

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Klinik für Kardiologie

Universitäres Herz- und Gefäßzentrum Hamburg GmbH

Prof. Dr. med. Stefan Blankenberg

Prognostische Bedeutung akuter Veränderungen des NT-proBNP nach MitraClip Implantation in in-operablen Hochrisikopatienten mit Mitralklappeninsuffizienz.

Dissertation

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

vorgelegt von:

Alexander Wilberg
aus Berlin

Hamburg 2020

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 03.11.2020**

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

**Prüfungsausschuss, der Vorsitzende: Prof. Dr. Rainer Kozlik-
Feldmann**

Prüfungsausschuss, zweite Gutachterin: PD Dr. Edith Lubos

Inhaltsverzeichnis:

1. Einleitung	6
1.1. Die Insuffizienz der Mitralklappe	6
1.1.1. Epidemiologie	6
1.1.2. Pathophysiologie	7
1.1.3. Diagnostik.....	8
1.1.4. Therapie	11
1.2. NT-proBNP	17
1.2.1. Physiologie	17
1.2.2. Assoziation natriuretischer Peptide mit der Prognose einer Herzinsuffizienz	19
1.3. Perkutanes Mitralklappenclipping.....	21
1.3.1. Indikation und Kontraindikation	21
1.3.2. Postprozedurales Outcome	23
1.4. Zielsetzung der vorliegenden Arbeit.....	26
2. Material und Methoden	28
2.1. Studiendesign und Patientenkollektiv.....	28
2.1.1. Einschlusskriterien	28
2.1.2. Ausschlusskriterien	28
2.1.3. Rekrutierung, Aufklärung und Einwilligung.....	29
2.1.4. Baseline & Follow-up.....	29
2.1.5. Logistischer EuroSCORE und STS-Score	30
2.2. Klinische Untersuchung.....	31
2.2.1. Anamnese	31
2.2.2. Körperliche Untersuchung, 12-Kanal-Elektrokardiogramm ..	31
2.2.3. Transthorakale Echokardiographie	32
2.2.4. Transösophageale Echokardiographie.....	32
2.2.5. Sechs-Minuten-Gehtest und Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire	32
2.2.6. Diagnostische Linksherzkatheteruntersuchung.....	34
2.2.7. Labor	34
2.3. Statistische Analysen	36

3. Ergebnisse	38
3.1. Wahl des optimalen Cutpoints	38
3.2. Charakteristika des Patientenkollektivs	39
3.3. Mortalität	43
3.4. Kombiniertes Endpunkt	44
3.5. Cox Regressionsanalyse für die Mortalität	45
3.6. Rehospitalisierung	46
3.7. Prädiktoren	46
4. Diskussion	49
4.1. Mortalität und kombinierter Endpunkt	52
4.2. Länge des Krankenhausaufenthaltes	55
4.3. Prozeduraler Erfolg, Anzahl implantierter Clips, Klinisches Outcome ...	56
4.4. Prädiktoren	58
4.5. Nutzen von Δ NT-proBNP als Marker der Risikostratifizierung	60
4.6. Limitationen	63
5. Zusammenfassung	65
6. Anhang	66
6.1. Abkürzungsverzeichnis	66
6.2. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	67
6.2.1. Abbildungsverzeichnis	67
6.2.2. Tabellenverzeichnis	67
6.3. MLHFQ	68
6.4. Baseline Tabelle	69
7. Literatur	71
8. Danksagung	82
9. Lebenslauf	83
10. Eidesstaatliche Versicherung	84

Arbeitshypothese

Das MitraClip Verfahren stellt eine minimal-invasive Interventionstechnik für Patienten mit symptomatischer, hochgradiger Mitralklappeninsuffizienz dar, welche nicht mehr für eine offen-chirurgische Versorgung in Frage kommen.

Hervorgerufen durch die Mitralklappeninsuffizienz, kommt es zu einer erhöhten Belastung des linken Ventrikels, was wiederum eine vermehrte Sekretion des *Brain natriuretic peptid* (BNP) und dessen Vorläuferpeptid *N-terminal pro brain natriuretic peptid* (NT-proBNP) aus den Herzmuskelzellen bedingt. Die Serumkonzentration dieser beiden Biomarker im Plasma gehört mittlerweile zur Routinebestimmung in der Herzinsuffizienz und erlaubt sowohl diagnostische als auch prognostische Aussagen. Nach erfolgreicher interventioneller Versorgung einer relevanten Mitralklappeninsuffizienz mittels MitraClip Implantation, sollte sich folglich die Volumenbelastung des linken Ventrikels und damit die Plasmakonzentration der natriuretischen Peptide reduzieren.

In verschiedenen Studien waren rückläufige Serumkonzentrationen des NT-proBNP nach therapeutischer Intervention mit verbessertem Outcome assoziiert. Im Rahmen der vorliegenden Untersuchung wurde die Änderung der NT-proBNP Ausgangskonzentration verglichen zum Zeitpunkt sechs Monate nach interventioneller Behandlung, auf deren prognostischen Wert und insbesondere in Bezug auf die Langzeitmortalität der Patienten hin untersucht.

Fragestellung

Lassen sich aus kurzfristigen Veränderungen der NT-proBNP Serumkonzentration in Hochrisikopatienten mit relevanter Mitralklappeninsuffizienz, sechs Monate nach erfolgreicher interventioneller Behandlung durch MitraClip Implantation, Rückschlüsse auf die individuelle Langzeitmortalität ziehen?

1. Einleitung

1.1. Die Insuffizienz der Mitralklappe

1.1.1. Epidemiologie

Die Mitralklappe befindet sich zwischen dem linken Atrium und dem linken Ventrikel. Der Klappenschluss in der Systole verhindert den Rückfluss des Blutes aus dem Ventrikel in das Atrium. Die Undichtigkeit wird als Mitralklappeninsuffizienz bezeichnet.

Als mögliche Ursache einer Herzinsuffizienz betrifft sie allein in Deutschland etwa 800.000 Menschen und ist somit nach der Aortenklappenstenose, die zweithäufigste erworbene Herzklappenerkrankung. Die Prävalenz ist altersabhängig und wird innerhalb der Gesamtbevölkerung auf etwa 1-2% geschätzt (Nickenig et al. 2013). Die Mitralklappeninsuffizienz betrifft vor allem die alternde Gesellschaft. Während die Prävalenz bei den 18-44-jährigen bei nur 0,7% liegt, sind etwa 11% der über 75-jährigen von dieser Erkrankung betroffen. Aufgrund der aktuellen demographischen Entwicklung der Gesellschaft, in der es zu einer Zunahme der Älteren an der Gesamtbevölkerung kommt, muss man auch in der Zukunft von einer steigenden Prävalenz der Mitralklappeninsuffizienz ausgehen (Nkomo et al. 2006).

