur stellt eine sichere und effektive Behandlungsalternative für Patienten mit höhergradiger Mitralklappeninsuffizienz dar, bei denen ein chirurgischer Eingriff aufgrund eines zu hohen operativen Risikos nicht möglich ist. Das MitraClip-System (Abbott) gilt als bewährte Methode und auch das PASCAL-System (Edwards Lifesciences), das über andere technische Merkmale verfügt, hat sich in mehreren Studien bewährt. In dieser Arbeit wurden MitraClip und PASCAL als alternative TEER-Verfahren verglichen. Zusammenfassend zeigte sich bei keinem der MVARC-Kriterien ein signifikanter Unterschied zwischen den mit einem MitraClip und den mit einem PASCAL-Clip behandelten Patienten. Als wesentliches Ergebnis zeigt die vorliegende Studie für beide Systeme vergleichbare technische Durchführbarkeit, Sicherheit und klinische Effektivität bei einem unselektionierten Patientenkollektiv unter Alltagsbedingungen einer kardiologischen Klinik.

Abstract

Hintergrund und Ziel: Die transkatheterbasierte Mitralklappenreparatur (TEER) ist eine etablierte Behandlungsoption für Patienten mit höhergradiger Mitralklappeninsuffizienz und hohem operativem Risiko. Ziel dieser Studie war es, die beiden TEER-Systeme, MitraClip und den neueren PASCAL-Clip, unter Alltagsbedingungen zu vergleichen.

Methoden: Es wurden 168 Patienten retrospektiv analysiert. Der primäre Endpunkt war der prozedurale Erfolg nach MVARC-Kriterien. Sekundäre Endpunkte umfassten die Ein-Jahres-Mortalität, funktionelle Verbesserung (NYHA-Klasse), und das Auftreten schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (MAEs).

Ergebnisse: Beide Systeme zeigten eine vergleichbare prozedurale Erfolgsrate (MitraClip 81,6% vs. PASCAL 72,9%). Die Ein-Jahres-Mortalität war mit 16,7 % für PASCAL tendenziell geringer als mit 19,1% für MitraClip, jedoch ohne signifikanten Unterschied. Die Rate schwerwiegender Ereignisse (MAEs) betrug insgesamt 6,5 %, mit 5 % für MitraClip und 10 % für PASCAL, ohne signifikanten Unterschied. Ein Jahr nach TEER konnte bei 57,6% (MitraClip 55,5% vs. PASCAL 64,8%) der Patienten ein NYHA-Stadium ≤ 2 dokumentiert werden.

Schlussfolgerung: TEER mit MitraClip und PASCAL ist sicher und effektiv. Eine Unterlegenheit des neueren PASCAL wurde nicht festgestellt.

Literaturverzeichnis

- Abbott.com (23.06.2016) [Online im Internet]. URL: <https://www.abbott.com/corpnnewsroom/products-and-innovation/the-mitraclip-story.html> (Stand 05.12.2024).
- Acker, M. A., Jessup, M., Bolling, S. F., Oh, J., Starling, R. C., Mann, D. L., Sabbah, H. N., Shemin, R., Kirklin, J., & Kubo, S. H. (2011). Mitral valve repair in heart failure: Five-year follow-up from the mitral valve replacement stratum of the Acorn randomized trial. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 142(3).
- Acker, M. A., Parides, M. K., Perrault, L. P., Moskowitz, A. J., Gelijns, A. C., Voisine, P., Smith, P. K., Hung, J. W., Blackstone, E. H., Puskas, J. D., Argenziano, M., Gammie, J. S., Mack, M., Ascheim, D. D., Bagiella, E., Moquete, E. G., Ferguson, T. B., Horvath, K. A., Geller, N. L., ... Kron, I. L. (2014). Mitral-Valve Repair versus Replacement for Severe Ischemic Mitral Regurgitation. *New England Journal of Medicine*, 370(1), 23–32.
- Ad, N., Holmes, S. D., Patel, J., Pritchard, G., Shuman, D. J., & Halpin, L. (2016). Comparison of EuroSCORE II, Original EuroSCORE, and The Society of Thoracic Surgeons Risk Score in Cardiac Surgery Patients. *Annals of Thoracic Surgery*, 102(2), 573–579.
- Adamo, M., Grasso, C., Capodanno, D., Rubbio, A. P., Scandura, S., Giannini, C., Fiorelli, F., Fiorina, C., Branca, L., Brambilla, N., Bedogni, F., Petronio, A. S., Curello, S., & Tamburino, C. (2019). Five-year clinical outcomes after percutaneous edge-to-edge mitral valve repair: Insights from the multicenter GRASP-IT registry. *American Heart Journal*, 217, 32–41.
- Alfieri, O., Maisano, F., De Bonis, M., Stefano, P. L., Torracca, L., Oppizzi, M., La Canna, G., & Miller, D. C. (2001). The double-orifice technique in mitral valve repair: A simple solution for complex problems. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 122(4), 674–681.
- Ali, M., Shreenivas, S. S., Pratt, D. N., Lynch, D. R., & Kereiakes, D. J. (2020). Percutaneous interventions for secondary mitral regurgitation. *Circulation: Cardiovascular Interventions*.

