

# **UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF**

Klinik für Kardiologie  
Universitäres Herz- und Gefäßzentrum Hamburg

Direktor: Prof. Dr. med. Stefan Blankenberg

## **Prognostische Bedeutung der residuellen Mitralklappeninsuffizienz nach MitraClip™-Therapie**

### **Dissertation**

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

vorgelegt von:

Benjamin Christopher Schmidt  
aus Mainz

Hamburg 2020

Angenommen von der  
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 30.09.2020

Veröffentlicht mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: PD Dr. Edith Lubos

Prüfungsausschuss, 2. Gutachter/in: Prof. Dr. Christian Detter

# Inhaltsverzeichnis

Fragestellung .....	3
Arbeitshypothesen.....	4
1. Einleitung .....	5
1.1 Anatomie der Mitralklappe .....	5
1.2 Mitralklappeninsuffizienz.....	6
1.2.1 Definition und Schweregradeinteilung .....	6
1.2.2 Epidemiologie.....	6
1.2.3 Ätiologie und Pathophysiologie.....	7
1.2.4 Klinik .....	10
1.2.5 Diagnostik .....	10
1.2.6 Therapie.....	11
1.2.7 Verlauf und Prognose.....	13
1.3 MitraClip™-Prozedur.....	15
1.3.1 Prinzip .....	15
1.3.2 Geschichte .....	16
1.3.3 Indikationen.....	16
1.3.4 Klinische Evaluation .....	18
1.3.5 Bedeutung der residuellen Mitralklappeninsuffizienz .....	22
2. Methodik.....	23
2.1 Rahmenbedingungen.....	23
2.1.1 Studiendesign.....	23
2.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien für die MitraClip™-Behandlung .....	23
2.1.3 Messwerte und –instrumente.....	24
2.2 Durchführung .....	29
2.2.1 Zeitlicher Ablauf der Studie.....	29
2.2.2 MitraClip™-Prozedur .....	31
2.3 Statistische Auswertung.....	32
3. Ergebnisse .....	34
3.1 Basisdaten .....	34
3.2 Prozedurale Ergebnisse.....	41
3.3 Primäre Studienendpunkte.....	43
3.3.1 Gesamtüberleben.....	43
3.3.2 Kombiniertes Endpunkt.....	46
3.3.3 Subgruppenanalyse.....	49

3.3.4 Nachhaltigkeit der Mitralklappeninsuffizienz-Reduktion .....	51
3.3.5 Prädiktoren des Behandlungsergebnisses.....	53
3.4 Sekundäre Studienendpunkte .....	55
3.4.1 Lebensqualität und körperliche Leistungsfähigkeit.....	55
3.4.2 Reinterventionen .....	55
3.4.3 Kardiale Biomarker.....	56
4. Diskussion.....	58
4.1 Kernaussage der Arbeit .....	58
4.2 Einordnung der Ergebnisse in den Stand der Forschung .....	60
4.2.1 Basisdaten und Prozedurale Ergebnisse .....	60
4.2.2 Gesamtüberleben und Rehospitalisierung .....	63
4.3.3 Nachhaltigkeit der Mitralklappeninsuffizienz-Reduktion .....	65
4.3.4 Lebensqualität.....	66
4.3.5 Reinterventionen .....	67
4.3.6 Kardiale Biomarker.....	67
4.3.7 Subgruppenanalysen.....	69
4.3.8 Prädiktoren und Limitationen des prozeduralen Ergebnisses .....	73
4.5 Implikationen für künftige Forschungsprojekte .....	75
4.3 Limitationen der Arbeit .....	78
5. Zusammenfassung.....	79
6. Abkürzungsverzeichnis.....	81
7. Abbildungsverzeichnis.....	83
8. Tabellenverzeichnis.....	84
9. Literaturverzeichnis .....	85
10. Danksagung .....	97
11. Lebenslauf.....	98
12. Eidesstattliche Erklärung.....	99

## Fragestellung

Das MitraClip™-Verfahren ist eine minimalinvasive Behandlungsmethode der relevanten Mitralklappeninsuffizienz (englisch: mitral regurgitation, MR) bei Patienten mit hohem operativem Risiko. Hierbei wird ein Kathetersystem über eine der Leistenvenen transseptal in den linken Vorhof des Herzens geführt und die undichte Mitralklappe mit einem Clip versorgt. Durch das Aneinanderheften der gegenüberliegenden Segelkanten wird die Undichtigkeit behoben und eine Klappe mit zwei kleineren Öffnungsflächen geschaffen (Feldman et al. 2005).

Die MitraClip™-Prozedur konnte sich über die letzten Jahre als sichere und effektive Therapie in der klinischen Praxis etablieren (Glower et al. 2014, Maisano et al. 2013). Bei Patienten, die kein hohes operatives Risiko aufweisen, gilt die chirurgische Mitralklappenrekonstruktion bzw. der Mitralklappenersatz weiterhin als Goldstandard in der Therapie der relevanten MR (Baumgartner et al. 2017). Der Erfolg einer operativen oder interventionellen Versorgung der Mitralklappe wird anhand des Schweregrades der residuellen MR (rMR) nach dem Eingriff beurteilt. Während die chirurgische Behandlung nur bei einer  $rMR \leq 1+$  als erfolgreich gilt, spricht man nach einer MitraClip™-Therapie bereits bei einer  $rMR \leq 2+$  von einem Behandlungserfolg (Rizza et al. 2007, Feldman et al. 2005).

Eine höhergradige rMR nach chirurgischer Behandlung ist nach aktueller Studienlage als Prädiktor für eine schlechte Prognose anzusehen (De Bonis et al. 2012, Heikkinen et al. 2005, Meyer et al. 2007). Bisherige Studien zur prognostischen Bedeutung der rMR nach MitraClip™-Therapie weisen jedoch vergleichsweise geringe Fallzahlen und kurze Beobachtungszeiträume auf (Paranskaya et al. 2013, Cheng et al. 2017, Surder et al. 2013, Kaneko et al. 2017). Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist es daher, die prognostische Bedeutung der rMR in einem Beobachtungszeitraum von 5 Jahren zu untersuchen. Bisherige Untersuchungen deuten darauf hin, dass das Risiko einer MR-Progression in den ersten 12 Monaten nach MitraClip™-Behandlung am höchsten ist (Feldman et al. 2015). Daher soll in dieser Arbeit untersucht werden, ob die Nachhaltigkeit der MR-Reduktion innerhalb dieses Zeitraums einen Zusammenhang mit der Langzeitprognose der Patienten aufweist. Zuletzt sollen im Rahmen dieser Arbeit Variablen identifiziert werden, die mit dem Erreichen eines idealen Behandlungsergebnisses ( $rMR \leq 1+$ ) assoziiert sind.

## Arbeitshypothesen

Es werden folgende Arbeitshypothesen formuliert:

### Hypothese 1:

Patienten mit  $rMR \leq 1+$  bei Entlassung weisen im Vergleich zu Patienten mit  $rMR = 2+$  oder  $rMR \geq 3+$  ein signifikant besseres Ergebnis in Bezug auf das Gesamtüberleben auf.

### Hypothese 2:

Patienten mit  $rMR \leq 1+$  bei Entlassung weisen im Vergleich zu Patienten mit  $rMR = 2+$  oder  $rMR \geq 3+$  ein signifikant besseres Ergebnis in Bezug auf den kombinierten Endpunkt aus Überleben und kardial bedingter Rehospitalisierung auf.

### Hypothese 3:

Patienten mit  $rMR \leq 1+$  bei Entlassung und nach einem Jahr weisen im Vergleich zu Patienten mit Progress der MR innerhalb des ersten Jahres oder  $rMR \geq 2+$  bei Entlassung eine bessere Prognose hinsichtlich des Gesamtüberlebens und des kombinierten Endpunktes aus Gesamtüberleben und Rehospitalisierung auf.

### Hypothese 4:

Es können statistische Zusammenhänge zwischen den präinterventionellen Patientendaten und dem Erreichen einer  $rMR \leq 1+$  bei Entlassung gemessen werden.

# 1. Einleitung

## 1.1 Anatomie der Mitralklappe

Das menschliche Herz enthält vier Klappen, die den unidirektionalen Blutfluss während der Auswurf- und Füllungsphase ermöglichen. Zwei Taschenklappen begrenzen den Übergang der Ventrikel zu Aorta und Truncus pulmonalis, zwei Segelklappen trennen

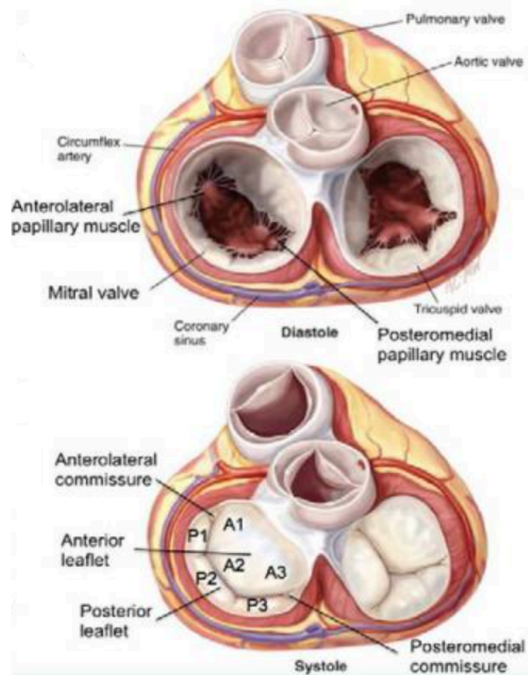


Abbildung 1: Klappenebene in der Aufsicht, modifiziert nach Dal-Bianco und Levine (2013)

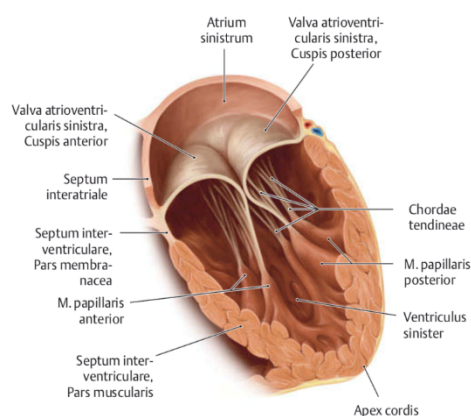


Abbildung 2: Mitralklappe im Ventrikellängsschnitt, modifiziert nach Schmitz (2010)

Vorhöfe und Ventrikel voneinander. Die Mitralklappe befindet sich als linke Segelklappe zwischen linkem Vorhof und Ventrikel. Ihr Name leitet sich von ihrer morphologischen Ähnlichkeit mit einer Bischofsmütze (Mitra) ab (Schmitz, 2010). Sie setzt sich aus einem anterioren Segel (anterior mitral leaflet, AML) und einem posterioren Segel (posterior mitral leaflet, PML) zusammen und ist an ihrer Basis im annulus fibrosus sinister verankert. Das anteromedial gelegene AML ist größer als das PML und besitzt eine bindegewebige Verbindung zur nicht-koronaren Tasche der Aortenklappe, wie in Abbildung 1 dargestellt. Das halbmondförmige PML liegt posterolateral und wird durch kleine Einkerbungen in drei Anteile (P1-P3) gegliedert. Diese Unterteilung wird trotz des fehlenden anatomischen Korrelates auch für das AML unternommen, wobei A1 den anterolateralen, A2 den zentralen und A3 den posteromedialen Anteil des Segels beschreibt. In den Kommissuren zwischen AML und PML befinden sich beidseits bis zu 1cm lange, akzessorische Segel, die dem seitlichen Verschluss der Klappe dienen (Dal-Bianco und Levine, 2013). Die gesunde Mitralklappe fungiert als Ein-Weg-Ventil und ermöglicht so die Füllung des Ventrikels

während der Diastole. In der Systole verhindert sie hingegen im geschlossenen Zustand den Rückstrom von Blut aus der linken Kammer in den Vorhof. Der frei liegende

Schließungsrand der Klappe wird über die Sehnen der Papillarmuskeln des linken Ventrikels befestigt, wie Abbildung 2 veranschaulicht. Diese auch Chordae tendinae genannten Strukturen limitieren die Klappenbewegung während der Systole und verhindern so den Prolaps der Segel in den Vorhof (Schmitz, 2010).

## **1.2 Mitralklappeninsuffizienz**

### **1.2.1 Definition und Schweregradeinteilung**

Die MR ist definiert als Undichtigkeit der Klappe, welche einen systolischen Rückfluss von Blut aus dem Ventrikel in den Vorhof bedingt (Enriquez-Sarano et al. 2009). Die Quantifizierung der MR erfolgt in erster Linie anhand echokardiographischer Parameter. Aufgrund einer Veränderung der Klappenmorphologie im Rahmen der MitraClip™-Behandlung hat sich eine gesonderte Schweregradeinteilung der MR nach Foster et al. etabliert (Foster et al. 2007). Sie beinhaltet die vier Stufen mild (1+), moderat (2+), moderat bis schwer (3+) und schwer (4+). Da diese Klassifikation den Vorteil mit sich bringt, auch nach der MitraClip™-Behandlung eine gut vergleichbare Einstufung vornehmen zu können, findet sie auch in dieser Arbeit Anwendung. Genauere Details zur echokardiographischen Befundung werden in Abschnitt 2.1.3 erläutert. Die herkömmliche Einteilung der MR erfolgt in die drei Schweregrade gering-, mittel- und hochgradig (Nickenig et al. 2013). Die Guidelines der American Heart Association (AHA) und des American College of Cardiology (ACC) unterscheiden zusätzlich unter Miteinbeziehung der klinischen Manifestationen vier Stadien der Erkrankung (A-D), wobei die primäre (degenerative) sowie die sekundäre (funktionelle) MR jeweils als eigenständige Krankheitsbilder aufgeführt sind (Nishimura et al. 2014).

### **1.2.2 Epidemiologie**

In Deutschland sind derzeit schätzungsweise eine Million Menschen von einer relevanten MR betroffen (Nickenig et al. 2013). Unter allen Erkrankungen der Herzklappen ist die MR mit 33,6% der Fälle in Europa das zweithäufigste Vitium hinter der Aortenklappenstenose (41,7%) (Iung et al. 2007). Herzklappenerkrankungen im Allgemeinen weisen eine starke Assoziation mit dem Alter auf (Nkomo et al. 2006). So konnte auch für die MR im Rahmen der Framingham-Heart-Studie ein deutlicher Anstieg der Prävalenz von 2,4% in der sechsten auf 11,2% in der siebten Lebensdekade beobachtet werden (Singh et al. 1999). In Anbetracht der weltweit stetig steigenden Lebenserwartung und der altersabhängigen Prävalenz von Klappenerkrankungen ist daher von einer zunehmenden gesundheitsökonomischen Relevanz der MR auszugehen (Trochu et al. 2015).



### **1.2.3 Ätiologie und Pathophysiologie**

Die akute MR entsteht plötzlich und stellt eine lebensbedrohliche Notfallsituation dar. So kann eine Papillarmuskelnekrose im Rahmen eines Myokardinfarktes zu einem Abriss von Sehnenfäden führen (Lavie und Gersh, 1990). Auch im Zuge einer chronischen MR kann der Abriss von Sehnenfäden zu einer akuten Verschlechterung führen (Daniel et al. 2006). Darüber hinaus können entzündliche Erkrankungen wie eine infektiöse Endokarditis sowohl die Sehnenfäden als auch die Segel selbst beschädigen und somit zu einer akuten MR führen (Gabbay und Yosefy, 2010). Beim plötzlichen Auftreten der MR haben Vorhof- und Ventrikelmyokard keine Möglichkeit, sich an die hämodynamischen Veränderungen anzupassen. Infolgedessen kommt es zu einem stark erhöhten linksatrialen Druck mit Rückstau von Blut in die Lunge und konsekutivem Lungenödem sowie zum Vorwärtsversagen, sodass meist eine vitale Indikation für die Behandlung besteht (Stout und Verrier, 2009).

Die chronische MR zeigt hingegen ein langsames Voranschreiten der Erkrankung, was dem Herzen ermöglicht, sich anzupassen. So kommt es im Rahmen einer langsamen Zunahme des Regurgitationsvolumens (RegVol) zu einer Steigerung des linksatrialen Volumens und damit zur Erhöhung der Compliance des linken Vorhofes. Dieser Kompensationsmechanismus bewirkt, dass der linksatriale Druck lange Zeit normal bleibt und die MR kaum Symptome verursacht (Stout und Verrier, 2009). Die Dilatation des linken Vorhofes begünstigt jedoch die Entstehung von Vorhofflimmern (VHF) (Otto et al. 2017). Ein Anstieg des Drucks im Verlauf kann zudem eine pulmonalerterielle Hypertonie verursachen (Otto, 2001). Zusätzlich kann die MR ätiologisch in eine primäre (degenerative) und eine sekundäre (funktionelle) Form unterteilt werden. Aufgrund wesentlicher Unterschiede hinsichtlich Ätiologie und Therapie werden sie als separate Krankheitsbilder betrachtet (Nishimura et al. 2014).

#### **Degenerative Mitralklappeninsuffizienz**

Die degenerative MR (DMR) wird durch einen anatomischen Defekt der Mitralklappe selbst verursacht und wird zu den primären Formen der MR gerechnet (Nishimura et al. 2014). Degenerative Veränderungen am Klappenapparat verursachen etwa 61,2% aller Fälle von MR und stellen somit die häufigste Ätiologie dieses Klappenvitiums dar (Lung et al. 2007). Wichtigstes Krankheitsbild ist in diesem Zusammenhang der Mitralklappenprolaps (MKP).

Beim MKP prolabieren eines oder beide Segel der Mitralklappe während der Systole in den Vorhof und verursachen somit eine Undichtigkeit der Klappe (Nishimura et al. 2014).

Man unterscheidet eine häufig vorkommende primäre Form, die durch degenerative Prozesse unklarer Ätiologie an den Klappensegeln gekennzeichnet ist, von einer seltenen sekundären Form, welche beispielsweise als Folge einer Bindegewebserkrankung wie dem Marfan-Syndrom auftreten kann (Pislaru et al. 2017). Innerhalb des primären MKP unterscheidet man wiederum eine typische (Morbus Barlow) von einer atypischen Form (Fibroelastische Defizienz, FED), die mit 1,3% gegenüber 1,1% annähernd gleich oft vorkommen (Freed et al. 1999).

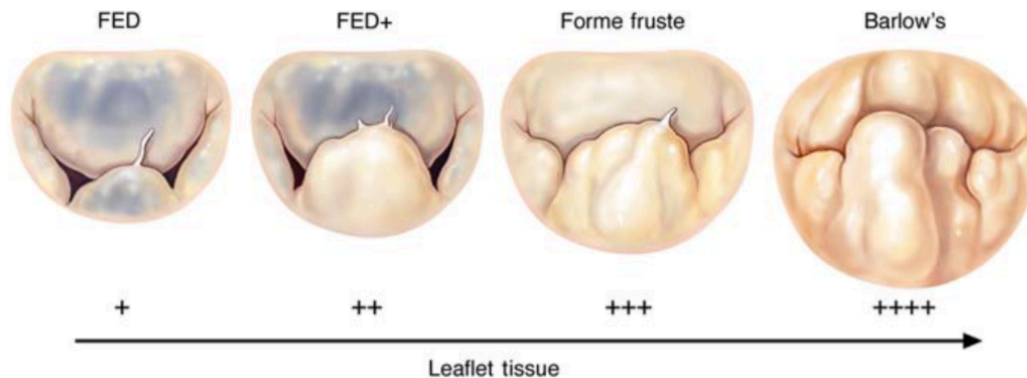


Abbildung 3: Spektrum der degenerativen Mitralklappeninsuffizienz, modifiziert nach Adams et al. (2010) (FED=Fibroelastische Defizienz)

Die typische Form des MKP, auch Barlow'sche Erkrankung genannt, geht mit einer myxomatösen Umwandlung der Mitralklappe einher, welche durch eine diffuse Verdickung der Segel (>5mm) gekennzeichnet ist (Daniel et al. 2006). Ferner tritt in der Regel eine Erweiterung und Verkalkung des Mitralklappenannulus auf (Adams et al. 2010). Aufgrund einer gestörten Funktion interstitieller Zellen kommt es zur Fehlzusammensetzung der extrazellulären Matrix mit konsekutiver Instabilität des Klappenhalteapparates (Schoen, 2008, Pislaru et al. 2017). Dies führt zur Elongation und letztlich Ruptur von Sehnenfäden und trägt zur akuten Verschlechterung einer MR bei (Daniel et al. 2006). Im Falle einer Sehnenfadenruptur schlägt ein Teil des Segels während der Systole in den Vorhof durch, welches dann als „flail leaflet“ (deutsch: durchschlagendes Segel) bezeichnet wird (Zeng et al. 2014). Bei der FED, die gehäuft im höheren Lebensalter auftritt, kommt es hingegen eher zu lokalisierten Veränderungen an einem der beiden Segel oder an den Sehnenfäden (Clavel et al. 2015). Sie geht mit einem geringeren Schweregrad der MR einher als die klassische Form des MKP (Freed et al. 2002). Abbildung 3 zeigt die phänotypischen Unterschiede zwischen diesen Subtypen sowie deren Übergangsformen.

## Funktionelle Mitralklappeninsuffizienz

Bei der funktionellen MR (FMR) sind im Unterschied zur primären Form keine strukturellen Schäden der Mitralklappe selbst ursächlich für die Insuffizienz. Sie tritt als Folge einer linksventrikulären Dysfunktion, beispielsweise im Rahmen einer ischämischen oder dilatativen Kardiomyopathie auf und wird daher auch als sekundäre MR bezeichnet. Sie wird in erster Linie durch eine veränderte Geometrie des linken Ventrikels hervorgerufen (Nishimura et al. 2014). Eine Zunahme des linksventrikulären Querdurchmessers sowie des linksatrialen Volumens (z.B. bei VHF) bewirkt eine Dilatation des Mitralklappenannulus. Dies führt zu einer mangelhaften Koaptation der Segel und folglich zur Insuffizienz der Klappe. Hierbei ist eine normale Segelbewegung zu beobachten, was in der Carpentier-Klassifikation der Klappenerkrankungen als Typ I bezeichnet wird (Carpentier, 1983). Ein weiterer pathophysiologischer Mechanismus beruht auf der Zunahme des linksventrikulären Längsdurchmessers. Hierbei üben die Sehnen der Papillarmuskeln Zug auf die Mitralklappensegel aus. Diese auch als

„tethering“ (deutsch: anbinden)

bezeichnete Krafteinwirkung verlagert den Klappenschließungsrand in Richtung Ventrikelspitze. Wie in Abbildung 4 dargestellt, imponiert die Klappe in der Echokardiographie zeltförmig, was in der Literatur als „tenting“ (deutsch: zelten) bezeichnet wird. Der Abstand der

Koaptationsfläche von der Ebene des Mitralklappenannulus wird als Koaptationstiefe bezeichnet und dient der Quantifizierung des

Ausprägungsgrades dieser Mechanismen (Garbi und Monaghan, 2015). Dieser zweite pathophysiologische Mechanismus führt zu einer systolischen Restriktion der Segelbewegung und wird daher als Carpentier Typ IIIb klassifiziert (Girdauskas et al. 2019).

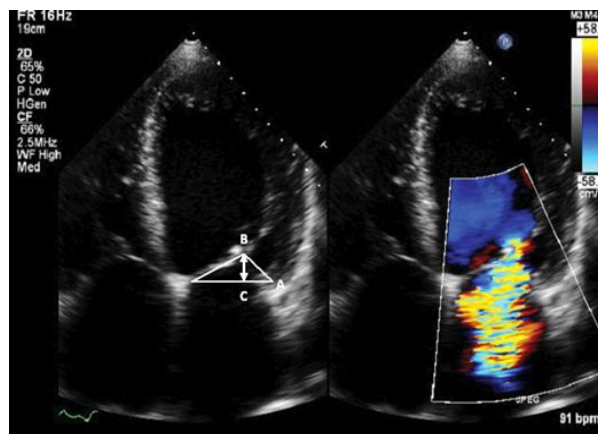


Abbildung 4: B-Bild der funktionellen Mitralklappeninsuffizienz in der Echokardiographie, modifiziert nach Ray (2010)

#### **1.2.4 Klinik**

Während leichte Formen der MR asymptomatisch verlaufen können, bringt eine schwere MR häufig eine starke Einschränkung der Lebensqualität mit sich. Patienten mit schwerer MR beklagen häufig klinische Zeichen der Herzinsuffizienz, wie etwa Leistungsminderung, Luftnot und Ödementwicklung (Otto et al. 2017). Insgesamt ist etwa ein Drittel aller Patienten mit relevanter MR asymptomatisch, jeder zweite Patient leidet dagegen unter starker Luftnot (Iung et al. 2007). Die chronische MR ist eine Erkrankung des höheren Lebensalters und das klinische Bild wird in der Regel durch eine Reihe von Komorbiditäten geprägt. Daher ist eine monokausale Symptomattribution häufig nicht möglich. So wird in der Stadieneinteilung der FMR nach AHA/ACC beschrieben, dass in den Stadien A bis C Symptome der Herzinsuffizienz vorliegen, die durch eine Revaskularisierung oder Optimierung der Medikation verbessert werden können. Stadium D wird hingegen dadurch definiert, dass die Symptome trotz Behandlung der kardialen Grunderkrankung persistieren, also unmittelbar durch die MR hervorgerufen werden. Bei der DMR hingegen sind die Stadien A bis C durch das Fehlen von Symptomen gekennzeichnet. Das Auftreten von verringerter Belastungstoleranz sowie Luftnot bei körperlicher Anstrengung sind somit Zeichen für das Erreichen von Stadium D (Nishimura et al. 2014).

#### **1.2.5 Diagnostik**

Die primäre Basisdiagnostik der MR beinhaltet die Erfassung der klinischen Symptome sowie die körperliche Untersuchung des Patienten mit Fokus auf Zeichen der Herzinsuffizienz (Nickenig et al. 2013). In der Auskultation des Herzens liefert ein systolisches Herzgeräusch einen direkten Hinweis auf eine MR. Zur Erfassung von Rhythmus- oder Reizleitungsstörungen sollte ein 12-Kanal-EKG durchgeführt werden. Laborchemisch ist zusätzlich eine bestehende Herzinsuffizienz durch die Bestimmung kardialer Biomarker zu evaluieren (Nickenig et al. 2013). Liegt nun ein klinischer Verdacht auf eine MR vor, ist die echokardiographische Untersuchung des Herzens der nächste diagnostische Schritt. Die Doppler-Echokardiographie ist ein zentraler Baustein in der Diagnostik von MR und sollte zunächst transthorakal erfolgen (Zeng et al. 2014). Liefert die transthorakale Echokardiographie (TTE) in Ruhe keinen eindeutig pathologischen Befund, ermöglicht die Stressechokardiographie Aufschluss über belastungsabhängige Formen der MR.

Gelingt der Nachweis einer relevanten MR oder kann deren Vorliegen nicht sicher in der TTE ausgeschlossen werden, sollte im Anschluss eine transösophageale Echokardiographie (TEE) erfolgen. Diese dient aufgrund der besseren anatomischen

Nähe des Schallkopfes zur Mitralklappe der genaueren Evaluation der Klappenmorphologie sowie der operativen oder interventionellen Therapieplanung (Nickenig et al. 2013). Liegt eine behandlungsbedürftige MR vor, erfolgt zudem häufig eine Herzkatheteruntersuchung mit Koronarangiographie. Hierbei kann die Evaluation und gegebenenfalls Behandlung einer koronaren Herzkrankheit erfolgen. In einer Rechtsherzkatheteruntersuchung kann der pulmonalarterielle Druck gemessen werden, welcher einen wichtigen Prognosefaktor der MR darstellt. Sonstige bildgebende Untersuchungen wie Computer- oder Magnetresonanztomographie können in Einzelfällen hilfreich sein, spielen jedoch in der Mehrzahl der Fälle keine Rolle in der Diagnostik der MR (Nickenig et al. 2013).

### **1.2.6 Therapie**

In der Therapie der MR muss zwischen konservativen, operativen und interventionellen Behandlungsansätzen unterschieden werden. Zunächst werden diese näher vorgestellt, im Anschluss erfolgt eine Zusammenfassung der aktuellen Therapieempfehlungen in Abhängigkeit von der Ätiologie der MR.

Die konservative Therapie beinhaltet die medikamentöse Behandlung der Patienten entsprechend den Leitlinien zur Behandlung der Herzinsuffizienz, was die Gabe von Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmern (ACE-H), Betablockern, Aldosteronrezeptor-antagonisten und Diuretika beinhaltet (Nickenig et al. 2013). Angiotensin-Rezeptor-Nepriylisin-Inhibitoren (ARNI) sind aufgrund der überzeugenden Ergebnisse in klinischen Studien zwar bereits in die Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) zur chronischen Herzinsuffizienz aufgenommen worden (Ponikowski et al. 2016), wurden jedoch in den aktuellen Leitlinien für valvuläre Herzerkrankungen noch nicht explizit als Medikamente der Wahl genannt (Baumgartner et al. 2017).

Die chirurgische Therapie umfasst die klappenerhaltende Mitralklappenrekonstruktion sowie alternativ den Ersatz der Mitralklappe durch ein Implantat. Das etablierteste Verfahren bezüglich des klappenerhaltenden Vorgehens ist heutzutage die Mitralklappenrekonstruktion mit Annuloplastie, die auf den französischen Herzchirurgen Alain Carpentier zurückgeht (Enriquez-Sarano et al. 2009, Carpentier et al. 1980). Hierbei wird der Mitralklappenring über das Einbringen eines Implantates gerafft und beschädigte Anteile des Segels reseziert, wie in Abbildung 5 dargestellt. Zudem können künstliche Sehnenfäden eingebracht werden, um prolabierende Segel zu refixieren (Magruder et al. 2016). Der Mitralklappenersatz hingegen beinhaltet die Resektion der gesamten Herzklappe und den Ersatz durch ein Implantat aus Metall oder biologischem

Material (Goldstone et al. 2017). Obwohl es keine randomisierten Kontrollstudien gibt, die Rekonstruktion und Ersatz der Klappe miteinander vergleichen, ist es allgemein akzeptiert, dass die Mitralklappenrekonstruktion die überlegene Methode hinsichtlich des Langzeitergebnisses ist (Baumgartner et al. 2017). Dies wird durch Aspekte wie eine geringere perioperative Mortalität, eine bessere Erhaltung der linksventrikulären Funktion und die Vermeidung des Thrombembolierisikos

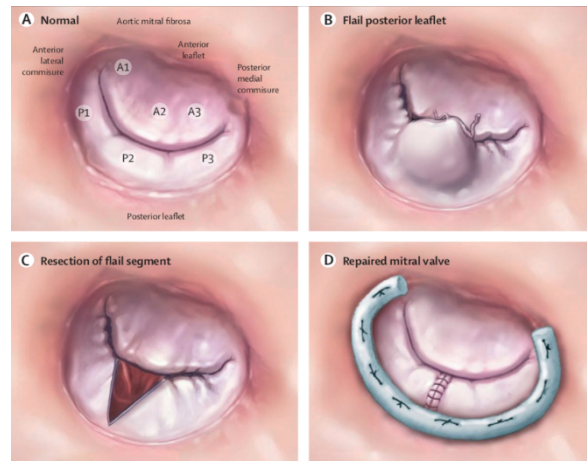


Abbildung 5: Mitralklappenrekonstruktion und Annuloplastie, modifiziert nach Enriquez-Sarano et al. (2009)

bzw. einer dauerhaften oralen Antikoagulation begründet (Nishimura et al. 2014). Rheumatische Läsionen, ein ausgeprägter Prolaps oder Verkalkungen von Klappe und Halteapparat können eine erfolgreiche Mitralklappenrekonstruktion erschweren, sodass hier alternativ ein Mitralklappenersatz infrage kommt (Baumgartner et al. 2017).

Für die interventionelle Behandlung der MR befinden sich eine Reihe katheterbasierter Prozeduren in der Entwicklung, jedoch ist MitraClip™ diesbezüglich das am besten bekannte und evaluierte Verfahren (Nickenig et al. 2013). Eine genaue Beschreibung der Behandlung sowie deren Indikationen erfolgt in Abschnitt 1.3. Daher wird im folgenden Abschnitt zur Differentialtherapie zunächst nur auf konservative und chirurgische Behandlungsmethoden eingegangen.