Die Insuffizienz der Mitralklappe kann anhand ihrer Verlaufsform klassifiziert werden. Die seltene akute Form tritt innerhalb weniger Stunden bis Tage auf. Ätiologisch handelt es sich meistens um eine schnell voranschreitende Pathologie, beispielsweise im Rahmen einer Papillarmuskelnekrose nach Myokardinfarkt, eines akuten Sehnenfadenabriss, einer Endokarditis oder die akute Destruktion des Klappenapparates aufgrund eines direkten Thoraxtraumas (Olson et al. 1987).

Davon zu unterscheiden ist die chronische Mitralklappeninsuffizienz, die in zwei Ätiologien unterschieden werden kann. Bei der primären (oder degenerativen) Form handelt es sich um eine Erkrankung der Klappe beziehungsweise des Halteapparates selbst, während bei der sekundären (oder funktionellen) Form eine pathologische, in der Regel geometrische Veränderung des linken Atriums (LA) beziehungsweise des linken Ventrikels (LV) vorliegt. Die häufigste Ursache einer sekundären Mitralklappeninsuffizienz ist eine chronische oder schwer verlaufende Form der dilatativen Kardiomyopathie oder die ischämische

Kardiomyopathie. In vielen Fällen führt eine zunehmende Verschlechterung einer vorbestehenden Herzinsuffizienz auch zu einer Änderung der LV-Geometrie, was wiederum eine sekundäre Mitralklappeninsuffizienz nach sich ziehen kann. Daraus entsteht in vielen Fällen eine Abwärtsspirale mit zunehmender Volumenbelastung des LV (Enriquez-Sarano et al. 2009).

Die Einteilung der Mitralklappeninsuffizienz erfolgt gemäß der Carpentier Klassifikation.

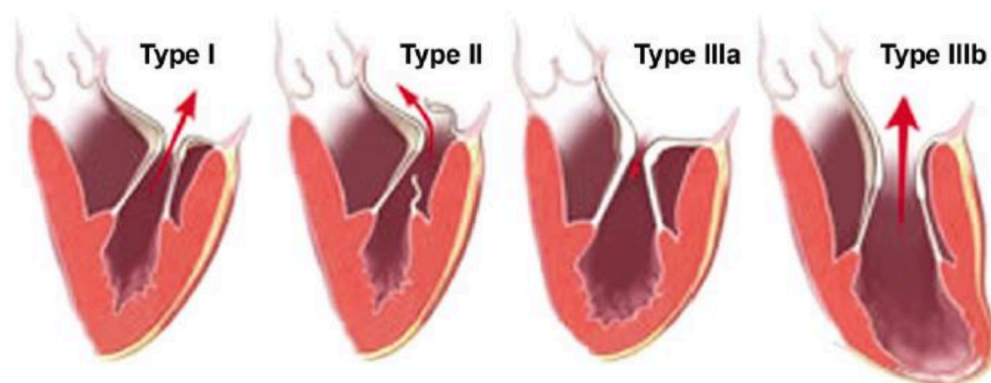


Abbildung 1: Klassifikation der Mitralklappeninsuffizienz, Carpentier 1983.

Typ I: Regelrechte Segelbeweglichkeit, Mitralklappeninsuffizienz aufgrund einer Anulusdilataion oder Perforation der Segel.

Typ II: Ruptur oder verlängerte Chordafasern die während der Systole eine erhöhte Beweglichkeit des freien Segelrandes über die Ebene des Mitralanulus bedingt.

Typ IIIa: Aufgrund rheumatischer Veränderungen bedingte eingeschränkte Beweglichkeit der Segel während der Öffnungsphase in Diastole.

Typ IIIb: Aufgrund ischämisch bedingter Papillarmuskeldysfunktion bedingte eingeschränkte Beweglichkeit der Segel während Systole.

1.1.2. Pathophysiologie

Pathophysiologisch ist die Mitralklappeninsuffizienz gekennzeichnet durch den nicht vollständigen (insuffizienten) Schluss beider Mitralklappensegel in der systolischen Herzaktion. Folglich wird das Blut nicht nur physiologisch in die Aorta ausgeworfen, sondern fließt teilweise als Regurgitationsvolumen zurück in den linken Vorhof. Dies bedeutet letztlich, dass das Schlagvolumen des linken Ventrikels nominell zwar identisch bleibt, aber nur ein Anteil als sogenanntes *forward stroke volume* dem systemischen Kreislauf zur Verfügung steht. Dies ist automatisch mit einer Verminderung des Herzminutenvolumens assoziiert. Im Rahmen der chronischen Mitralklappeninsuffizienz kann es zu einer Dilatation oder Hypertrophie des linken Ventrikels kommen und aufgrund der

Volumenbelastung auch zu einer Dilatation des linken Vorhofs. Durch die Erhöhung der Vorlast und die Senkung des Auswurfwiderstands, kann die Ejektionsfraktion kompensatorisch erhöht werden (sog. Frank-Starling-Mechanismus). Dadurch kann die Mitralklappeninsuffizienz oftmals über eine lange Zeit unerkannt bleiben und erst im fortgeschrittenen Stadium symptomatisch werden. Bei etwa 30% der Patienten mit einer primären und den meisten mit einer sekundären Mitralklappeninsuffizienz, verschlechtert sich die hämodynamische Kreislauflsituation unter körperlicher Anstrengung aufgrund der verkürzten Diastole und einer schlechteren Perfusion der Koronarien. Dabei kommt es neben einer zunehmenden Mitralklappeninsuffizienz auch zu einer verminderten Auswurfleistung (Yoran et al. 1979, Enriquez-Sarano et al. 1995). Langfristige Folgen können daher zu verschiedenen hämodynamischen Einschränkungen führen. Über eine vermehrte Belastung mit Dilatation und chronischer Druckerhöhung im linken Ventrikel und linken Atrium, kann es zu einem zunehmenden Rückstau in die Lunge kommen. Im fortgeschrittenen Stadium kann dies beispielsweise zu pulmonaler Hypertonie mit kontinuierlicher Belastungszunahme des rechten Herzens führen. Begleitend dazu können sich als Folge der Vorhofdilatation Herz-Rhythmusstörungen, insbesondere Vorhofflimmern, entwickeln (Enriquez-Sarano et al. 2009).