- Andalib A, Mamane S, Schiller I, Zakem A, Mylotte D, Martucci G, et al. A systematic review and meta-analysis of surgical outcomes following mitral valve surgery in octogenarians: implications for transcathetermitral valve interventions. *EuroIntervention*. 2014;9(10):1225-34
- Anker SD, Friede T, von Bardeleben RS, Butler J, Khan MS, Diek M, Heinrich J, Geyer M, Placzek M, Ferrari R, Abraham WT, Alfieri O, Auricchio A, Bayes-Genis A, Cleland JGF, Filippatos G, Gustafsson F, Haverkamp W, Kelm M, Kuck KH, Landmesser U, Maggioni AP, Metra M, Ninios V, Petrie MC, Rassaf T, Ruschitzka F, Schäfer U, Schulze PC, Spargias K, Vahanian A, Zamorano JL, Zeiher A, Karakas M, Koehler F, Lainscak M, Öner A, Mezilis N, Theofilogiannakos EK, Ninios I, Chrissoheris M, Kourkouveli P, Papadopoulos K, Smolka G, Wojakowski W, Reczuch K, Pinto FJ, Wiewiórka Ł, Kalarus Z, Adamo M, Santiago-Vacas E, Ruf TF, Gross M, Tongers J, Hasenfuss G, Schillinger W, Ponikowski P; RESHAPE-HF2 Investigators. Transcatheter Valve Repair in Heart Failure with Moderate to Severe Mitral Regurgitation. *N Engl J Med*. 2024 Nov 14;391(19):1799-1809. Epub 2024 Aug 31. PMID: 39216092.
- Bansal, A., Faisaluddin, M., Agarwal, S., Badwan, O., Harb, S. C., Krishnaswamy, A., Gillinov, M., & Kapadia, S. R. (2023). Clinical Outcomes of PASCAL Compared With the MitraClip for Symptomatic Mitral Regurgitation: A Meta-Analysis. In *JACC: Cardiovascular Interventions* (Vol. 16, Issue 8, pp. 1005–1007). Elsevier Inc.
- Boekstegers, P., Hausleiter, J., Baldus, S., Von Bardeleben, R. S., Beucher, H., Butter, C., Franzen, O., Hoffmann, R., Ince, H., Kuck, K. H., Rudolph, V., Schäfer, U., Schillinger, W., & Wunderlich, N. (2013). Interventionelle Behandlung der Mitralklappeninsuffizienz mit dem MitraClip®-Verfahren: Empfehlungen des Arbeitskreises Interventionelle Mitralklappentherapie der Arbeitsgemeinschaft Interventionelle Kardiologie (AGIK) der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie und der Arbeitsgemeinschaft Leitende Kardiologische Krankenhausärzte e. V. (ALKK). *Kardiologe*, 7(2), 91–104.
- Carpentier, A. (1983). Cardiac valve surgery-the “French correction.” *The Journal of THORACIC AND CARDIOVASCULAR SURGERY*, 86(3), 323–337.

- Cavalcante, J. L., Kusunose, K., Obuchowski, N. A., Jellis, C., Griffin, B. P., Flamm, S. D., & Kwon, D. H. (2020). Prognostic Impact of Ischemic Mitral Regurgitation Severity and Myocardial Infarct Quantification by Cardiovascular Magnetic Resonance. *JACC: Cardiovascular Imaging*, 13(7), 1489–1501.
- Clark, R. E. (1989). It is time for a national cardiothoracic surgical data base. In *The Annals of Thoracic Surgery* (Vol. 48, Issue 6, pp. 755–756).
- Coats, A. J. S., Anker, S. D., Baumbach, A., Alfieri, O., von Bardeleben, R. S., Bauersachs, J., Bax, J. J., Boveda, S., Čelutkienė, J., Cleland, J. G., Dagres, N., Deneke, T., Farmakis, D., Filippatos, G., Hausleiter, J., Hindricks, G., Jankowska, E. A., Lainscak, M., Leclercq, C., ... 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 European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) of the ESC. *European Heart Journal*, 42(13), 1254–1269.
- Da Silva, P. B., Sousa, J. P., Oliveiros, B., Donato, H., Costa, M., Gonçalves, L., & Teixeira, R. (2020). Stroke after transcatheter edge-to-edge mitral valve repair: A systematic review and meta-analysis. In *EuroIntervention* (Vol. 14, Issue 16, pp. 1401–1408). Europa Group.
- Daniel, W. G., Baumgartner, H., Gohlke-Bärwolf, C., Hanrath, P., Horstkotte, D., Koch, K. C., Mügge, A., Schäfers, H. J., & Flachskampf, F. A. (2006). Klappenvitien im erwachsenenalter. *Clinical Research in Cardiology*, 95(11), 620–641.
- D’Arcy, J. L., Coffey, S., Loudon, M. A., Kennedy, A., Pearson-Stuttard, J., Birks, J., Frangou, E., Farmer, A. J., Mant, D., Wilson, J., Myerson, S. G., & Prendergast, B. D. (2016). Large-scale community echocardiographic screening reveals a major burden of undiagnosed valvular heart disease in older people: The OxVALVE Population Cohort Study. *European Heart Journal*, 37(47), 3515–3522a.
- Deja, M. A., Grayburn, P. A., Sun, B., Rao, V., She, L., Krejca, M., Jain, A. R., Yeow, Chua, L., Daly, R., Senni, M., Mokrzycki, K., Menicanti, L., Oh, J. K., Michler, R., Wróbel, K., Lamy, A., Velazquez, E. J., Lee, K. L., & Jones, R. H. (2012). *Valvular*

Heart Disease Influence of Mitral Regurgitation Repair on Survival in the Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure Trial.