### Degenerative Mitralklappeninsuffizienz

Bei der DMR besteht ein anatomisches Problem der Klappensegel, dessen Lösung in erster Linie in der mechanischen Korrektur durch chirurgische Behandlung besteht. Hierbei ist die Mitralklappenrekonstruktion, sofern eine hierfür geeignete Klappenanatomie vorliegt, dem Mitralklappenersatz vorzuziehen (Nishimura et al. 2014). Bei symptomatischen Patienten mit hochgradiger MR ist eine herzchirurgische Therapie klar indiziert. Liegen bestimmte Risikofaktoren vor, so ist die Indikation auch bei asymptomatischen Patienten zu stellen. Hierzu gehören eine Einschränkung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF), ein linksventrikulär enddiastolisches Volumen (LVEDV) von mehr als 45mm, VHF sowie ein pulmonalarterieller Druck von mehr als 50mmHg (Baumgartner et al. 2017). Grundsätzlich ist die Indikation zur

chirurgischen Sanierung der Mitralklappe bei DMR relativ früh zu stellen, da von einer Progredienz der Erkrankung auszugehen ist (Ling et al. 1996).

### **Funktionelle Mitralklappeninsuffizienz**

In der Therapie der FMR hat die konservative Therapie grundsätzlich einen deutlich höheren Stellenwert. Die Indikation zur chirurgischen Behandlung wird insbesondere bei fehlender gleichzeitiger Revaskularisierungsoption eher restriktiv gestellt. Dies ist dem Umstand geschuldet, dass sich bei einer hohen perioperativen Mortalität und Rezidivrate bisher kein Überlebensvorteil nach chirurgischer Therapie zeigte (Baumgartner et al. 2017). Therapie der ersten Wahl stellt daher die medikamentöse Behandlung der Herzinsuffizienz dar (Nickenig et al. 2013). Darüber hinaus kann eine Revaskularisierung nach entsprechender Ischämie-Diagnostik ebenfalls zur Beschwerdebesserung führen. Ebenfalls in Betracht zu ziehen ist die Implantation eines CRT-Schrittmachers (CRT = Kardiale Resynchronisationstherapie), welcher durch Stimulation beider Ventrikel eine Resynchronisation der Herzaktion bewirkt. Während Patienten mit nicht-ischämischer Kardiomyopathie vor allem von medikamentöser Behandlung sowie CRT-Therapie profitieren (Cleland et al. 2005), ist bei Nachweis einer koronaren Herzerkrankung eine Revaskularisierung anzustreben (Mihaljevic et al. 2007). Wird bei Patienten mit hochgradiger FMR eine operative Revaskularisierung oder eine andere offene Herzoperation durchgeführt, erscheint es sinnvoll, in der gleichen Sitzung auch eine operative Sanierung der Mitralklappe durchzuführen. Die aktuelle Studienlage ergibt keinen klaren Vorteil dieser Kombinationsbehandlung gegenüber alleiniger Revaskularisierung (Mihaljevic et al. 2007, Michler et al. 2016). Dennoch sprechen sich sowohl amerikanische, deutsche als auch die Leitlinien der ESC für dieses Vorgehen aus, insbesondere wenn keine hochgradige Einschränkung der LVEF vorliegt (Nishimura et al. 2014, Nickenig et al. 2013, Baumgartner et al. 2017). Ist von einer gewissen Regenerationsfähigkeit des Myokards auszugehen, kann auch bei hochgradiger Einschränkung der LVEF eine Kombinationsbehandlung diskutiert werden. Liegt jedoch keine Revaskularisierungsoption vor, ist die Indikation zur chirurgischen Therapie nur in sorgsamer Abwägung und bei niedrigem Operationsrisiko in Erwägung zu ziehen (Baumgartner et al. 2017).

### **1.2.7 Verlauf und Prognose**

Patienten mit MR sollten sich einer regelmäßigen klinischen und echokardiographischen Verlaufskontrolle unterziehen. Auch bei beschwerdefreien Patienten sind regelmäßige Kontrolluntersuchungen wichtig, da ein Progress der MR auch ohne Symptomausprägung möglich ist. In Abhängigkeit von der Schwere der MR ist eine

halbjährliche bis jährliche Verlaufskontrolle mit klinischer Untersuchung, Echokardiographie und der Bestimmung kardialer Biomarker indiziert (Nickenig et al. 2013, Baumgartner et al. 2017). Untersuchungen zur Prognose der MR zeigten bei asymptomatischen Patienten mit hochgradiger MR eine um den Faktor 3 gesteigerte Mortalität gegenüber Patienten ohne eine relevante MR (Enriquez-Sarano et al. 2005). Patienten mit DMR weisen im natürlichen Verlauf eine Progredienz der Erkrankung auf, die in der Regel innerhalb von 10 Jahren bei allen Patienten eine herzchirurgische Therapie notwendig macht (Ling et al. 1996). Mittels operativer Korrektur ist die DMR effektiv zu behandeln (Baumgartner et al. 2017). Sind Patienten mit DMR jedoch aus chirurgischer Perspektive inoperabel, ist dies mit einer schlechten Prognose verbunden. Unter konservativer Therapie konnte bei solchen Patienten eine Sterblichkeit von 34% pro Jahr beobachtet werden (Ling et al. 1996). Ein wichtiger Faktor hierfür ist das deutlich erhöhte Risiko für das Erleiden eines plötzlichen Herztodes (Grigioni et al. 1999). Die FMR kann hingegen durch eine medikamentöse Therapie effektiv behandelt werden (Nasser et al. 2017). Persistieren die Symptome allerdings trotz maximaler konservativer Therapie, besteht häufig ein Mangel an therapeutischen Optionen. Unter chirurgisch inoperablen Patienten mit FMR fanden Goel et al. eine Sterblichkeit von 20% nach einem sowie von 50% nach 5 Jahren (Goel et al. 2014). MitraClip™ bietet als minimalinvasive Behandlung eine Therapieoption für chirurgisch inoperable Patienten und zeigte eine Verbesserung von Lebensqualität und Gesamtüberleben (Feldman et al. 2011, Stone et al. 2018).



## 1.3 MitraClip™-Prozedur

### 1.3.1 Prinzip

Das MitraClip™-Verfahren ist eine katheterbasierte Behandlung der relevanten MR bei Patienten mit hohem operativem Risiko. Hierbei wird eine Verbindung zwischen posteriorem und anteriorem Mitralklappensegel hergestellt, indem Anteile beider Segel durch die Implantation eines Clips aneinandergeheftet werden. Dadurch wird eine Klappe mit zwei kleineren Öffnungen erzeugt und gleichzeitig eine Raffung des Mitralinges bewirkt (Boekstegers et al. 2013). Dies führt zu einer Reduktion der MR, die in Echtzeit mittels TEE verfolgt werden kann. Der Clip besteht aus einer Kobalt-Chrom-Legierung mit Polyester-Beschichtung (Magruder et al. 2016). Im Gegensatz zur offenen chirurgischen Therapie der MR wird das MitraClip™-Verfahren über einen minimalinvasiven Eingriff durchgeführt, für den keine Herz-Lungen-Maschine benötigt wird (Magruder et al. 2016).

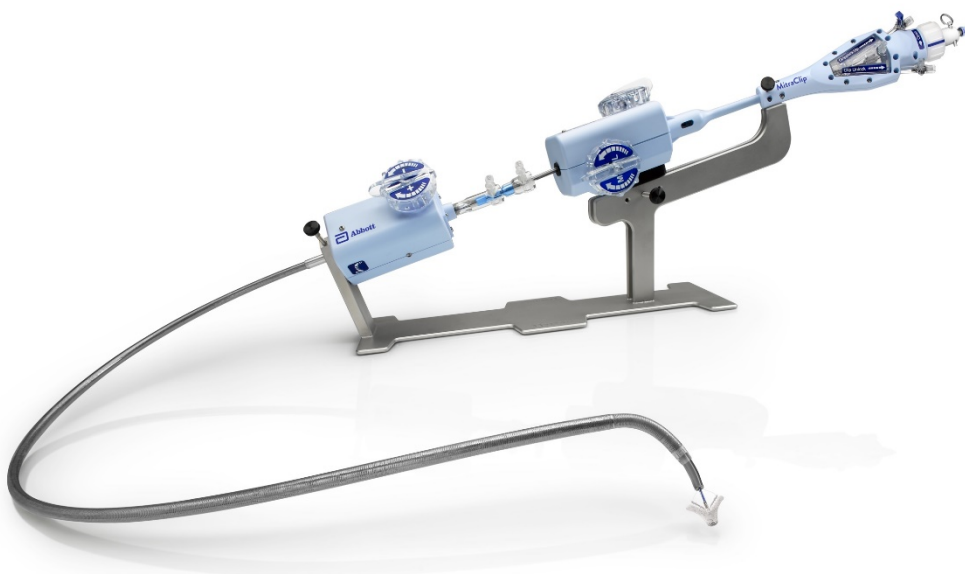


Abbildung 6: MitraClip™-System, zur Verfügung gestellt von der Abbott Vascular Deutschland GmbH

### **1.3.2 Geschichte**

Seit Mitte der 1990er Jahre gilt die Mitralklappenrekonstruktion als präferierte chirurgische Therapie (Enriquez-Sarano et al. 1995). Hierbei wird klassischerweise eine Annuloplastie durchgeführt, die eine Raffung des Mitralklappenringes bewirkt (Magruder et al. 2016, Carpentier, 1983). MitraClip™ beruht hingegen auf dem sogenannten Edge-to-Edge-Verfahren, das erstmals vom italienischen Herzchirurgen Ottavio Alfieri beschrieben wurde (Maisano et al. 1998). Hierbei wird der betroffene Segelabschnitt mit dem entsprechenden Anteil des gegenüberliegenden Segels vernäht und somit unter Schaffung einer Klappe mit zwei kleineren Öffnungen die Regurgitationsöffnungsfläche reduziert. Die US-amerikanische Firma Evalve entwickelte in Zusammenarbeit mit akademischen Institutionen ein perkutanes Verfahren zur Mitralklappenreparatur (St. Goar et al. 2003). Die erste Anwendung am Menschen erfolgte im Jahr 2003 in Venezuela (Condado et al. 2006). Im Rahmen einer Phase-1-Studie namens EVEREST (Endovascular Valvular Edge-to-edge Repair Study) wurde das Verfahren auf Sicherheit und Durchführbarkeit untersucht (Feldman et al. 2005). Im Jahr 2008 erhielt MitraClip™ die Conformité Européenne (CE) Zertifizierung für den Einsatz in Mitgliedsstaaten der Europäischen Union. Die erste MitraClip™-Implantation in Europa erfolgte im UHZ Hamburg am 17.09.2008 (Kalbacher et al. 2019). Der Hersteller Evalve wurde schließlich vom Großkonzern Abbott übernommen, der bis heute die Rechte am Produkt hält (Campbell-Kraft 2009). Unter Berücksichtigung der Ergebnisse der Pivot-Studie EVEREST-2 erhielt MitraClip™ im Jahr 2013 eine Zulassung durch die Food and Drug Administration (FDA), die sich zunächst auf die degenerative MR beschränkte (Feldman et al. 2011, FDA 2013). Seitdem wurden weltweit mehr als 100.000 MitraClip™-Prozeduren durchgeführt (Khan et al. 2019).

### **1.3.3 Indikationen**

Außerhalb von klinischen Studien stellen die Leitlinien der federführenden Gesellschaften die wichtigsten Handlungsrichtlinien bezüglich der Entscheidung für oder gegen eine interventionelle Behandlung dar. Hierbei ist zu beachten, dass sich die amerikanischen und europäischen Leitlinien diesbezüglich voneinander unterscheiden. Während die amerikanischen Leitlinien bisher aufgrund der erst kürzlich erfolgten FDA-Zulassung für FMR lediglich eine Behandlungsempfehlung für Patienten mit DMR aussprechen (Nishimura et al. 2014), wird in den Leitlinien der ESC auch die FMR aufgeführt. Es folgen die Empfehlungen der ESC-Guidelines zur interventionellen Behandlung der relevanten MR in deutscher Übersetzung (Baumgartner et al. 2017).

#### DMR

Eine perkutane Edge-to-Edge-Prozedur kann in Erwägung gezogen werden bei Patienten mit hochgradig symptomatischer, schwerer DMR, die echokardiographische Eignungskriterien erfüllen und von einem Heart Team als inoperabel oder als Hochrisikopatienten eingestuft wurden.

Empfehlungsgrad IIb, Evidenzgrad C

#### FMR und LVEF>30%

Falls eine Revaskularisierung nicht indiziert ist und kein niedriges Operationsrisiko vorliegt, kann eine perkutane Edge-to-Edge-Prozedur bei Patienten mit schwerer FMR und einer LVEF >30%, die unter optimaler konservativer Behandlung (inklusive CRT falls indiziert) symptomatisch bleiben und eine geeignete Klappenmorphologie aufweisen, in Erwägung gezogen werden.

Empfehlungsgrad IIb, Evidenzgrad C

#### FMR und LVEF<30%

Bei Patienten mit schwerer FMR und einer LVEF <30%, die trotz optimaler konservativer Behandlung (inklusive CRT falls indiziert) symptomatisch bleiben und bei denen keine Revaskularisierung durchführbar ist, kann das Heart Team eine perkutane Edge-to-Edge-Prozedur oder eine chirurgische Therapie in Erwägung ziehen, nachdem in Abhängigkeit von den Patientencharakteristika auch Optionen wie ein linksventrikuläres Unterstützungssystem oder eine Herztransplantation evaluiert worden sind.

Empfehlungsgrad IIb, Evidenzgrad C

Die Autoren der Leitlinie weisen zudem darauf hin, dass eine Klappenintervention grundsätzlich keine Option ist, wenn die LVEF weniger als 15% beträgt (Baumgartner et al. 2017).

### 1.3.4 Klinische Evaluation

#### EVEREST-Studien

Erste Erfahrungen in Bezug auf Sicherheit und Effektivität der MitraClip™-Prozedur wurden im Rahmen der Phase-1-Studie EVEREST-1 gesammelt (Feldman et al., 2005). Da der bestehende Behandlungsstandard in der chirurgischen Versorgung der Mitralklappe lag, wurde in der Folgestudie EVEREST-2 ein Vergleich zwischen interventioneller und offen-chirurgischer Behandlung angestrebt. Eingeschlossen wurden 258 Patienten mit überwiegend DMR, bei denen eine Indikation zur chirurgischen Behandlung bestand und die klappenmorphologisch für die Intervention geeignet waren. Die Probanden wurden im Verhältnis 2:1 in die Behandlungsgruppen MitraClip™ und Operation randomisiert (Mauri et al. 2010). Die zentralen Ergebnisse der Studie wurden im New England Journal of Medicine veröffentlicht (Feldman et al. 2011). Bezüglich der Rate an schwerwiegenden Nebenwirkungen innerhalb des ersten Monats zeigte sich ein signifikanter Vorteil der MitraClip™-Gruppe (15% gegenüber 48%,  $p < 0,001$ ). Dieser Unterschied wurde vor allem durch die in der chirurgischen Kohorte häufiger bestehende Notwendigkeit von Bluttransfusionen bewirkt. Hinsichtlich des Effektivitäts-Endpunktes (Freiheit von Tod, Mitralklappenoperation und höhergradiger MR) war jedoch die chirurgische Gruppe (73%) der Mitraclip™-Gruppe (55%) signifikant überlegen ( $p = 0,007$ ). Ausschlaggebend hierfür war in erster Linie die Notwendigkeit einer Herz-Operation. Während in der chirurgischen Gruppe nur in 2% der Fälle eine erneute Operation innerhalb des ersten Jahres durchgeführt werden musste, lag dieser Anteil in der perkutanen Gruppe bei 20% ( $p < 0,001$ ). Die häufigsten Gründe für die Notwendigkeit einer Operation im interventionellen Arm der Studie waren die Nicht-Implantation des Clips während der Prozedur oder das einseitige Ablösen des Clips im Verlauf. Hinsichtlich der Ein-Jahres-Mortalität zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Auch in Bezug auf den NYHA-Status (NYHA = New York Heart Association), einige echokardiographische Parameter sowie die Lebensqualität zeigte sich kein Unterschied. Insgesamt ließen sich die Ergebnisse dahingehend interpretieren, dass MitraClip™ für dieses Patientenkollektiv die schonendere, die chirurgische Therapie hingegen die effektivere Behandlungsoption darstellte. In einer Subgruppenanalyse zeigte sich jedoch, dass sowohl bei Patienten jenseits des 70. Lebensjahres ( $p = 0,009$ ), als auch bei Patienten mit FMR ( $p = 0,02$ ) ein signifikant besseres Behandlungsergebnis hinsichtlich des Effektivitäts-Endpunktes in der perkutanen Behandlungsgruppe zu verzeichnen war (Feldman et al. 2011).

Patienten, die zum Einschlusszeitpunkt ein zu hohes Operationsrisiko aufwiesen, um in die Randomisierungsgruppe aufgenommen zu werden, wurden parallel in die Hochrisikokohorten der EVEREST-2-Studie eingeschlossen. Nach Abschluss der Rekrutierungsphase wurde insbesondere Patienten mit FMR ein Zugang zur MitraClip™-Therapie unter Einschluss in das REALISM-Register gewährleistet (ClinicalTrials.gov, 2013). In einem Kollektiv von 327 Patienten mit einem aufgrund von Alter und Multimorbidität stark erhöhten Operationsrisiko konnte eine hohe Effektivität des Verfahrens beschrieben werden (Glower et al. 2014). Zum Zeitpunkt des Ein-Jahres-Follow-Ups war bei 84% der untersuchten Patienten keine höhergradige MR nachzuweisen. Außerdem zeigte sich eine signifikante Linderung der Symptomlast. Während zum Einschlusszeitpunkt 82% der Patienten Luftnot im Sinne eines NYHA-Stadiums 3 oder 4 angaben, betrug dieser Anteil ein Jahr nach der Prozedur gerade einmal 17% ( $p < 0,0001$ ), wie in Abbildung 7 graphisch dargestellt. Zudem wiesen die Patienten im Jahr nach der Intervention eine signifikant niedrigere Hospitalisierungsrate aufgrund von Herzversagen auf als im Jahr vor der Behandlung ( $p < 0,0001$ ).

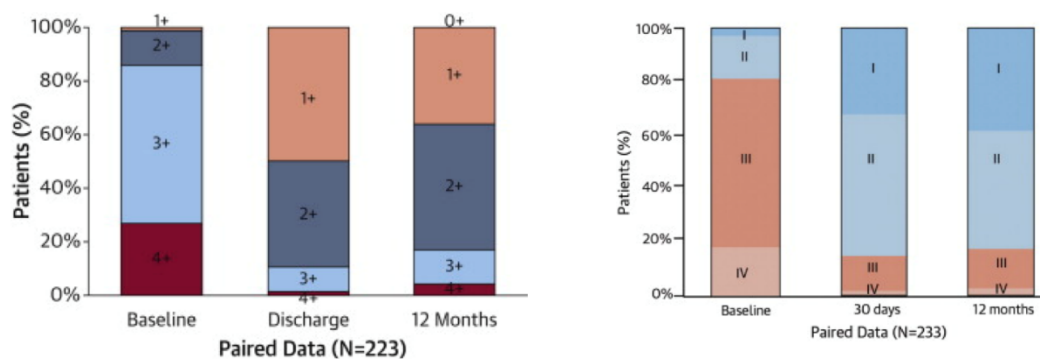


Abbildung 7: EVEREST 2 REALISM, Mitralklappeninsuffizienz-Schweregrad (links) und NYHA-Klasse (rechts) vor Behandlung, bei Entlassung und nach 12 Monaten, modifiziert nach Glower et al. (2014)

### ACCESS-EU und TRAMI-Register

Nachdem im März 2008 die CE-Zertifizierung des MitraClip™-Verfahrens für Mitgliedsstaaten der Europäischen Union erfolgt war, startete eine großangelegte Observationsstudie, die unter dem Namen ACCESS-EU (ACCESS-Europe A Two-Phase Observational Study of the MitraClip System in Europe) an mehreren europäischen Kliniken durchgeführt wurde. In dieses vom Hersteller Abbot Vascular finanzierte Register wurden bis zum Jahr 2011 567 Patienten mit hochgradiger und überwiegend funktioneller MR eingeschlossen (Maisano et al. 2013, Reichenspumer et al. 2013). In der Analyse dieses Registers ließ sich eine deutliche Verbesserung in Bezug auf die Lebensqualität der Patienten dokumentieren. Im Fragebogen zur

krankheitsbezogenen Lebensqualität (Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire, MLHFQ) gaben die Patienten mit einem durchschnittlichen Punktwert von 41,2 zum Einschlusszeitpunkt und 28,1 nach einem Jahr eine deutliche Besserung der Symptome an ( $p < 0,0001$ ). Im 6-Minuten-Gehtest (engl. 6 minute walk test, 6MWT) wiesen die Patienten in den Follow-Up-Untersuchungen zudem eine signifikant höhere Gehstrecke auf als zum Einschlusszeitpunkt ( $p < 0,0001$ ). Keiner der behandelten Patienten verstarb während oder unmittelbar nach der Prozedur. Während in der EVEREST-2-Studie jeder fünfte Patient eine herzchirurgische Sanierung der Mitralklappe im Verlauf benötigte, lag der Anteil in diesem Kollektiv gerade einmal bei 6,3% (Maisano et al. 2013).

Deutschland nimmt im internationalen Vergleich eine führende Rolle in Sachen interventionelle Mitralklappentherapie ein. In Anbetracht der hohen Fallzahlen wurde daher ein industrieunabhängiges Register für katheterbasierte Behandlungen der Mitralklappe unter dem Namen TRAMI (TRANsatheter Mitral valve Interventions) ins Leben gerufen, das auch als German Mitral Valve Registry bekannt wurde. Dieses Register beinhaltet die weltweit größte multizentrische Kohorte von MitraClip™-Patienten und sammelt Daten aus 21 deutschen Zentren (Schillinger und Senges, 2013, Puls et al. 2016). Bei 794 untersuchten Patienten zeigte sich eine hohe prozedurale Erfolgsquote von 96,8% sowie eine niedrige Krankenhausmortalität (2,4%) in einem multimorbiden Patientenkollektiv höheren Lebensalters. In der Verlaufsbeobachtung konnte ebenfalls eine relevante Verbesserung der Lebensqualität dokumentiert werden. Zudem erlangten einige Patienten wieder Unabhängigkeit in der Selbstversorgung. Der Anteil von Alleinversorgern stieg von 58,6% zum Einschlusszeitpunkt auf 74% nach einem Jahr ( $p < 0,005$ ) (Puls et al. 2016).

### **MITRA-FR und COAPT**

Während das MitraClip™-Verfahren im Rahmen der Zulassungsstudie in erster Linie bei Patienten mit DMR in den USA eingesetzt wurde, etablierte es sich in der Praxis aufgrund positiver klinischer Erfahrungen zunehmend auch bei solchen mit FMR in Europa. Empirische Grundlage hierzu lieferten in Ermangelung von randomisiert kontrollierten Studien bis dahin jedoch lediglich Registerdaten. Aufgrund dessen wurde in Frankreich eine randomisiert kontrollierte Studie unter dem Namen MITRA-FR (Multicentre Study of Percutaneous Mitral Valve Repair MitraClip™ Device in Patients With Severe Secondary Mitral Regurgitation) durchgeführt, an der 37 Zentren in Frankreich partizipierten. Die Interventionsgruppe ( $n=152$ ) erhielt eine leitliniengerechte medikamentöse Therapie sowie eine MitraClip™-Prozedur, die Kontrollgruppe ( $n=152$ )

hingegen eine alleinige medikamentöse Therapie. In der Interventionsgruppe konnte in 91,9% der Fälle eine Reduktion der MR erreicht werden, der Anteil von Patienten mit  $rMR \leq 1+$  bei Entlassung lag bei 76,4%. Hinsichtlich des primären kombinierten Endpunktes aus Tod und kardial bedingter Rehospitalisierung konnte mit 54,6% in der Interventionsgruppe und 51,3% in der Kontrollgruppe jedoch kein signifikanter Unterschied aufgezeigt werden ( $p=0,53$ ). Bezüglich sekundärer Endpunkte wie Lebensqualität, funktionellem Status sowie laborchemischen und echokardiographischen Parametern, wurde aufgrund einer großen Anzahl von fehlenden Daten auf eine statistische Analyse verzichtet (Obadia et al. 2018).

Fast zeitgleich wurde in den USA ebenfalls eine multizentrische, randomisierte Kontrollstudie unter dem Namen COAPT (Cardiovascular Outcomes Assessment of the MitraClip™ Percutaneous Therapy for Heart Failure Patients with Functional Mitral Regurgitation) gestartet (Stone et al. 2018). In die Studie wurden 614 Patienten an 78 Zentren in den USA und Kanada in einem 1:1-Verhältnis auf eine Interventionsgruppe und eine Kontrollgruppe aufgeteilt und das MitraClip™-Verfahren mit einer alleinigen konservativen Therapie verglichen. Eine erfolgreiche MR-Reduktion konnte hier in 95,0% der Fälle erreicht werden, der Anteil von Patienten mit idealem Behandlungsergebnis ( $rMR \leq 1+$ ) lag sogar bei 82,3%. Primärer Effektivitätseindpunkt war die Rate an kardial bedingten Rehospitalisierungen innerhalb von zwei Jahren. Hierbei konnte eine signifikante Überlegenheit der Interventionsgruppe ermittelt werden (Interventionsgruppe: 35,8% pro Patientenjahr, Kontrollgruppe: 67,9% pro Patientenjahr; Hazard Ratio (HR) 0,53; 95% Konfidenzintervall (CI): 0,4 – 0,7;  $p < 0,001$ ). Auch zeigte sich nach zwei Jahren ein deutlicher Überlebensvorteil der Gruppe mit MitraClip™-Behandlung (Gesamtsterblichkeit Interventionsgruppe: 29,1%, Kontrollgruppe: 46,1%; HR 0,62; 95% CI 0,46 – 0,82;  $p < 0,001$ ). Nach einem Jahr ergab sich im 6-MWT im Vergleich zum Ausgangswert mit  $-2,2 \pm 9,1$  Metern in der Interventionsgruppe gegenüber  $-60,2 \pm 9,0$  Metern in der Kontrollgruppe ebenfalls ein signifikanter Unterschied (HR 57,9; 95% CI 32,7 - 83,1;  $p < 0,001$ ). Zuletzt ließ sich auch im Fragebogen zur Lebensqualität sowie im kombinierten Endpunkt aus Tod und kardial bedingter Rehospitalisierung nach 24 Monaten ein statistisch relevanter Vorteil der Interventionsgruppe verzeichnen (jeweils  $p < 0,001$ ).

In Anbetracht der unterschiedlichen Resultate von COAPT- und MITRA-FR-Studie ist eine klare Aussage über die Wirksamkeit von MitraClip™ bei Patienten mit FMR und Herzinsuffizienz weiterhin nicht zweifelsfrei zu treffen. Daher ist eine weitere Evaluation dieser Fragestellung in künftigen Studien notwendig. Die derzeit laufende RESHAPE-

HF2-Studie (A RandomizEd Study of tHe MitrACliP DEvice in Heart Failure Patients With Clinically Significant Functional Mitral Regurgitation) ist eine industrieunabhängige, randomisierte Kontrollstudie bei Patienten mit FMR und Herzinsuffizienz, deren Ergebnisse voraussichtlich 2021 vorliegen werden (ClinicalTrials.gov 2017).

### **1.3.5 Bedeutung der residuellen Mitralklappeninsuffizienz**

Die rMR beschreibt den verbleibenden Schweregrad der Undichtigkeit nach operativer oder interventioneller Behandlung der Mitralklappe. Sie wird anhand echokardiographischer Parameter bestimmt und gibt Aufschluss über den Behandlungserfolg der Prozedur. Die Definition des Behandlungserfolges der MitraClip™-Therapie geht auf die EVEREST-1-Studie zurück und beinhaltet die Implantation von mindestens einem Clip sowie das Erreichen einer rMR≤2+ (Feldman et al. 2005). In der chirurgischen Therapie spricht man hingegen erst von einem Behandlungserfolg, wenn die rMR den Schweregrad 1+ nicht übersteigt (Rizza et al. 2007). Ob das Erreichen einer rMR=2+ im Rahmen der MitraClip™-Therapie einem Scheitern der Prozedur (rMR≥3+) prognostisch überlegen ist, konnte bisher noch nicht gezeigt werden. Aufgrund dessen ist die geltende Definition des Behandlungserfolges kein Ergebnis empirischer Forschung, sondern lediglich eine Definition seitens der Entwickler. In der bisher einzigen randomisierten Kontrollstudie, die das MitraClip™-Verfahren mit einer herzchirurgischen Behandlung vergleicht, konnte gezeigt werden, dass das MitraClip™-Verfahren in Sachen Effektivität der chirurgischen Behandlung unterlegen ist (Feldman et al. 2011). Dennoch zeigen die Daten aus den großen Registerstudien, dass das Behandlungsziel rMR≤1+ in der Mehrzahl der Fälle erreicht werden kann (Glower et al. 2014, Maisano et al. 2013). Aus Untersuchungen zur chirurgischen Therapie ist bekannt, dass die rMR einen wichtigen negativ-prognostischen Faktor darstellt (De Bonis et al. 2012, Meyer et al. 2007, Heikkinen et al. 2005). Dass dies auch für Patienten nach MitraClip™-Verfahren anzunehmen ist, unterstützen die Ergebnisse bisheriger Studien (Paranskaya et al. 2013, Surder et al. 2013, Cheng et al. 2017). Doch auch das Erreichen einer rMR≤1+ im Rahmen der MitraClip™-Behandlung ist keine Garantie dafür, dass das Behandlungsergebnis im weiteren Verlauf stabil bleibt. Ein Progress der Grunderkrankung oder ein Ablösen des Clips von einem der beiden Segel kann zu einem Anstieg des Schweregrades der rMR führen (Maisano et al. 2013). Diesbezüglich ist innerhalb der ersten 6 Monate von der höchsten Progressionsrate auszugehen (Feldman et al. 2015). Ob die Stabilität des Behandlungsergebnisses, also die Nachhaltigkeit der MR-Reduktion, einen relevanten Prognoseparameter darstellt, wurde bisher noch nicht beschrieben. Auch diese Fragestellung soll in den folgenden Kapiteln untersucht werden.



## **2. Methodik**

### **2.1 Rahmenbedingungen**

#### **2.1.1 Studiendesign**

Die vorliegende Arbeit stellt eine retrospektive, monozentrische Untersuchung dar, die am Universitären Herz- und Gefäßzentrum (UHZ) des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf durchgeführt wurde. Zwischen 17.09.2008 und 01.01.2017 wurden 747 Patienten im UHZ mittels MitraClip™ behandelt. Alle Patienten erhielten eine standardisierte periinterventionelle Diagnostik sowie Follow-Up-Untersuchungen über einen medianen Zeitraum von 5,18 (5,02 – 5,40) Jahren. Unter Berücksichtigung von fehlenden Follow-Up-Daten zum Erhebungszeitpunkt (n=36) sowie fehlenden Angaben zum MR-Schweregrad (n=3) verblieben zur Analyse 708 Patienten. Diese wurden retrospektiv anhand ihrer rMR bei Entlassung in die drei zu vergleichenden Behandlungsgruppen rMR≤1+, rMR=2+ und rMR≥3+ aufgeteilt. Als primäre Endpunkte wurden das Gesamtüberleben sowie ein kombinierter Endpunkt aus Gesamtüberleben und kardial bedingter Rehospitalisierung gewählt. Die Daten hierzu waren zuvor mittels Patienteninterviews (Besuch in der Ambulanz oder telefonische Befragung) ermittelt worden. Darüber hinaus erfolgte ein Vergleich der Behandlungsgruppen hinsichtlich sekundärer Endpunkte wie Lebensqualität und körperlicher Leistungsfähigkeit, der Reinterventionsrate sowie echokardiographischer und laborchemischer Parameter. Ferner wurde eine Subgruppenanalyse zu Aspekten wie MR-Subtyp und Höhe der LVEF durchgeführt. Zur Identifikation der am besten für die Intervention geeigneten Patienten wurden zudem Prädiktoren des Behandlungsergebnisses aus den Basisdaten ermittelt. Die Studie wurde von der lokalen Ethikkommission genehmigt und entspricht der Deklaration von Helsinki.