1.1.3. Diagnostik

Für die Diagnosestellung der Mitralklappeninsuffizienz sind verschiedene Parameter von Bedeutung. In der grundlegenden Diagnostik stehen die ausführliche Anamneseerhebung, sowie die Erfassung und Beurteilung klinischer Symptome wie Ödeme, Belastungsdyspnoe und Abgeschlagenheit im Vordergrund. Die komplette körperliche Untersuchung kann bereits erste Hinweise auf eine bestehende Mitralklappeninsuffizienz liefern, beispielsweise durch die Auskultation der Herzklappen. Zusätzlich dazu gilt es mögliche Folgen wie beispielsweise einen Pleuraerguss bereits frühzeitig zu diagnostizieren und quantifizieren (Valhanian et al. 2012). Informationen über eventuell bestehende Herzrhythmusstörungen oder Ischämien können das 12-Kanal Ruhe-Elektrokardiogramm (EKG) oder eine Langzeit-EKG-Untersuchung liefern.

Transthorakale Echokardiographie

Der Goldstandard in der Diagnostik der Mitralklappeninsuffizienz ist die transthorakale (TTE) und die transösophageale (TEE) echokardiographische Ultraschalldiagnostik. Beide liefern verlässliche Informationen über den Zustand des Klappenapparates und erlauben gleichzeitig eine genaue Einteilung in die entsprechende Ätiologie (primär, sekundär). Insgesamt ergänzen sich beide Untersuchungsverfahren in der genauen Beurteilung der kardialen Funktion und des Klappenapparats. Daneben lassen sich in der echokardiographischen Untersuchung auch die Papillarmuskeln und Sehnenfäden darstellen und beurteilen. Ferner ermöglicht die Analyse der linksventrikulären Größe und Funktion, eine bestmögliche Planung, um den Zeitpunkt einer Mitralklappenintervention zu terminieren. Zeigt sich in der Ruheuntersuchung kein eindeutiger Befund, so bietet sich eine Belastungsuntersuchung mittels Stressechokardiographie zur Ermittlung der Leistungsfähigkeit des Herzens an, um gegebenenfalls eine belastungsabhängige Verschlechterung der Mitralklappeninsuffizienz darzustellen.

In der zweidimensionalen Echokardiographie nimmt die Mitralklappe je nach Ansicht eine unterschiedliche Form an. Während sie in der apikalen und in der parasternalen Längssicht zwei sich öffnende und schließende Segel widerspiegelt, zeigt die parasternale Ansicht von der kurzen Seite aus, eine ovale, Fischmund-artige Öffnung. Physiologisch zeigt sich eine frei bewegliche Klappe, deren Segel während der Systole vollständig koaptieren.

Während die zweidimensionale Untersuchung und das M-Mode-Tracing per Ultraschall Bilder des Herzens erzeugen, nutzt die Dopplertechnik den Ultraschall zum Aufzeichnen der Blutströme.

Transösophageale Echokardiographie

In der morphologischen und funktionellen Beurteilung des Herzens bietet die TEE-Untersuchung eine besonders präzise Möglichkeit der Beurteilung, insbesondere, wenn im TTE keine diagnostische Sicherheit erzielt werden kann. Aufgrund der hohen diagnostischen Präzision ist die transösophageale der transthorakalen Echokardiographie insbesondere in Bezug auf den Abriss der Chordae tendinae und der Diagnose eines *Flail Leaflet* überlegen ($p < 0,001$). Für

die operative Mitralklappenrekonstruktion konnte gezeigt werden, dass der echokardiographische Befund der Mitralklappenanatomie dabei einen hoch prädiktiven Faktor bezüglich der Klappenreparabilität sowie dem postoperativen Ergebnis darstellt (Enriquez-Sarano et al. 1999). Insbesondere in Bezug auf die Intervention in einem noch frühen Stadium der Mitralklappeninsuffizienz, ist eine genaue Diagnostik von besonderer Bedeutung.

Die *American Society of Echocardiography* empfiehlt zur echokardiographischen Quantifizierung der Mitralklappeninsuffizienz die Anwendung der Farb-Doppler-Technologie, sowie quantitativer und struktureller Parameter (Zoghbi et al. 2003). Strukturelle Parameter beinhalten anatomische Veränderungen, wie beispielsweise Größenveränderungen des linken Atriums und Ventrikels, sowie Veränderungen des Mitralklappenapparates (Diameter, Verkalkungen, Segelteilabrisse, usw.), die zur Quantifizierung einer Mitralklappeninsuffizienz herangezogen werden können.

Die farbkodierte Doppler-Echokardiografie ermöglicht eine farbliche Unterlegung der Blutströme im Herzen. Flüsse in Richtung des Schallkopfes werden dabei typischerweise in Orange oder Rot dargestellt, Flüsse von ihm weg in blau. Die Technologie basiert auf den Frequenzänderungen von sich bewegenden Strukturen, wie beispielsweise von Erythrozyten, welche durch den Ultraschallkopf detektiert werden. Diese Untersuchung stellt mit ihrer hohen Sensitivität für die Erkennung der Mitralklappeninsuffizienz einen wichtigen Teil der echokardiographischen Ultraschalluntersuchung dar (Yoshida et al. 1990).

Kommt es im Rahmen einer Mitralklappeninsuffizienz zu einem Rückstrom des Blutes aus dem linken Ventrikel in den linken Vorhof, so produziert dieser retrograde Blutfluss einen charakteristischen Jet, der durch die farbliche Darstellung sichtbar gemacht wird. Nachdem der farbig unterlegte Jet den Klappendefekt passiert hat, kommt es zu einer Zunahme in der Breite des Jets. In der parasternalen Längsachse entspricht der engste Teil des Jets direkt über der Klappe der sog. „Vena Contracta“. Dies ist der Punkt, an dem die Strömungsgeschwindigkeit ihr Maximum erreicht. Die Farb-Doppler-Untersuchung bietet eine hochsensitive Möglichkeit die Mitralklappeninsuffizienz in allen Stadien zu diagnostizieren und stellt somit die wichtigste Untersuchung dar (Grayburn et al. 1994, Hall et al. 1997).