- Dziadzko, V., Clavel, M. A., Dziadzko, M., Medina-Inojosa, J. R., Michelena, H., Maalouf, J., Nkomo, V., Thapa, P., & Enriquez-Sarano, M. (2018). Outcome and undertreatment of mitral regurgitation: a community cohort study. *The Lancet*, 391(10124), 960–969.
- Eggebrecht, H., Schelle, S., Puls, M., Plicht, B., Von Bardeleben, R. S., Butter, C., May, A. E., Lubos, E., Boekstegers, P., Ouarrak, T., Senges, J., & Schmermund, A. (2015). Risk and outcomes of complications during and after MitraClip implantation: Experience in 828 patients from the German TRAnscatheter mitral valve interventions (TRAMI) registry. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*, 86(4), 728–735.
- Enriquez-Sarano, M., Akins, C. W., & Vahanian, A. (2009). Mitral regurgitation. *The Lancet*, 373, 1382–1394.
- Enriquez-Sarano, M., Avierinos, J.-F., Messika-Zeitoun, D., Detaint, D., Capps, M., Nkomo, V., Scott, C., Schaff, H. V., & Tajik, A. J. (2005). *Quantitative Determinants of the Outcome of Asymptomatic Mitral Regurgitation From the Divisions of Cardiovascular Dis-eases and Internal Medicine*. www.nejm.org
- Feldman, T., Foster, E., Glower, D. D., Kar, S., Rinaldi, M. J., Fail, P. S., Smalling, R. W., Siegel, R., Rose, G. A., Engeron, E., Loghin, C., Trento, A., Skipper, E. R., Fudge, T., Letsou, G. V., Massaro, J. M., & Mauri, L. (2011). Percutaneous Repair or Surgery for Mitral Regurgitation. *New England Journal of Medicine*, 364(15), 1395–1406.
- Feldman, T., Kar, S., Rinaldi, M., Fail, P., Hermiller, J., Smalling, R., Whitlow, P. L., Gray, W., Low, R., Herrmann, H. C., Lim, S., Foster, E., & Glower, D. (2009). Percutaneous Mitral Repair With the MitraClip System. Safety and Midterm Durability in the Initial EVEREST (Endovascular Valve Edge-to-Edge REpair Study) Cohort. *Journal of the American College of Cardiology*, 54(8), 686–694.
- Feldman, T., Wasserman, H. S., Herrmann, H. C., Gray, W., Block, P. C., Whitlow, P., St. Goar, F., Rodriguez, L., Silvestry, F., Schwartz, A., Sanborn, T. A., Condado,

- J. A., & Foster, E. (2005). Percutaneous mitral valve repair using the edge-to-edge technique: Six-month results of the EVEREST phase I clinical trial. *Journal of the American College of Cardiology*, 46(11), 2134–2140.
- Freed, L., Levy, D., Levine, R., Larson, M., Evans, J., Fuller, D., Lehman, B., & Benjamin, E. (1999). *Prevalence and Clinical Outcome of Mitral-Valve Prolapse* (Vol. 341, Issue 1).
- Gabbay, U., & Yosefy, C. (2010). The underlying causes of chordae tendinae rupture: A systematic review. In *International Journal of Cardiology* (Vol. 143, Issue 2, pp. 113–118).
- Geis, N. A., Schlegel, P., Heckmann, M. B., Katus, H. A., Frey, N., Crespo López, P., & Raake, P. W. J. (2022). One-year results following PASCAL-based or MitraClip-based mitral valve transcatheter edge-to-edge repair. *ESC Heart Failure*, 9(2), 853–865.
- Gerçek, M., Roder, F., Rudolph, T. K., Fortmeier, V., Zittermann, A., Rudolph, V., & Friedrichs, K. P. (2021). PASCAL mitral valve repair system versus MitraClip: comparison of transcatheter edge-to-edge strategies in complex primary mitral regurgitation. *Clinical Research in Cardiology*, 110(12), 1890–1899.
- Goldstone, A. B., Chiu, P., Baiocchi, M., Lingala, B., Patrick, W. L., Fischbein, M. P., & Woo, Y. J. (2017). Mechanical or Biologic Prostheses for Aortic-Valve and Mitral-Valve Replacement. *New England Journal of Medicine*, 377(19), 1847–1857.
- Grau, J. B., Pirelli, L., Yu, P. J., Galloway, A. C., & Ostrer, H. (2007). The genetics of mitral valve prolapse. In *Clinical Genetics* (Vol. 72, Issue 4, pp. 288–295).
- Grayburn, P. A., Sannino, A., & Packer, M. (2019). Proportionate and Disproportionate Functional Mitral Regurgitation: A New Conceptual Framework That Reconciles the Results of the MITRA-FR and COAPT Trials. In *JACC: Cardiovascular Imaging* (Vol. 12, Issue 2, pp. 353–362). Elsevier Inc.
- Hagendorff, A., Stoebe, S. (2021) Konventionelle echokardiographische Beurteilung der isolierten Mitralklappeninsuffizienz (Kapitel 6.3, S. 309). In: Basiswissen Echokardiographie, 2. Auflage, Urban & Fischer Verlag, Elsevier Health Sciences