#### **2.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien für die MitraClip™-Behandlung**

Für die Intervention geeignet waren grundsätzlich alle Patienten mit mittel- bis hochgradiger und symptomatischer MR, die für eine herzchirurgische Operation nicht infrage kamen und eine geeignete Klappenmorphologie aufwiesen. Die anatomische Eignung der Klappe wurde bei jedem Patienten im Rahmen einer TEE untersucht. Eine ideale Klappenmorphologie lag vor, wenn sich der Regurgitationsjet im Bereich der mittleren Klappensegmente (A2/P2) befand, da hier in der Regel die Implantation des Clips erfolgt. Höhergradige degenerative Veränderungen wie Verdickungen oder Verkalkungen der Mitralklappe stellten hingegen eine schlechter geeignete Morphologie dar. Eine zu geringe Öffnungsfläche der Mitralklappe (<4cm<sup>2</sup>) galt aufgrund der Gefahr einer iatrogenen Mitralklappenstenose als relative Kontraindikation für die MitraClip™-Behandlung. Auch eine Rissbildung oder Perforation der Mitralklappe stellte eine

ungeeignete Klappenmorphologie dar. In den meisten Fällen erfolgte zusätzlich eine Koronarangiographie zum Ausschluss einer Revaskularisierungsoption. Die Therapieentscheidung erfolgte stets interdisziplinär durch den Beschluss des Heart Teams, dem Ärzte aus den Fachabteilungen Kardiologie, Herzchirurgie und Anästhesie angehörten. Nach Aufklärung und schriftlicher Einwilligung des Patienten erfolgte die interventionelle Versorgung während eines stationären Aufenthaltes im UHZ.

### **2.1.3 Messwerte und –instrumente**

#### **Mitralklappeninsuffizienz-Schweregrad**

Die Bestimmung des MR-Schweregrades erfolgte zu allen Erhebungszeitpunkten mittels TTE. Standardmäßig wird hierbei zunächst die Größe von linkem Vorhof und Ventrikel erhoben, die einen indirekten Hinweis über den Schweregrad der MR gibt. Anschließend erfolgt eine Quantifizierung des Regurgitationsjets. Dieser lässt sich dopplerechokardiographisch in drei Zonen unterteilen, die jeweils für die Berechnung unterschiedlicher Parameter genutzt werden (Zeng et al. 2014). Ventrikelseits findet sich eine Flusskonvergenzzone, die als proximal isovelocity surface area (PISA) bezeichnet wird. Hier kann unter Ausnutzung der physikalischen Flusseigenschaften des Blutes anhand von Geschwindigkeitsmessungen die effektive Regurgitationsöffnungsfläche (englisch: effective regurgitant orifice area, EROA) sowie das RegVol ermittelt werden. Unmittelbar nach Passage der Klappenöffnung liegt der schmalste Anteil des Farbsignals vor, der als vena contracta (VC) bezeichnet wird und ebenfalls als Maß für den Insuffizienzschweregrad dient. Die distale Jetfläche wiederum beschreibt das sich anschließende Farbsignal, welches sich in den linken Vorhof fortsetzt. Durch die Bildung des Quotienten aus distaler Jetfläche und Vorhofdiameter lässt sich ein wichtiges Maß für die Schwere der MR bilden, das als distal jet area ratio bezeichnet wird. Hierbei muss technisch zwischen dem turbulenten Regurgitationsfluss und dem langsamen atrialen Blutfluss unterschieden werden, um die Jetgröße richtig einschätzen zu können (Zeng et al. 2014). Die Erhebung der genannten Parameter für die routinemäßige Schweregradbestimmung der Mitralklappeninsuffizienz ist bei Patienten nach MitraClip™-Therapie aufgrund der Veränderung der Klappenmorphologie erschwert. Daher erfolgte im Rahmen dieser Arbeit die Schweregradbestimmung standardisiert in der Zusammenschau der echokardiographischen Kriterien der EVEREST-1-Substudie (Foster et al. 2007), die in Tabelle 1 dargestellt sind. Die Auswertungen wurden jeweils von zwei unabhängig arbeitenden Kardiologen des UHZ durchgeführt.

Tabelle 1: Bestimmung des Schweregrades der Mitralklappeninsuffizienz, modifiziert nach Foster et al. (2007)

Parameter	Leicht (1+)	Mittel (2+)	Mittel bis schwer (3+)	Schwer (4+)
			Großer zentraler Jet	Großer zentraler Jet
			6–8 cm <sup>2</sup> oder 30%–40% der Vorhoffläche	>8 cm <sup>2</sup> oder >40% der Vorhoffläche
Jetfläche im Farbdoppler	Kleiner zentraler Jet <4 cm <sup>2</sup> oder <10% der Vorhoffläche	Moderater zentraler Jet 4–6 cm <sup>2</sup> oder 10%–30% der Vorhoffläche	oder exzentrischer Fluss zur ersten Pulmonalvene	oder exzentrischer Fluss zur zweiten Pulmonalvene
Pulmonalvenöser Fluss	Systolisch dominant	Diastolisch dominant	Rein diastolisch	Systolische Flussumkehr
Regurgitationsvolumen (ml)	<30	30–44	45–59	≥60
Regurgitationsfraktion (%)	<30	30–39	40–49	≥50

### Linksventrikuläre Ejektionsfraktion

Die quantitative Bestimmung der LVEF erfolgte im Rahmen der echokardiographischen Untersuchung der Patienten in standardisierter Form nach der modifizierten biplanen Simpson-Regel. Hierbei wurden das LVEDV sowie das linksventrikuläre endsystolische Volumen (LVESV) im apikalen Vier- bzw. Zweikammerblick bestimmt (Ponikowski et al. 2016). Die Berechnung der LVEF erfolgte nach der folgenden Formel:

$$\text{LVEF} = \frac{\text{EDV} - \text{ESV}}{\text{EDV}} \times 100\% = 1 - \left( \frac{\text{ESV}}{\text{EDV}} \right) \times 100\%$$

### **6-Minuten-Gehtest**

Der 6-MWT beinhaltet die Erfassung der maximalen Gehstrecke, die der Patient innerhalb von 6 Minuten auf Flurebene zurücklegen kann. Er liefert als quantitative Variable einen wichtigen Hinweis auf die körperliche Belastungsfähigkeit des Patienten. Zur Durchführung wurden die Patienten dazu aufgefordert, in einem für sie angemessenen Tempo eine definierte Wegstrecke von 50m auf- und abzugehen. Beim Auftreten von Symptomen wie Luftnot oder Schwindel durfte eine kurze Pause eingelegt werden. Bei ausgeprägten Beschwerden wurde die Untersuchung abgebrochen und die bis dahin erreichte Wegstrecke gewertet. Zwar lassen sich in der Literatur keine einheitlichen altersspezifischen Normwerte finden, sodass eine einmalige Bestimmung keine objektive Einschätzung der Leistungsfähigkeit ermöglicht. Weitere Verlaufsmessungen geben jedoch Aufschluss über die Dynamik der Belastbarkeitseinschränkung und somit auch über einen möglichen therapeutischen Effekt der Behandlung (Bellet et al. 2012).

### **Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire**

Der MLHFQ ist ein Fragebogen zur krankheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten mit Herzinsuffizienz. Er kann vom Patienten selbstständig ausgefüllt werden und besteht aus 21 Items, die jeweils mit Punktwerten von 0 (gar nicht) bis 5 (sehr) beantwortet werden können. Kernthema der Fragen ist, inwiefern die Herzerkrankung das alltägliche Leben des Patienten beeinflusst. 8 der 21 Items beziehen sich auf körperliche Einschränkungen durch die Erkrankung wie Luftnot oder fehlende Belastbarkeit, sodass hier ein Punktwert von 0-40 erreicht werden kann. Daneben erfragen 5 Items die psychischen Folgen wie Depression und Ängste, wofür 0-25 Punkte vergeben werden. Zusammen mit den übrigen 8 Items, die keiner Subskala zugeordnet sind, ergibt sich eine Gesamtpunktzahl von 0-105 Punkten. Ein hoher Punktwert impliziert hierbei eine hohe Einschränkung der Lebensqualität durch die zugrundeliegende Herzkrankheit (Bilbao et al. 2016).

### **New York Heart Association-Klassifikation**

Die NYHA-Klassifikation ermöglicht eine Einstufung des klinischen Schweregrades der Herzinsuffizienz. Sie gibt Aufschluss über die Symptomlast des Patienten und stellt somit einen wichtigen Indikator für die Schwere der Erkrankung dar. Je nach Verlauf ist ein mehrfacher Wechsel zwischen den Stadien möglich. In Tabelle 2 sind die Stadienbeschreibungen gemäß der aktuellen Nationalen Versorgungsleitlinie aufgeführt (Edelmann et al. 2018).

*Tabelle 2: Stadien der Herzinsuffizienz gemäß der NYHA-Klassifikation, modifiziert nach Edelmann et al. (2018)*

NYHA 1 (asymptomatisch)	Herzerkrankung ohne körperliche Limitation. Alltägliche körperliche Belastung verursacht keine inadäquate Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.
NYHA 2 (leicht)	Herzerkrankung mit leichter Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe und bei geringer Anstrengung. Stärkere körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris, z.B. Bergaufgehen oder Treppensteigen.
NYHA 3 (mittelschwer)	Herzerkrankung mit höhergradiger Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit bei gewohnter Tätigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe. Geringe körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris, z.B. Gehen in der Ebene.
NYHA 4 (schwer)	Herzerkrankung mit Beschwerden bei allen körperlichen Aktivitäten und in Ruhe, Bettlägerigkeit.

### **Kardiale Biomarker und Kreatinin**

Das biologisch inaktive N-terminale B-Type natriuretische Peptid (NT-proBNP) ist ein laborchemischer Marker der Herzinsuffizienz. Es wird analog zum biologisch aktiven B-Type natriuretischen Peptid (BNP) bei erhöhter Wanddehnung des Myokards, beispielsweise im Rahmen einer Volumenüberladung, ausgeschüttet (Nakagawa et al. 1995). Beide Peptide sind laborchemisch messbar und nach aktueller Datenlage als diagnostisch gleichwertig anzusehen (Ponikowski et al. 2016). Sie weisen eine enge Korrelation mit dem klinischen Schweregrad der Herzinsuffizienz auf und sind daher zentraler Bestandteil der leitliniengerechten Primärdiagnostik, insbesondere in der Notfallversorgung (Ponikowski et al. 2016, Edelmann et al. 2018). Niedrige Plasmaspiegel können eine klinisch relevante Einschränkung der Herzfunktion mit hoher Sicherheit ausschließen (Klaar et al. 2011). Eine Korrelation zwischen der Höhe des BNP-Spiegels und dem Schweregrad der MR konnten Sutton et al. beobachten (Sutton et al. 2003). BNP und NT-proBNP unterliegen jedoch individuellen Störfaktoren wie Geschlecht, Alter und Nierenfunktion (Redfield et al. 2002, Luchner et al. 2002). In der vorliegenden Arbeit wurde bei allen Patienten NT-proBNP als kardialer Biomarker bestimmt.

Kreatinin ist ein Stoffwechselprodukt des Muskelmetabolismus und wird in der Niere frei glomerulär filtriert. Es wird in der Labormedizin zur Abschätzung der glomerulären Filtrationsrate, also der Nierenfunktion, eingesetzt. Da die Höhe des Messwertes im Serum auch von anderen Faktoren wie Alter, Geschlecht, Muskelmasse und Körpergröße beeinflusst wird, werden Berechnungsmodelle verwendet, die diese Störfaktoren mit berücksichtigen (Levey et al. 1999).

### **Risikoscores**

Zur Einschätzung des operativen Risikoprofils wurden die Parameter logEuroSCORE und STS-Mortality erhoben. Beide Scores geben Auskunft über das Operationsrisiko des Patienten und waren daher zentraler Bestandteil der MitraClip™-Evaluation.

Der EuroSCORE (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation) dient der Kalkulation des allgemeinen Operationsrisikos bei herzchirurgischen Eingriffen. Zur Entwicklung des Scores wurden Daten von etwa 20000 herzchirurgisch behandelten Patienten analysiert und auf prädiktive Variablen untersucht (Roques et al. 1999). Der hieraus entwickelte additive EuroSCORE ist relativ einfach anzuwenden und ermöglicht eine Unterteilung in Niedrig-, Intermediär- und Hochrisikopatient (Nashef et al. 1999). In der klinischen Anwendung zeigte sich, dass der additive EuroSCORE die operative Mortalität bei Hochrisikopatienten unterschätzt (Michel et al. 2003). Daher wurde ein abgewandelter, logistischer EuroSCORE entwickelt, dessen Berechnung zwar etwas komplexer ist, jedoch bei Hochrisikopatienten eine genauere Einschätzung ermöglicht (Roques et al. 2003).

Das US-amerikanische Äquivalent hierzu wurde von der Society of Thoracic Surgeons entwickelt und unter dem Namen STS-Mortality veröffentlicht. Hierbei wurden zudem Scores für eingriffsspezifische Komplikationen wie beispielsweise Nierenversagen oder Wundinfektionen erarbeitet (O'Brien et al. 2009). Das Score-Ergebnis wird in % angegeben und entspricht der relativen Wahrscheinlichkeit des bestimmten Ereignisses. Hinsichtlich der Mortalität spricht man bei 4-8% von einem intermediären und bei mehr als 8% von einem Hochrisikoprofil für einen chirurgischen Eingriff (Balan et al. 2017).

## 2.2 Durchführung

### 2.2.1 Zeitlicher Ablauf der Studie

Im Rahmen der MitraClip™-Evaluation wurde vor der interdisziplinären Entscheidungsfindung im Heart Team bei jedem Patienten eine transthorakale und transösophageale Echokardiographie durchgeführt sowie die Risikoscores logEuroScore und STS-Mortality erhoben. Im Anschluss an den Entschluss zur Intervention erfolgte der Studieneinschluss durch schriftliche Einwilligung. Hierbei wurde ein 6-MWT und eine venöse Blutentnahme durchgeführt sowie die NYHA-Klasse und der MLHFQ-Fragebogen erhoben. Personenbezogene Daten wie Alter, Geschlecht, Größe und Gewicht wurden aus der elektronischen Patientenakte ermittelt. Ferner wurde der Basisdatensatz um therapierelevante Nebenerkrankungen ergänzt sowie die aktuelle Medikation dokumentiert.

Nach der Intervention erfolgte ebenfalls eine klinische Visite im stationären Setting. Hierbei wurden erneut Blutproben zur Verlaufsbestimmung der Laborwerte gewonnen. Vor Entlassung wurde bei jedem Patienten eine transthorakale Echokardiographie durchgeführt, um das Interventionsergebnis zu beurteilen. Prozedurale Daten wie Interventionsdauer und Durchleuchtungszeit wurden ebenso wie das postinterventionelle Ergebnis (Anzahl Clips implantiert, rMR) dokumentiert. Verlaufsdaten wie die Anzahl der Nächte auf Intensivstation, die weitere Krankenhausverweildauer und periinterventionelle Komplikationen wurden ebenfalls unter diesem Datensatz erfasst.

Nach Entlassung der Patienten erfolgte ein standardisiertes Follow-Up zu den Zeitpunkten 6 und 12 Monaten sowie anschließend jährlich. Dieses wurde präferentiell in der kardiologischen Ambulanz des universitären Herzzentrums Hamburg durchgeführt. Im Rahmen der MitraClip™-Sprechstunde erhielten die Patienten eine transthorakale Echokardiographie, eine Blutentnahme für das Routinelabor sowie eine klinische Untersuchung und Beratung. Zusätzlich erfolgte ein 6-MWT sowie die Erhebung des MLHFQ. Bei Patienten, die aufgrund von wohnortsbezogenen oder körperlichen Aspekten nicht in die Ambulanz kommen konnten, fand ein telefonisches Follow-Up statt. Hierbei wurde eine strukturierte Anamnese erhoben, die insbesondere rezente Rehospitalisierungen, die aktuelle Medikation und die klinische Symptomatik im Sinne der NYHA-Klassifikation umfasste. Zudem wurde in diesem Rahmen auch der MLHFQ-Fragebogen erhoben. Abbildung 8 zeigt den zeitlichen Studienablauf sowie die Zeitpunkte der Datenerhebung.

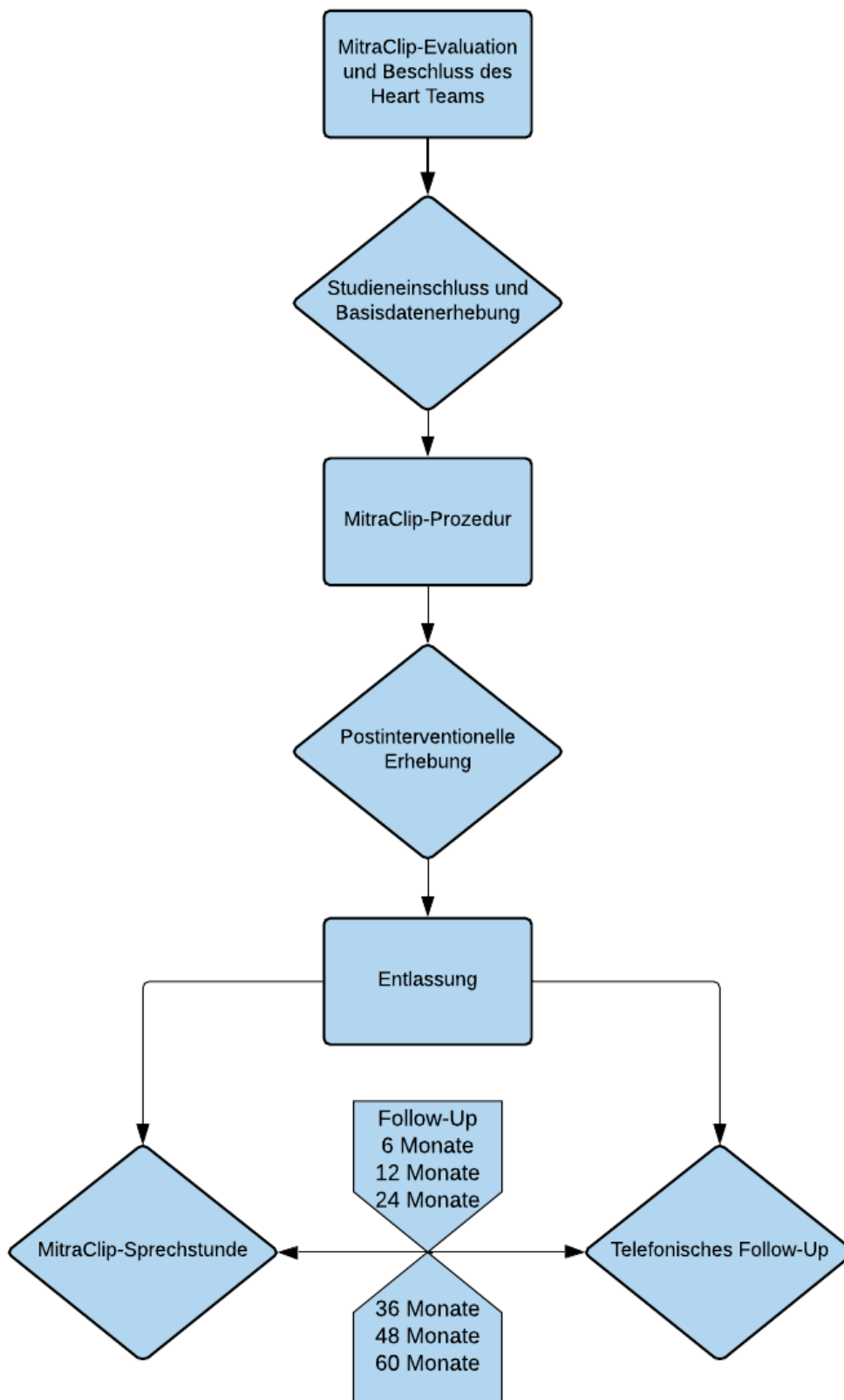


Abbildung 8: Flow-Chart zum zeitlichen Ablauf der MitraClip™-Studie am UHZ



### **2.2.2 MitraClip™-Prozedur**

Die Durchführung der Prozedur wird hier anhand des Vorgehens nach Feldman et al. beschrieben (Feldman et al. 2005). Das Verfahren wird unter Allgemeinanästhesie mit Intubationsnarkose durchgeführt. Nach Etablierung einer TEE erfolgt die Einlage einer Schleuse in die Femoralvene, über die der Operateur unter fluoroskopischer Kontrolle ein Kathetersystem vorschiebt. Im rechten Vorhof angekommen, erfolgt eine transeptale Punktion in den linken Vorhof, sodass ein Zugang zur Mitralklappe besteht. Hiernach erfolgt die Applikation von Heparin, bis eine activated clotting time von >250 Sekunden erreicht ist. Über einen Draht wird nun der Führungskatheter für das Clip-Delivery-System samt Clip in den linken Vorhof geführt. Unter echokardiographischer Kontrolle erfolgt langsam der Vorschub in den linken Ventrikel. Hierbei sind die Arme des Clips geöffnet und senkrecht zur Segelkante ausgerichtet. Anschließend wird der Clip auf 120° geschlossen und zurückgezogen, bis beide Mitralsegel auf die Arme des Clips aufgeladen sind. Durch Absenken des vorhofseitigen Grippers werden die Segel eingeklemmt und das vorläufige Ergebnis in Echtzeit dopplerechokardiographisch evaluiert. Hiernach sollte der Regurgitationsfluss minimiert sein und eine Klappe mit zwei Öffnungsflächen vorliegen. Besteht eine zufriedenstellende MR-Reduktion und liegt keine Mitralklappenstenose vor, kann der Clip vollständig geschlossen werden. Im Anschluss erfolgt eine erneute echokardiographische Beurteilung. Bei Bedarf kann der Clip wieder geöffnet und repositioniert werden. Ist eine ideale Position gefunden, kann der Clip abgelöst und das Kathetersystem zurückgezogen werden. Nach der Intervention wird dem Patienten zwecks Vermeidung von Komplikationen an der Punktionsstelle ein Druckverband angelegt. Eine Prophylaxe von thromboembolischen Ereignissen erfolgt durch eine medikamentöse Thrombozytenaggregationshemmung mittels Acetylsalicylsäure (ASS).

Nach der Behandlung wurden die Patienten zunächst auf eine intensivmedizinische Überwachungsstation verlegt. Dort erfolgte ein Monitoring der Vitalparameter sowie eine intensivmedizinische Behandlung. Bei ausreichender kardiopulmonaler Stabilität erfolgte im Anschluss eine Rückverlegung auf Normalstation.

## 2.3 Statistische Auswertung

Alle statistischen Analysen wurden mit der Software R Version 3.3.3 durchgeführt. Die Länge des Follow-Ups wurde für alle Analysen auf 5 Jahre verkürzt.

Zunächst erfolgte die statistische Analyse der Basisdaten und prozeduralen Ergebnisse. Kontinuierliche Variablen wurden je nach Verteilung der Varianzen entweder als Mittelwert mit Standardabweichung oder bei weiter Streuung als Median mit Interquartilsabstand berechnet. Der Vergleich zwischen den nach rMR stratifizierten Gruppen erfolgte mittels einfacher univariater Varianzanalyse oder Kruskal-Wallis-Test bei weiter Streuung der Varianzen. Bei binären Variablen wurden die absoluten und relativen Häufigkeiten berechnet, es erfolgte zudem ein Chi-Quadrat-Test zur Gruppenvergleichsanalyse.

Es wurden Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben sowie den kombinierten Endpunkt aus Gesamtüberleben und kardial bedingter Rehospitalisierung erstellt. Weitere Kurven wurden für den Aspekt der Nachhaltigkeit sowie für ausgewählte Subgruppen berechnet (LVEF $\geq$ 30%, LVEF<30%, DMR, FMR). Als statistischer Signifikanztest für den Vergleich der errechneten Kurven wurde jeweils der log-rank-Test durchgeführt. In der post-hoc-Testung erfolgte eine Korrektur der p-Werte nach Hochberg (1988). Die quantitative Ausprägung der Unterschiede wurde unter Anwendung der Cox-Regression anhand der Ausfallraten (Hazard-Ratio, HR) bestimmt. Anschließend erfolgte eine multivariate Adjustierung nach verschiedenen Modellen. In Modell 2 erfolgte eine Adjustierung zu Alter und Geschlecht. In Modell 3 wurde zudem der Biomarker log(NT-proBNP) verwendet. In Modell 4 wurde zusätzlich zu Alter, Geschlecht und log(NT-proBNP) nach klinischen und echokardiographischen Variablen wie EuroScore, GFR <60mL/min, LVEF<30% und Basline-MR=4+ adjustiert.

Um den prognostischen Einfluss der Nachhaltigkeit der MR-Reduktion auf die Studienendpunkte zu untersuchen, wurden drei Subgruppen von Patienten, die zum Ein-Jahres-Follow-Up gemessen werden konnten, definiert. In Gruppe 1 wurden Patienten eingeschlossen, die sowohl zum Entlassungszeitpunkt als auch beim Ein-Jahres-Follow-Up eine rMR $\leq$ 1+ aufwiesen. Gruppe 2 umfasste Patienten, die zwar mit einer rMR $\leq$ 1+ entlassen werden konnten, jedoch beim Ein-Jahres-Follow-Up einen Progress der rMR auf 2+ oder höher zeigten. In Gruppe 3 wiederum wurden alle Patienten erfasst, die zum Entlassungszeitpunkt eine rMR von 2+ oder höher aufwiesen. Zur Umgehung des Problems, dass in Gruppe 1 lediglich Patienten enthalten waren, die das erste Jahr

überlebten, wurde die Landmarken-Methode nach Anderson angewandt (Anderson et al. 1983). Als Landmarke wurde der Zeitpunkt 12 Monate nach Intervention definiert.

Zuletzt wurden die Basisdaten darauf untersucht, ob sie einen signifikanten Einfluss auf das Erreichen eines optimalen Behandlungsergebnisses ( $MR \leq 1+$ ) bei Entlassung ausüben. Zu diesem Zweck erfolgte eine logistische Regression mit Einzelfaktoranalysen.

Als Signifikanzgrenze wurde bei allen Analysen ein zweiseitiges  $p < 0,05$  festgelegt.

### 3. Ergebnisse

Im Zeitraum vom 17.09.2008 bis zum 01.01.2017 wurden insgesamt 747 Patienten im UHZ mittels MitraClip™-Prozedur behandelt. Nach Ausschluss von Patienten mit fehlendem Follow-Up (n=36) sowie MR-Messungen bei Entlassung (n=3) verblieben 708 Patienten zur Analyse. Es erfolgte eine Aufteilung der Patienten anhand des Schweregrades der rMR bei Entlassung in die Behandlungsgruppen rMR≤1+ (n=361), rMR=2+ (n=275) und rMR≥3+ (n=72).

#### 3.1 Basisdaten

Das Patientenkollektiv war im Durchschnitt 75,3 ± 8,8 Jahre alt und 39,8% der Patienten waren weiblich. Im Vergleich der drei Behandlungsgruppen war der STS-Mortality-Score in der Gruppe mit rMR≥3+ mit 4,7 (2,2 – 7,3) im Median signifikant höher als in den anderen Gruppen. Dagegen bestand hinsichtlich der Variablen Alter, Geschlecht, BMI und logEuroScore kein signifikanter Unterschied (s. Tabelle 3).

Tabelle 3: Basisdaten – Allgemeine Patienteninformationen

Allgemeine Informationen					
Variable	Alle	rMR≤1+	rMR=2+	rMR≥3+	p-Wert
Alter, Jahre	75,3 ± 8,8	75,4 ± 8,2	75,8 ± 8,4	73,2 ± 12,1	0,084
Weiblich (%)	282 (39,8)	136 (37,7)	116 (42,2)	30 (41,7)	0,49
BMI, kg/m <sup>2</sup>	24,8 (23,0 – 27,5)	25,1 (23,3 – 27,8)	24,7 (22,8 – 27,0)	24,2 (21,3 – 28,1)	0,069
logEuro-Score, %	20,6 (11,7 – 32,9)	19,8 (11,6 – 32,1)	21,7 (11,9 – 34,7)	20,3 (11,3 – 31,9)	0,44
STS-Mortality, %	3,9 (2,4 – 6,1)	3,6 (2,2 – 5,7)	4,2 (2,7 – 6,6)	4,7 (2,2 – 7,3)	0,020

Abkürzungen: rMR=residuelle Mitralklappeninsuffizienz; BMI=Body Mass Index

Bei 64,9% der Patienten erfolgte die Intervention aufgrund einer FMR. Die restlichen 35,1% wurden als DMR oder als Mischtyp eingestuft. Eine FMR lag bei Patienten mit rMR≥3+ bei Entlassung mit 47,2% seltener vor als bei solchen mit rMR=2+ (63,1%) oder rMR≤1+ (69,7%, p<0,001). Zudem ließ sich unter den Patienten mit Scheitern der Prozedur (kein Clip implantiert oder rMR≥3+) häufiger ein initialer MR-Schweregrad 4+ (68,1, p=0,015) und seltener ein Schweregrad 3+ (31,9%, p=0,021) ermitteln. In Bezug auf eine begleitende Trikuspidalklappen- oder Aortenklappeninsuffizienz sowie eine vorherige Mitralklappenoperation ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (s. Tabelle 4).

Tabelle 4: Basisdaten – Informationen zur Klappenerkrankung

Klappenerkrankung					
Variable	Alle	rMR≤1+	rMR=2+	rMR≥3+	p-Wert
FMR (%)	458 (64,9)	251 (69,7)	173 (63,1)	34 (47,2)	<0,001
MR 3+ (%)	325 (45,9)	179 (49,6)	123 (44,7)	23 (31,9)	0,021
MR 4+ (%)	381 (53,8)	180 (49,9)	152 (55,3)	49 (68,1)	0,015
MK-OP (%)	8 (1,1)	3 (0,8)	2 (0,7)	3 (4,3)	0,079
TR ≥3+ (%)	193 (29,7)	101 (30,8)	74 (28,4)	18 (30,0)	0,81
AR ≥3+ (%)	9 (1,7)	5 (1,9)	3 (1,3)	1 (2,1)	0,84

Abkürzungen: rMR=residuelle Mitralklappeninsuffizienz;  
 MR=Mitralklappeninsuffizienz; FMR=Funktionelle Mitralklappeninsuffizienz; MK-  
 OP=Vorherige Mitralklappenoperation; TR=Trikuspidalklappeninsuffizienz;  
 AR=Aortenklappeninsuffizienz

In Anbetracht der überwiegend funktionellen Ätiologie der Kohorte fand sich mit 65,5% ein entsprechend hoher Anteil an Patienten mit bekannter koronarer Herzkrankheit (KHK). Etwa ein Drittel aller Patienten hatte bereits einen Myokardinfarkt überlebt. So ließ sich ebenfalls häufig eine Vorgeschichte von Revaskularisierungsbehandlungen mittels perkutaner Koronarintervention (44,2%) oder Bypass-OP (27,7%) eruieren. Zudem litten 67,5% der Patienten unter VHF. Patienten mit suboptimalem Behandlungsergebnis (rMR≥3+) wiesen zu einem geringeren Anteil eine KHK auf (p=0,012). Auch ein Myokardinfarkt in der Anamnese ließ sich in dieser Gruppe seltener beobachten (p=0,016). Die Verteilung der Patienten mit CRT-Schrittmacher zeigte sich ebenfalls ungleich, mit dem höchsten Anteil bei Patienten mit rMR≤1+ (27,5%, p=0,0091). Alle weiteren Angaben aus der kardialen Anamnese, die in Tabelle 5 dargestellt sind, zeigten keine signifikanten Unterschiede in der Verteilung zwischen den Behandlungsgruppen.