Der Jet nimmt anschließend eine exzentrische Form an, die die Wände des Vorhofs erreichen kann. Man spricht hierbei vom sogenannten „Coanda-Effekt“, wobei der Rückfluss des Jets dabei sogar eine oder mehrere Pulmonalvenen erreichen kann.

Zu den quantitativen Parametern zählen die Regurgitationsfraktion, die effektive Regurgitationsöffnungsfläche (*effective regurgitant orifice area*, EROA) und das Regurgitationsvolumen.

Ist die Diagnose einer therapiebedürftigen Mitralklappeninsuffizienz gestellt, muss im Anschluss eine Koronarangiographie diskutiert werden. Diese Untersuchung ist von der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie vor einem operativen Eingriff an den Herzklappen empfohlen, um möglicherweise bestehende Erkrankungen der Koronarien, wie beispielsweise im Rahmen einer koronaren Herzerkrankung (KHK), zu diagnostizieren. Die genaue Kenntnis des Zustands der Koronarien zur Risikoeinteilung und ist ein entscheidender Faktor, ob zusätzlich eine interventionelle oder chirurgische Revaskularisationstherapie indiziert ist.

Aufgrund der klinischen Auswirkungen, sowie der Progredienz, ist die frühe und korrekte Diagnosestellung und Stadieneinteilung der Mitralklappeninsuffizienz von besonderer Bedeutung und sollte daher stets sowohl die verschiedenen objektiven und klinischen Parameter als auch die subjektiven Beschwerden und die Resilienz des Patienten miteinbeziehen.

1.1.4. Therapie der Mitralklappeninsuffizienz

Medikamentöse Therapie

Es stehen grundsätzlich drei verschiedene Therapiemöglichkeiten für relevante Klappenvitien zur Verfügung: die operative oder interventionelle Behandlung, sowie die medikamentöse Therapie.

Ziel der medikamentösen Therapie bei der Mitralklappeninsuffizienz beinhaltet die Senkung des peripheren arteriellen Gefäßwiderstands und Vasodilatation, um so die Nachlast und das Regurgitationsvolumen möglichst gering zu halten.

Für Patienten mit einer primären Mitralklappeninsuffizienz ohne Einschränkung der linksventrikulären Funktion, gibt es bisher keine eindeutige Datenlage, die die Wirksamkeit einer medikamentösen Therapie mit Vasodilatoren wie

beispielsweise ACE Hemmer belegen kann. Im fortgeschrittenen Stadium, vor allem bei eingeschränkter linksventrikulärer Funktion, inoperablen Patienten oder bei Patienten mit noch weiterhin bestehenden postoperativen Symptomen, kann eine supportive Therapie mittels Diuretika, β -Blocker oder Aldosteronantagonisten jedoch indiziert sein. Patienten mit sekundärer Mitralklappeninsuffizienz hingegen profitieren in allen Stadien von leitliniengerechter Herzinsuffizienztherapie vor allem von ACE-Hemmern bzw. AT1-Rezeptorblockern, β -Blockern, Diuretika und Aldosteron-Antagonisten, sofern indiziert. Dies erklärt sich unmittelbar dadurch, dass primär eine Erkrankung des linken Ventrikels vorliegt und die Mitralklappeninsuffizienz in diesem Fall sekundär durch die geometrischen Veränderungen des Herzens bedingt ist. Bei diesen Patienten kann im Verlauf eine weitere medikamentöse Therapieeskalation notwendig werden, insbesondere falls Herzrhythmusstörungen auftreten. Daher sollte bei der sekundären Form der Mitralklappeninsuffizienz vor Einleitung operativer oder interventioneller Therapiemaßnahmen immer zunächst die medikamentöse Behandlung analog gültigen Leitlinien optimiert und maximal ausdosiert werden (Enriquez-Sarano et al. 2009, Valhanian et al. 2012, McMurray et al. 2012).

Operative Therapie

Prinzipiell kann bei der operativen Therapie die Rekonstruktion der Klappe von dem kompletten Klappenersatz unterschieden werden. Bei beiden Therapieoptionen handelt es sich um offen-chirurgische, maximal-invasive Verfahren, bei denen mittels (in der Regel medianer) Thorakotomie der Brustkorb eröffnet und das Herz mittels kardioplegischer Lösung temporär stillgelegt wird. Der systemische Kreislauf wird während der Operation über eine externe Herz-Lungen-Maschine realisiert. In weiteren Schritten wird die Mitralklappe je nach gewählter Operationstechnik entfernt und ersetzt, oder rekonstruiert.

Die Therapie der Wahl bei symptomatischer, primärer Mitralklappeninsuffizienz ist die operative Versorgung. Dabei wird die klappenerhaltende Rekonstruktion aufgrund niedrigerer Mortalität bevorzugt. Bei Patienten mit einer sekundären Mitralklappeninsuffizienz bestehen neben der eingeschränkten Pumpfunktion auch häufig Komorbiditäten, die im Vergleich zu Patienten mit primärer

Mitralklappeninsuffizienz, zu einem erhöhtem Operationsrisiko führen. Trotzdem kann sich hierbei ebenso eine Operation erwogen werden, wenn sich auch aufgrund einer KHK die Indikation für eine Bypassoperation ergibt (Mihaljevic et al. 2007). So konnten Carson et al. in der STICH-Studie dabei erstmals nachweisen, dass gegenüber der alleinigen Bypassversorgung, ein kombinierter Eingriff aus Bypassversorgung und Mitralklappenrekonstruktion sowohl mit einer verringerten perioperativen Mortalität als auch mit einem verbesserten Überlebenswahrscheinlichkeit einhergeht (Carson et al. 2013). Des Weiteren zeigte sich in Studien, dass die operative Beseitigung der Mitralklappeninsuffizienz mit einer Verbesserung der linksventrikulären Leistung einhergehen kann und eine Reduktion der linksventrikulären Dilatation möglich ist (Westenberg et al. 2008). Jedoch besteht trotzdem eine hohe Rezidivrate, vor allem aufgrund der häufig progredient verlaufenden Herzinsuffizienz sowie dadurch bedingter pathologischer Umbauprozesse im linken Ventrikel (Ciarka et al. 2010).