- Hall, L., Reuter, D (2011) Cardiac Dimensions® Receives CE Mark Approval for Enhanced CARILLON® Mitral Contour System™ [Online im Internet]. URL: <https://www.prnewswire.com/news-releases/cardiac-dimensions-receives-ce-mark-approval-for-enhanced-carillon-mitral-contour-system-130811678.html> (Stand 05.12.2024).
- Harris KM, Aeppli DM, Carey CF. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition on mitral regurgitation severity, left ventricular size, and functional capacity. *Am Heart J*. 2005;150:1106
- Ho, S. Y. (2002). *Anatomy of the mitral valve*. www.heartjnl.com
- Hosseini, K., Soleimani, H., Nasrollahizadeh, A., Jenab, Y., Karlas, A., Avgerinos, D. V., Briasoulis, A., Kuno, T., Doulamis, I., & Kampaktsis, P. N. (2023). Edge-to-Edge Transcatheter Mitral Valve Repair Using PASCAL vs. MitraClip: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Clinical Medicine*, 12(10), 3579.
- lung, B., Armoiry, X., Vahanian, A., Boutitie, F., Mewton, N., Trochu, J. N., Lefèvre, T., Messika-Zeitoun, D., Guerin, P., Cormier, B., Brochet, E., Thibault, H., Himbert, D., Thivolet, S., Leurent, G., Bonnet, G., Donal, E., Piriou, N., Piot, C., Zouaghi, O. (2019). Percutaneous repair or medical treatment for secondary mitral regurgitation: outcomes at 2 years. *European Journal of Heart Failure*, 21(12), 1619–1627.
- lung, B., Baron, G., Tornos, P., Gohlke-Bärwolf, C., Butchart, E. G., & Vahanian, A. (2007). Valvular Heart Disease in the Community: A European Experience. *Current Problems in Cardiology*, 32(11), 609–661.
- Kagiyama, N., Mondillo, S., Yoshida, K., Mandoli, G. E., & Cameli, M. (2020). Subtypes of Atrial Functional Mitral Regurgitation: Imaging Insights Into Their Mechanisms and Therapeutic Implications. In *JACC: Cardiovascular Imaging* (Vol. 13, Issue 3, pp. 820–835). Elsevier Inc.
- Kalbacher, D., Ludwig, S., Schofer, N., Schirmer, J., Reichenspurner, H., Conradi, L., Blankenberg, S., & Lubos, E. (2019). 1000 MitraClip™ procedures. *European Heart Journal*, 40(38), 3137–3139.

- Kitamura, M., Kaneko, H., Schlüter, M., Schewel, D., Schmidt, T., Alessandrini, H., Kreidel, F., Neuss, M., Butter, C., Kuck, K. H., & Frerker, C. (2019). Predictors of mortality in ischaemic versus non-ischaemic functional mitral regurgitation after successful transcatheter mitral valve repair using MitraClip: results from two high-volume centres. *Clinical Research in Cardiology*, 108(3), 264–272.
- Klaar, U., Gabriel, H., Bergler-Klein, J., Pernicka, E., Heger, M., Mascherbauer, J., Rosenhek, R., Binder, T., Maurer, G., & Baumgartner, H. (2011). Prognostic value of serial B-type natriuretic peptide measurement in asymptomatic organic mitral regurgitation. *European Journal of Heart Failure*, 13(2), 163–169.
- Kolibash, A. J., Kilman, J. W., Bush, C. A., Ryan, J. M., Fontana, M. E., & Wooley, C. F. (1986). Evidence for Progression from Mild to Severe Mitral Regurgitation in Mitral Valve Prolapse. *The American Journal of Cardiology*, 58, 762–767.
- Körber, M. I., & Rudolph, V. (2018). Mitralklappeninsuffizienz Mitral valve regurgitation. *Der Kardiologe*, 12(4), 285–294.
- Kunt, A. G., Kurtcephe, M., Hidiroglu, M., Cetin, L., Kucuker, A., Bakuy, V., Ruchan Akar, A., & Sener, E. (2013). Comparison of original EuroSCORE, EuroSCORE II and STS risk models in a Turkish cardiac surgical cohort. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*, 16(5), 625–629.
- Lancellotti, P., Tribouilloy, C., Hagendorff, A., Popescu, B. A., Edvardsen, T., Pierard, L. A., Badano, L., & Zamorano, J. L. (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(7), 611–644.
- Lavie, C. J., & Gersh, B. J. (1990). Mechanical and Electrical Complications of Acute Myocardial Infarction. *Mayo Clinic Proceedings*, 65(5), 709–730.
- Lazam, S., Vanoverschelde, J. L., Tribouilloy, C., Grigioni, F., Suri, R. M., Avierinos, J. F., Meester, C. De, Barbieri, A., Rusinaru, D., Russo, A., Pasquet, A., Michelena, H. I., Huebner, M., Maalouf, J., Clavel, M. A., Szymanski, C., & Enriquez-Sarano, M. (2017). Twenty-Year Outcome after Mitral Repair Versus Replacement for

- Severe Degenerative Mitral Regurgitation: Analysis of a Large, Prospective, Multicenter, International Registry. *Circulation*, 135(5), 410–422.
- Lim, D. S., Kar, S., Spargias, K., Kipperman, R. M., O'Neill, W. W., Ng, M. K. C., Fam, N. P., Walters, D. L., Webb, J. G., Smith, R. L., Rinaldi, M. J., Latib, A., Cohen, G. N., Schäfer, U., Marcoff, L., Vandrangi, P., Verta, P., & Feldman, T. E. (2019). Transcatheter Valve Repair for Patients With Mitral Regurgitation: 30-Day Results of the CLASP Study. *JACC: Cardiovascular Interventions*, 12(14), 1369–1378.
- Ling, L., Enriquez-Sarano, M., Seward, J., Tajik, J., Schaff, H., Bailey, K., & Frye, R. (1996). CLINICAL OUTCOME OF MITRAL REGURGITATION DUE TO FLAIL LEAFLET A BSTRACT Background Mitral regurgitation due to flail leaf. *The New England Journal of Medicine*, 335(19), 1417–1423.
- Luk A, Butany J, Ahn E, Fann JI, St. Goar F, Thornton T, McDermott L, Madayag C, Komtebedde J (2009) *Mitral repair with the Evalve MitraClip device: histopathologic findings in the porcine model. Cardiovascular Pathology* 18: 279-285
- Magruder, J. T., Crawford, T. C., Grimm, J. C., Fredi, J. L., & Shah, A. S. (2016). Managing mitral regurgitation: Focus on the MitraClip device. In *Medical Devices: Evidence and Research* (Vol. 9, pp. 53–60). Dove Medical Press Ltd.
- Maisano, F., Franzen, O., Baldus, S., Schäfer, U., Hausleiter, J., Butter, C., Ussia, G. P., Sievert, H., Richardt, G., Widder, J. D., 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. *Journal of the American College of Cardiology*, 62(12), 1052–1061.
- Maisano, F., Schreuder, J. J., Oppizzi, M., Fiorani, B., Fino, C., & Alfieri, O. (2000). The double-orifice technique as a standardized approach to treat mitral regurgitation due to severe myxomatous disease: surgical technique. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 17, 201–205. www.elsevier.com/locate/ejcts
- Maisano, F., Torracca, L., Oppizzi, M., Stefano, P. L., D'addario, G., Canna, G. La, Zogno, M., & Alfieri, O. (1998). The edge-to-edge technique: a simplified method