Tabelle 5: Basisdaten – Informationen zur kardialen Anamnese

Kardiale Anamnese					
Variable	Alle	rMR≤1+	rMR=2+	rMR≥3+	p-Wert
KHK (%)	464 (65,5)	246 (68,1)	182 (66,2)	36 (50,0)	0,012
MI (%)	213 (30,2)	124 (34,5)	75 (27,3)	14 (19,4)	0,016
PCI (%)	310 (44,2)	171 (47,5)	116 (42,8)	23 (32,4)	0,055
CRT (%)	163 (23,1)	99 (27,5)	47 (17,2)	17 (23,6)	0,0091
Bypass-OP (%)	196 (27,7)	109 (30,2)	72 (26,2)	15 (20,8)	0,21
DCM (%)	171 (24,2)	87 (24,1)	73 (26,5)	11 (15,5)	0,15
ICM (%)	325 (46,0)	170 (47,1)	131 (47,6)	24 (33,8)	0,094
VHF (%)	477 (67,5)	247 (68,6)	183 (66,5)	47 (65,3)	0,79
Abkürzungen: rMR=residuelle Mitralklappeninsuffizienz; KHK=Koronare Herzkrankheit; MI=Myokardinfarkt; PCI=Perkutane Koronarintervention; CRT=Kardiale Resynchronisationstherapie; OP=Operation; DCM=Dilatative Kardiomyopathie; ICM=Ischämische Kardiomyopathie; VHF=Vorhofflimmern					

In Bezug auf die klinische Präsentation der Patienten bei Studieneinschluss ließ sich eine insgesamt hohe Symptomlast der Patienten beobachten. Luftnot bei leichter körperlicher Belastung (NYHA 3) wurde von 67,7% der Patienten angegeben, während 27,4% sogar über Luftnot in Ruhe klagten (NYHA 4). Die erreichte Wegstrecke im 6MWT lag im Median bei 180,0m (60,0m – 300,0m). Im MLHFQ erreichten die Patienten einen mittleren Wert von 40,0 (27,0 – 50,0) Punkten. Im Vergleich der Behandlungsgruppen ergab sich kein signifikanter Unterschied in Bezug auf die Ausprägung der Symptomlast bei Studieneinschluss (s. Tabelle 6).

Tabelle 6: Basisdaten – Information zur Symptomatik

Symptomatik					
Variable	Alle	rMR≤1+	rMR=2+	rMR≥3+	p-Wert
NYHA-Stadium	3,2 ± 0,5	3,2 ± 0,5	3,2 ± 0,5	3,3 ± 0,6	p=0,38
6MWT, m	180,0 (60,0 - 300,0)	160,0 (60,0 - 300,0)	185,0 (80,0 - 282,9)	148,0 (45,7 - 240,0)	p=0,69
MLHFQ, Punkte	40,0 (27,0 - 50,0)	41,0 (26,0 - 51,8)	38,0 (28,0 - 48,0)	43,0 (34,2 - 49,8)	p=0,47
Abkürzungen: rMR=residuelle Mitralklappeninsuffizienz; 6MWT=6-Minuten-Gehtest; MLHFQ=Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire					

Von den erhobenen kardiovaskulären Risikofaktoren lag eine arterielle Hypertonie mit 73,1% der Fälle am häufigsten vor. Diesbezüglich zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (p=0,023), mit der geringsten Prävalenz in der Gruppe mit rMR≥3+. Alle weiteren erhobenen kardiovaskulären Risikofaktoren wiesen keine signifikanten Unterschiede in der Verteilung zwischen den Behandlungsgruppen auf (s. Tabelle 7).

Tabelle 7: Basisdaten – Informationen zum kardiovaskulären Risikoprofil

Kardiovaskuläres Risikoprofil					
Variable	Alle	rMR≤1+	rMR=2+	rMR≥3+	p-Wert
AHT (%)	517 (73,1)	272 (75,3)	202 (73,7)	43 (59,7)	0,023
DM (%)	201 (28,5)	108 (30,1)	77 (28,1)	16 (22,2)	0,40
Hyperlipidämie (%)	288 (41,3)	135 (38,1)	127 (46,7)	26 (36,1)	0,063
Nikotinabusus (%)	179 (36,8)	88 (33,8)	72 (40,2)	19 (40,4)	0,34
Abkürzungen: rMR=residuelle Mitralklappeninsuffizienz; AHT=Arterielle Hypertonie, DM=Diabetes mellitus					

Häufige nichtkardiale Nebendiagnosen umfassten die chronische Niereninsuffizienz (55,6%) sowie die pulmonalarterielle Hypertonie (29,3%). Ferner litt jeder fünfte Patient unter einer relevanten chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (englisch: chronic obstructive pulmonary disease, COPD). Bezüglich der in Tabelle 8 aufgeführten

Nebendiagnosen konnte im Vergleich der Häufigkeiten zwischen den drei Behandlungsgruppen kein signifikanter Unterschied ermittelt werden.

*Tabelle 8: Basisdaten – Informationen zu Nebenerkrankungen*

Variable	Nebenerkrankungen				p-Wert
	Alle	rMR≤1+	rMR=2+	rMR≥3+	
CNI (%)	392 (55,6)	198 (55,3)	155 (56,4)	39 (54,2)	0,93
PAH (%)	206 (29,3)	105 (29,3)	82 (30,1)	19 (26,4)	0,82
COPD (%)	141 (20,0)	72 (20,1)	55 (20,0)	14 (19,7)	1,0
Schlaganfall (%)	113 (16,0)	51 (14,2)	50 (18,2)	12 (16,7)	0,39
pAVK (%)	72 (10,3)	38 (10,8)	29 (10,7)	5 (6,9)	0,61

Abkürzungen: rMR=residuelle Mitralklappeninsuffizienz; CNI=Chronische Niereninsuffizienz; PAH=Pulmonalarterielle Hypertonie; COPD=Chronisch obstruktive Lungenerkrankung; pAVK=peripher arterielle Verschlusskrankheit

Die präinterventionellen Messwerte aus der TTE sowie der Bestimmung von Kreatinin und NT-proBNP sind in Tabelle 9 aufgeführt. Im Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen zeigte sich, dass die EROA vor Intervention in der Gruppe rMR≥3+ mit  $55,2 \pm 37,6 \text{ cm}^2$  höher lag als in den anderen Behandlungsgruppen ( $p=0,0014$ ). Ferner fand sich in dieser Gruppe mit  $3,1 \pm 1,6 \text{ mmHg}$  ein höherer mittlerer Mitralklappengradient (MMG,  $p<0,001$ ). Im Unterschied hierzu lag bei den Patienten mit schlechtem Behandlungsergebnis ein besserer präinterventioneller Wert für die LVEF vor ( $45,2 \pm 16,6$ ) als beim Rest der Kohorte ( $p=0,016$ ). Bezüglich der Laborwerte sowie der linksventrikulären Volumina ergab sich kein signifikanter Unterschied in der Verteilung zwischen den Behandlungsgruppen.



Tabelle 9: Basisdaten – Informationen zu Echokardiographie und Labor

Echokardiographie und Labor					
Variable	Alle	rMR≤1+	rMR=2+	rMR≥3+	p-Wert
LVEF, %	41,8 ± 15,4	40,2 ± 15,4	43,2 ± 14,8	45,2 ± 16,6	0,016
LVEDV, ml	174,8 ±	168,1 ±	183,5 ±	175,6 ±	0,088
	84,2	81,1	82,7	102,3	
LVESV, ml	111,0 ±	109,5 ±	113,3 ±	109,5 ±	0,82
	74,1	73,3	72,8	84,6	
MMG, mmHg	2,4 ± 1,3	2,2 ± 1,1	2,6 ± 1,5	3,1 ± 1,6	<0,001
EROA, cm <sup>2</sup>	43,1 ± 24,4	39,3 ± 22,1	44,5 ± 22,6	55,2 ± 37,6	0,0014
Kreatinin, mg/dL	1,4 (1,1 -	1,3 (1,1 -	1,4 (1,1 -	1,3 (1,0 -	0,68
	1,8)	1,7)	1,8)	1,7)	
NT-proBNP, pg/mL	3957,0	3837,0	3957,0	4821,0	0,34
	(1894,0 -	(1857,3 -	(1997,0 -	(1905,3 -	
	7807,0)	6957,0)	9170,7)	7992,8)	
Abkürzungen: rMR=residuelle Mitralklappeninsuffizienz; LVEF=Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LVEDV=Linksventrikulär enddiastolisches Volumen; LVESV=Linksventrikulär endsystolisches Volumen; MMG=Mittlerer Mitralklappengradient; EROA=Effektive Regurgitationsöffnungsfläche; NT-proBNP=N-terminales B-Type natriuretisches Peptid					

Die Häufigkeit der Medikamenteneinnahme nach Substanzgruppen zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses ist in Tabelle 10 abgebildet. Die am häufigsten eingenommenen Substanzen waren ASS (94,6%) sowie Diuretika (91,8%). Der Anteil von Patienten unter ASS-Therapie lag in der Gruppe mit rMR≥3+ bei Entlassung niedriger (86,1%) als in den anderen Behandlungsgruppen (p=0,0019). In Bezug auf die Einnahme der weiteren erfassten Substanzen ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den nach rMR stratifizierten Gruppen.

Tabelle 10: Basisdaten – Informationen zur Medikation

Medikation					
Variable	Alle	rMR≤1+	rMR=2+	rMR≥3+	p-Wert
ACE-H oder AT1-A (%)	531 (78,6)	277 (79,1)	204 (77,9)	50 (78,1)	0,93
Aldosteron-Antagonist (%)	262 (39,0)	147 (42,4)	92 (35,2)	23 (35,9)	0,18
ASS (%)	670 (94,6)	348 (96,4)	260 (94,5)	62 (86,1)	0,0019
β-Blocker (%)	583 (85,4)	304 (86,1)	224 (84,5)	55 (84,6)	0,84
Digitalis (%)	93 (13,9)	52 (15,0)	30 (11,6)	11 (17,2)	0,36
Diuretika (%)	623 (91,8)	322 (91,7)	242 (92,0)	59 (90,8)	0,95
Abkürzungen: rMR=residuelle Mitralklappeninsuffizienz; ACE-H= Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer; AT1-A=Angiotensin-2-Rezeptor-Subtyp-1-Antagonist; ASS=Acetylsalicylsäure					

### 3.2 Prozedurale Ergebnisse

Ein Behandlungserfolg lag vor, wenn mindestens ein Clip implantiert wurde und die rMR den Schweregrad 2+ nicht überstieg. Die Erfolgsrate lag unter Anwendung dieser Kriterien bei 89,8% (n=636). Hinsichtlich der rMR wurde das optimale Behandlungsergebnis  $rMR \leq 1+$  bei 51,0% der Patienten (n=361) erreicht, während 38,8% der Patienten (n=275) eine  $rMR=2+$  aufwiesen. Insgesamt ließ sich bei 10,2% der Patienten (n=72) keine zufriedenstellende Reduktion der MR mittels MitraClip™-Prozedur erzielen (s. Abbildung 9). In dieser Gruppe mit  $rMR \geq 3+$  lag die Anzahl an implantierten Clips ( $1,2 \pm 1,0$ ) im Mittel unter den Werten der Gruppen  $rMR=2+$  ( $1,5 \pm 0,6$ ) und  $rMR \leq 1+$  ( $1,4 \pm 0,6$ ,  $p=0,005$ ).

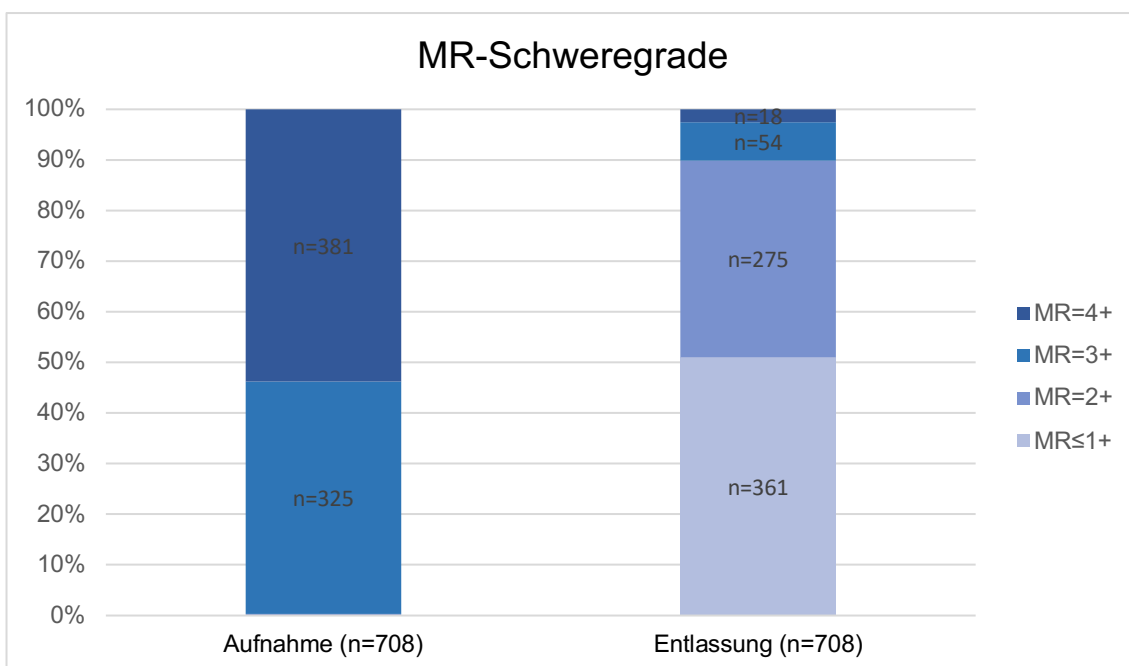


Abbildung 9: Schweregrad der Mitralklappeninsuffizienz bei Aufnahme und Entlassung

Die intraprozedurale Komplikationsrate lag mit 60 beobachteten Fällen bei 8,5%. Mit einer Häufigkeit von 25,0% lag diese in der Gruppe mit  $rMR \geq 3+$  deutlich höher als beim Rest der Kohorte ( $p < 0,001$ ). Komplikationen an der Punktionsstelle waren mit 10,8% (n=75) die häufigste periprozedurale Komplikation. Blutungsereignisse traten in 7,6% der Fälle (n=54) auf. Die Verteilung dieser Ereignisse unterschied sich zwischen den Subgruppen nicht signifikant. Nach der Intervention wurden alle Patienten auf eine intensivmedizinische Überwachungsstation verlegt. Die durchschnittliche Verweildauer auf Intensivstation betrug  $1,8 \pm 4,4$  Tage. Eine invasive Beatmung über mehr als 24 Stunden musste in 1,9% der Fälle (n=13) durchgeführt werden. In der Gruppe mit  $rMR \geq 3+$  nach Implantation zeigte sich der postoperative Verlauf mit einer Verweildauer auf Intensivstation von  $4,1 \pm 11,2$  Tagen sowie einer prolongierten

Beatmungspflichtigkeit in 7,1% der Fälle komplikativer als beim Rest der Kohorte ( $p < 0,001$  sowie  $p = 0,0026$ ). Die Krankenhausmortalität lag mit 8,3% der Fälle ebenfalls über den Werten der Gruppen  $rMR=2+$  (2,2%) und  $rMR \leq 1+$  (1,4%,  $p = 0,002$ ). In Bezug auf die Krankenhausverweildauer zeigte sich hingegen kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ( $p = 0,48$ ). Die Entlassung der Patienten aus dem stationären Umfeld erfolgte im Mittel  $13,3 \pm 11,2$  Tage nach Aufnahme.

### 3.3 Primäre Studienendpunkte

Im folgenden Abschnitt werden die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit in Bezug auf die eingangs formulierten Arbeitshypothesen vorgestellt.

#### 3.3.1 Gesamtüberleben

Im Laufe der Nachbeobachtung, die im Median über 5,18 (5,02 – 5,40) Jahre erfolgte, verstarben insgesamt 403 der 708 behandelten Patienten (56,9%). Es zeigte sich ein Überlebensvorteil im Langzeitverlauf von Patienten mit  $rMR \leq 1+$  bei Entlassung gegenüber Patienten mit  $rMR \geq 3+$  ( $p=0,005$ ) und Patienten mit  $rMR=2+$  ( $p=0,005$ ). Zwischen den Gruppen  $rMR=2+$  und  $rMR \geq 3+$  konnte in der Post-hoc-Testung hingegen kein signifikanter Unterschied bezüglich des Gesamtüberlebens ermittelt werden ( $p=0,32$ ). Eine graphische Darstellung der Überlebensraten mittels Kaplan-Meier-Kurve ist auf Abbildung 10 zu sehen. Die 30-Tages-Mortalität betrug insgesamt 4,2% ( $rMR \leq 1+$  3,6%,  $rMR=2+$  3,6%,  $rMR \geq 3+$  9,7%,  $p=0,051$ ). Auch nach Ausschluss der 30-Tages-

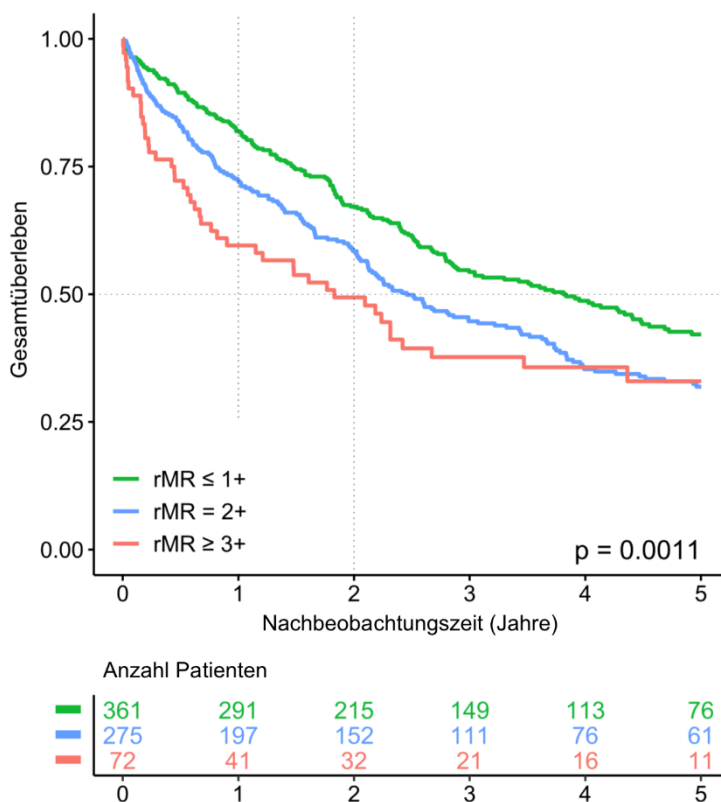


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben aller Patienten

Überlebenskurven der drei Behandlungsgruppen im Langzeitverlauf ( $p=0,007$ ). In der quantitativen Analyse der Überlebensraten mittels Cox-Regression betrug die Hazard Ratio der Gruppe  $rMR \geq 3+$  gegenüber  $rMR \leq 1+$  1,64 (95% CI 1,18 – 2,27;  $p=0,0031$ ). Bei Patienten mit  $rMR=2+$  ergab sich gegenüber dem optimalen Behandlungsergebnis eine HR von 1,37 (95% CI 1,11 – 1,69;  $p=0,0028$ ). Es erfolgte eine Adjustierung nach klinischen, laborchemischen und echokardiographischen Variablen. Hierbei konnte der signifikante Unterschied

zwischen den zu untersuchenden Behandlungsgruppen weiterhin beobachtet werden. Tabelle 11 zeigt die Unterschiede hinsichtlich des Gesamtüberlebens, bezogen auf

Patienten mit  $rMR \leq 1+$  bei Entlassung und unter Anwendung verschiedener Adjustierungsmodelle.

Tabelle 11: Cox-Regression Gesamtüberleben

Modell	rMR=2+ vs rMR≤1+ HR (95% CI)	p-Wert	rMR≥3+ vs rMR≤1+ HR (95% CI)	p-Wert
1	1,37 (1,11 - 1,69)	0,0028	1,64 (1,18 - 2,27)	0,0031
2	1,38 (1,12 - 1,70)	0,0022	1,86 (1,33 - 2,58)	<0,001
3	1,29 (1,03 - 1,60)	0,025	1,72 (1,20 - 2,47)	0,0034
4	1,29 (1,01 - 1,63)	0,039	1,81 (1,20 - 2,72)	0,0046

Modell 1: Keine Adjustierung; Modell 2: Alter, Geschlecht; Modell 3: Alter, Geschlecht, log(NT-proBNP); Modell 4: Alter, Geschlecht, log(NT-proBNP) logEuroSCORE, LVEF<30%, GFR <60ml/min, MR 4+

Abkürzungen: rMR=residuelle Mitralklappeninsuffizienz; HR=Hazard Ratio; CI=Konfidenzintervall; NT-proBNP=N-terminales B-type natriuretisches Peptid; LVEF=Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; GFR=Glomeruläre Filtrationsrate

Zusätzlich wurde untersucht, ob die Anzahl an implantierten Clips einen Einfluss auf das Gesamtüberleben der Patienten ausübt. Hierbei konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ermittelt werden ( $p=0,22$ ).

In der paarweisen Subgruppenanalyse konnte keine signifikante Interaktion zwischen den Basisdaten, dem Behandlungsergebnis und der Wahrscheinlichkeit des Endpunktes Tod gemessen werden (alle  $p$ -Werte  $>0,1$ ). Der Vorteil der Behandlungsgruppe  $rMR \leq 1+$  wurde folglich nicht von einer einzelnen Subgruppe vorangetrieben, sondern betraf die gesamte untersuchte Population. Abbildung 11 zeigt die paarweise Subgruppenanalyse hinsichtlich des Erreichens des Endpunktes Tod.

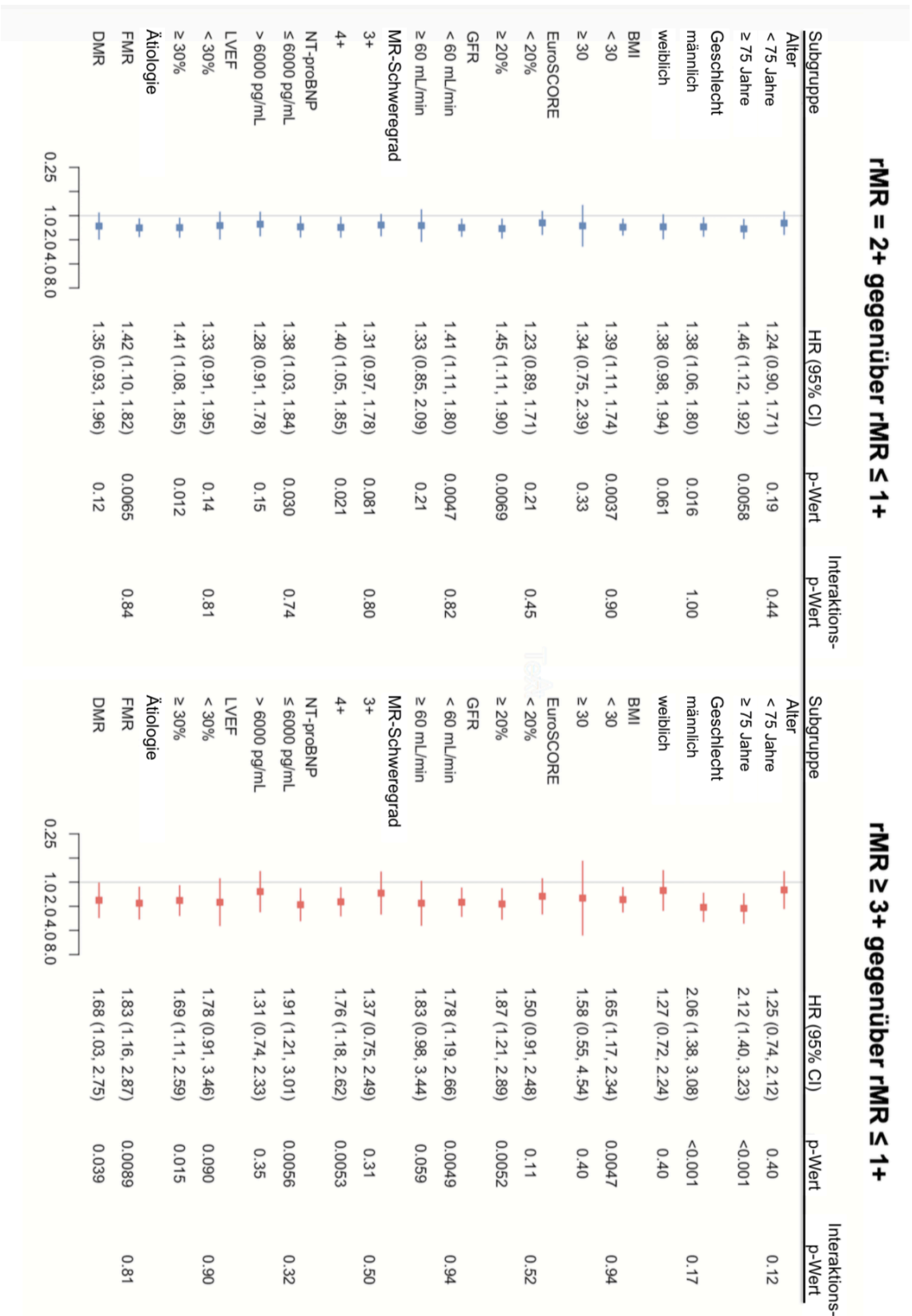


Abbildung 11: Paarweise Subgruppenanalyse hinsichtlich des Endpunktes Tod

### 3.3.2 Kombinerter Endpunkt

Vom kombinierten Endpunkt aus Tod und kardial bedingter Rehospitalisierung waren insgesamt 493 der 708 Patienten betroffen (69,6%). 208 Patienten erreichten den kombinierten Endpunkt aufgrund von Rehospitalisierung. Die Analyse der Kaplan-Meier-Kurven ergab signifikante Unterschiede zwischen Patienten mit rMR≤1+ bei Entlassung und solchen mit rMR=2+ (p=0,042) und rMR≥3+ (p=0,012). Die Kaplan-Meier-Kurven für

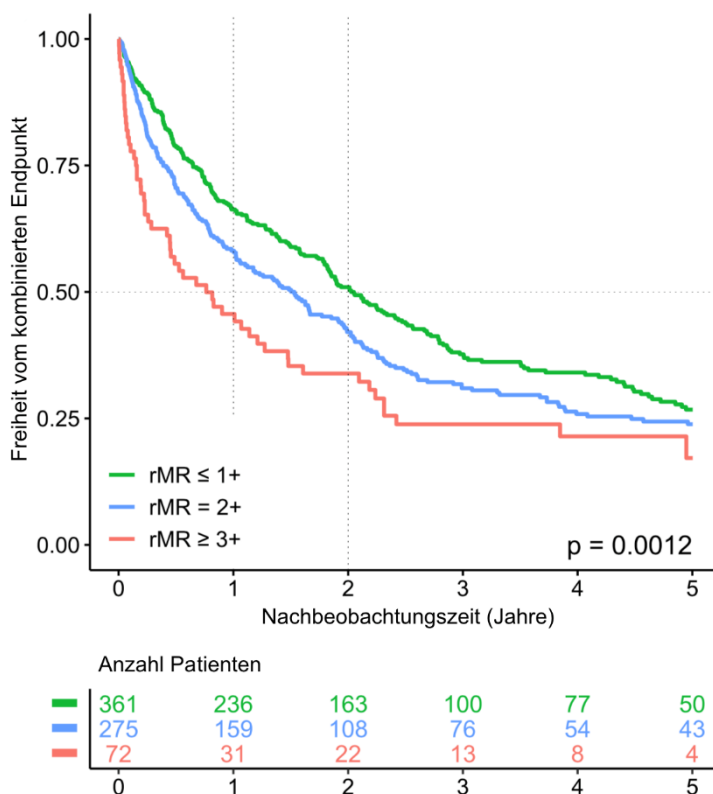


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve zum Erreichen des kombinierten Endpunktes aller Patienten

das Erreichen des kombinierten Endpunktes sind in Abbildung 12 dargestellt. Vom kombinierten Endpunkt waren innerhalb der ersten 30 Tage 6,5% der Patienten betroffen. Patienten mit rMR≥3+ bei Entlassung erreichten ihn innerhalb dieses Zeitraums deutlich häufiger (19,4%) als solche mit rMR≤1 (4,7%) oder rMR=2+ (5,5%) (p<0,001). In der Cox-Regression ergab sich bei univariater Adjustierung zwischen den Gruppen rMR≥3+ und rMR≤1+ eine HR von 1,68 (95% CI 1,26 - 2,26; p<0,001). Zwischen den Gruppen rMR=2+ und rMR≤1+ konnte eine HR von 1,22 (95% CI: 1,01 - 1,47; p= 0,042) ermittelt werden. In der multivariaten Adjustierung nach klinischen, laborchemischen und echokardiographischen Parametern zeigte sich weiterhin ein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit minimaler Restinsuffizienz gegenüber Patienten mit rMR≥3+ sowie ein nicht-signifikanter Trend gegenüber Patienten mit rMR=2+ (s. Tabelle 12).



Tabelle 12: Cox-Regression Kombiniertes Endpunkt

Modell	rMR=2+ vs rMR≤1+ HR (95% CI)	p-Wert	rMR≥3+ vs rMR≤1+ HR (95% CI)	p-Wert
1	1,22 (1,01 - 1,47)	0,042	1,68 (1,26 - 2,26)	<0,001
2	1,24 (1,02 - 1,49)	0,027	1,81 (1,35 - 2,45)	<0,001
3	1,17 (0,96 - 1,42)	0,13	1,71 (1,23 - 2,37)	0,0013
4	1,22 (0,98 - 1,51)	0,071	1,79 (1,23 - 2,59)	0,0021

Modell 1: Keine Adjustierung; Modell 2: Alter, Geschlecht; Modell 3: Alter, Geschlecht, log(NT-proBNP); Modell 4: Alter, Geschlecht, log(NT-proBNP), EuroSCORE, LVEF<30%, GFR <60ml/min, MR 4+

Abkürzungen: rMR=residuelle Mitralklappeninsuffizienz; HR=Hazard Ratio; CI=Konfidenzintervall; NT-proBNP=N-terminales B-type natriuretisches Peptid; LVEF=Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; GFR=Glomeruläre Filtrationsrate

Innerhalb der Gruppe von Patienten, die aufgrund einer Rehospitalisierung den kombinierten Endpunkt erreichten (n=208), wurde die mediane Zeit bis zum Erreichen des Endpunktes ermittelt. Wie in Tabelle 13 dargestellt, konnten signifikante Unterschiede zwischen den drei Behandlungsgruppen im Hinblick auf die Zeit bis zum Erreichen des Endpunktes „kardial bedingte Rehospitalisierung“ ermittelt werden (p<0,001). Hierbei zeigte die Gruppe mit rMR≤1+ bei Entlassung die besten Ergebnisse.

Tabelle 13: Mediane Zeit bis zum Erreichen des Endpunktes Rehospitalisierung

	rMR≤1+	rMR=2+	rMR≥3+	p-Wert
A (Jahre)	0,7 (0,3 - 1,6)	0,5 (0,2 - 1,3)	0,1 (0,1 - 0,5)	<0,001
B (Jahre)	1,6 (0,7 - 3,1)	1,9 (0,8 - 3,0)	0,9 (0,4 - 2,9)	0,39

A: Mediane Zeit bis „kardial bedingte Rehospitalisierung“ eintritt  
B: Mediane Zeit bis „nicht-kardial bedingte Rehospitalisierung“ eintritt

In der paarweisen Subgruppenanalyse ergab sich im Vergleich der Patienten mit rMR=2+ gegenüber rMR≤1+ keine signifikante Interaktion im Hinblick auf die Basisdaten. Im Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen mit rMR≥3+ und rMR≤1+ zeigte sich jedoch, dass insbesondere männliche Patienten ab 75 Jahren mit hohem Schweregrad der MR (4+) und ausgeprägtem Risikoprofil (logEuroScore>20%) von der optimalen MR-Reduktion profitierten (s. Abbildung 13).