Mitralklappenersatz

Für den Mitralklappenersatz stehen mit einem mechanischen und biologischen Klappenersatz zwei grundsätzlich verschiedene Prothesentypen zur Verfügung. Die mechanischen Herzklappen bestehen aus einem widerstandsfähigen Material wie beispielsweise Titan und zeichnen sich durch eine lange Funktionsdauer aus. Ein bedeutender Nachteil ist jedoch die lebenslang notwendige und streng zu überwachende Antikoagulation, die aufgrund der erhöhten Gefahr einer Thrombembolie erforderlich ist. Diese birgt wiederum auch die Gefahr eines erhöhten Blutungsrisikos, so dass das Nutzen-/Risikoverhältnis streng abgewogen werden muss. Die biologischen Klappen stammen als *Xenograft* aus dem Perikard des Rinds oder Schweins. Ein wesentlicher Vorteil ist, dass sich die Notwendigkeit einer oralen Antikoagulation auf die ersten drei postoperativen Monate beschränkt. Der Nachteil dieses Prothesentyps liegt vor allem in der nur begrenzten Funktionsdauer des biologischen Materials, weshalb im direkten Vergleich zu den mechanischen Prothesentypen mit einer früheren Degeneration gerechnet werden muss.

In einer randomisierten Studie in der 181 Patienten aufgrund einer Mitralklappeninsuffizienz entweder einem biologischen oder mechanischem Klappenersatz unterzogen wurden, zeigte sich 15 Jahre nach Eingriff, dass ein erneuter Klappendefekt bei Patienten <65 Jahren, in der Gruppe mit biologischem Klappenersatz signifikant erhöht war (44% vs. 4%, $p=0,0001$). Bezüglich weiterer Komplikationen, wie beispielsweise Klappenthrombosen, Endokarditiden oder Thromboembolien, konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen mechanischem und biologischem Klappenersatz gezeigt werden (Hammermeister et al. 2000).

Mitralklappenrekonstruktion

Die wichtigste operative Alternative zum vollständigen Klappenersatz stellt die Mitralklappenrekonstruktion dar. Dabei kommen oft künstliche Sehnenfäden, sowie Ringprothesen (sog. Annuloplastieringe) zur Wiederherstellung der Klappenstabilität zur Anwendung. Beide sorgen für eine verbesserte Haltbarkeit, vor allem bei vorderem oder beidseitigem Segelprolaps (Carabello 2004, Suri et al. 2006).

Eine postoperativ erneut auftretende Mitralklappeninsuffizienz mit in der Folge nötigen Reoperation, kann eine potentielle Einschränkung für die Rekonstruktion darstellen. Hier besteht ein erhöhtes Risiko für einen vollständigen Klappenersatz.

In einer Reihe retrospektiver Studien konnte bei Patienten nach Mitralklappenrekonstruktion eine erhöhte Überlebensrate, sowie eine bessere linksventrikuläre Funktion, aufgezeigt werden verglichen mit Patienten nach kompletten Klappenersatz (Tribouilloy et al. 1999, Ling et al. 1997). In einer Kohorte mit 47279 Patienten (≥ 65 Jahre), die sich einer Operation an der Mitralklappe zwischen 2000 und 2009 unterzogen, zeigte sich nach einem, fünf und zehn Jahren in der Kaplan Meier Überlebensanalyse jeweils numerisch höhere Überlebensraten bei Klappenrekonstruktion gegenüber dem Klappenersatz, die die statistische Signifikanz jedoch verfehlten (1-, 5- und 10-Jahres Überlebensraten: 91%, 77 %, 54 % [Rekonstruktion] versus 83%, 65%, 37% [Klappenersatz]) (Vassileva et al. 2013).

Jedoch ist ein Erfolg der Rekonstruktion weniger wahrscheinlich, wenn im präoperativen TEE ein Prolaps von mehr als einem Drittel des gesamten Segels, die Ruptur eines Papillarmuskels oder einer starken Verkalkung oder Zerstörung der Klappe beziehungsweise des Annulus festgestellt werden kann. In diesen Fällen ist der komplette Klappenersatz die Therapie der Wahl (Hellemans et al. 1997).

Die *American Heart Association/American College of Cardiology* (ACC/AHA, 2006) und die *European Association of Cardiology* (ESC 2017) beschlossen in ihren Richtlinien, dass die Rekonstruktion in der Mehrzahl der Patienten mit chronischer Mitralklappeninsuffizienz zu bevorzugen ist und diese vor allem in erfahrenen Zentren durchgeführt werden sollte (Bonow et al. 2008, Baumgartner et al. 2017).

Insgesamt stellt die Mitralklappenrekonstruktion bei der Mehrzahl der Patienten mit einer chronischen Mitralklappeninsuffizienz das bevorzugt durchgeführte operative Therapieverfahren dar. Dieses hat den Vorteil eines geringeren perioperativen Risikos, einer besseren Überlebensrate und einer im Durchschnitt höheren linksventrikulären Pumpfunktion postoperativ (Enriquez-Sarano et al. 2009). Hierbei bietet sie gegenüber dem Klappenersatz zwei entscheidende Vorteile: Zum einen werden mögliche Komplikationen, die mit einer künstlichen Herzklappe einhergehen, wie beispielsweise die Thromboembolie und die Klappenthrombose vermieden. Zum anderen werden die funktionellen Komponenten der Nativklappe erhalten, was mit einer besseren postoperativen Ventrikelfunktion im Vergleich zum vollständigen Klappenersatz einhergeht (Gaasch 2018).

Perkutane MitraClip Implantation

Der operative Eingriff - egal ob als Rekonstruktion und Klappenersatz durchgeführt - stellt in beiden Fällen eine erhebliche Belastung des Patienten und in Abhängigkeit von vorliegenden Begleiterkrankungen, ein erhebliches perioperatives Risiko dar. Ein derart großer operativer Eingriff sollte daher vor allem bei (jüngeren) Patienten mit noch gut erhaltener Pumpleistung des Herzens und einer geringen Anzahl an Komorbiditäten vorgenommen werden.

In Abgrenzung dazu existiert für Patienten, die für einen offen-chirurgischen Eingriff nicht mehr in Frage kommen, mit einer kathetergestützten, perkutanen MitraClip Implantation eine Therapiealternative.