- to correct mitral insufficiency 1. In *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* (Vol. 13). <https://academic.oup.com/ejcts/article/13/3/240/422729>
- Mauri, V., Baldus, S., & Ppster, R. (2019). Wachsende klinische Relevanz Epidemiologie und Diagnostik der Mitralklappeninsuffizienz Fortbildung Schwerpunkt Kardiologie. *CARDIOVASC*, 19(4). www.springermedizin.de/cardiovasc
- McDonagh, T. A., Metra, M., Adamo, M., Gardner, R. S., Baumbach, A., Böhm, M., Burri, H., Butler, J., Čelutkienė, J., Chioncel, O., Cleland, J. G. F., Coats, A. J. S., Crespo-Leiro, M. G., Farmakis, D., Gilard, M., Heymans, S., Hoes, A. W., Jaarsma, T., Jankowska, E. A., ... Skibelund, A. K. (2021). 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal*, 42(36), 3599–3726.
- Mihaljevic, T., Lam, B. K., Rajeswaran, J., Takagaki, M., Lauer, M. S., Gillinov, A. M., Blackstone, E. H., & Lytle, B. W. (2007). Impact of Mitral Valve Annuloplasty Combined With Revascularization in Patients With Functional Ischemic Mitral Regurgitation. *Journal of the American College of Cardiology*, 49(22), 2191–2201.
- Nashef, S. A. M., Roques, F., Michel, P., Gauducheau, E., Lemeshow, S., & Salamon, R. (1998). *European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE)* q. <https://academic.oup.com/ejcts/article/16/1/9/454741>
- Nashef, S. A. M., Roques, F., Sharples, L. D., Nilsson, J., Smith, C., Goldstone, A. R., & Lockowandt, U. (2012). Euroscore II. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 41(4), 734–745.
- Nickenig, G., Mohr, F. W., Kelm, M., Kuck, K. H., Bookstegers, P., Hausleiter, J., Schillinger, W., Brachmann, J., Lange, R., & Reichenspurner, H. (2013). Konsensus der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung - und der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie zur Behandlung der Mitralklappeninsuffizienz. *Kardiologe*, 7(2), 76–90.

- Nkomo, V. T., Gardin, J. M., Skelton, T. N., Gottdiener, J. S., Scott, C. G., & Enriquez-Sarano, M. (2006). Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *The Lancet*, 368.
- Obadia, J.-F., Messika-Zeitoun, D., Leurent, G., Iung, B., Bonnet, G., Piriou, N., Lefèvre, T., Piot, C., Rouleau, F., Carrié, D., Nejjari, M., Ohlmann, P., Leclercq, F., Saint Etienne, C., Teiger, E., Leroux, L., Karam, N., Michel, N., Gilard, M., ... Mewton, N. (2018). Percutaneous Repair or Medical Treatment for Secondary Mitral Regurgitation. *New England Journal of Medicine*, 379(24), 2297–2306.
- O'Brien, S. M., Feng, L., He, X., Xian, Y., Jacobs, J. P., Badhwar, V., Kurlansky, P. A., Furnary, A. P., Cleveland, J. C., Lobdell, K. W., Vassileva, C., Wyler von Ballmoos, M. C., Thourani, V. H., Rankin, J. S., Edgerton, J. R., D'Agostino, R. S., Desai, N. D., Edwards, F. H., & Shahian, D. M. (2018). The Society of Thoracic Surgeons 2018 Adult Cardiac Surgery Risk Models: Part 2—Statistical Methods and Results. *Annals of Thoracic Surgery*, 105(5), 1419–1428.
- Olson, L. J., SUBRAMANIAN, R., ACKERMANN, D. M., ORSZULAK, T. A., & EDWARDS, W. D. (1987). Surgical Pathology of the Mitral Valve: A Study of 712 Cases Spanning 21 Years. *Mayo Clinic Proceedings*, 62(1), 22–34.
- Otto, C. M., Nishimura, R. A., Bonow, R. O., Carabello, B. A., Erwin, J. P., Gentile, F., Jneid, H., Krieger, E. V., Mack, M., McLeod, C., O'Gara, P. T., Rigolin, V. H., Sundt, T. M., 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. In *Circulation* (pp. E72–E227). Lippincott Williams and Wilkins.
- Otto, C. M., Manning, W., (2024) Clinical manifestations and diagnosis of chronic mitral regurgitation [Online in Internet]. URL: https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-chronic-mitral-regurgitation?search=clinical-manifestations-and-diagnosis-of-%20chronic-mitral-%20regurgitation&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H10779617 (Stand 05.12.2024).