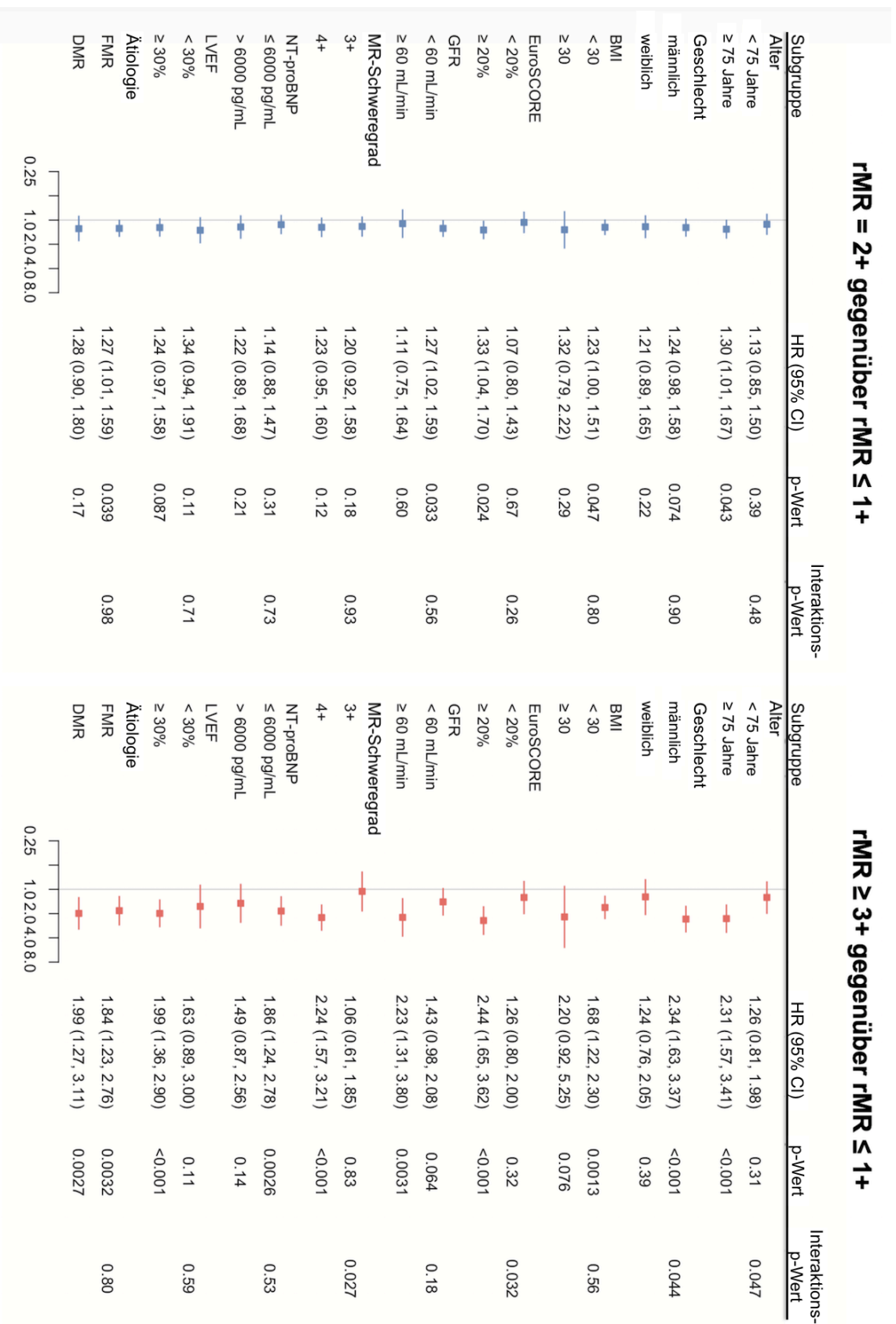


Abbildung 13: Paarweise Subgruppenanalyse hinsichtlich des kombinierten Endpunktes

### 3.3.3 Subgruppenanalyse

Um den prognostischen Einfluss der rMR bei Entlassung innerhalb relevanter Subgruppen zu untersuchen, wurden die Patienten jeweils anhand der zugrundeliegenden Ätiologie (DMR, FMR) sowie der LVEF (LVEF<30%, LVEF≥30%) gruppiert. Innerhalb dieser Subgruppen wurden die drei Behandlungsergebnisse hinsichtlich des Erreichens des kombinierten Endpunktes aus Tod und kardial bedingter Rehospitalisierung miteinander verglichen.

Hierbei zeigte sich sowohl bei Patienten mit funktioneller (n=458), als auch Patienten mit degenerativer Ätiologie der MR (n=248) ein signifikanter Vorteil der Behandlungsgruppe mit rMR≤1+ bei Entlassung. Die Kaplan-Meier-Kurven für das Erreichen des kombinierten Endpunktes in den nach Ätiologie getrennten Gruppen sind in Abbildung 14 dargestellt.

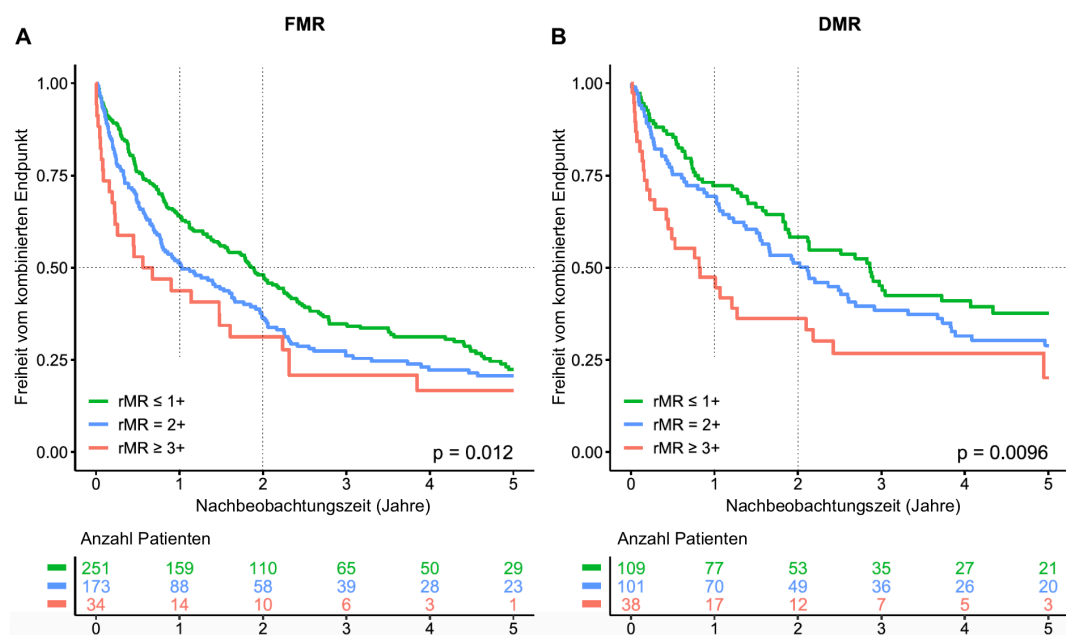


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven für das Erreichen des kombinierten Endpunktes bei Patienten mit funktioneller (A) und degenerativer Mitralklappeninsuffizienz (B)

Darüber hinaus erfolgte eine Aufteilung in die Gruppen LVEF≥30% (n=458) und LVEF<30% (n=170). Im Kollektiv mit LVEF≥30% konnte ein statistisch signifikanter Unterschied der Behandlungsgruppen beobachtet werden (p=0,0014). Bei Patienten mit hochgradig eingeschränkter LVEF konnte zwar ein Trend zugunsten der Subgruppe rMR≤1+ beobachtet werden, jedoch ergab sich aufgrund der geringen Stichprobengröße, insbesondere in Subgruppe rMR=3+, keine statistische Signifikanz (p=0,22). Insgesamt wurde der kombinierte Endpunkt von der Gruppe mit hochgradig

eingeschränkter LVEF deutlich häufiger erreicht. Abbildung 15 zeigt die Kaplan-Meier-Kurven der nach Höhe der LVEF gruppierten Patienten.

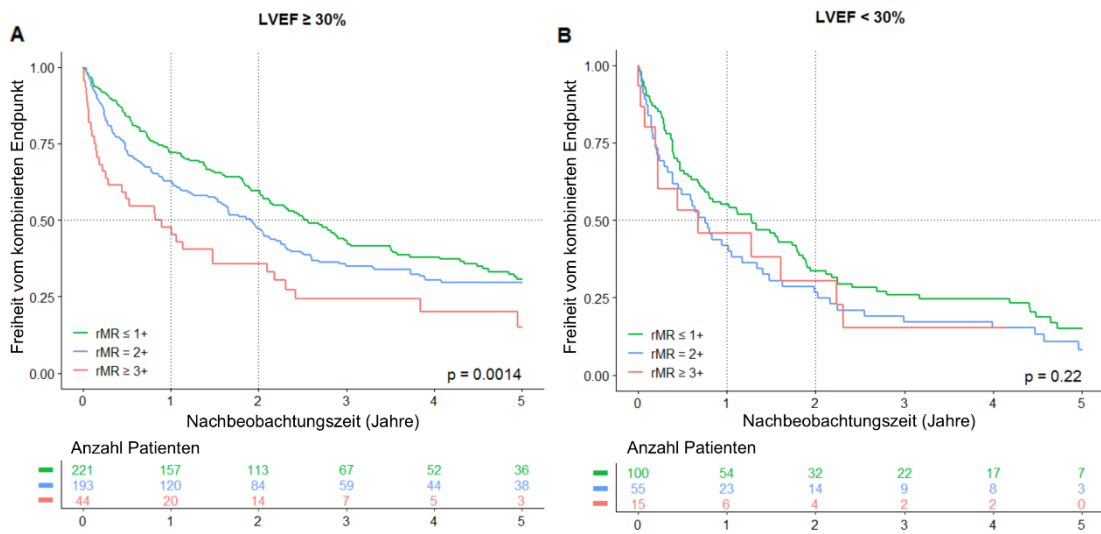


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven für das Erreichen des kombinierten Endpunktes bei Patienten mit linksventrikulärer Ejektionsfraktion von  $\geq 30\%$  (A) oder  $< 30\%$  (B)

### 3.3.4 Nachhaltigkeit der Mitralklappeninsuffizienz-Reduktion

Bei 361 von 708 Patienten (51,0%) lag bei Entlassung ein optimales Behandlungsergebnis im Sinne einer  $rMR \leq 1+$  vor. 12 Monate nach der Prozedur lagen zum MR-Schweregrad Daten von 316 Patienten vor. Hierbei lag der Anteil von Patienten mit  $rMR \leq 1+$  bei 41,7% (s. Abbildung 16).

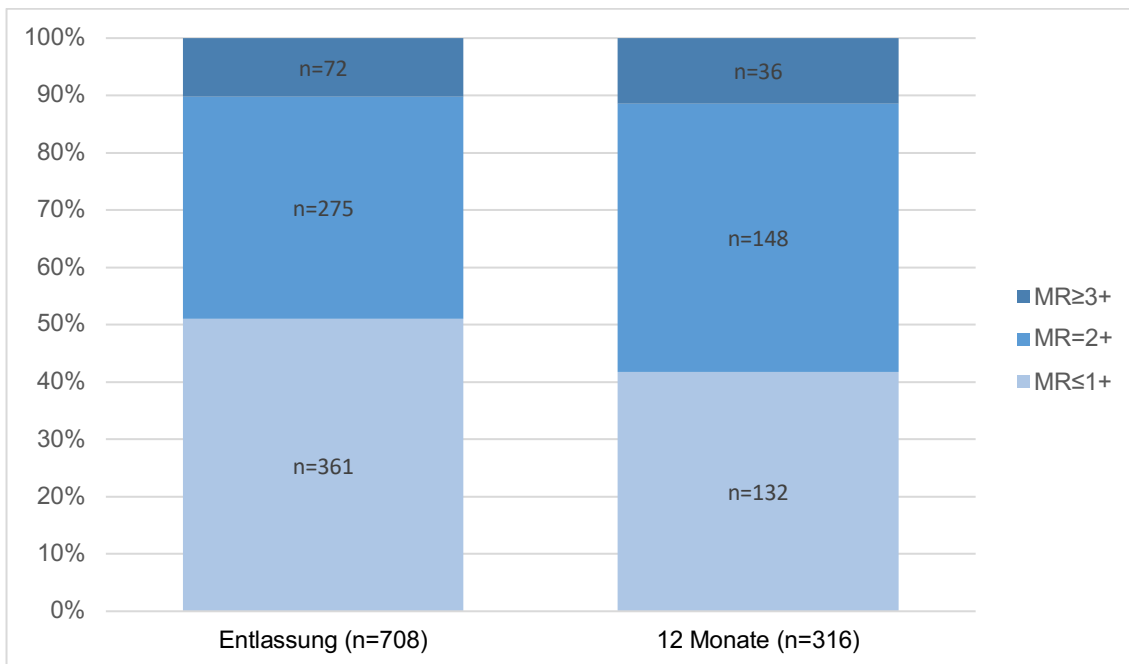


Abbildung 16: Schweregrade der residuellen Mitralklappeninsuffizienz im echokardiographischen Follow-Up

Um eine Aussage über die prognostische Bedeutung der Nachhaltigkeit des prozeduralen Ergebnisses treffen zu können, wurde das Kollektiv in drei Subgruppen eingeteilt. Subgruppe 1 beinhaltet Patienten mit  $rMR \leq 1+$  zum Zeitpunkt der Entlassung und nach einem Jahr und umfasst 101 Patienten. In Subgruppe 2 wurden Patienten mit initialer  $rMR \leq 1+$ , jedoch Progress des Schweregrades nach einem Jahr erfasst (n=77). Subgruppe 3 beinhaltet alle Patienten, die bei Entlassung eine  $rMR$  vom Schweregrad 2+ oder höher aufwiesen und zu denen Follow-Up-Daten ab dem Zeitpunkt 12 Monate vorlagen (n=144). Die Gruppen wurden hinsichtlich des Gesamtüberlebens und dem Erreichen des kombinierten Endpunktes aus Tod und kardial bedingter Reshospitalisierung ab dem Zeitpunkt 12 Monate verglichen.

Bezüglich des Gesamtüberlebens zeigte sich in der Kaplan-Meier-Kurve ein signifikanter Unterschied zwischen den nach  $rMR$  bei Entlassung stratifizierten Gruppen ( $p=0,04$ ) (s. Abbildung 17 C und Tabelle 14). In der Post-hoc-Testung auf Unterschiede zwischen den Subgruppen 1 und 2 ( $p=0,072$ ) sowie 1 und 3 ( $p=0,056$ ) wurde die Signifikanzgrenze jeweils knapp verfehlt. Zwischen den Subgruppen 2 und 3 lag kein Unterschied vor

( $p=0,99$ ). Hinsichtlich des kombinierten Endpunktes aus Tod und kardial bedingter Rehospitalisierung ließ sich hingegen kein signifikanter Unterschied zwischen den Subgruppen beobachten ( $p=0,1$ ). Die Kaplan-Meier-Kurve impliziert jedoch ebenfalls einen Trend zugunsten der Subgruppe 1 (s. Abbildung 17 D).

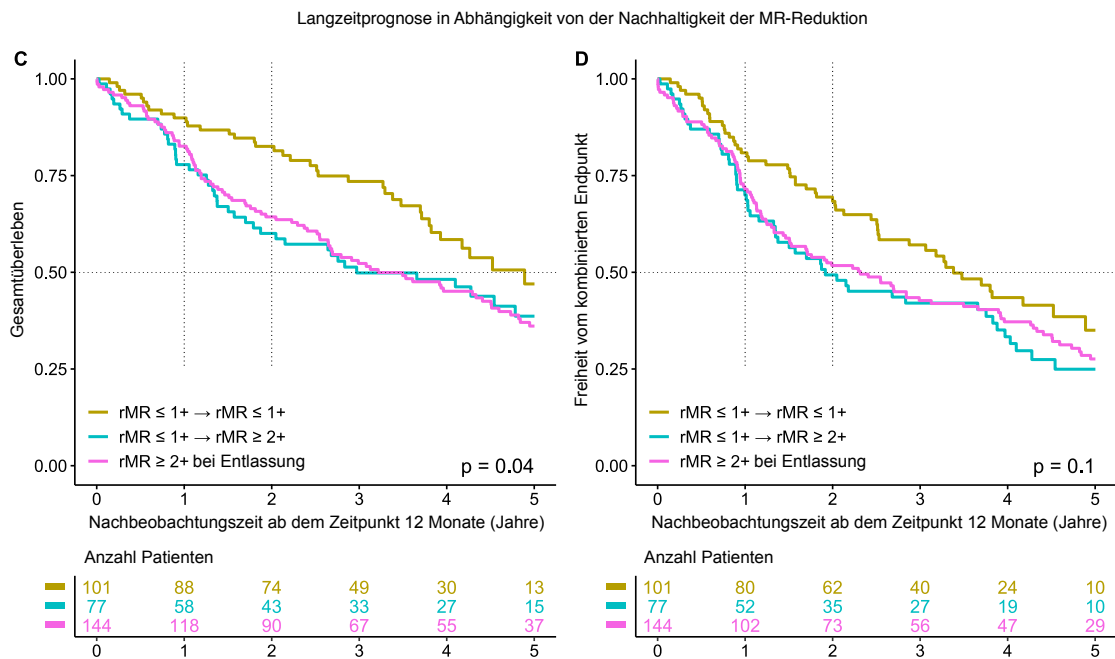


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben (C) und das Erreichen des kombinierten Endpunktes (D) für alle Patienten ab dem Zeitpunkt 12 Monate

Tabelle 14: Gesamtüberleben der Subgruppen aus Abbildung 17

Subgruppe	12M	24M	36M	48M	60M
1, %	89,9	82,5	73,5	58,5	47,0
2, %	77,8	60,0	49,8	48,2	38,7
3, %	82,6	64,3	52,3	45,1	36,1

### 3.3.5 Prädiktoren des Behandlungsergebnisses

Zur Ermittlung von prädiktiven Variablen für das Erreichen eines idealen Behandlungsergebnisses im Sinne einer  $rMR \leq 1+$  bei Entlassung wurde eine univariate Analyse der Baseline-Charakteristika durchgeführt. Für kontinuierliche Variablen wurde die Odds Ratio auf eine Veränderung in Höhe der einfachen Standardabweichung skaliert. Hierbei zeigte sich, dass insbesondere Variablen mit einem Zusammenhang zu einer funktionellen, beziehungsweise ischämischen Ätiologie der Erkrankung Signifikanz erreichten. Zudem war die Implantation eines einzelnen Clips mit einer etwas höheren prozeduralen Erfolgsrate verbunden. Während in den Prozeduren mit nur einem implantierten Clip der Anteil an  $rMR \leq 1+$  bei Entlassung bei 55,6% lag, war dieses Ergebnis innerhalb der Prozeduren mit 2 implantierten Clips nur in 49,6% der Fälle erreicht worden. In Tabelle 15 sind die signifikanten Prädiktoren eines optimalen Behandlungsergebnisses aufgeführt.

*Tabelle 15: Prädiktive Variablen für eine residuelle Mitralkleppeninsuffizienz vom Schweregrad  $\leq 1+$  bei Entlassung*

Prädiktor	Odds Ratio (95% CI)	p-Wert
CRT-Schrittmacher	1,662 (1,165 - 2,384)	0,0054
Anzahl der Clips: 1	1,562 (1,157 - 2,114)	0,0037
FMR	1,556 (1,140 - 2,128)	0,0055
Myokardinfarkt	1,487 (1,075 - 2,064)	0,017

Abkürzungen: CI=Konfidenzintervall; CRT=Kardiale Resynchronisationstherapie;  
FMR=Funktionelle Mitralkleppeninsuffizienz

Demgegenüber konnten auch Variablen identifiziert werden, die entsprechend mit einem suboptimalen Behandlungsergebnis im Sinne einer  $rMR \geq 2+$  in Verbindung stehen. Hierbei zeigten insbesondere Variablen mit Zusammenhang zu einem komplikativen Verlauf der Behandlung (Prozedurzeit) oder einem hohen präinterventionellen MR-Schweregrad statistische Signifikanz. Des Weiteren wiesen Indikatoren für eine schwere allgemeine Krankheitslast (STS-Mortality) sowie für eine ausgeprägte linksventrikuläre Dysfunktion (LVEDV, Vorhofvolumen) einen Zusammenhang mit einem schlechteren Behandlungsergebnis auf. Eine gut erhaltene systolische Herzfunktion (LVEF) war hingegen mit einem schlechteren Behandlungsergebnis assoziiert. Ein hoher mittlerer Mitralgradient konnte als limitierender Faktor der Behandlung ebenfalls als negativer Prädiktor identifiziert werden. Die Prädiktoren für das Erreichen einer  $rMR$  vom Schweregrad 2+ oder höher bei Entlassung sind nachfolgend in Tabelle 16 aufgeführt.

Tabelle 16: Prädiktive Variablen für eine residuelle Mitralkleppeninsuffizienz vom Schweregrad  $\geq 2+$  bei Entlassung

Prädiktor	Odds Ratio (95% CI)	p-Wert
Prozedurale Komplikationen	0,531 (0,303 - 0,909)	0,023
MMG	0,698 (0,581 - 0,831)	<0,001
Schwere MR (4+ vs. 3+)	0,729 (0,541 - 0,982)	0,038
EROA	0,736 (0,579 - 0,918)	0,0090
STS Risk-Score	0,771 (0,618 - 0,928)	0,013
Volumen linker Vorhof	0,797 (0,655 - 0,962)	0,020
LVEF	0,809 (0,689 - 0,948)	0,0090
LVEDV	0,847 (0,723 - 0,990)	0,038
Bestrahlungszeit (10min)	0,875 (0,814 - 0,937)	<0,001
Device-Zeit (10min)	0,885 (0,848 - 0,921)	<0,001
Prozedur-Zeit (10min)	0,940 (0,918 - 0,961)	<0,001

Abkürzungen: CI=Konfidenzintervall; MMG=Mittlerer Mitralgradient; EROA=Effektive Regurgitationsöffnungsfläche, LVEF=Linksventrikuläre Ejektionsfraktion, LVEDV=Linksventrikulär enddiastolisches Volumen.



### **3.4 Sekundäre Studienendpunkte**

#### **3.4.1 Lebensqualität und körperliche Leistungsfähigkeit**

Bei Studieneinschluss klagten 95,1% der Patienten über Luftnot bei leichter körperlicher Belastung oder in Ruhe (NYHA $\geq$ 3). Ein Jahr nach der Intervention lag dieser Anteil bei 39,1% und nach zwei Jahren bei 43,3%. Die Ergebnisse der Verlaufsbefragung mittels MLHFQ implizieren ebenfalls eine Milderung der Symptomlast. Im Median ergab sich eine Reduktion des Punktwertes um -7,0 Punkte (-23,0 – 7,0) nach einem sowie um -9,0 Punkte (-23,0 – 10,0) nach zwei Jahren. Auch in der Messung der Gehstrecke im 6MWT zeigte sich eine steigende Tendenz in der Nachbeobachtungszeit. Während nach einem Jahr die Veränderung der individuellen Gehstrecke der Patienten im Median bei 57,0m (-30,0 – 140,0) im Vergleich zum Ausgangswert lag, konnte nach zwei Jahren im Median eine Veränderung von 42,5m (-60,0 – 147,2) ermittelt werden. Zur Untersuchung der Frage nach einem Einfluss der rMR auf die Lebensqualität der Patienten wurden die drei Behandlungsgruppen bezüglich der medianen Änderung der erhobenen Parameter verglichen. Die Differenzen des MLHFQ wiesen weder nach 12 Monaten ( $p=0,49$ ) noch nach 24 Monaten ( $p=0,65$ ) einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen auf. Auch hinsichtlich der erreichten Gehstrecke im 6MWT zeigte sich im Vergleich der Veränderungen zum Ausgangswert weder nach 12 Monaten ( $p=0,34$ ) noch nach 24 Monaten ( $p=0,34$ ) ein Vorteil einer der Behandlungsgruppen.

#### **3.4.2 Reinterventionen**

Während des gesamten Follow-Ups wurde bei 41 von 708 Patienten (5,8%) eine zweite MitraClip™-Prozedur durchgeführt. Eine chirurgische Behandlung war im gesamten Verlauf bei 35 Patienten (4,9%) erforderlich. Im Vergleich der Behandlungsgruppen (s. Tabelle 17) zeigte sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Häufigkeit einer erneuten MitraClip™-Prozedur ( $p=0,034$ ) sowie einer chirurgischen Klappensanierung ( $p<0,001$ ).

*Tabelle 17: Reinterventionsraten innerhalb der nach residueller Mitralklappeninsuffizienz stratifizierten Gruppen*

Ereignis	Alle	rMR≤1+	rMR=2+	rMR≥3+	p-Wert
Erneut MitraClip™ (12M)	3%	2%	3,3%	6,9%	0,032
Erneut MitraClip™ (24M)	4,7%	2,8%	5,9%	9,9%	0,032
OP-Rate (12M)	3,8%	1,1%	2,9%	20,8%	<0,001
OP-Rate (24M)	4,7%	1,4%	4%	23,8%	<0,001

Abkürzungen: 12M=12 Monate Follow-Up; 24M=24 Monate Follow-Up, OP=Operation

### **3.4.3 Kardiale Biomarker**

Alle 708 untersuchten Patienten erhielten vor der Intervention im UHZ eine Laboruntersuchung, die unter anderem die Bestimmung des kardialen Biomarkers NT-proBNP beinhaltete. Nach 12 bzw. 24 Monaten lagen hierzu Daten von n=316 bzw. n=149 Patienten vor. Tabelle 18 zeigt die Ergebnisse der seriellen Bestimmung des Wertes unter Berücksichtigung der individuellen Veränderungsmediane, jeweils im Vergleich zum Vorwert. Hierbei ergab sich im Median eine Reduktion des NT-proBNP um -209,5 pg/ml (-2296,0 - 756,8) nach einem Jahr und -347,0 pg/ml (-2602,6 - 1060,7) nach zwei Jahren. Im Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen konnte hierbei weder ein Unterschied nach einem Jahr (p=0,43) noch nach zwei Jahren (p=0,4) aufgezeigt werden.

Tabelle 18: Kardiale Biomarker und deren Veränderung während einer Nachbeobachtungszeit von zwei Jahren

Parameter	Alle	rMR≤1+	rMR=2+	rMR≥3+	p-Wert
NT-proBNP zu Beginn (pg/ml)	3957,0 (1894,0 – 7807,0)	2750,0 (1321,3 – 5454,0)	2483,0 (1120,7 – 4758,3)	3268,0 (1535,8 – 6259,5)	0,7
ΔNT-proBNP nach 12M (pg/ml)	-209,5 (-2296,0 – 756,8)	-124,7 (-2033,6 – 638,4)	-441,3 (-2395,3 – 865,7)	357,0 (-1469,7 – 8481,3)	0,43
ΔNT-proBNP nach 24M (pg/ml)	-347,0 (-2602,6 – 1060,7)	-714,0 (-2837,0 – 748,7)	-151,5 (-2525,9 – 1159,3)	95,0 (-801,0 – 3175,7)	0,4

Abkürzungen: Δ=Differenz zum Vorwert; NT-proBNP=N-terminales B-Type natriuretisches Peptid; 12M=12 Monate Follow-Up; 24M=24 Monate Follow-Up

## 4. Diskussion

### 4.1 Kernaussage der Arbeit

Zielsetzung dieser Arbeit war die Untersuchung des Einflusses der rMR nach MitraClip™-Therapie auf die Langzeitprognose der Patienten. Zentrales Ergebnis dieser retrospektiven Analyse ist, dass Patienten mit  $rMR \leq 1+$  bei Entlassung im Langzeitverlauf einen signifikanten Überlebensvorteil gegenüber Patienten mit  $rMR=2+$  oder  $rMR \geq 3+$  aufwiesen. Dagegen ergab sich kein Unterschied im Überleben von Patienten mit  $rMR=2+$  gegenüber solchen mit  $rMR \geq 3+$ . Diese Erkenntnis impliziert die Wichtigkeit einer optimalen MR-Reduktion im Rahmen der MitraClip™-Behandlung. Hinsichtlich des kombinierten Endpunktes aus Tod und kardial bedingter Rehospitalisierung ließ sich ebenfalls ein signifikanter Vorteil der Patienten mit  $rMR \leq 1+$  beobachten. Dieser Unterschied wurde maßgeblich durch den Überlebensvorteil vermittelt, jedoch zeigte sich auch ein Zusammenhang zwischen der Höhe der rMR bei Entlassung und der postinterventionellen Zeit bis zur ersten kardial bedingten Rehospitalisierung.

#### Fazit:

Patienten mit einem idealen Behandlungsergebnis ( $rMR \leq 1+$ ) bei Entlassung zeigten im Langzeitverlauf einen signifikanten Überlebensvorteil gegenüber Patienten mit  $rMR=2+$  oder  $rMR \geq 3+$  bei Entlassung.

Eine weitere wichtige Fragestellung dieser Arbeit war die prognostische Bedeutung der Nachhaltigkeit der MR-Reduktion innerhalb des ersten Jahres. Es konnte gezeigt werden, dass Patienten mit  $rMR \leq 1+$  bei Entlassung und stabilem Behandlungsergebnis nach einem Jahr (Subgruppe 1) im weiteren Verlauf ein besseres Überleben aufwiesen als solche mit  $rMR \leq 1+$  bei Entlassung aber Progress der MR innerhalb des ersten Jahres (Subgruppe 2) oder  $rMR \geq 2+$  bei Entlassung (Subgruppe 3). Aufgrund geringerer Fallzahlen und der erforderlichen Korrektur für multiples Testen konnte in der Post-hoc-Analyse kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Subgruppen aufgezeigt werden. Jedoch impliziert die Kaplan-Meier-Kurve einen klaren Vorteil der Subgruppe 1 (s. Abbildung 17). Ferner bestand hinsichtlich des Überlebens kein Unterschied im Langzeitverlauf von Subgruppe 2 und Subgruppe 3. Dies lässt die Schlussfolgerung zu, dass das Erreichen eines idealen Behandlungsergebnisses im Rahmen der MitraClip™-Behandlung nur dann mit einer besseren Prognose verbunden ist, wenn ein stabiles Behandlungsergebnis vorliegt und somit kein Progress des MR-Schweregrades innerhalb des ersten Jahres stattfindet.

Fazit:

Patienten mit einem nachhaltig guten Behandlungsergebnis ( $rMR \leq 1+$  bei Entlassung und nach einem Jahr) zeigten einen Überlebensvorteil gegenüber Patienten mit  $rMR \leq 1+$  bei Entlassung und Progress des MR-Schweregrades im ersten Jahr oder mit  $rMR \geq 2+$  bei Entlassung.

Für die Identifikation von geeigneten Patienten für eine MitraClip™-Implantation wurden im Rahmen dieser Arbeit Prädiktoren für das Erreichen eines idealen Behandlungsergebnisses ( $rMR \leq 1+$ ) identifiziert. Patienten mit FMR und damit assoziierten Merkmalen wie abgelaufenem Myokardinfarkt und CRT-Therapie wiesen die besten Ergebnisse in Bezug auf das Erreichen einer  $rMR \leq 1+$  bei Entlassung auf. Dieser Sachverhalt könnte durch eine komplexere Klappenanatomie bei Patienten mit DMR erklärt werden, die im interventionellen Setting die Behandlung erschweren. Dagegen hatten Patienten mit komplikativem Verlauf der Prozedur, schwerer valvulärer Grunderkrankung und hohem mittleren Mitralgradienten eine größere Wahrscheinlichkeit, ein suboptimales Behandlungsergebnis zu erreichen. Dabei ist anzunehmen, dass ein hoher mittlerer Mitralgradient die Möglichkeiten der Intervention aufgrund der Gefahr einer iatrogenen Mitralklappenstenosierung limitiert.

Fazit:

Bei Patienten mit FMR konnte häufiger eine  $rMR \leq 1+$  erreicht werden. Eine schwere MR sowie ein hoher mittlerer Mitralgradient vor der Intervention waren mit einem schlechteren Resultat assoziiert.

## 4.2 Einordnung der Ergebnisse in den Stand der Forschung

### 4.2.1 Basisdaten und Prozedurale Ergebnisse

Ein Vergleich der Basisdaten der vorliegenden Kohorte mit anderen Untersuchungen gibt Auskunft über die Repräsentativität der Stichprobe. In Tabelle 19 findet sich eine vergleichende Übersicht der Basisdaten mehrerer Studien zum MitraClip™-Verfahren.