Die endovaskuläre MitraClip-Implantation (Abbott Vascular, Menlo Park, CA, USA) stellt dabei eine minimal-invasive Interventionstechnik dar, die es ermöglicht, eine relevante Mitralklappeninsuffizienz ohne Eröffnung des Thorax und ohne Einsatz der Herz-/Lungenmaschine zu therapieren. Diese Technologie basiert auf der von Ottavio Alfieri eingeführten *Edge-to-Edge* Technik, die in den frühen Neunziger Jahren in Italien entwickelt wurde. Seit der CE-Zertifizierung in Europa im Jahr 2008 sowie nach der Freigabe für degenerative Mitralklappenvitien der amerikanischen Gesundheitskontrollbehörde (*food and drug administration*, FDA) im Jahr 2013 wurden insgesamt bereits mehr als 100.000 Patienten mittels MitraClip-Implantation behandelt. Mithilfe eines transfemorale, venösen Zugangswegs werden dabei die freien Kanten der beiden Mitralklappensegel im Bereich der Pathologie über einen Clip (MitraClip) miteinander verbunden. Dies führt zu einer Verringerung des Refluxjets. Die mittels MitraClip-Implantation behandelte Klappe weist morphologisch nach Therapie zwei Öffnungsflächen jeweils seitlich des Clips auf. Dies wird auch als sogenanntes *double orifice* bezeichnet (Maisano et al. 2011). Das Ziel der MitraClip Therapie ist dabei die Reduktion einer relevanten Mitralklappeninsuffizienz (Grad 3/4) auf leicht- bis mittelgradige Subformen (Grad 1/2) (Armstrong et al. 2013).

Technisch wird während der Prozedur ein mit Polypropylen überzogener Kobalt-Chrom-Clip, zwischen dem anterioren und posterioren Segel im Bereich der größten Insuffizienz platziert. Es ist auch möglich einen zweiten, dritten oder sogar vierten Clip zu implantieren, sofern dadurch eine zufriedenstellende Reduktion der Insuffizienz erreicht und eine hämodynamisch relevante Mitralklappenstenose ausgeschlossen werden kann. Aus der Kohorte von 233 Patienten der randomisierten und Hochrisiko Subgruppen der EVEREST-II-Studie, die einen MitraClip erhielten, bekamen 97 Patienten (42%) zwei MitraClips implantiert. Hierbei scheint vor allem ein verdicktes anteriores Segel, ein erhöhtes Insuffizienzvolumen, sowie funktionelle Insuffizienzen mit großem Ventrikel mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für einen zweiten Clip

einherzugehen. Direkt postoperativ und auch nach zwölf Monaten, wiesen beide Patientengruppen, mit einem oder zwei implantierten MitraClips, eine ähnlich verringerte Mitralklappeninsuffizienz auf, unabhängig davon ob sie ein oder zwei Clips erhielten ($p=0,6$) (Armstrong et al. 2013). Insbesondere bei einer „Mehr-Clip-Strategie“ besteht jedoch die Gefahr einer Stenosebildung über die Klappe, weshalb nach Positionierung, aber in jedem Fall vor finaler Freigabe des Clips eine echokardiographische Kontrolle mit Ausschluss einer funktionellen Stenose erfolgen muss.

1.2. Der Biomarker N-terminal pro brain natriuretic peptid

1.2.1. Physiologie

Das natriuretische Peptidhormonsystem beeinflusst den Wasser- und Salzhaushalt des Körpers und ist ein wichtiger Teil der physiologischen Blutdruckregulation. Das *brain natriuretic peptide* (BNP) ist ein aus 32 Aminosäuren bestehendes Protein, das seinen Namen dadurch erhalten hat, dass es erstmals im Gehirn von Menschen und Schweinen nachgewiesen wurde. In weiterführenden Untersuchungen konnte jedoch nachgewiesen werden, dass BNP primär in den Herzmuskelzellen des Ventrikels synthetisiert und freigesetzt wird (Sudoh et al.1988, Hino et al.1990). Dabei liegt es zunächst in Form von proBNP als Vorläuferpeptid in den Herzmuskelzellen vor, von dem die biologisch-inaktive Form, das aus 76 Aminosäuren bestehende NT-proBNP während der Sekretion abgespalten wird. Auslösender Reiz für die Produktion und Sekretion von BNP ist die erhöhte Wandspannung am Herzen, insbesondere im linken Ventrikel.

Die BNP Freisetzung ist bei Patienten mit Herzinsuffizienz erhöht. Die Myokardzellen des Ventrikels werden aufgrund des hohen intrakavitären Drucks vermehrt rekrutiert (Kinnunen et al. 1993). Folglich wird die Konzentration von BNP und NT-proBNP im Plasma erhöht und erlaubt deren Anwendung in der Diagnostik.

Eine vermehrte Volumenbelastung bedingt eine Erhöhung der ventrikulären Wandspannung und somit eine vermehrte Bildung von BNP, um dieser entgegenzusteuern. BNP hemmt das Renin-Aldosteron-Angiotensin-System, wodurch es u.a. zu einer Vasodilation mit Senkung der Vor- und Nachlast des

Herzens kommt. Ebenso kommt es über die verminderte Natriumretention es zu einer vermehrten Harnausscheidung, mit folglich reduziertem Plasmavolumen. Die vermehrte Ausschüttung der natriuretischen Hormone bei herzinsuffizienten Patienten hemmt zum Teil das Ausmaß der Vasokonstriktion und der Natriumretention (Wilkins et al. 1993, Brunner-La Rocca et al. 2001). Kommt es nun im Rahmen der perkutanen MitraClip Implantation zu einer signifikanten Reduktion der Mitralklappeninsuffizienz, führt dies unmittelbar zu einer Verringerung der Volumenbelastung des linken Ventrikels und damit auch zu einer Reduktion der Wandspannung. Dies hat eine verringerte Ausschüttung der natriuretischen Hormone zur Folge. Langfristig gesehen, wirkt BNP einer vermehrten Kollagenakkumulation entgegen und hemmt die aufgrund einer fortgeschrittenen Herzinsuffizienz entstandenen pathologischen Umbauprozesse (Tamura et al. 2000).

Beide Formen des Hormons werden über die Niere ausgeschieden, jedoch besitzt NT-proBNP gegenüber BNP eine verlängerte Halbwertszeit (etwa 25-70 Minuten vs. 20 Minuten) und kann deshalb über einen längeren Zeitraum im Blut nachgewiesen werden (Mair 2008).