- Paranskaya L, D'Ancona G, Bozdog-Turan I, Akin I, Kische S, Turan GR, Divchev D, Rehders TC, Schneider H, Ortak J, Nienaber CA, Ince H. Early and mid-term outcomes of percutaneous mitral valve repair with the MitraClip®: comparative analysis of different EuroSCORE strata. *EuroIntervention*. 2012 Sep;8(5):571-8.
- Praz, F., Spargias, K., Chrissoheris, M., Büllsfeld, L., Nickenig, G., Deuschl, F., Schueler, R., Fam, N. P., Moss, R., Boone, R., Edwards, J., Moschovitis, A., Kar, S., Webb, J., Schäfer, U., Feldman, T., & Windecker, S. (2017). Compassionate use of the PASCAL transcatheter mitral valve repair system for patients with severe mitral regurgitation: a multicentre, prospective, observational, first-in-man study. *The Lancet*, 390(10096), 773–780.
- Puls M, Tichelbäcker T, Bleckmann A, Hünlich M, von der Ehe K, Beuthner BE, Rüter K, Reißbarth T, Seipelt R, Schöndube F, Hasenfuß G, Schillinger W. Failure of acute procedural success predicts adverse outcome after percutaneous edge-to-edge mitral valve repair with MitraClip. *EuroIntervention*. 2014;9(12):1407-17.
- Roberts, W. C., & Perloff, J. K. (1972). *Mitral Valvular Disease A Clinicopathologic Survey of the Conditions Causing the Mitral Valve To Function Abnormally*. <http://annals.org/>
- Roques, F., Nashef, S. A. M., Michel, P., Gauducheau, E., De Vincentiis, C., Baudet, E., Cortina, J., David, M., Faichney, A., Gabrielle, F., Gams, E., Harjula, A., Jones, M. T., Pintor, P. P., Salamon, R., & Thulin, L. (1999). *Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patients* q. <https://academic.oup.com/ejcts/article/15/6/816/425192>
- Ross, J., & Jolla, L. (1981). Left Ventricular Function and the Timing of Surgical Treatment in Valvular Heart Disease. *Annals of Internal Medicine*, 94(4), 498–504.
- Schillinger und Senges (2013) TRAMI (Transcatheter Mitral Valve Interventions)-Register, *Herz* 2013, 38:453-459.
- Schmid, C. (2007) Leitfaden Erwachsenen Chirurgie, Hrsg. Steinkopff, 2. überarb. u. erw. Auflage (11. Oktober 2006), S.56 Tabelle 6
- Schneider, L., Markovic, S., Mueller, K., Felbel, D., Gerçek, M., Friedrichs, K., Stolz, L., Rudolph, V., Hausleiter, J., Rottbauer, W., & Keßler, M. (2022). Mitral Valve

- Transcatheter Edge-to-Edge Repair Using MitraClip or PASCAL: A Multicenter Propensity Score–Matched Comparison. *JACC: Cardiovascular Interventions*, 15(24), 2554–2567.
- Schnitzler, K., Hell, M., Geyer, M., Kreidel, F., Münzel, T., & Stephan Von Bardeleben, R. (2021). *Complications Following MitraClip Implantation*.
- Schünke M, Schulte E, Schumacher U, Voll M, Wesker K. (2015) Herzklappen und Auskultationsorte (Kapitel 3.7). In: *Prometheus LernAtlas - Innere Organe*. 4. Auflage. Stuttgart: Thieme
- Shahian, D. M., Jacobs, J. P., Badhwar, V., Kurlansky, P. A., Furnary, A. P., Cleveland, J. C., Lobdell, K. W., Vassileva, C., Wyler von Ballmoos, M. C., Thourani, V. H., Rankin, J. S., Edgerton, J. R., D’Agostino, R. S., Desai, N. D., Feng, L., He, X., & O’Brien, S. M. (2018). The Society of Thoracic Surgeons 2018 Adult Cardiac Surgery Risk Models: Part 1—Background, Design Considerations, and Model Development. *Annals of Thoracic Surgery*, 105(5), 1411–1418.
- Sorajja, P., Vemulapalli, S., Feldman, T., Mack, M., Holmes, D. R., Stebbins, A., Kar, S., Thourani, V., & Ailawadi, G. (2017). Outcomes With Transcatheter Mitral Valve Repair in the United States: An STS/ACC TVT Registry Report. *Journal of the American College of Cardiology*, 70(19), 2315–2327.
- Stone, G. W., Adams, D. H., Abraham, W. T., Kappetein, A. P., Généreux, P., Vranckx, P., Mehran, R., Kuck, K.-H., Leon, M. B., Piazza, N., Head, S. J., Filippatos, G., & Vahanian, A. S. (2015). *Clinical Trial Design Principles and Endpoint Definitions for Transcatheter Mitral Valve Repair and Replacement: Part 2: Endpoint Definitions A Consensus Document From the Mitral Valve Academic Research Consortium*.
- Stone, G. W., Lindenfeld, J., Abraham, W. T., Kar, S., Lim, D. S., Mishell, J. M., Whisenant, B., Grayburn, P. A., Rinaldi, M., Kapadia, S. R., Rajagopal, V., Sarembock, I. J., Brieke, A., Marx, S. O., Cohen, D. J., Weissman, N. J., & Mack, M. J. (2018). Transcatheter Mitral-Valve Repair in Patients with Heart Failure. *New England Journal of Medicine*, 379(24), 2307–2318.