*Tabelle 19: Vergleich der Basisdaten der vorliegenden Arbeit mit denen relevanter Vergleichsstudien*

	UHZ	REALISM HRR	ACCESS- EU	TRAMI	EVEREST 2	COAPT	MITRA-FR
Zeitraum	2008-2017	2007-2013	2009-2012	2010-2013	2005-2008	2012-2017	2013-2017
Anzahl	710	351	567	749	184*	302*	152*
Alter, Jahre	75,3 ± 8,8	75,7 ± 10,5	73,7 ± 9,6	76,0 (71- 81)	67,3 ± 12,8	71,7 ± 11,8	70,1 ± 10,1
Männlich, %	60,3	61	63,8	61,4	62	66,6	78,9
FMR, %	64,9	70,1	77,1	71,3	27	100,0	100,0
MR 3+, %	45,9	-	40,6	-	71	49,0	-
MR 4+, %	53,8	-	57,1	-	25	51,0	-
MI, %	30,4	50,7	32,0	27,9	22	51,7	49,3
Bypass, %	27,9	59,8	28,9	25,7	21	40,1	46,7
VHF, %	67,4	68,5	67,7	44,1	34	57,3	34,5
DM, %	28,4	39,4	29,6	31,4	8	35,1	32,9
CRT, %	23,0	-	10,7	-	-	38,1	30,5
STS-Risk, %	5,6 ± 4,7	11,3 ± 7,7	-	6 (4 – 11)	-	7,8 ± 5,5	-
LVEF, %	42,1 ± 15,5	47,5 ± 14,2	-	-	60,0 ± 10,1	31,3 ± 9,1	33,6 ± 6,5
NT- proBNP, pg/ml	3957 (1880,5 – 7789)	-	-	3497 (1559 – 6880,5)	-	5174,3 ± 6566,6	3407 (1948 – 6790)

\* Zur besseren Vergleichbarkeit der Basisdaten wurden hier lediglich die Charakteristika der Interventionsgruppen aufgeführt.

Abkürzungen: MR=Mitralklappeninsuffizienz, FMR=Funktionelle Mitralklappeninsuffizienz, MI=Myokardinfarkt, VHF=Vorhofflimmern, DM=Diabetes mellitus, CRT=Kardiale Resynchronisationstherapie, LVEF=Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; NT-proBNP=N-terminales B-Type natriuretisches Peptid

Die retrospektiven Registerstudien (REALISM, ACCESS-EU, TRAMI) wurden ausgewählt, da sie relativ hohe Fallzahlen aufweisen und die Patienten unter

Bedingungen des klinischen Alltags eingeschlossen wurden (Puls et al. 2016, Maisano et al. 2013, Glower et al. 2014). Daneben bieten die prospektiven, randomisierten Kontrollstudien (EVEREST 2, COAPT, MITRA-FR) bislang die größte Evidenz in der Evaluation des MitraClip™-Verfahrens (Feldman et al. 2011, Stone et al. 2018, Obadia et al. 2018).

Rein deskriptiv zeigt sich im Vergleich zu den Registerstudien ein sehr ähnliches Bild hinsichtlich grundlegender Patientencharakteristika wie Alter, Geschlecht und Ätiologie der MR. In der Pivot-Studie EVEREST 2 wurden hingegen vornehmlich Patienten mit DMR und geringerem MR-Schweregrad eingeschlossen, da hier das Verfahren noch als Alternative zur chirurgischen Behandlung erprobt wurde. Hingegen wurden in den Studien MITRA-FR und COAPT lediglich Patienten mit FMR untersucht. Ein weiterer Unterschied ist in Bezug auf die Häufigkeit einer CRT-Behandlung festzustellen. So ist diese in der ACCESS-EU-Studie trotz eines höheren Anteils an Patienten mit FMR geringer als in der Kohorte des UHZ. Als Erklärungsansatz hierfür könnten die unterschiedlichen Zeitfenster für den Patienteneinschluss herangezogen werden. So lässt sich mutmaßen, dass seit der Veröffentlichung der ESC-Guidelines zur Schrittmacher- und CRT-Therapie diese Behandlung über die letzten Jahre häufiger eingesetzt wurde (Brignole et al. 2013).

In Hinblick auf die bessere Prognose von Patienten mit idealem Behandlungsergebnis ( $rMR \leq 1+$ ) stellt sich die Frage, wie häufig dieses Ziel mittels MitraClip™-Verfahren zu erreichen ist. In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass im UHZ etwa jede zweite Intervention in Bezug hierauf erfolgreich verlief. Dies entspricht weitestgehend den Ergebnissen aus den Registerstudien ACCESS-EU und REALISM (Maisano et al. 2013, Glower et al. 2014). In den randomisierten Kontrollstudien MITRA-FR und COAPT konnte das ideale Behandlungsergebnis hingegen häufiger erreicht werden als in den Registerstudien (Obadia et al. 2018, Stone et al. 2018) (s. Tabelle 20).

Tabelle 20: Vergleich der prozeduralen Ergebnisse der vorliegenden Arbeit mit denen relevanter Vergleichsstudien

	UHZ	REALISM HRR	ACCESS- EU	EVEREST 2	MITRA-FR	COAPT
rMR≤1+ (E)	<b>51,3</b>	~50 <sup>1</sup>	50,9	-	75,6	82,3
rMR=2+ (E)	<b>38,9</b>	~40 <sup>1</sup>	40,3	-	16,3	12,7
rMR≥3+ (E)	<b>9,9</b>	10,3	8,8	23	8,1	5,0
rMR≤1+ (12M)	<b>41,8</b>	~37,5 <sup>1</sup>	30,6	43 <sup>2</sup>	~51 <sup>1</sup>	69,1
rMR=2+ (12M)	<b>46,8</b>	~45 <sup>1</sup>	48,3	39 <sup>2</sup>	~31,5 <sup>1</sup>	25,7
rMR≥3+ (12M)	<b>11,4</b>	~17,5 <sup>1</sup>	21,1	19	~17,5 <sup>1</sup>	5,3
<sup>1</sup> Die Zahlangaben, die mit ~ versehen sind, mussten aufgrund fehlender Angaben von absoluten Zahlen in der Originalliteratur aus den Balkendiagrammen ermittelt werden und sind daher nicht exakt. <sup>2</sup> In der Originalliteratur ist zusätzlich ein Schweregrad 1+ bis 2+ aufgeführt, der zwecks Vergleichbarkeit zum Schweregrad 2+ hinzuaddiert wurde. Abkürzungen: E=Entlassung, 12M=12 Monate						

Dies könnte einerseits durch die hohe Selektivität im Einschluss von Patienten in die Studien COAPT und MITRA-FR bedingt sein. Zudem wurden hier ausschließlich Patienten mit FMR behandelt. In der vorliegenden Arbeit wurde bei Patienten mit FMR häufiger eine rMR≤1+ erreicht, sodass die unterschiedlichen Verhältnisse der Ätiologien durchaus einen Erklärungsansatz bieten. Ferner zeigen sich deutliche Unterschiede hinsichtlich des Erhebungsdatums der Studien. Die Registerstudien sowie die vorliegende Arbeit enthalten Daten, die auf die Anfänge der MitraClip™-Prozedur zurückgehen, als noch vergleichsweise wenig Expertise in der Anwendung vorlag. Dagegen wurde die MitraClip™-Prozedur in den randomisierten Kontrollstudien MITRA-FR und COAPT durchgeführt, als bereits jahrelange Erfahrung mit dem System vorlag. Mehrere Untersuchungen ergaben bereits Hinweise auf einen Lernkurveneffekt in der Behandlung mit MitraClip™ (Kubo et al. 2015, Schillinger et al. 2011). Hieraus ist zu schlussfolgern, dass MitraClip™ idealerweise in spezialisierten Zentren mit hoher Fallzahl eingesetzt werden sollte, um optimale Behandlungsergebnisse zu erreichen.



#### Schlussfolgerung:

Die in der vorliegenden Arbeit untersuchte Kohorte zeigt in Bezug auf Basisdaten und prozedurale Ergebnisse eine große Übereinstimmung mit den Daten multizentrischer Register. Dies begünstigt die Reproduzierbarkeit auf die derzeitige klinische Praxis.

#### 4.2.2 Gesamtüberleben und Rehospitalisierung

Im Rahmen dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass Patienten mit  $rMR \leq 1+$  unmittelbar nach der MitraClip™-Therapie ein signifikant besseres Gesamtüberleben aufweisen als Patienten mit  $rMR=2+$  oder  $rMR \geq 3+$ . Auch nach multivariater Adjustierung konnte eine höhergradige  $rMR$  ( $rMR=2+$  oder  $rMR \geq 3+$ ) bei Entlassung als unabhängiger Risikofaktor für eine schlechte Prognose ermittelt werden. Bisher gibt es nur wenige Studien, die den Einfluss der  $rMR$  nach MitraClip™-Implantation auf die Prognose von Patienten thematisieren.

Wissenschaftler des Universitätsklinikums Rostock konnten im Jahr 2013 eine unizentrische Untersuchung dieser Fragestellung an 85 Patienten veröffentlichen. Hierbei konnte die  $rMR$  als unabhängiger Risikofaktor für das Erreichen des kombinierten Endpunktes aus Mortalität und kardial bedingter Rehospitalisierung ermittelt werden (OR: 7,4, 95% CI 2,3-23,7,  $p < 0,001$ ). Der Beobachtungszeitraum war hierbei mit  $211 \pm 173$  Tagen jedoch kürzer und bietet keine Aussage über die Langzeitprognose (Paranskaya et al. 2013).

Eine weitere unizentrische Studie zum MitraClip™-Verfahren am Herzzentrum Brandenburg widmete sich einer der vorliegenden Arbeit sehr ähnlichen Fragestellung. Sie umfasste 255 Patienten und verglich diese auf Basis ihrer  $rMR$  bei Entlassung anhand eines kombinierten Endpunktes aus Tod, der Implantation eines linksventrikulären Unterstützungssystems und einer Mitralklappenoperation (Kaneko et al. 2017).. Hier zeigte sich ein Vorteil der Behandlungsgruppe  $rMR \leq 1+$  gegenüber Patienten mit  $rMR=2+$ , der jedoch keine statistische Signifikanz erreichte ( $p=0,07$ ). Da diese Untersuchung nur etwas mehr als ein Drittel der vorliegenden Stichprobengröße umfasste und gleichzeitig einen gleichgerichteten Trend aufzeigt, sind die Ergebnisse durchaus mit denen dieser Arbeit vereinbar. Eine Subgruppenanalyse zeigte zudem, dass bei Patienten mit einer  $LVEF < 40\%$  ( $p=0,027$ ) sowie mit chronischer Niereninsuffizienz ( $p=0,008$ ) signifikante Unterschiede zwischen den Subgruppen bestanden. Im Unterschied hierzu ließ sich in der Vergleichsstudie jedoch kein

Unterschied zwischen den Gruppen  $rMR \leq 1+$  und  $rMR = 2+$  bezüglich des kombinierten Endpunktes aus Tod und Rehospitalisierung beobachten ( $p=0,98$ ) (Kaneko et al. 2017).

Eine Auswertung des MitraSwiss Registers befasste sich ebenfalls mit dem prognostischen Einfluss der  $rMR$  auf das Gesamtüberleben (Surder et al. 2013). In diesem multizentrischen Register werden seit 2009 Daten von Patienten gesammelt, die sich einer MitraClip™-Prozedur in der Schweiz unterziehen. Bei 100 untersuchten Patienten wurde der primäre Endpunkt Gesamtüberleben bei einer medianen Beobachtungszeit von 15,77 Monaten von Patienten mit  $rMR \leq 1+$  bei Entlassung signifikant häufiger erreicht als von solchen mit  $rMR = 2+$  und  $rMR \geq 2+$  bei Entlassung ( $p=0,03$ ). Zudem konnte ein geringer Schweregrad der  $rMR$  als positiver Prädiktor für das Gesamtüberleben ermittelt werden ( $p=0,03$ ). Nach 6 Monaten wurde der kombinierte Endpunkt (Freiheit von Tod, Mitralklappenoperation und dem Wiederauftreten höhergradiger MR) von Patienten mit  $rMR \leq 1+$  (89%) signifikant häufiger erreicht als von solchen mit  $rMR = 2+$  (48%) oder  $rMR \geq 2+$  (15%) bei Entlassung ( $p < 0,001$ ).

Ob das Erreichen eines idealen Behandlungsergebnisses im Sinne einer  $rMR \leq 1+$  auch mit einer geringeren Rate an kardial bedingten Rehospitalisierungen einhergeht, wurde bisher in der Literatur noch nicht thematisiert. Im Rahmen dieser Arbeit wurde diese Frage nur indirekt über die Verwendung eines kombinierten Endpunktes aus Tod und kardial bedingter Rehospitalisierung untersucht. Hierbei konnte ein signifikanter Vorteil der Behandlungsgruppe mit minimaler Restinsuffizienz beobachtet werden. Da dieser Unterschied maßgeblich durch den bereits einzeln erfassten Überlebensvorteil von Patienten mit  $rMR \leq 1+$  vermittelt wurde, bleibt die Frage nach dem Einfluss der  $rMR$  auf die Rehospitalisierungsrate hierdurch nicht hinlänglich beantwortet. Der in Kapitel 3.3.2 gezeigte Gruppenvergleich bis zum Erreichen des Endpunktes „kardial bedingte Rehospitalisierung“ suggeriert jedoch einen Zusammenhang zwischen der Höhe der  $rMR$  bei Entlassung und der Zeit bis zum Erreichen des Endpunktes. Hierbei konnte insbesondere eine Unterlegenheit der Gruppe mit Scheitern der Prozedur beobachtet werden.

**Schlussfolgerung:**

Unter Miteinbezug bisheriger Untersuchungen in die Ergebnisse dieser Arbeit ist davon auszugehen, dass Patienten mit  $rMR \leq 1+$  nach MitraClip™-Implantation im Langzeitverlauf ein besseres Gesamtüberleben aufweisen als solche mit höheren  $rMR$ -Schweregraden.

#### 4.3.3 Nachhaltigkeit der Mitralklappeninsuffizienz-Reduktion

Der Vergleich von Patienten auf Grundlage der Nachhaltigkeit der MR-Reduktion stellt einen neuen Aspekt dar, der bisher noch nicht in der Literatur beschrieben wurde. Die Betrachtung der Kaplan-Meier-Kurven dieser Analyse (Abbildung 17) zeigt, dass Patienten mit idealem Behandlungsergebnis bei Entlassung und Progress innerhalb des ersten Jahres eine vergleichbare Überlebenskurve aufzeigten wie Patienten mit initialer  $rMR \geq 2+$ . Diese Erkenntnis bietet Grund zur Annahme, dass nur ein stabiles Behandlungsergebnis auch einen prognostischen Vorteil für Patienten erbringt, die sich einer MitraClip™-Therapie unterziehen. Bisherige Untersuchungen zum postinterventionellen Verlauf der rMR zeigen, dass insbesondere die ersten Monate nach der Prozedur in Bezug auf einen Progress der rMR kritisch sind. Feldman et al. verglichen die Langzeitergebnisse der zwei Behandlungsgruppen der EVEREST-Studie in Bezug auf die Notwendigkeit einer chirurgischen Therapie aufgrund höhergradiger MR (Feldman et al. 2015). Hierbei fiel auf, dass in der Interventionsgruppe 78% der Operationen innerhalb der ersten 6 Monate stattfanden. Über diese kritische Phase hinaus zeigte sich die Rate an MR-Progression deutlich geringer. Ferner bestand fortan kein Unterschied zur chirurgischen Gruppe in Bezug auf die Freiheit von höhergradiger MR und Operationen. Der Annahme folgend, dass eine MR-Progression innerhalb dieser kritischen Phase mit einem prognostischen Nachteil verbunden ist, lässt sich schlussfolgern, dass eine echokardiographische Verlaufsuntersuchung innerhalb des ersten Jahres notwendig ist. Im Falle einer MR-Progression innerhalb dieser Phase ist eine Reintervention zu diskutieren.

Im Hinblick auf die widersprüchlichen Ergebnisse der Studien COAPT und MITRA-FR zur Wirksamkeit des MitraClip™-Verfahrens bei Patienten mit FMR könnte das Konzept der Nachhaltigkeit der MR-Reduktion einen Erklärungsansatz bieten. Zum Zeitpunkt der Entlassung konnte das ideale Behandlungsergebnis  $rMR \leq 1+$  mit 82,3% im COAPT-Kollektiv gegenüber 75,6% bei den Patienten von MITRA-FR häufiger erzielt werden. Ein deutlicher Unterschied zeigt sich jedoch erst im Hinblick auf die Nachhaltigkeit der MR-Reduktion: Während in der COAPT-Studie 69,1% der Patienten ein Jahr nach der Intervention eine  $rMR \leq 1+$  aufwiesen, lag dieser Anteil in der MITRA-FR-Studie gerade einmal bei rund 50% (Stone et al. 2018, Obadia et al. 2018). Ein prognostischer Vorteil durch die MitraClip™-Behandlung konnte letztlich nur in der COAPT-Studie nachgewiesen werden. Dieser Umstand könnte die in dieser Arbeit beschriebene Bedeutung der Nachhaltigkeit als wichtigen prognostischen Faktor für Patienten nach MitraClip™-Prozedur unterstützen.

#### Schlussfolgerung

Die vorliegende Arbeit impliziert einen relevanten Einfluss der Nachhaltigkeit der MR-Reduktion nach MitraClip™-Implantation auf die Langzeitprognose der Patienten. Diese Hypothese bietet einen Erklärungsansatz für die unterschiedlichen Resultate der Studien COAPT und MITRA-FR.

#### 4.3.4 Lebensqualität

Das MitraClip™-Verfahren bietet als minimalinvasive Methode eine sichere und effektive Behandlungsoption, deren positiver Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten vielfach beschrieben wurde (Feldman et al. 2011, Glower et al. 2014, Maisano et al. 2013, Puls et al. 2016). Zur quantitativen Erfassung der Lebensqualität sowie der körperlichen Leistungsfähigkeit wurden im Rahmen dieser Arbeit die NYHA-Klassifikation sowie ein Fragebogen zur krankheitsbezogenen Lebensqualität (MLHFQ) erhoben und die Gehstrecke im 6MWT gemessen. Insgesamt zeigte sich hierbei eine Verbesserung in allen erhobenen Parametern nach einem sowie nach zwei Jahren. Vor dem Hintergrund, dass im natürlichen Verlauf von einer Progredienz der Erkrankung auszugehen ist, lässt sich ein relevanter Behandlungseffekt schlussfolgern. Im Vergleich zwischen den nach rMR stratifizierten Gruppen ergab sich jedoch weder in Bezug auf die Veränderung im MLHFQ noch im 6MWT ein signifikanter Unterschied. In einer Vergleichsstudie des Herzzentrums Brandenburg unterschieden sich die Behandlungsgruppen auch bezüglich der NYHA-Klassifizierung im Verlauf nicht voneinander ( $p=0,4$ ) (Kaneko et al. 2017). Limitierend lässt sich zu diesen Parametern anfügen, dass die Erhebung von subjektiven Symptomen mittels Interviews und Fragebögen keine objektive Einschätzung des Behandlungseffektes ermöglicht. Insbesondere Aspekte wie die soziale Erwünschtheit in Follow-Up-Interviews könnten die Messung und damit den Vergleich zwischen den Gruppen stören. So zeigte sich beispielsweise im Rahmen der MITRA-FR-Studie in der Kontrollgruppe trotz gleichbleibender Medikation eine deutliche Verbesserung des NYHA-Stadiums (Obadia et al. 2018).

#### Schlussfolgerung:

Von einem positiven Einfluss des MitraClip™-Verfahrens auf die Lebensqualität der Patienten ist anhand der aktuellen Studienlage auszugehen. In der vorliegenden Arbeit zeigte sich diesbezüglich kein Unterschied in Abhängigkeit von der rMR bei Entlassung.

#### 4.3.5 Reinterventionen

Ob die rMR bei Entlassung einen Einfluss auf die Reinterventionsrate im Verlauf ausübt, wurde bisher in keiner vergleichbaren Untersuchung thematisiert. In der vorliegenden Arbeit konnte sowohl hinsichtlich einer Wiederholung der MitraClip™-Prozedur als auch der Notwendigkeit einer chirurgischen Behandlung ein signifikanter Unterschied zwischen den nach rMR bei Entlassung stratifizierten Gruppen ermittelt werden ( $p=0,032$  bzw.  $p<0,001$ ). Dieser Unterschied konnte nach einem und nach zwei Jahren gleichermaßen beobachtet werden. Der Vergleich der Behandlungsgruppen erfolgte jedoch mittels univariater Varianzanalyse, sodass keine Aussage darüber zu treffen ist, ob ein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen vorliegt. Rein deskriptiv zeigten jedoch Patienten mit  $rMR\leq 1+$  bei Entlassung das beste Ergebnis, während bei Patienten mit  $rMR\geq 3+$  deutlich häufiger eine Reintervention notwendig war.

#### Schlussfolgerung:

In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass ein Zusammenhang zwischen der rMR bei Entlassung und den Reinterventionsraten für weitere perkutane oder chirurgische Mitralklappenbehandlungen besteht.

#### 4.3.6 Kardiale Biomarker

Die Messung kardialer Biomarker bietet den Vorteil einer objektivierten Beurteilung eines Behandlungseffektes. So gibt die Höhe des NT-proBNP Auskunft über den Ausprägungsgrad der kardialen Dilatation sowie die Schwere der MR (Sutton et al. 2003). In der vorliegenden Arbeit konnte eine schrittweise Reduktion des Messwertes innerhalb von zwei Jahren Nachbeobachtungszeit dokumentiert werden. Auch hier ist davon auszugehen, dass eine leichte Reduktion des Messwertes einen großen Unterschied im Vergleich zum natürlichen Verlauf der Erkrankung bedeuten könnte. Diese Beobachtungen stimmen mit denen anderer Untersuchungen überein (Sunder et al. 2013). Auch in der MITRA-FR-Studie konnte eine relevante Reduktion des NT-proBNP von im Median 3407 ng/l bei Studieneinschluss auf 2058 ng/l nach einem Jahr gemessen werden (Obadia et al. 2018). In der vorliegenden Arbeit zeigte sich im Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen, dass kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Grad der rMR bei Entlassung und der Veränderung des NT-proBNP-Wertes im Verlauf bestand. Es konnte jedoch ein nicht-signifikanter Trend zugunsten von Patienten mit  $rMR\leq 1+$  beobachtet werden. In der Vergleichsstudie des Herzzentrums Brandenburg wurde hingegen ein signifikanter Vorteil der Gruppe mit  $rMR\leq 1+$  gegenüber  $rMR=2+$  in Bezug auf die Höhe des NT-proBNP nach 6 Monaten

festgestellt ( $p=0,048$ ) (Kaneko et al. 2017). Die serielle Bestimmung von kardialen Biomarkern wie NT-proBNP ist insbesondere bei asymptomatischen Patienten ein wichtiger Bestandteil der Verlaufskontrollen bei chronischer MR (Baumgartner et al. 2017). Ein Wiederanstieg des Wertes im Verlauf nach MitraClip™-Therapie könnte einen Hinweis auf einen Progress der Grunderkrankung geben. Eine Herausforderung für den künftigen Einsatz kardialer Biomarker in der Verlaufsdiagnostik stellt jedoch die klinische Implementierung von ARNI dar. Hierbei wird die physiologische Funktion der kardialen natriuretischen Peptide genutzt, um antikongestive Effekte zu erzielen (McMurray et al. 2014). Im Falle einer solchen Behandlung ist die Bestimmung des BNP-Wertes nicht mehr aussagekräftig. Da NT-proBNP hingegen kein Neprilysin-Substrat darstellt, könnte die Bestimmung dieses Wertes in einem solchen Fall weiterhin möglich sein (Haass 2015).

Schlussfolgerung:

Eine messbare Beeinflussung der kongestiven Prozesse bei MR im Sinne einer Reduktion des NT-proBNP-Wertes nach der MitraClip™-Behandlung wurde in den bisherigen Untersuchungen bestätigt. Diesbezüglich ist der Einfluss der rMR bei Entlassung noch nicht abschließend geklärt.

### 4.3.7 Subgruppenanalysen

Die prognostische Bedeutung der rMR nach MitraClip™-Therapie im Langzeitverlauf wurde in Subgruppen der Studienpopulation untersucht. Hierzu wurden die Patienten einerseits anhand der LVEF in die Gruppen LVEF<30% und LVEF≥30% aufgeteilt. Ferner erfolgte eine Unterteilung der Kohorte in Patienten mit DMR und FMR. Es wurde ein kombinierter Endpunkt aus Tod und kardial bedingter Rehospitalisierung gewählt. Eine vergleichbare Untersuchung innerhalb dieser Subgruppen wurde bisher noch nicht beschrieben.

#### **Linksventrikuläre Ejektionsfraktion:**

In Bezug auf die LVEF wurde im Rahmen dieser Arbeit ein signifikanter Vorteil der Patienten mit rMR≤1+ innerhalb der Gruppe mit LVEF≥30% beobachtet. Bei Patienten mit LVEF<30% zeigte sich ein gleichgerichteter Trend, der aufgrund einer geringeren Fallzahl, insbesondere bei Patienten mit rMR≥3+, keine statistische Signifikanz erreichte. Insgesamt lässt sich aus den Kaplan-Meier-Kurven (s. Abbildung 15) ein schlechteres Überleben von Patienten mit hochgradiger Einschränkung der LVEF ableiten. Es ist anzunehmen, dass aufgrund des allgemein schlechteren Resultates das Erreichen eines signifikanten Behandlungseffektes erschwert ist. Vergleicht man jedoch nur Patienten mit rMR≤1+ bei Entlassung und rMR=2+ bei Entlassung (Gruppen mit ausreichender Stichprobengröße), so lässt sich rein deskriptiv ein ähnlicher Unterschied beobachten wie bei Patienten mit LVEF≥30%. Es ist also davon auszugehen, dass die rMR nach MitraClip™-Therapie auch bei Patienten mit LVEF<30% einen Einfluss auf die Prognose hat. Die aktuellen ESC-Guidelines empfehlen eine vorsichtige Indikationsstellung zur MitraClip™-Behandlung bei Patienten mit FMR und einer LVEF<30% (Empfehlungsgrad IIb, Evidenzgrad C). Darüberhinaus wird aufgrund der Gefahr eines akuten Pumpversagens von einer Klappenintervention grundsätzlich abgeraten, sollte die LVEF unter 15% liegen (Baumgartner et al. 2017).

#### **Schlussfolgerung:**

Die vorliegende Arbeit zeigt, dass eine maximale Reduktion der MR im Rahmen der MitraClip™-Therapie bei Patienten mit einer LVEF≥30% einen prognostischen Vorteil erbringt. Bei Patienten mit LVEF<30% ist ein solcher Vorteil ebenfalls anzunehmen, jedoch sind weitere Untersuchungen hierzu notwendig.

### **Degenerative und Funktionelle Mitralklappeninsuffizienz:**

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass sowohl bei Patienten mit DMR als auch bei Patienten mit FMR ein signifikanter Vorteil der Behandlungsgruppe  $rMR \leq 1+$  in Bezug auf das Erreichen des kombinierten Endpunktes aus Tod und kardial bedingter Rehospitalisierung bestand. Ferner konnte das ideale Behandlungsergebnis ( $rMR \leq 1+$ ) häufiger bei Patienten mit FMR erreicht werden. Als Erklärungsansatz hierfür könnte eine schwierigere Klappenanatomie bei Patienten mit DMR angenommen werden. In der Behandlung von Patienten mit DMR kommt ein MitraClip™-Verfahren nur für chirurgisch inoperable Patienten infrage (Feldman et al. 2011). Der Stellenwert des Verfahrens für die Behandlung der FMR ist jedoch noch nicht abschließend geklärt. In den aktuellen ESC-Guidelines wird auf das Fehlen von Evidenz für einen signifikanten Effekt einer MR-Reduktion auf die Prognose von Patienten mit FMR hingewiesen (Baumgartner et al. 2017). Dies ist am ehesten dem Umstand geschuldet, dass bei Patienten mit FMR die kardiale Grunderkrankung prognosebestimmend ist. So zeigten Surder et al., dass eine vorangegangene chirurgische Revaskularisierungsbehandlung als Implikator für eine relevante KHK bei Patienten mit FMR mit einem signifikant schlechteren Überleben im Vergleich zu Patienten mit DMR verbunden ist ( $p=0,0042$ ) (Surder et al. 2013).

Dennoch konnte in der vorliegenden Arbeit auch für Patienten mit FMR ein Zusammenhang zwischen der  $rMR$  nach MitraClip™-Behandlung und der Langzeitprognose beobachtet werden. Dies lässt schlussfolgern, dass die Reduktion der MR einen Überlebensvorteil für Patienten mit FMR bedeutet. Ob die MitraClip™-Prozedur bei Patienten mit FMR jedoch generell einen prognostischen Vorteil erbringt, der über den Effekt einer begleitenden konservativen Therapie hinausgeht, wird hierdurch nicht hinreichend beantwortet. Im Jahr 2018 wurden zwei sich dieser Thematik widmende, randomisiert kontrollierte Studien veröffentlicht. In der MITRA-FR-Studie, die 304 Patienten mit FMR in Interventions- und Kontrollgruppe einschließen konnte, wurde kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich der primären Endpunkte Überleben und Rehospitalisierung nach einem Jahr beobachtet (Obadia et al. 2018). In deutlichem Kontrast dazu standen die Ergebnisse der COAPT-Studie, die einen klaren Vorteil der MitraClip™-Gruppe gegenüber der Kontrollgruppe aufzeigte. Bei den Endpunkten Rehospitalisierung und Gesamtüberleben nach zwei Jahren konnte in der Gesamtkohorte von 614 Patienten ein signifikant besseres Abschneiden der Interventionsgruppe beobachtet werden. Ebenso zeigte sich bei Aspekten wie Lebensqualität und körperlicher Leistungsfähigkeit eine Überlegenheit der MitraClip™-Gruppe (Stone et al. 2018). Diese konträren Studienergebnisse werfen die Frage auf, was die deutlichen Unterschiede trotz ähnlichem Studiendesign bewirkt haben könnte.



Grundsätzlich ist auf die verschiedenen Rahmenbedingungen der Studien hinzuweisen. MITRA-FR lief als industrieunabhängige Studie unter Bedingungen des klinischen Alltags (Obadia et al. 2018). Demgegenüber wurde COAPT über einen längeren Zeitraum an insgesamt 78 Zentren durchgeführt (Stone et al. 2018). Das Zentrum mit den meisten Interventionen konnte gerade einmal 46 Patienten innerhalb von 5 Jahren in die Studie einschließen. Diese Fallzahlen entsprechen nicht denen europäischer Kliniken und beziehen sich daher auf ein hochgradig selektiertes Patientenkollektiv (Wood 2018). Daher richtet sich das Interesse in Anbetracht der positiven Ergebnisse der COAPT-Studie auf die Frage, welche Selektionskriterien letztendlich für den Erfolg der Studie verantwortlich waren. Dem Leiter der COAPT-Studie, Gregg W. Stone zufolge, sei dies in erster Linie den strikten und restriktiven Auswahlkriterien für den Patienteneinschluss geschuldet (Wood 2018). Es seien insbesondere Patienten ausgewählt worden, die eine hochgradige MR und eine relevante linksventrikuläre Dysfunktion aufwiesen, deren Prognose jedoch nicht durch den Schweregrad der Herzinsuffizienz auf ein infaustes Level angehoben wurde. Tatsächlich zeigt sich im Vergleich der echokardiographischen Parameter ein relevanter Unterschied zwischen den Basisdaten der zwei Studien. Die Patienten der COAPT-Studie wiesen eine deutlich höhere EROA auf. Das LVEDV lag hingegen auf einem niedrigeren Wert als bei der MITRA-FR-Kohorte. Dies ist zunächst verwunderlich, ging man bisher davon aus, dass sich bei Patienten mit FMR das Ausmaß der Regurgitation und die Dilatation des linken Ventrikels gegenseitig verstärken und sich daher auch gleichgerichtet verhalten. Tabelle 21 zeigt echokardiographische Charakteristika der Studienpopulationen bei Einschluss. Hierzu ist anzumerken, dass in der Kohorte des UHZ auch Patienten mit DMR enthalten sind.