Sowohl BNP als auch NT-proBNP liegen bei herzgesunden Menschen in ähnlich niedriger Konzentration (etwa 10 pg/ml) vor, wobei genetische Faktoren in etwa 40% der Fälle Abweichungen der Standardkonzentrationen an sowohl BNP als auch NT-proBNP bedingen. Die Konzentration an NT-proBNP ist höher bei älteren Personen und bei Frauen, und verringert bei adipösen Menschen. Folglich muss bei jedem Patienten Rücksicht auf Alter, Geschlecht und Gewicht genommen werden, um den idealen Referenzbereich zu finden. Zusätzlich dazu, ist die Konzentration erhöht bei Patienten mit Niereninsuffizienz. Hierfür konnten in den Studien bisher noch keine geeigneten Grenzwerte für Patienten mit akuter oder chronischer Niereninsuffizienz etabliert werden (Raymond et al. 2003, Das et al. 2005, Anwaruddin et al. 2006, Farnsworth et al. 2018,).

Im Falle einer linksventrikulären Dysfunktion steigt die Plasmakonzentration des NT-proBNP stärker an als die des BNP. Eine Konzentration von >900pg/ml bietet ungefähr die gleiche Genauigkeit, wie ein BNP von >100pg/ml für die Diagnosestellung der Herzinsuffizienz. Steigende oder stark erhöhte Blutkonzentrationen der natriuretischen Peptide erhöhen das Risiko für Tod oder

Hospitalisierung. Für Patienten mit einer stabilen, chronischen Herzinsuffizienz wird von einem erhöhten Risiko berichtet, ab einem BNP Wert von 100pg/ml. Bei Patienten mit einer NT-proBNP Konzentration besteht ein evidenten Risiko für Tod oder Hospitalisierung ab 200pg/ml, und steigt insbesondere ab einer Konzentration von >1000pg/ml nahezu exponentiell an (Doust et al. 2005, Cleland et al. 2009).

1.2.2. Assoziation natriuretischer Peptide mit der Prognose einer Herzinsuffizienz

Zum Ausschluss einer akuten Herzinsuffizienz empfiehlt die ESC in ihren Richtlinien als Expertenkonsens einen Cut-off für BNP von ≤ 100 ng/L bzw. ≤ 300 ng/L für NT-proBNP (McMurray et al. 2012). In der Auswertung einer Metaanalyse mit über 15.000 Testergebnissen, zeigte sich eine diagnostische Sensitivität beider natriuretischer Peptide von 95% (BNP) und 99% (NT-proBNP), sowie ein hoher negativ prädiktiver Wert von 94% und 98% (Roberts et al. 2015). Eine normwertige Konzentration an NT-proBNP schließt eine pathologische Herzfunktion, wie sie im Rahmen der Herzinsuffizienz auftritt, quasi aus.

Die Höhe der Blutkonzentration spiegelt den Verlauf und den klinischen Schweregrad der Herzinsuffizienz wider, eine Zuordnung der klinischen Symptomatik des Patienten (beispielsweise in ein passendes NYHA-Stadium) mittels alleiniger Bestimmung von NT-proBNP ist hingegen nicht möglich. Jedoch kann NT-proBNP in allen Stadien der Herzinsuffizienz herangezogen werden, um eine Einschätzung bezüglich der Prognose der Mortalität und kardiovaskulärer Ereignisse zu erhalten. Beide natriuretischen Peptide sind die Biomarker mit der höchsten prädiktiven Aussagekraft, auch in Gegenwart der klassischen klinischen Risikofaktoren für Herzinsuffizienz, wie beispielsweise Lebensalter oder NYHA Klasse. Dabei besteht ein linearer Zusammenhang zwischen der Höhe der NT-proBNP-Konzentration und einer eingeschränkten Prognose bei Patienten mit akuter und chronischer Herzinsuffizienz. Niedrigere Blutkonzentrationen an beiden natriuretischen Peptiden nach therapeutischer Intervention sind assoziiert mit verbessertem Outcome (Troughton et al. 2014).

In einer Untergruppe der COPERNICUS-Studie mit 1011 Patienten, lag die mediane NT-proBNP-Baseline-Konzentration bei 1767 pg/ml und die 1-Jahres-

Mortalität war signifikant höher bei Patienten deren Plasma NT-proBNP Konzentration oberhalb des Medians lag, verglichen mit den Patienten unterhalb des Medians (22% vs. 7%; Risk Ratio 2,7; $p=0,0001$). Ein ganz ähnlicher Anstieg zeigte sich für den kombinierten Endpunkt aus Mortalität oder Re-Hospitalisierung aufgrund einer akut dekompensierten Herzinsuffizienz (38% oberhalb Median vs. 19 % unterhalb Median; Risk Ratio 2,4; $p=0,0001$) (Hartmann et al. 2004).

Im Verlauf der chronischen Herzinsuffizienz ist eine einmalige Bestimmung des NT-proBNP mit einer höheren diagnostischen Differenzierung verbunden als serielle Bestimmungen (Masson et al. 2008).

Verschiedene Beobachtungsstudien legen nahe, dass ein Abfall an der Blutkonzentration bei >30% innerhalb eines Jahres mit einer verbesserten Prognose einhergeht verglichen zu Patienten bei denen es nicht zu einem ausreichendem Abfall oder sogar zu einem Anstieg kommt (Karlström et al. 2011).

So wurden in einer Studie in Portugal, 182 Patienten, die initial aufgrund akut dekompensierter Herzinsuffizienz ins Krankenhaus eingewiesen wurden, über einen Zeitraum von sechs Monaten untersucht. Die Dekompensation war definiert als eine Verschlechterung der Symptome (\geq eine NYHA Klasse). Während des stationären Aufenthaltes wurden alle Patienten einer medikamentösen Behandlung mit ACE-Inhibitoren, Diuretika und Betablockern unterzogen. Die medianen NT-proBNP Werte bei Aufnahme waren 6779 pg/ml und bei Entlassung 4137 pg/ml ($p<0,001$). Die Patienten wurden entsprechend der NT-proBNP Konzentrationsveränderungen im Blut in drei Gruppen unterteilt: (1) Abfall des NT-proBNP-Werts $\geq 30\%$, (2) Veränderungen der NT-proBNP Konzentration um weniger als 30% in Relation zum Ausgangswert, (3) NT-proBNP Anstieg $\geq 30\%$.