- Stone, G. W., Vahanian, A. S., Adams, D. H., Abraham, W. T., Borer, J. S., Bax, J. J., Schofer, J., Cutlip, D. E., Krucoff, M. W., Blackstone, E. H., G  n  reux, P., Mack, M. J., Siegel, R. J., Grayburn, P. A., Enriquez-Sarano, M., Lancellotti, P., Filippatos, G., & Kappetein, A. P. (2015). *THE PRESENT AND FUTURE CLINICAL STATEMENTS Clinical Trial Design Principles and Endpoint Definitions for Transcatheter Mitral Valve Repair and Replacement: Part 1: Clinical Trial Design Principles A Consensus Document From the Mitral Valve Academic Research Consortium*.
- Sutton, T. M., Stewart, R. A. H., Gerber, I. L., West, T. M., Richards, A. M., Yandle, T. G., & Kerr, A. J. (2003). Plasma natriuretic peptide levels increase with symptoms and severity of mitral regurgitation. *Journal of the American College of Cardiology*, 41(12), 2280–2287.
- Taramasso, M., Candreva, A., Pozzoli, A., Guidotti, A., Gaemperli, O., Nietlispach, F., Barthelmes, J., Emmert, M. Y., Weber, A., Benussi, S., Alfieri, O., & Maisano, F. (2015). Current challenges in interventional mitral valve treatment. In *Journal of Thoracic Disease* (Vol. 7, Issue 9, pp. 1536–1542). Pioneer Bioscience Publishing.
- Tcheng, J. E., Jackman, J. D., Nelson, C. L., Gardner, L. H., Richard Smith, L., Scott Rankin, J., Califf, R. M., & Stack, R. S. (1992). *Outcome of Patients Sustaining Acute Ischemic Mitral Regurgitation during Myocardial Infarction*.
- Tischler MD, Rowan M, LeWinter MM. Effect of enalapril therapy on left ventricular mass and volumes in asymptomatic chronic, severe mitral regurgitation secondary to mitral valve prolapse. *Am J Cardiol*. 1998;82:242–5
- 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, K. H., Jeppsson, A., J  ni, P., Pierard, L., Prendergast, B. D., S  daba, J. R., ... Wojakowski, W. (2021). 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *European Heart Journal*.
- van Wijngaarden, A. L., Kruithof, B. P. T., Vinella, T., Barge-Schaapveld, D. Q. C. M., & Marsan, N. A. (2021). Characterization of degenerative mitral valve disease:

- Differences between fibroelastic deficiency and Barlow's disease. In *Journal of Cardiovascular Development and Disease* (Vol. 8, Issue 2, pp. 1–14). MDPI AG.
- von Bardeleben, R. S., Hobohm, L., Kreidel, F., Ostad, M. A., 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(17), 1725–1732.
- Webb, J. G., Hensey, M., Szerlip, M., Schäfer, U., Cohen, G. N., Kar, S., Makkar, R., Kipperman, R. M., Spargias, K., O'Neill, W. W., Ng, M. K. C., Fam, N. P., Rinaldi, M. J., Smith, R. L., Walters, D. L., Raffel, C. O., Levisay, J., Latib, A., Montorfano, M., ... Lim, D. S. (2020). 1-Year Outcomes for Transcatheter Repair in Patients With Mitral Regurgitation From the CLASP Study. *JACC: Cardiovascular Interventions*, 13(20), 2344–2357.
- Whitlow, P. L., Feldman, T., Pedersen, W. R., Lim, D. S., Kipperman, R., Smalling, R., Bajwa, T., Herrmann, H. C., Lasala, J., Maddux, J. T., Tuzcu, M., Kapadia, S., Trento, A., Siegel, R. J., 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. *Journal of the American College of Cardiology*, 59(2), 130–139.
- Yadgir, S., Johnson, C. O., Aboyans, V., Adebayo, O. M., Adedoyin, R. A., Afarideh, M., Alahdab, F., Alashi, A., Alipour, V., Arabloo, J., Azari, S., Barthelemy, C. M., Benziger, C. P., Berman, A. E., Bijani, A., Carrero, J. J., Carvalho, F., Daryani, A., Durães, A. R., ... Roth, G. A. (2020). Global, Regional, and National Burden of Calcific Aortic Valve and Degenerative Mitral Valve Diseases, 1990-2017. In *Circulation* (pp. 1670–1680). Lippincott Williams and Wilkins.
- Zamorano, J. L., González-Gómez, A., & Lancellotti, P. (2014). Mitral valve anatomy: Implications for transcatheter mitral valve interventions. In *EuroIntervention* (Vol. 10, pp. U106–U111).
- Zahr F, Smith RL, Gillam LD, Chadderdon S, Makkar R, von Bardeleben RS, Ruf TF, Kipperman RM, Rassi AN, Szerlip M, Goldman S, Inglessis-Azuaje I, Yadav P, Lurz P, Davidson CJ, Mumtaz M, Gada H, Kar S, Kodali SK, Laham R, Hiesinger

W, Fam NP, Keßler M, O'Neill WW, Whisenant B, Kliger C, Kapadia S, Rudolph V, Choo J, Hermiller J, Morse MA, Schofer N, Gafoor S, Latib A, Mahoney P, Kaneko T, Shah PB, Riddick JA, Muhammad KI, Boekstegers P, Price MJ, Praz F, Koulogiannis K, Marcoff L, Hausleiter J, Lim DS; CLASP IID Pivotal Trial Investigators. One-Year Outcomes From the CLASP IID Randomized Trial for Degenerative Mitral Regurgitation. *JACC Cardiovasc Interv.* 2023 Oct 26:S1936-8798(23)01358-4. doi: 10.1016/j.jcin.2023.10.002. Epub ahead of print. PMID: 37962288. [Online in Internet]. URL: <https://www.acc.org/Latest-in-Cardiology/Clinical-Trials/2022/09/16/03/09/CLASP-II-D> (Stand 05.12.2024).

Zeng, X., Tan, T. C., Dudzinski, D. M., & Hung, J. (2014). Echocardiography of the Mitral Valve. *Progress in Cardiovascular Diseases*, 57(1), 55–73.