*Tabelle 21: Echokardiographische Basisdaten von MITRA-FR, COAPT und den Patienten des UHZ*

Parameter	UHZ	COAPT	MITRA-FR
EROA, mm <sup>2</sup>	43 ± 24	41 ± 15	31 ± 10
LVEDV, ml	174,8 ± 84,2	194,4 ± 69,2	~233,6 ± 60,6*

\* Die Einheit des LVEDV ist in der Originalliteratur mit ml/m<sup>2</sup> angegeben. Daher wurde zwecks Vergleichbarkeit auf eine durchschnittliche Körperoberfläche von 1,73m<sup>2</sup> umgerechnet.

Abkürzungen: EROA=Effective regurgitant orifice area; LVEDV=Linksventrikulär enddiastolisches Volumen

Einige Autoren schlagen hierauf basierend vor, das Konzept der Pathophysiologie bei FMR zu überdenken (Grayburn et al. 2018). So könnte es Patienten geben, die im Verhältnis zur Schwere der linksventrikulären Dysfunktion nur eine vergleichsweise gering ausgeprägte MR aufweisen, also einen LVD-dominanten Typ der FMR darstellen. Dagegen weisen andere Patienten im Vergleich zum Ausprägungsgrad der MR eine weniger stark veränderte Geometrie des linken Ventrikels auf, dies könnte als MR-dominanter Typ bezeichnet werden. Auf die Studienpopulationen angewandt, lässt sich das COAPT-Kollektiv im Vergleich zu MITRA-FR als MR-dominant charakterisieren. Folglich könnten Patienten mit einem MR-dominanten Typ der FMR möglicherweise mehr von der Behandlung profitieren als solche mit LVD-dominantem Typ. Diese Annahme unterstützt eine Subgruppenanalyse innerhalb der COAPT-Population, wonach Patienten mit  $EROA < 30 \text{ mm}^2$  und einem überdurchschnittlich hohen LVEDV im Gegensatz zur Gesamtpopulation nicht von der Behandlung profitierten (Wood 2018, Stone 2018a). Neben den echokardiographischen Parametern bei Studieneinschluss ist auf die oben genannten Unterschiede in Bezug auf die prozeduralen Ergebnisse im Sinne der Nachhaltigkeit der MR-Reduktion hinzuweisen, in denen das COAPT-Kollektiv besser abschnitt.

Trotz der genannten Erklärungsansätze für die unterschiedlichen Studienergebnisse dieser zentralen Studien ist es derzeit noch nicht möglich, eine sichere Aussage über die Wirksamkeit der MitraClip™-Therapie bei Patienten mit FMR zu treffen. Neben der COAPT-Studie sprechen jedoch auch andere Veröffentlichungen dafür, dass die MitraClip™-Behandlung einen Überlebensvorteil gegenüber der alleinigen konservativen Therapie erbringt. So führten Gianni et al. eine Metaanalyse zum Vergleich von MitraClip™-Behandlung und konservativer Therapie durch, die 6 Studien mit 2121 Patienten umfasste (Giannini et al. 2018). In dieser Analyse ergab sich ein signifikanter Überlebensvorteil der MitraClip™-Gruppe mit großer Homogenität innerhalb der Untersuchungen (OR 0,79, 95%CI: 0,68 – 0,92,  $p=0,002$ ). Auch in Bezug auf Rehospitalisierungen ließ sich ein signifikanter Vorteil der Interventionsgruppe ermitteln ( $p=0,005$ ). Es ist davon auszugehen, dass in Anbetracht der bisherigen Datenlage weitere Untersuchungen nötig sind, um evidenzbasierte Empfehlungen zur MitraClip™-Therapie von Patienten mit FMR aussprechen zu können. Im Rahmen dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass eine optimale MR-Reduktion mit einem Überlebensvorteil von Patienten mit FMR verbunden war. Die Ergebnisse weiterer randomisierter Kontrollstudien werden letztlich jedoch entscheidend für die künftige Indikationsstellung sein. Diesbezüglich von großer Bedeutung könnte daher die industrieunabhängige

RESHAPE-HF2-Studie sein, deren Ergebnisse voraussichtlich im Jahr 2021 vorliegen (ClinicalTrials.gov 2017).

**Schlussfolgerung:**

Während der Stellenwert des MitraClip™-Verfahrens in der Behandlung von Patienten mit DMR geklärt zu sein scheint, ist dies in der Therapie der FMR noch nicht der Fall. Im Rahmen dieser Arbeit konnte jedoch gezeigt werden, dass eine effektive MR-Reduktion bei beiden Ätiologien mit einer Verbesserung der Prognose assoziiert ist. Es sind weitere Untersuchung zur Identifikation von ideal geeigneten Patienten für das Verfahren notwendig.

#### **4.3.8 Prädiktoren und Limitationen des prozeduralen Ergebnisses**

Für die Identifikation von geeigneten Patienten für das MitraClip™-Verfahren ist die Kenntnis von Prädiktoren für ein gutes Ergebnis der Prozedur notwendig. In der vorliegenden Arbeit ließen sich eine funktionelle Ätiologie der Erkrankung sowie damit verbundene Charakteristika wie Myokardinfarkt und CRT-Therapie als Prädiktoren für das Erreichen eines idealen Behandlungsergebnisses im Sinne einer  $rMR \leq 1+$  nachweisen. Dagegen war ein hoher MR-Schweregrad, sowie eine Erhöhung von EROA, LVEDV oder MMG prädiktiv für das Erreichen einer  $rMR \geq 2+$ .

Bisherige Untersuchungen zur perkutanen Mitralklappenreparatur fokussierten sich aufgrund der geltenden Definition des Behandlungserfolges insbesondere auf Prädiktoren für das Erreichen einer  $rMR \leq 2+$  oder ein Fehlschlagen der Prozedur. So zeigten Lubos et al., dass eine EROA  $>70,8\text{mm}$  sowie ein MMG  $>4\text{mmHg}$  vor der Behandlung prädiktiv für ein Fehlschlagen der Prozedur sind (Lubos et al. 2014). Ferner konnte ermittelt werden, dass ein MMG  $>4\text{mmHg}$  sowie eine Mitralklappenöffnungsfläche  $\leq 3\text{cm}^2$  als unabhängige Risikofaktoren für einen Abbruch der Prozedur gelten. Hierzu ist anzumerken, dass diese Untersuchung ebenfalls am UHZ durchgeführt wurde und daher Überschneidungen zu dem hier untersuchten Kollektiv bestehen. Andere Autoren konnten in einer kleineren Stichprobe den Diameter des Mitralklappenannulus sowie das LVEDV als Prädiktoren für ein Scheitern der Prozedur identifizieren (Stolfo et al. 2018).

Die Gefahr einer iatrogenen Mitralklappenstenose stellt eine wichtige Limitation des MitraClip™-Verfahrens dar. Eine enge Aneinanderheftung der Segel führt zwar effektiv zur Behebung des Regurgitationsflusses, jedoch kann hierdurch die physiologische Klappenöffnung während der Diastole eingeschränkt werden. Eine relevante

Mitralklappenstenose geht in der Regel mit einem MMG von  $>5\text{mmHg}$  einher (Nishimura et al. 2014). Während der Prozedur kann der behandelnde Arzt unter Zuhilfenahme von Echokardiographie und Rechtsherzkatheter eine kontinuierliche Evaluation des Behandlungsergebnisses und des Druckgradienten vornehmen. Anhand dessen muss er entscheiden, ob die Intervention als abgeschlossen anzusehen ist und beendet wird, oder ob eine Optimierung des Ergebnisses im Sinne einer Umpositionierung des Clips oder einer weiteren Implantation notwendig ist. Die Daten der vorliegenden Arbeit implizieren, dass zwischen dem Erreichen einer  $\text{rMR}=2+$  und  $\text{rMR}\geq 3+$  kein prognostischer Unterschied besteht. Demgegenüber zeigte sich ein signifikanter Überlebensvorteil der Patienten mit  $\text{rMR}\leq 1+$ . Eine Untersuchung am Cedars-Sinai Heart Institute in Los Angeles widmete sich konkret der Fragestellung, ob während der Behandlung das Erreichen des idealen Behandlungsergebnisses unter Inkaufnahme eines erhöhten MMG forciert werden sollte. Es wurden Patienten, die nach der Intervention eine  $\text{rMR}\leq 1+$  sowie einen MMG  $>5\text{mmHg}$  aufwiesen, mit solchen verglichen, die eine  $\text{rMR}=2+$  sowie einen MMG innerhalb des Referenzbereiches ( $<5\text{mmHg}$ ) zeigten. Trotz der kleinen Fallzahl von 78 Patienten konnte eine signifikante Reduktion der Rehospitalisierungsrate für die Gruppe mit optimaler MR-Reduktion beobachtet werden (HR 0,21; 95%CI 0,04 - 0,96;  $p=0,04$ ) (Cheng et al. 2017). Basierend auf den bisherigen Untersuchungen lässt sich für die klinische Praxis schlussfolgern, dass im Falle eines suboptimalen prozeduralen Ergebnisses eine Verbesserung der Clip-Position oder eine zusätzliche Clip-Implantation erfolgen sollte. Dennoch besteht bei einem Teil der Patienten keine Möglichkeit, eine effektive Reduktion der MR ohne Verursachung einer höhergradigen Mitralklappenstenose zu gewährleisten. Daher ist eine genaue Evaluation der anatomischen Verhältnisse vor der Durchführung der Prozedur essentiell.

**Schlussfolgerung:**

Prädiktoren für ein Scheitern der MitraClip™-Prozedur sind ein hoher MMG sowie eine starke Ausprägung der MR. Die Gefahr einer iatrogenen Mitralklappenstenose stellt eine wichtige Limitation des Verfahrens dar.

## 4.5 Implikationen für künftige Forschungsprojekte

Alle zentralen Erkenntnisse dieser Arbeit beruhen auf einer quantitativen Einschätzung des MR-Schweregrades vor und nach der MitraClip™-Implantation. Die Echokardiographie stellt jedoch nur eine semiquantitative Messmethode dar, die Einschränkungen in der Genauigkeit aufweist. So ist die Bestimmung des Schweregrades in der zweidimensionalen transthorakalen Echokardiographie schon bei unbehandelten Patienten nur durch Zusammenschau von mehreren Parametern möglich und weist eine gewisse Interobserver-Variabilität auf (Nickenig et al. 2013). Dies wird im Falle einer MitraClip™-Therapie durch den Umstand verkompliziert, dass eine veränderte Klappenmorphologie mit zwei Öffnungsflächen geschaffen wird. Hierbei ist die echokardiographische Evaluation erschwert, da gängige Verfahren wie die PISA-Methode oder die Messung der VC aufgrund des nun aufgeteilten Regurgitationsflusses nicht mehr anwendbar sind. Die in dieser Untersuchung durchgeführte Messung von distaler Jetfläche, Regurgitationsvolumen und Pulmonalvenenfluss ermöglicht zwar eine Annäherung an den tatsächlich vorherrschenden Schweregrad, ist jedoch deutlich weniger genau als die herkömmliche Schweregradeinteilung und kann keine uneingeschränkte Vergleichbarkeit zum Ausgangswert garantieren (Foster et al. 2007). Diesem Problem muss künftig durch die Entwicklung alternativer diagnostischer Verfahren begegnet werden. So bietet die dreidimensionale Echokardiographie einen vielversprechenden Ansatz, da die anatomischen Verhältnisse an der Mitralklappe häufig asymmetrisch sind und Fehler in der zweidimensionalen Messung bedingen (Buck und Plicht 2015). Bisher angewandte Verfahren basieren vor allem auf der direkten Planimetrie der VC und bieten eine hohe Genauigkeit, insbesondere in der Differenzierung zwischen niedrigen Insuffizienzgraden (Dietl et al. 2018). Wie eingangs erwähnt, ist die Messung der VC jedoch bei Patienten nach einer MitraClip™-Implantation aufgrund der Veränderungen der Klappenmorphologie nur eingeschränkt möglich. Ob eine Integration beider Regurgitationsflüsse in der dreidimensionalen Echokardiographie möglich ist, bleibt eine bisher ungelöste Fragestellung. Zudem sind Entwicklungen in dieser Hinsicht vor das Problem gestellt, dass eine Referenzmethode als Goldstandard zu definieren ist. Viele Untersuchungen verwenden die Magnetresonanztomographie (MRT) als Referenzmethode. So konnten zum Beispiel Shanks et al. zeigen, dass die dreidimensionale Echokardiographie im Vergleich zur herkömmlichen zweidimensionalen Messung näher an der Bestimmung der Parameter in der MRT liegt und Parameter wie die EROA und das RegVol in der zweidimensionalen Echokardiographie unterschätzt werden (Shanks et al, 2010). Dass die kardiale MRT eine höhere Präzision in der Bestimmung des MR-Schweregrades besitzt, wird in der Literatur vielfach beschrieben (Buchner et al. 2008). Jedoch ist die MRT-Diagnostik nur

großen Kliniken vorbehalten und ist derzeit auch aufgrund gesundheitsökonomischer Aspekte nicht als breite Routinediagnostik zu etablieren. Zudem ist darauf hinzuweisen, dass wohl von einer größeren Genauigkeit der MRT in der Bestimmung des Schweregrades der MR auszugehen ist, das Verfahren jedoch in der Evaluation der anatomischen Verhältnisse der Echokardiographie unterlegen ist (Chew et al. 2018).

Schlussfolgerung:

Es besteht ein Verbesserungsbedarf in der Genauigkeit der diagnostischen Verfahren zur Evaluation der Mitralklappeninsuffizienz

In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass eine hohe Anzahl an implantierten Clips mit einem schlechteren Ergebnis bei Entlassung assoziiert ist. Dies lässt sich durch den Umstand erklären, dass nur im Falle eines unzureichenden Ergebnisses nach der Applikation eines Clips eine weitere Implantation erwogen wird. Somit ist die Implantation von mehreren Clips insbesondere Patienten mit schwieriger Klappenanatomie oder schwerer Grunderkrankung vorbehalten. Gleichzeitig zeigte sich jedoch kein Zusammenhang zwischen der Anzahl an implantierten Clips und dem Gesamtüberleben. Inwiefern die Clip-Anzahl sich auf die Stabilität des Behandlungsergebnisses auswirkt, ist bisher nicht ausreichend untersucht worden. In einer Untersuchung am Herzzentrum in Mailand wurden Patienten mit  $rMR \leq 1+$  bei Entlassung ( $n=144$ ) anhand der Anzahl der implantierten Clips auf das Wiederauftreten von höhergradiger MR untersucht. Hinsichtlich der Freiheit von höhergradiger MR lag der Anteil von Patienten mit einem Clip bei  $71,9 \pm 8,9\%$ , der von Patienten mit zwei Clips bei  $88,0 \pm 5,2\%$ . Die Verwendung eines einzelnen Clips konnte hierbei als unabhängiger Risikofaktor für das Wiederauftreten von höhergradiger MR identifiziert werden (HR 3,48, 95%CI 1,24 - 9,81,  $p=0,018$ ) (Buzzatti et al. 2017). Vor dem Hintergrund der in dieser Arbeit dargelegten prognostischen Bedeutung der Stabilität des Behandlungsergebnisses stellt sich die Frage, ob die Implantation von zwei Clips mit einer stabileren MR-Reduktion im Langzeitverlauf einhergeht. Diesbezüglich sind weitere Untersuchungen mit prospektivem Studiendesign erforderlich.

Schlussfolgerung:

Die Implantation von mehr als einem Clip könnte mit einer höheren Stabilität des Behandlungsergebnisses einhergehen. Diese Hypothese muss jedoch zunächst in größeren Studien bestätigt werden.

Auch in der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass MitraClip™ eine sichere und effektive Behandlungsmöglichkeit für Patienten bietet, die unter maximaler konservativer Therapie keine Symptombefreiung erreichen konnten. Für diese Patienten bestand vor der Implementation des MitraClip™-Verfahrens ein Mangel an therapeutischen Möglichkeiten. MitraClip™ bietet eine vergleichsweise schonende Therapieoption. Dennoch konnte in der untersuchten Kohorte etwa bei jedem zehnten Patienten keine erfolgreiche Reduktion der MR erreicht werden. Auch wiesen einige Patienten nach initialem Behandlungserfolg einen Progress der MR im Verlauf auf. Das Vorhandensein eines Clips verkompliziert in solchen Fällen weitere Behandlungsversuche, beispielsweise den eines perkutanen Mitralklappenersatzes. Daher ist die Entwicklung von zusätzlichen interventionellen Verfahren erforderlich, wie beispielsweise Methoden zur Entfernung des implantierten Materials. Dies könnte einen wichtigen Beitrag für die Entwicklung weiterer Therapiestrategien bei Patienten nach gescheiterter MitraClip™-Prozedur leisten. Auch die Implementation anderer Verfahren in die perkutane Mitralklappenreparatur könnte die Behandlungsergebnisse gegenüber einer alleinigen MitraClip™-Behandlung weiter verbessern. So konnten Mangieri et al. (2018) den erfolgreichen Einsatz von MitraClip™ und Cardioband™ in der gleichen Sitzung dokumentieren. Cardioband™ ist ebenfalls eine katheterbasierte Behandlung der chronischen Mitralklappeninsuffizienz, bei der eine Raffung des Mitralklappenannulus, ähnlich der chirurgischen Annuloplastie, erfolgt (Messika-Zeitoun et al. 2019). Eine Kombination dieser Verfahren im Rahmen der interventionellen Versorgung könnte das Ergebnis in Hinblick auf eine effektive Reduktion der MR weiter verbessern.

**Schlussfolgerung:**

Im Falle eines Misserfolgs der MitraClip™-Prozedur mangelt es derzeit an therapeutischen Alternativen. Es besteht ein Bedarf für die Entwicklung weiterer minimalinvasiver bzw. interventioneller Verfahren.

### **4.3 Limitationen der Arbeit**

Die vorliegende Arbeit basiert auf einer retrospektiven Analyse einer unizentrischen Kohorte. Aufgrund des retrospektiven Studiendesigns ist die Richtung der dargelegten Kausalzusammenhänge nicht zweifelsfrei zu beweisen. Zudem sind potentielle Störfaktoren möglicherweise nicht ausreichend berücksichtigt worden. Beispielsweise ist nicht klar, welchen Einfluss die begleitende medikamentöse Therapie auf die Studienendpunkte ausübte. So war einerseits die Implementation einer optimalen medikamentösen Therapie vor der MitraClip™-Behandlung nicht als Einschlusskriterium in die Studie etabliert. Ferner erfolgten nach der Intervention in einigen Fällen noch Anpassungen der Medikation im Verlauf. Insbesondere bei Patienten mit FMR ist ein störender Einfluss auf die Langzeitprognose hierdurch nicht auszuschließen. Darüber hinaus könnten vorzeitige Todesfälle durch andere Ursachen einen Einfluss auf die Studienergebnisse ausgeübt haben. Die Analyse der echokardiographischen Daten wurde von mindestens zwei erfahrenen Ärzten im UHZ durchgeführt. Es wurde jedoch keine Zweitbeurteilung durch ein zertifiziertes Core-Lab für Echokardiographie eingeholt. Für Patienten, die aufgrund von wohnortsbezogenen oder körperlichen Faktoren nicht in die Ambulanz des UHZ kommen konnten, wurde das klinische Follow-Up durch Telefoninterviews und postalische Datenübermittlung ersetzt. Die telemedizinische Datenerhebung bietet Einschränkungen, insbesondere in der Beurteilung des klinischen Zustandes der Patienten. Für die echokardiographischen Verlaufskontrollen wurden zudem auch Daten von niedergelassenen Kardiologen in die Auswertung miteinbezogen. Aufgrund der Untersucherabhängigkeit des Verfahrens ist von einer gewissen Ungenauigkeit der erhobenen Daten, insbesondere in Bezug auf den MR-Schweregrad im Verlauf auszugehen.



## 5. Zusammenfassung

Hintergrund: Das MitraClip™-Verfahren stellt eine minimalinvasive Therapie für Patienten mit chronischer Mitralklappeninsuffizienz dar, die für eine chirurgische Behandlung ungeeignet sind. Ziel dieser Arbeit war die Untersuchung der prognostischen Bedeutung des Schweregrads der residuellen Mitralklappeninsuffizienz (rMR) nach MitraClip™-Therapie für den Langzeitverlauf der Patienten.

Methodik: Es erfolgte eine retrospektive Analyse der Daten von 708 Patienten (Alter  $75,3 \pm 8,8$  Jahre, 39,8% weiblich), die zwischen 09/2008 und 01/2017 am Universitären Herz- und Gefäßzentrum Hamburg mittels MitraClip™-Prozedur behandelt wurden. Diese wurden anhand ihrer rMR bei Entlassung in drei Gruppen aufgeteilt (rMR $\leq$ 1+, rMR=2+ und rMR $\geq$ 3+) und über einen medianen Zeitraum von 5,2 (5,0 – 5,4) Jahren beobachtet. Primäre Studienendpunkte waren das Gesamtüberleben sowie ein kombinierter Endpunkt aus Gesamtüberleben und kardial bedingter Rehospitalisierung.

Ergebnisse: Es zeigte sich ein signifikanter Überlebensvorteil von Patienten mit rMR $\leq$ 1+ bei Entlassung gegenüber Patienten mit höhergradiger rMR (rMR=2+ vs. rMR $\leq$ 1+: HR 1,37; 95% CI 1,11 - 1,69;  $p < 0,01$ ; rMR $\geq$ 3+ vs. rMR $\leq$ 1+: HR 1,64; 95% CI 1,18 - 2,27;  $p < 0,01$ ). Auch hinsichtlich des kombinierten Endpunktes konnte ein solcher Vorteil beobachtet werden ( $p < 0,01$ ). Im Vergleich zwischen Patienten mit rMR $\leq$ 1+ bei Entlassung und unverändert gutem Ergebnis nach einem Jahr und solchen, die einen Progress des rMR-Schweregrades erlitten oder initial eine rMR $\geq$ 2+ bei Entlassung aufwiesen, konnte in der Kaplan-Meier-Analyse zum Gesamtüberleben ein signifikanter Unterschied beobachtet werden ( $p = 0,04$ ). Hierbei zeigten die Patienten mit rMR $\leq$ 1+ bei Entlassung und nach einem Jahr die besten Ergebnisse. Eine Analyse der präinterventionellen Daten ergab, dass eine rMR $\leq$ 1+ bei Entlassung insbesondere bei Patienten mit funktioneller Ätiologie erreicht werden konnte (OR 1,56; 95% CI 1,1 - 2,1;  $p < 0,01$ ). Dagegen war ein hoher mittlerer Mitralgradient mit einem suboptimalen Behandlungsergebnis (rMR $\geq$ 2+) assoziiert (OR 0,7; 95% CI 0,6 - 0,8;  $p < 0,01$ ).

Schlussfolgerung: Das Erreichen einer rMR $\leq$ 1+ nach MitraClip™-Therapie ist mit einer besseren Prognose assoziiert als das Erreichen einer rMR=2+ oder rMR $\geq$ 3+. Sowohl die rMR bei Entlassung als auch die Nachhaltigkeit der MR-Reduktion innerhalb des ersten Jahres nach Behandlung sind für die Langzeitprognose der Patienten von zentraler Bedeutung.

## **Abstract**

**Background:** The MitraClip™ procedure is a minimally invasive therapy for patients with chronic mitral valve regurgitation who are not amenable for surgical treatment. This study was aimed to assess the prognostic significance of residual mitral valve regurgitation (rMR) after MitraClip™ therapy for the patients' long-term course.

**Methods:** A retrospective data-analysis of 708 patients (age  $75,3 \pm 8,8$  years, 39,8% female) who were treated with MitraClip™ at the University Heart and Vascular Center Hamburg between 09/2008 and 01/2017 was performed. Patients were divided into three groups based on their rMR at discharge (rMR≤1+, rMR=2+ and rMR≥3+) and observed over a median period of 5,18 (5,0 – 5,4) years. Primary study endpoints were overall survival and a combined endpoint of overall survival and cardiac rehospitalization.

**Results:** Patients with rMR≤1+ at discharge showed superior survival compared to patients with higher grade rMR (rMR=2+ vs. rMR≤1+: HR 1,37; 95% CI 1,11 - 1,69;  $p<0,01$ ; rMR≥3+ vs. rMR≤1+: HR 1,64, 95% CI 1,18 - 2,27;  $p<0,01$ ). Similar results were found with regard to the combined endpoint ( $p<0,01$ ). In the Kaplan-Meier analysis, a significant difference could be observed between patients with rMR≤1+ at discharge and durable MR-reduction over the course of one year and patients with MR-progression within the first year or rMR≥2+ at discharge ( $p=0,04$ ). Patients with rMR≤1+ and durable MR-reduction displayed a higher survival rate. An analysis of the pre-interventional data showed that rMR≤1+ at discharge was achieved especially in patients with functional etiology (OR 1,56; 95% CI 1,1 - 2,1;  $p<0,01$ ). In contrast, a high mean mitral gradient was associated with a suboptimal treatment outcome (rMR≥2+) (OR 0,7; 95% CI 0,6 - 0,8;  $p<0,01$ ).

**Conclusion:** Achieving rMR≤1+ after MitraClip™ therapy is associated with superior prognosis compared to rMR=2+ or rMR≥3+. Both the residual MR at discharge and the durability of MR reduction within the first year after treatment are of great importance for the long-term prognosis of patients.

## 6. Abkürzungsverzeichnis

ACC	American College of Cardiology
ACCESS-EU	ACCESS-Europe A Two-Phase Observational Study of the MitraClip System in Europe
ACE-H	Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer
AHA	American Heart Association
AHT	Arterielle Hypertonie
AML	Anterior mitral leaflet (deutsch: vorderes Mitralsegel)
AR	Aortic regurgitation (deutsch: Aortenklappeninsuffizienz)
ARNI	Angiotensin-Rezeptor Neprilysin Inhibitor
ASS	Acetylsalicylsäure
AT1-A	Angiotensin-2-Rezeptor-Subtyp-1-Antagonist
BMI	Body Mass Index
CE	Conformité Européenne
CI	Konfidenzintervall
CNI	Chronische Niereninsuffizienz
COAPT	Cardiovascular Outcomes Assessment of the MitraClip™ Percutaneous Therapy for Heart Failure Patients with Functional Mitral Regurgitation
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease (deutsch: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung)
CRT	Kardiale Resynchronisationstherapie
DCM	Dilatative Kardiomyopathie
DM	Diabetes mellitus
DMR	Degenerative mitral regurgitation (deutsch: degenerative Mitralklappeninsuffizienz)
EROA	Effective regurgitant orifice area (deutsch: effektive Regurgitationsöffnungsfläche)
ESC	European Society of Cardiology
EVEREST	Endovascular Valvular Edge-to-edge Repair Study
EuroSCORE	European System for Cardiac Operative Risk Evaluation
FED	Fibroelastische Defizienz
FDA	Food and Drug Administration
FMR	Functional mitral regurgitation (deutsch: funktionelle Mitralklappeninsuffizienz)
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HR	Hazard Ratio

ICM	Ischämische Kardiomyopathie
KHK	Koronare Herzkrankheit
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVEDV	Linksventrikulär enddiastolisches Volumen
LVESV	Linksventrikulär endsystolisches Volumen
MI	Myokardinfarkt
MITRA-FR	Multicentre Study of Percutaneous Mitral Valve Repair MitraClip™ Device in Patients With Severe Secondary Mitral Regurgitation
MLHFQ	Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire
MKP	Mitralklappenprolaps
MK-OP	Vorherige Mitralklappenoperation
MMG	Mittlerer Mitralgradient
MR	Mitral regurgitation (deutsch: Mitralklappeninsuffizienz)
MRT	Magnetresonanztomographie
NT-proBNP	N-terminales B-Type natriuretisches Peptid
NYHA	New York Heart Association
OP	Operation
PAH	Pulmonalarterielle Hypertonie
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCI	Perkutane Koronarintervention
PISA	Proximal isovelocity surface area
PML	Posterior mitral leaflet (deutsch: hinteres Mitralsegel)
RegVol	Regurgitationsvolumen
RESHAPE-HF2	A RandomizEd Study of tHe MitrACliP DEvice in Heart Failure Patients With Clinically Significant Functional Mitral Regurgitation
rMR	Residual mitral regurgitation (deutsch: residuelle Mitralklappeninsuffizienz)
TEE	Transesophageal echocardiography (deutsch: transösophageale Echokardiographie)
TR	Tricuspid regurgitation (deutsch: Trikuspidalklappeninsuffizienz)
TRAMI	TRAnscatheter Mitral valve Interventions
TTE	Transthorakale Echokardiographie
UHZ	Universitäres Herz- und Gefäßzentrum
VC	Vena contracta
VHF	Vorhofflimmern

## 7. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Klappenebene in der Aufsicht, modifiziert nach Dal-Bianco und Levine (2013).....	5
Abbildung 2: Mitralklappe im Ventrikellängsschnitt, modifiziert nach Schmitz (2010).....	5
Abbildung 3: Spektrum der degenerativen Mitralklappeninsuffizienz, modifiziert nach Adams et al. (2010) (FED=Fibroelastische Defizienz) .....	8
Abbildung 4: B-Bild der funktionellen Mitralklappeninsuffizienz in der Echokardiographie, modifiziert nach Ray (2010) .....	9
Abbildung 5: Mitralklappenrekonstruktion und Annuloplastie, modifiziert nach Enriquez-Sarano et al. (2009).....	12
Abbildung 6: MitraClip™-System, zur Verfügung gestellt von der Abbott Vascular Deutschland GmbH.....	15
Abbildung 7: EVEREST 2 REALISM, Mitralklappeninsuffizienz-Schweregrad (links) und NYHA-Klasse (rechts) vor Behandlung, bei Entlassung und nach 12 Monaten, modifiziert nach Glower et al. (2014).....	19
Abbildung 8: Flow-Chart zum zeitlichen Ablauf der MitraClip™-Studie am UHZ .....	30
Abbildung 9: Schweregrad der Mitralklappeninsuffizienz bei Aufnahme und Entlassung .....	41
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben aller Patienten.....	43
Abbildung 11: Paarweise Subgruppenanalyse hinsichtlich des Endpunktes Tod .....	45
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve zum Erreichen des kombinierten Endpunktes aller Patienten.....	46
Abbildung 13: Paarweise Subgruppenanalyse hinsichtlich des kombinierten Endpunktes .....	48
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven für das Erreichen des kombinierten Endpunktes bei Patienten mit funktioneller (A) und degenerativer Mitralklappeninsuffizienz (B) .....	49
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven für das Erreichen des kombinierten Endpunktes bei Patienten mit linksventrikulärer Ejektionsfraktion von $\geq 30\%$ (A) oder $< 30\%$ (B) .....	50
Abbildung 16: Schweregrade der residuellen Mitralklappeninsuffizienz im echokardiographischen Follow-Up .....	51
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben (C) und das Erreichen des kombinierten Endpunktes (D) für alle Patienten ab dem Zeitpunkt 12 Monate .....	52

## 8. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Bestimmung des Schweregrades der Mitralklappeninsuffizienz, modifiziert nach (Foster et al. 2007) .....	25
Tabelle 2: Stadien der Herzinsuffizienz gemäß der NYHA-Klassifikation, modifiziert nach (Edelmann et al. 2018) .....	27
Tabelle 3: Basisdaten – Allgemeine Patienteninformationen .....	34
Tabelle 4: Basisdaten – Informationen zur Klappenerkrankung .....	35
Tabelle 5: Basisdaten – Informationen zur kardialen Anamnese .....	36
Tabelle 6: Basisdaten – Information zur Symptomatik .....	37
Tabelle 7: Basisdaten – Informationen zum kardiovaskulären Risikoprofil .....	37
Tabelle 8: Basisdaten – Informationen zu Nebenerkrankungen .....	38
Tabelle 9: Basisdaten – Informationen zu Echokardiographie und Labor .....	39
Tabelle 10: Basisdaten – Informationen zur Medikation .....	40
Tabelle 11: Cox-Regression Gesamtüberleben .....	44
Tabelle 12: Cox-Regression Kombiniertes Endpunkt .....	47
Tabelle 13: Mediane Zeit bis zum Erreichen des Endpunktes Rehospitalisierung .....	47
Tabelle 14: Gesamtüberleben der Subgruppen aus Abbildung 17 .....	52
Tabelle 15: Prädiktive Variablen für eine residuelle Mitralklappeninsuffizienz vom Schweregrad $\leq 1+$ bei Entlassung .....	53
Tabelle 16: Prädiktive Variablen für eine residuelle Mitralklappeninsuffizienz vom Schweregrad $\geq 2+$ bei Entlassung .....	54
Tabelle 17: Reinterventionsraten innerhalb der nach residueller Mitralklappeninsuffizienz stratifizierten Gruppen .....	56
Tabelle 18: Kardiale Biomarker und deren Veränderung während einer Nachbeobachtungszeit von zwei Jahren .....	57
Tabelle 19: Vergleich der Basisdaten der vorliegenden Arbeit mit denen relevanter Vergleichsstudien .....	60
Tabelle 20: Vergleich der prozeduralen Ergebnisse der vorliegenden Arbeit mit denen relevanter Vergleichsstudien .....	62
Tabelle 21: Echokardiographische Basisdaten von MITRA-FR, COAPT und den Patienten des UHZ .....	71