Zoghbi, W. A., Adams, D., Bonow, R. O., Enriquez-Sarano, M., Foster, E., Grayburn, P. A., Hahn, R. T., Han, Y., Hung, J., Lang, R. M., Little, S. H., Shah, D. J., Shernan, S., Thavendiranathan, P., Thomas, J. D., & Weissman, N. J. (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(4), 303–371.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Darstellung der Mitralklappe betrachtet vom Vorhof aus (modifiziert nach (Zeng et al., 2014)	6
Abbildung 2: Schematische Darstellung der Ventilebene mit den vier Herzklappen betrachtet von der Herzbasis aus, nach „Entfernung der Vorhöfe und großen Arterien“ (modifiziert nach Schünke et al. 2015, Prometheus Lernatlas)	7
Abbildung 3: Diagnostischer Leitfaden.....	14
Abbildung 4: Prozedurdauer und Durchleuchtungszeit von MitraClip und PASCAL im Vergleich	41
Abbildung 5: Anzahl der implantierten Clips in einer TEER (transcatheter edge-to-edge repair)	43
Abbildung 6: Schweregrad der Mitralklappeninsuffizienz vor und nach Intervention sowie bei Entlassung	45
Abbildung 7: Todesursache nach 12 Monaten.....	49
Abbildung 8: NYHA-Stadien präprozedural und ein Jahr postprozedural	53
Abbildung 9: Vergleich des erfolgreich platzierten Systems nach MVARC-Definition mit Geis et al. 2022	58
Abbildung 10: Vergleich des Prozedurerfolges nach MVARC-Definition mit Geis et al. 2022	58

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Carpentier-Klassifikation	10
Tabelle 2: Ätiologien mit Zuordnung zu der Carpentier-Klassifikation (modifiziert nach Nickenig et al. 2013 und Mauri et al. 2019).....	11
Tabelle 3: NYHA-Klassifikation	13
<i>Tabelle 4: Schweregradeinteilung der Mitralklappeninsuffizienz im TTE.....</i>	<i>16</i>
Tabelle 5: MVARC Primary Bleeding Scale	33
Tabelle 6: KDIGO-Stadieneinteilung der AKI	33
Tabelle 7: Basisdaten.....	36
Tabelle 8: Klappenerkrankungen	37
Tabelle 9: Kardiale Vorerkrankungen.....	38
Tabelle 10: Kardiovaskuläre Risikofaktoren	38
Tabelle 11: Schweregrad der Herzinsuffizienz.....	39
Tabelle 12: Nebendiagnosen	39
Tabelle 13: Präprozedurale transthorakale Echokardiographie	40
Tabelle 14: Laborwerte bei Aufnahme	40
Tabelle 15: Prozedurale Daten	42
Tabelle 16: Endprozeduraler Technischer Erfolg entsprechend MVARC-Kriterien ...	43
Tabelle 17: Veränderung des Schweregrades der Mitralklappeninsuffizienz	44
Tabelle 18: Grad der Mitralklappeninsuffizienz bei Prozedurende und bei Entlassung	45
Tabelle 19: Ergebnisse und Komplikationen innerhalb des gleichen Krankenhausaufenthaltes oder innerhalb von 30 Tagen postprozedural.....	47

Tabelle 20: Mortalität und Todesursachen innerhalb eines Jahres.....	49
Tabelle 21: Vergleich der Endpunkte nach MVARC-Kriterien innerhalb eines Jahres	52
Tabelle 22: NYHA-Stadium ein Jahr postprozedural	53
Tabelle 23: Technischer Erfolg im Vergleich.....	57

Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der kardiologischen Abteilung des Marienkrankenhauses in Hamburg unter Betreuung von Frau Prof. Dr. med. Edith Lubos und Herrn PD Dr. med. Dimitry Schewel durchgeführt.

Die Konzeption der Studie und die Anleitung zur statistischen Auswertung erfolgte in Zusammenarbeit mit Herrn PD Dr. med. Dimitry Schewel, Oberarzt in der Kardiologie. Alle Daten wurden von mir eigenständig zusammengefasst.

Ich versichere, das Manuskript selbstständig verfasst und keine weiteren als die von mir angegebenen Quelle verwendet zu haben.

Ich versichere, dass alle von mir gemachten Angaben wahrheitsgemäß und vollständig sind.

Ort, Datum

Unterschrift

Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe, insbesondere ohne entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- und Beratungsdiensten, 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. Das gilt insbesondere auch für alle Informationen aus Internetquellen.

Soweit beim Verfassen der Dissertation KI-basierte Tools („Chatbots“) verwendet wurden, versichere ich ausdrücklich, den daraus generierten Anteil deutlich kenntlich gemacht zu haben. Die „Stellungnahme des Präsidiums der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) zum Einfluss generativer Modelle für die Text- und Bilderstellung auf die Wissenschaften und das Förderhandeln der DFG“ aus September 2023 wurde dabei beachtet.

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

Ort, Datum

Unterschrift

Danksagung

Danken möchte ich Frau Prof. Dr. med. Edith Lubos und Herrn PD Dr. med. Dimitry Schewel für die Überlassung des Themas.

Mein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. med. Dimitry Schewel für die hervorragende Betreuung. Durch seinen fachlichen Rat, kontinuierliche Unterstützung und stets unkomplizierte, schnelle Hilfe konnte diese Arbeit gelingen.

An dieser Stelle möchte ich ganz besonders meinen Eltern danken, die mich auf meinem gesamten Lebens- und Bildungsweg stets ermutigt und unterstützt haben. Vor allem meinem Vater möchte ich für seinen stetigen Ansporn, Geduld, Vertrauen und unermüdliche Unterstützung danken.

Ohne ihren Beistand wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.