## 9. Literaturverzeichnis

- Adams D H, Rosenhek R, Falk V (2010). Degenerative mitral valve regurgitation: best practice revolution. *Eur Heart J.* 31(16):1958-1966.
- Anderson J R, Cain K C, Gelber R D (1983). Analysis of survival by tumor response. *J Clin Oncol.* 1(11):710-719.
- Atianzar K, Zhang M, Newhart Z, Gafoor S (2019). Why Did COAPT Win While MITRA-FR Failed? Defining the Appropriate Patient Population for MitraClip. *Interv Cardiol.* 14(1):45-47.
- Balan P, Zhao Y, Johnson S, Arain S, Dhoble A, Estrera A, Smalling R, Nguyen T C (2017). The Society of Thoracic Surgery Risk Score as a Predictor of 30-Day Mortality in Transcatheter vs Surgical Aortic Valve Replacement: A Single-Center Experience and its Implications for the Development of a TAVR Risk-Prediction Model. *J Invasive Cardiol.* 29(3):109-114.
- Baumgartner H, Falk V, Bax J J, De Bonis M, Hamm C, Holm P J, Jung B, Lancellotti P, Lansac E, Rodriguez Munoz D, Rosenhek R, Sjogren J, Tornos Mas P, Vahanian A, Walther T, Wendler O, Windecker S, Zamorano J L, Group E S C S D (2017). 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J.* 38(36):2739-2791.
- Bellet R N, Adams L, Morris N R (2012). The 6-minute walk test in outpatient cardiac rehabilitation: validity, reliability and responsiveness--a systematic review. *Physiotherapy.* 98(4):277-286.
- Bilbao A, Escobar A, Garcia-Perez L, Navarro G, Quiros R (2016). The Minnesota living with heart failure questionnaire: comparison of different factor structures. *Health Qual Life Outcomes.* 14:23.
- 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. *Der Kardiologe.* 7(2):91-104.
- Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, Bordachar P, Boriani G, Breithardt O A, Cleland J, Deharo J C, Delgado V, Elliott P M, Gorenek B, Israel C W, Leclercq C, Linde C, Mont L, Padeletti L, Sutton R, Vardas P E, Guidelines E S C C F P, Zamorano J L, Achenbach S, Baumgartner H, Bax J J, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes A W, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli M F, Ponikowski P, Sirnes P A, Tamargo J L, Tendera M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S, Document R, Kirchhof P, Blomstrom-Lundqvist C, Badano L P, Aliyev F, Bansch D, Baumgartner H, Bsata W, Buser P, Charron P, Daubert J C, Dobreanu D,

- Faerstrand S, Hasdai D, Hoes A W, Le Heuzey J Y, Mavrakis H, McDonagh T, Merino J L, Nawar M M, Nielsen J C, Pieske B, Poposka L, Ruschitzka F, Tendera M, Van Gelder I C, Wilson C M (2013). 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J.* 34(29):2281-2329.
- Buchner S, Debl K, Poschenrieder F, Feuerbach S, Riegger G A, Luchner A, Djavidani B (2008). Cardiovascular magnetic resonance for direct assessment of anatomic regurgitant orifice in mitral regurgitation. *Circ Cardiovasc Imaging.* 1(2):148-155.
- Buck T, Plicht B (2015). Real-Time Three-Dimensional Echocardiographic Assessment of Severity of Mitral Regurgitation Using Proximal Isovelocity Surface Area and Vena Contracta Area Method. Lessons We Learned and Clinical Implications. *Curr Cardiovasc Imaging Rep.* 8(10):38.
- Buzzatti N, Denti P, La Canna G, Schiavi D, Vicentini L, Scarfo I S, Caso I, De Bonis M, Alfieri O (2017). Does implantation of a single clip provide reliable durability after transcatheter mitral repair? *Eur J Cardiothorac Surg.* 52(1):137-142.
- Campbell-Kraft S (2009) Abbott to Acquire Evalve, Inc., a Leader in Minimally Invasive Cardiac Valve Repair Technology [Online in Internet]. URL: <http://splitrock.com/2009/09/10/abbott-to-acquire-evalve-inc-a-leader-in-minimally-invasive-cardiac-valve-repair-technology/> [Stand: 10,12,2017].
- Carpentier A (1983). Cardiac valve surgery--the "French correction". *J Thorac Cardiovasc Surg.* 86(3):323-337.
- Carpentier A, Chauvaud S, Fabiani J N, Deloche A, Relland J, Lessana A, D'allaines C, Blondeau P, Piwnica A, Dubost C (1980). Reconstructive surgery of mitral valve incompetence: ten-year appraisal. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 79(3):338-348.
- Cheng R, Dawkins S, Tat E, Makar M, Hussaini A, Makkar R R, Trento A, Siegel R J, Kar S (2017). Relation of Residual Mitral Regurgitation Despite Elevated Mitral Gradients to Risk of Heart Failure Hospitalization After MitraClip Repair. *Am J Cardiol.* 120(9):1595-1600.
- Chew P G, Bounford K, Plein S, Schlosshan D, Greenwood J P (2018). Multimodality imaging for the quantitative assessment of mitral regurgitation. *Quant Imaging Med Surg.* 8(3):342-359.
- Clavel M A, Mantovani F, Malouf J, Michelena H I, Vatury O, Jain M S, Mankad S V, Suri R M, Enriquez-Sarano M (2015). Dynamic phenotypes of degenerative myxomatous mitral valve disease: quantitative 3-dimensional echocardiographic study. *Circ Cardiovasc Imaging,* 8(5):pii:e002989.



- Cleland J G, Daubert J C, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L, Cardiac Resynchronization-Heart Failure Study I (2005). The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med.* 352(15):1539-1549.
- Clinicaltrials.Gov (2013) Real World Expanded Multicenter Study of the MitraClip® System (REALISM) [Online im Internet]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01931956> [Stand: 04,02,2019].
- Clinicaltrials.Gov (2017) A Clinical Evaluation of the Safety and Effectiveness of the MitraClip System in the Treatment of Clinically Significant Functional Mitral Regurgitation (Reshape-HF2) [Online im Internet]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02444338> [Stand: 03,01,2019].
- Condado JA, Acquatella H, Rodriguez L, Whitlow P, Vélez-Gimo M, St.Goar F G (2006) Percutaneous edge-to-edge mitral valve repair: 2-year follow-up in the first human case. *Catheter Cardiovasc Interv* 2006;**67**:323–325.
- Dal-Bianco J P, Levine R A (2013). Anatomy of the mitral valve apparatus: role of 2D and 3D echocardiography. *Cardiol Clin.* 31(2):151-164.
- 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.* 95:620-641.
- De Bonis M, Lapenna E, Lorusso R, Buzzatti N, Gelsomino S, Taramasso M, Vizzardi E, Alfieri O (2012). Very long-term results (up to 17 years) with the double-orifice mitral valve repair combined with ring annuloplasty for degenerative mitral regurgitation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 144(5):1019-1024.
- Dietl A, Prieschenk C, Eckert F, Birner C, Luchner A, Maier L S, Buchner S (2018). 3D vena contracta area after MitraClip(c) procedure: precise quantification of residual mitral regurgitation and identification of prognostic information. *Cardiovasc Ultrasound.* 16(1):1.
- Edelmann F, Knosalla C, Morike K, Muth C, Prien P, Stork S (2018). Chronic Heart Failure. *Dtsch Arztebl Int.* 115(8):124-130.
- Enriquez-Sarano M, Akins C W, Vahanian A (2009). Mitral regurgitation. *Lancet.* 373(9672):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. *N Engl J Med.* 352(9):875-883.
- Enriquez-Sarano M, Schaff H V, Orszulak T A, Tajik A J, Bailey K R, Frye R L (1995). Valve repair improves the outcome of surgery for mitral regurgitation. A multivariate analysis. *Circulation.* 91(4):1022-1028.

- FDA (2013) SUMMARY OF SAFETY AND EFFECTIVENESS DATA (SSED) [Online im Internet]. URL: [https://www.accessdata.fda.gov/cdrh\\_docs/pdf10/P100009b.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf10/P100009b.pdf) [Stand: 10,12,2017].
- 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, Investigators E I (2011). Percutaneous repair or surgery for mitral regurgitation. *N Engl J Med.* 364(15):1395-1406.
- Feldman T, Kar S, Elmariah S, Smart S C, Trento A, Siegel R J, Apruzzese P, Fail P, Rinaldi M J, Smalling R W, Hermiller J B, Heimansohn D, Gray W A, Grayburn P A, Mack M J, Lim D S, Ailawadi G, Herrmann H C, Acker M A, Silvestry F E, Foster E, Wang A, Glower D D, Mauri L, Investigators E I (2015). Randomized Comparison of Percutaneous Repair and Surgery for Mitral Regurgitation: 5-Year Results of EVEREST II. *J Am Coll Cardiol*, 66(25):2844-2854.
- 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. *J Am Coll Cardiol.* 46(11):2134-2140.
- Foster E, Wasserman H S, Gray W, Homma S, Di Tullio M R, Rodriguez L, Stewart W J, Whitlow P, Block P, Martin R, Merlino J, Herrmann H C, Wieggers S E, Silvestry F E, Hamilton A, Zunamon A, Kraybill K, Gerber I L, Weeks S G, Zhang Y, Feldman T (2007). Quantitative assessment of severity of mitral regurgitation by serial echocardiography in a multicenter clinical trial of percutaneous mitral valve repair. *Am J Cardiol.* 100(10):1577-1583.
- Freed L A, Benjamin E J, Levy D, Larson M G, Evans J C, Fuller D L, Lehman B, Levine R A (2002). Mitral valve prolapse in the general population: the benign nature of echocardiographic features in the Framingham Heart Study. *J Am Coll Cardiol.* 40(7):1298-1304.
- Freed L A, Levy D, Levine R A, Larson M G, Evans J C, Fuller D L, Lehman B, Benjamin E J (1999). Prevalence and clinical outcome of mitral-valve prolapse. *N Engl J Med.* 341(1):1-7.
- Gabbay U, Yosefy C (2010). The underlying causes of chordae tendinae rupture: a systematic review. *Int J Cardiol.* 143(2):113-118.
- Garbi M, Monaghan M J (2015). Quantitative mitral valve anatomy and pathology. *Echo Res Pract*, 2(3):63-72.
- Giannini C, D'ascenzo F, Fiorelli F, Spontoni P, Swaans M J, Velazquez E J, Armeni P, Adamo M, De Carlo M, Petronio A S (2018). A meta-analysis of MitraClip

- combined with medical therapy vs. medical therapy alone for treatment of mitral regurgitation in heart failure patients. *ESC Heart Fail.* 5(6):1150-1158.
- Girdauskas E, Pausch J, Harmel E, Gross T, Detter C, Sinning C, Kubitz J, Reichenspurner H (2019). Minimally invasive mitral valve repair for functional mitral regurgitation. *Eur J Cardiothorac Surg.* 55(Supplement\_1):i17-i25.
- Glower D D, Kar S, Trento A, Lim D S, Bajwa T, Quesada R, Whitlow P L, Rinaldi M J, Grayburn P, Mack M J, Mauri L, Mccarthy P M, Feldman T (2014). Percutaneous mitral valve repair for mitral regurgitation in high-risk patients: results of the EVEREST II study. *J Am Coll Cardiol.* 64(2):172-181.
- Goel S S, Bajaj N, Aggarwal B, Gupta S, Poddar K L, Ige M, Bdair H, Anabtawi A, Rahim S, Whitlow P L, Tuzcu E M, Griffin B P, Stewart W J, Gillinov M, Blackstone E H, Smedira N G, Oliveira G H, Barzilai B, Menon V, Kapadia S R (2014). Prevalence and outcomes of unoperated patients with severe symptomatic mitral regurgitation and heart failure: comprehensive analysis to determine the potential role of MitraClip for this unmet need. *J Am Coll Cardiol.* 63(2):185-186.
- 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. *N Engl J Med.* 377(19):1847-1857.
- Gossl M, Farivar R S, Bae R, Sorajja P (2017). Current Status of Catheter-Based Treatment of Mitral Valve Regurgitation. *Curr Cardiol Rep.* 19(5):38.
- Grayburn P A, Sannino A, Packer M (2018). Proportionate and Disproportionate Functional Mitral Regurgitation: A New Conceptual Framework That Reconciles the Results of the MITRA-FR and COAPT Trials. *JACC Cardiovasc Imaging.* 12(2):353-362.
- Grigioni F, Enriquez-Sarano M, Ling L H, Bailey K R, Seward J B, Tajik A J, Frye R L (1999). Sudden death in mitral regurgitation due to flail leaflet. *J Am Coll Cardiol.* 34(7):2078-2085.
- Haass M (2015). PARADIGM-HF-Studie. *Kardio up.* 11(1):2-8.
- Heikkinen J, Biancari F, Uusimaa P, Satta J, Juvonen J, Ylitalo K, Niemela M, Salmela E, Juvonen T, Lepojarvi M (2005). Long-term outcome after mitral valve repair. *Scand Cardiovasc J.* 39(4):229-236.
- Hochberg Y (1988). A sharper Bonferroni procedure for multiple tests of significance. *Biometrika.* 75(4):800-802.
- lung B, Baron G, Tornos P, Gohlke-Barwolf C, Butchart E G, Vahanian A (2007). Valvular heart disease in the community: a European experience. *Curr Probl Cardiol.* 32(11):609-661.

- Kalbacher D, Ludwig S, Schofer N, Schirmer J, Reichenspurner H, Conradi L, Blankenberg S, Lubos E (2019). 1000 MitraClip™ procedures: Lessons learnt from the largest single-centre experience worldwide. *Eur Heart J.* 40 (38):3137-3139
- Kaneko H, Neuss M, Weissenborn J, Butter C (2017). Impact of residual mitral regurgitation after MitraClip implantation. *Int J Cardiol.* 227:813-819.
- Khan F, Winkel M, Ong G, Brugger N, Pilgrim T, Windecker S, Praz F, Fam N (2019) Percutaneous Mitral Edge-to-Edge Repair: State of the Art and a Glimpse to the Future. *Front. Cardiovasc. Med.* 6:122.
- 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. *Eur J Heart Fail.* 13(2):163-169.
- Kubo S, Mizutani Y, Tat E, Hussaini A, Nakamura M, Shiota T, Siegel R, Trento A, Kar S (2015). TCT-702 Association of Learning Curve with Procedural Results and Recurrence of Mitral Regurgitation After Percutaneous Mitral Valve Repair with MitraClip System. *Journal of the American College of Cardiology.* 66(15):B286,
- Lavie C J, Gersh B J (1990). Mechanical and electrical complications of acute myocardial infarction. *Mayo Clin Proc.* 65(5):709-730.
- Levey A S, Bosch J P, Lewis J B, Greene T, Rogers N, Roth D (1999). A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med.* 130(6):461-470.
- Ling L H, Enriquez-Sarano M, Seward J B, Tajik A J, Schaff H V, Bailey K R, Frye R L (1996). Clinical outcome of mitral regurgitation due to flail leaflet. *N Engl J Med.* 335(19):1417-1423.
- Lubos E, Schluter M, Vettorazzi E, Goldmann B, Lubs D, Schirmer J, Treede H, Reichenspurner H, Blankenberg S, Baldus S, Rudolph V (2014). MitraClip therapy in surgical high-risk patients: identification of echocardiographic variables affecting acute procedural outcome. *JACC Cardiovasc Interv.* 7(4):394-402.
- Luchner A, Hengstenberg C, Lowel H, Trawinski J, Baumann M, Riegger G A, Schunkert H, Holmer S (2002). N-terminal pro-brain natriuretic peptide after myocardial infarction: a marker of cardio-renal function. *Hypertension.* 39(1):99-104.
- Magruder J T, Crawford T C, Grimm J C, Fredi J L, Shah A S (2016). Managing mitral regurgitation: focus on the MitraClip device. *Med Devices (Auckl).* 9:53-60.
- Maisano F, Franzen O, Baldus S, Schafer 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. *J Am Coll Cardiol.* 62(12):1052-1061.
- Maisano F, Torracca L, Oppizzi M, Stefano P L, D'addario G, La Canna G, Zogno M, Alfieri O (1998). The edge-to-edge technique: a simplified method to correct mitral insufficiency. *Eur J Cardiothorac Surg.* 13(3):240-245.
- Mangieri A, Colombo A, Demir O M, Agricola E, Ancona F, Regazzoli D, Ancona M B, Mitomo S, Lanzillo G, Del Sole P A, Monaco F, Pagnesi M, Montorfano M, Latib A (2018). Percutaneous Direct Annuloplasty With Edge-to-Edge Technique for Mitral Regurgitation: Replicating a Complete Surgical Mitral Repair in a One-Step Procedure. *Can J Cardiol.* 34(8):1088e1-1088e2.
- Mauri L, Garg P, Massaro J M, Foster E, Glower D, Mehoudar P, Powell F, Komtebedde J, Mcdermott E, Feldman T (2010). The EVEREST II Trial: design and rationale for a randomized study of the Evalve MitraClip system compared with mitral valve surgery for mitral regurgitation. *Am Heart J.* 160(1):23-29.
- Mcmurray J J, Packer M, Desai A S, Gong J, Lefkowitz M P, Rizkala A R, Rouleau J L, Shi V C, Solomon S D, Swedberg K, Zile M R, Investigators P-H, Committees (2014). Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med.* 371(11):993-1004.
- Messika-Zeitoun D, Nickenig G, Latib A, Kuck K H, Baldus S, Schueler R, La Canna G, Agricola E, Kreidel F, Huntgeburth M, Zuber M, Verta P, Grayburn P, Vahanian A, Maisano F (2019). Transcatheter mitral valve repair for functional mitral regurgitation using the Cardioband system: 1 year outcomes. *Eur Heart J.* 40(5):466-472.
- Meyer M A, Von Segesser L K, Hurni M, Stumpe F, Eisa K, Ruchat P (2007). Long-term outcome after mitral valve repair: a risk factor analysis. *Eur J Cardiothorac Surg.* 32(2):301-307.
- Michel P, Roques F, Nashef S A, Euro S P G (2003). Logistic or additive EuroSCORE for high-risk patients? *Eur J Cardiothorac Surg.* 23(5):684-687.
- Michler R E, Smith P K, Parides M K, Ailawadi G, Thourani V, Moskowitz A J, Acker M A, Hung J W, Chang H L, Perrault L P, Gillinov A M, Argenziano M, Bagiella E, Overbey J R, Moquete E G, Gupta L N, Miller M A, Taddei-Peters W C, Jeffries N, Weisel R D, Rose E A, Gammie J S, Derose J J, Jr., Puskas J D, Dagenais F, Burks S G, El-Hamamsy I, Milano C A, Atluri P, Voisine P, O'gara P T, Gelijns A C, Ctsn (2016). Two-Year Outcomes of Surgical Treatment of Moderate Ischemic Mitral Regurgitation. *N Engl J Med.* 374(20):1932-1941.

- 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. *J Am Coll Cardiol.* 49(22):2191-2201.
- Nakagawa O, Ogawa Y, Itoh H, Suga S, Komatsu Y, Kishimoto I, Nishino K, Yoshimasa T, Nakao K (1995). Rapid transcriptional activation and early mRNA turnover of brain natriuretic peptide in cardiocyte hypertrophy. Evidence for brain natriuretic peptide as an "emergency" cardiac hormone against ventricular overload. *J Clin Invest.* 96(3):1280-1287.
- Nashef S A, Roques F, Michel P, Gauducheau E, Lemeshow S, Salamon R (1999). European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *Eur J Cardiothorac Surg.* 16(1):9-13.
- Nasser R, Van Assche L, Vorlat A, Vermeulen T, Van Craenenbroeck E, Conraads V, Van Der Meiren V, Shivalkar B, Van Herck P, Claeys M J (2017). Evolution of Functional Mitral Regurgitation and Prognosis in Medically Managed Heart Failure Patients With Reduced Ejection Fraction. *JACC Heart Fail.* 5(9):652-659.
- Nickenig G, Mohr F W, Kelm M, Kuck K-H, Boekstegers P, Hausleiter J, Schillinger W, Brachmann J, Lange R, Reichenspurner H (2013). Konsensus der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung – und der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie zur Behandlung der Mitralklappeninsuffizienz. *Der Kardiologe.* 7(2):76-90.
- Nishimura R A, Otto C M, Bonow R O, Carabello B A, Erwin J P, 3rd, Guyton R A, O'gara P T, Ruiz C E, Skubas N J, Sorajja P, Sundt T M, 3rd, Thomas J D, American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice G (2014). 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 63(22):e57-185.
- 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. *Lancet.* 368(9540):1005-1011.
- O'brien S M, Shahian D M, Filardo G, Ferraris V A, Haan C K, Rich J B, Normand S L, DeLong E R, Shewan C M, Dokholyan R S, Peterson E D, Edwards F H, Anderson R P, Society of Thoracic Surgeons Quality Measurement Task F (2009). The Society of Thoracic Surgeons 2008 cardiac surgery risk models: part 2--isolated valve surgery. *Ann Thorac Surg.* 88(1 Suppl):S23-42.

- Obadia J F, Messika-Zeitoun D, Leurent G, lung B, Bonnet G, Piriou N, Lefevre T, Piot C, Rouleau F, Carrie D, Nejjari M, Ohlmann P, Leclercq F, Saint Etienne C, Teiger E, Leroux L, Karam N, Michel N, Gilard M, Donal E, Trochu J N, Cormier B, Armoiry X, Boutitie F, Maucort-Boulch D, Barnel C, Samson G, Guerin P, Vahanian A, Mewton N, Investigators M-F (2018). Percutaneous Repair or Medical Treatment for Secondary Mitral Regurgitation. *N Engl J Med.* 379(24):2297-2306.
- Otto C M (2001). Clinical practice. Evaluation and management of chronic mitral regurgitation. *N Engl J Med.* 345(10):740-746,
- Otto C M, Gaasch W H, Manning W J, Yeon S B (2017) Clinical manifestations and diagnosis of chronic mitral regurgitation [Online im Internet]. URL: [https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-chronic-mitral-regurgitation?source=search\\_result&search=mitral%20regurgitation&selectedTitle=1~150](https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-chronic-mitral-regurgitation?source=search_result&search=mitral%20regurgitation&selectedTitle=1~150) [Stand: 14,11,2017].
- Paranskaya L, D'ancona G, Bozdag-Turan I, Akin I, Kische S, Turan G R, Rehders T, Ortak J, Nienaber C A, Ince H (2013). Residual mitral valve regurgitation after percutaneous mitral valve repair with the MitraClip(R) system is a risk factor for adverse one-year outcome. *Catheter Cardiovasc Interv.* 81(4):609-617.
- Pibarot P, Delgado V, Bax J J (2019). MITRA-FR vs. COAPT: lessons from two trials with diametrically opposed results. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 20(6):620-624.
- Pislaru S, Enriquez-Sarano M, Otto C M, Yeon S B (2017) Definition and diagnosis of mitral valve prolapse [Online im Internet]. URL: [https://www.uptodate.com/contents/definition-and-diagnosis-of-mitral-valve-prolapse?source=see\\_link](https://www.uptodate.com/contents/definition-and-diagnosis-of-mitral-valve-prolapse?source=see_link) [Stand: 15,11,2017].
- Ponikowski P, Voors A A, Anker S D, Bueno H, Cleland J G F, Coats A J S, Falk V, Gonzalez-Juanatey J R, Harjola V P, Jankowska E A, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis J T, Pieske B, Riley J P, Rosano G M C, Ruilope L M, Ruschitzka F, Rutten F H, Van Der Meer P (2016). 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 18(8):891-975.
- Puls M, Lubos E, Bookstegers P, Von Bardeleben R S, Ouarrak T, Butter C, Zuern C S, Bekeredjian R, Sievert H, Nickenig G, Eggebrecht H, Senges J, Schillinger W (2016). One-year outcomes and predictors of mortality after MitraClip therapy in

- contemporary clinical practice: results from the German transcatheter mitral valve interventions registry. *Eur Heart J.* 37(8):703-712.
- Ray S (2010). The echocardiographic assessment of functional mitral regurgitation. *Eur J Echocardiogr.* 11(10):i11-i17.
- Redfield M M, Rodeheffer R J, Jacobsen S J, Mahoney D W, Bailey K R, Burnett J C, Jr. (2002). Plasma brain natriuretic peptide concentration: impact of age and gender. *J Am Coll Cardiol.* 40(5):976-982.
- Reichenspurner H, Schillinger W, Baldus S, Hausleiter J, Butter C, Schaefer U, Pedrazzini G, Maisano F, Investigators A-E P I (2013). Clinical outcomes through 12 months in patients with degenerative mitral regurgitation treated with the MitraClip(R) device in the ACCESS-EUrope Phase I trial. *Eur J Cardiothorac Surg.* 44(4):e280-e288.
- Rizza A, Sulcaj L, Glauber M, Trianni G, Palmieri C, Mariani M, Maffei S, Berti S (2007). Predictive value of less than moderate residual mitral regurgitation as assessed by transesophageal echocardiography for the short-term outcomes of patients with mitral regurgitation treated with mitral valve repair. *Cardiovasc Ultrasound.* 5:25.
- Roques F, Michel P, Goldstone A R, Nashef S A (2003). The logistic EuroSCORE. *Eur Heart J.* 24(9):881-882.
- Roques F, Nashef S A, 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. *Eur J Cardiothorac Surg.* 15(6):816-822.
- Schillinger W, Athanasiou T, Weicken N, Berg L, Tichelbacker T, Puls M, Hunlich M, Wachter R, Helms H J, Seipelt R, Schondube F A, Hasenfuss G (2011). Impact of the learning curve on outcomes after percutaneous mitral valve repair with MitraClip and lessons learned after the first 75 consecutive patients. *Eur J Heart Fail.* 13(12):1331-1339.
- Schillinger W, Senges J (2013). TRAMI (Transcatheter Mitral Valve Interventions) register. The German mitral register. *Herz.* 38(5):453-459.
- Schmitz F (2010). Brusthöhle. In: *Duale Reihe Anatomie.* Georg Thieme Verlag KG, 2, Auflage. Stuttgart. 590.
- Schoen F J (2008). Evolving concepts of cardiac valve dynamics: the continuum of development, functional structure, pathobiology, and tissue engineering. *Circulation.* 118(18):1864-1880.



- Shanks M, Siebelink H M, Delgado V, Van De Veire N R, Ng A C, Sieders A, Schuijff J D, Lamb H J, Ajmone Marsan N, Westenberg J J, Kroft L J, De Roos A, Bax J J (2010). Quantitative assessment of mitral regurgitation: comparison between three-dimensional transesophageal echocardiography and magnetic resonance imaging. *Circ Cardiovasc Imaging*. 3(6):694-700.
- Singh J P, Evans J C, Levy D, Larson M G, Freed L A, Fuller D L, Lehman B, Benjamin E J (1999). Prevalence and clinical determinants of mitral, tricuspid, and aortic regurgitation (the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol*. 83(6):897-902.
- St Goar F G, Fann J I, Komtebedde J, Foster E, Oz M C, Fogarty T J, Feldman T, Block P C (2003). Endovascular edge-to-edge mitral valve repair: short-term results in a porcine model. *Circulation*. 108(16):1990-1993.
- Stolfo D, De Luca A, Morea G, Merlo M, Vitrella G, Caiffa T, Barbati G, Rakar S, Korcova R, Perkan A, Pinamonti B, Pappalardo A, Berardini A, Biagini E, Saia F, Grigioni F, Rapezzi C, Sinagra G (2018). Predicting device failure after percutaneous repair of functional mitral regurgitation in advanced heart failure: Implications for patient selection. *Int J Cardiol*. 257:182-187.
- Stone G W (2018a) Pivotal Transcatheter FMR Device Trials: Focus on COAPT and MITRA-FR, with Implications for Other Transcatheter Mitral Valve Device Investigations [Online in Internet]. URL: <https://www.tctmd.com/slide/pivotal-transcatheter-fmr-device-trials-focus-coapt-and-mitra-fr-implications-other> [Stand: 28,06,2019].
- 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, Investigators C (2018). Transcatheter Mitral-Valve Repair in Patients with Heart Failure. *N Engl J Med*. 379(24):2307-2318.
- Stout K K, Verrier E D (2009). Acute valvular regurgitation. *Circulation*, 119(25):3232-3241.
- Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, Matsuo H (1988). A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature*. 332(6159):78-81.
- Surder D, Pedrazzini G, Gaemperli O, Biaggi P, Felix C, Rufibach K, Der Maur C A, Jeger R, Buser P, Kaufmann B A, Moccetti M, Hurlimann D, Buhler I, Bettex D, Scherman J, Pasotti E, Faletra F F, Zuber M, Moccetti T, Luscher T F, Erne P, Grunenfelder J, Corti R (2013). Predictors for efficacy of percutaneous mitral valve repair using the MitraClip system: the results of the MitraSwiss registry. *Heart*. 99(14):1034-1040.

- Sutton T M, Stewart R A, 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. *J Am Coll Cardiol.* 41(12):2280-2287.
- Trochu J N, Le Tourneau T, Obadia J F, Caranhac G, Beresniak A (2015). Economic burden of functional and organic mitral valve regurgitation. *Arch Cardiovasc Dis.* 108(2):88-96.
- Wood S (2018) COAPT: MitraClip Reduces Repeat Hospitalizations, Mortality in Functional MR Patients With Severe HF [Online im Internet]. URL: <https://www.tctmd.com/news/coapt-mitraclip-reduces-repeat-hospitalizations-mortality-functional-mr-patients-severe-hf> [Stand: 27,01,2019].
- Zeng X, Tan T C, Dudzinski D M, Hung J (2014). Echocardiography of the mitral valve. *Prog Cardiovasc Dis.* 57(1):55-73.

## 10. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen Personen bedanken, die mich während meiner Tätigkeit als Doktorand und der Anfertigung der Dissertationsschrift unterstützt haben.

So gilt mein Dank zunächst dem Team des Universitären Herz- und Gefäßzentrums Hamburg, in dem ich mich als Mitarbeiter sehr wohl gefühlt habe.

Im Besonderen danke ich meiner Doktormutter, Frau PD Dr. Edith Lubos, die als Leiterin der MitraClip™-Studie dieses Promotionsvorhaben ermöglicht hat.

Meinen Betreuern Dr. Daniel Kalbacher und Dr. Daniel Reichart möchte ich für die investierte Mühe und die wissenschaftliche Beratung danken.

Ein großes Dankeschön geht auch an Fabian Blum, der mit mir gemeinsam als Doktorand der Studie arbeitete. Ich konnte mich immer voll und ganz auf dich verlassen und hätte mir keinen besseren Mitarbeiter wünschen können.

Ich widme diese Arbeit meinen Eltern Gisela und Rainer Schmidt, meinen Geschwistern Ruth, Martin und David sowie meiner Partnerin Hannah Ohne die bedingungslose Unterstützung von klein auf und den großen Rückhalt, den ihr mir bietet, hätte ich meine beruflichen Ziele nicht erreichen können.

## **11. Lebenslauf**

Lebenslauf wurde aus datenschutzrechtlichen Gründen entfernt

## 12. Eidesstattliche Erklärung

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

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

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

Unterschrift: .....