Hierbei zeigte sich, dass neben den NT-proBNP Konzentrationsveränderungen im Aufnahme- und Entlassungslabor, unter anderem auch die Länge des initialen Krankenhausaufenthaltes und eine erhöhte NYHA Klasse bei Entlassung, in der univariaten Analyse mit einem erhöhten Risiko für Tod oder Rehospitalisierung einhergingen. Dabei waren die Konzentrationsänderungen des NT-proBNP jedoch stärkster, unabhängiger Prädiktor in Bezug auf Tod oder

Rehospitalisierung. Patienten mit einem Abfall von $\geq 30\%$ hatten im Vergleich die besten prognostischen Aussichten (Bettencourt 2004).

Auch über den Sechs-Monats-Zeitraum hinaus scheinen Konzentrationsänderungen prognostisch wertvoll zu sein. In einer Subgruppe der COMET-Studie (*Carvedilol or Metoprolol European Trial*) mit 309 Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz (NYHA II-IV, LVEF < 35%), wurde NT-proBNP zu Beginn und an einem zu einem späteren Wiedervorstellungstermin (zwischen 12-36 Monaten nach Studieneinschluss) bestimmt. Als Cut-off wurde eine Konzentration von 400pg/ml festgelegt. Patienten, deren Baseline- darüber und Follow-up- Konzentration darunter lag, wiesen eine signifikant geringere Mortalität im Langzeitverlauf auf im Vergleich zu den Patienten, deren NT-proBNP Konzentrationen an beiden Messpunkten oberhalb des Cut-offs lagen (Hazard Ratio: 0,35; 95%; p=0,0017) (Olsson et al. 2007).

Santaguida et al. analysierten insgesamt 79 Studien, die NT-pro-BNP (n=35), BNP (n=38) oder beide Biomarker (n=6) untersuchten bei Patienten mit akut dekompensierter Herzinsuffizienz und mit Follow-up Intervallen zwischen 14 Tagen und 7 Jahren. Dabei zeigten sich erhöhte Baseline Blutkonzentrationen von NT-proBNP und BNP bei Aufnahme assoziiert mit erhöhtem Risiko unerwünschter Ereignisse (Tod, Rehospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz). Wohingegen fallende Blutkonzentrationen nach der stationären Aufnahme durchweg mit einem reduziertem Risiko einhergingen (Santaguida et al. 2014).

1.3. Perkutanes Mitralklappenclipping mittels MitraClip

1.3.1. Indikation und Kontraindikation

Während die Therapie der Wahl der chronischen, primären Mitralklappeninsuffizienz die Mitralklappenrekonstruktion darstellt, bietet die perkutane Implantationstechnik vor allem für multimorbide Hochrisikopatienten eine Therapiealternative. Auch für Patienten mit sekundärer, funktioneller Mitralklappeninsuffizienz kann die perkutane Mitralklappenrekonstruktion eine Therapiemöglichkeit darstellen, insbesondere aufgrund der häufig zahlreichen

Begleiterkrankungen, der reduzierten linksventrikulären Funktion und des damit verbundenen Risikoprofils.

Für lange Zeit war in den USA die MitraClip Therapie nur für die primäre Mitralklappeninsuffizienz zugelassen, während die ESC in ihren Richtlinien bereits seit mehreren Jahren eine Empfehlung sowohl für die primäre, als auch die sekundäre Mitralklappeninsuffizienz abgab (Valhania et al. 2012). Erst 2019, nach der vielversprechenden Publikation der COAPT Studie, weiterte die amerikanische Zulassungsbehörde FDA die bestehende Zulassung auf die sekundäre Mitralklappeninsuffizienz aus. So spricht die AHA/ACC eine Klasse IIb (Evidenzklasse B) Empfehlung für die primäre Mitralklappeninsuffizienz aus. In den aktuellen Leitlinien ist die sekundäre Mitralklappeninsuffizienz bisher noch nicht berücksichtigt.

In den Leitlinien der ESC hingegen, zeigt sich die perkutane Mitralklappenintervention für beide Entitäten der Mitralklappeninsuffizienz, mit einer Empfehlung Klasse IIb (Evidenzklasse C). Der Eingriff ist sicher, allerdings mit einer geringeren Effektivität als die konventionell chirurgische Versorgung verbunden, da nach MitraClip Implantation mit einer höheren Wahrscheinlichkeit weiterhin eine Mitralklappeninsuffizienz besteht. Die MitraClip-Implantation führt jedoch bei einer hohen prozeduralen Erfolgsrate zu einer Verbesserung der Symptomatik und kann durch eine Reduktion der Mitralklappeninsuffizienz, ein progredientes, pathologisches linksventrikuläres Remodelling verhindern (Nishimura et al. 2014).

Die Therapieindikation am UHZ ergibt sich hierbei aus einer gemeinsamen interdisziplinären Evaluation im *Heart Team*, bestehend aus Herzchirurgen, Kardioanästhesisten und Kardiologen. Nach gemeinsamer Patientenvsichte und ausführlicher Befunddiskussion erfolgt basierend auf dem individuellen Patientenfall und dessen Operationsrisiko die interdisziplinäre Entscheidung, welches Therapieverfahren dem Patienten zuzuführen ist.

Die MitraClip Intervention ist gerade für jenes Patientenkollektiv geeignet, welches aufgrund verschiedener Komorbiditäten nicht mehr für die konventionell-operative Mitralklappenrekonstruktion in Frage kommt, allerdings einen hohen Leidensdruck aufweist. Für die Therapieentscheidung zwischen der Operation und MitraClip ist es ebenso wichtig zu klären, ob die anatomischen

Voraussetzungen für eine perkutane Klappenrekonstruktion gegeben sind, um die Klappenfunktion dauerhaft zu verbessern. In den EVEREST-Studien wurden dazu eine Reihe von vordefinierten Kriterien herangezogen. Dazu gehören laut Feldmann et al. ein Jetursprung der Mitralklappeninsuffizienz im Bereich A2-P2, eine Koaptationslänge beider Mitralsegel über 2 mm, eine Koaptationstiefe von weniger als 11 mm um eine möglichst ideale Stabilität und Koaptation des Clips mit den Mitralsegeln zu erreichen, ein Prolapsspalt weniger als 10 mm, und eine Prolapsweite geringer als 15 mm (Feldman et al. 2009, Nguyen et al. 2011).

Weitere wichtige Parameter für die Therapieentscheidung neben der anatomischen Rekonstruierbarkeit der Mitralklappe, sind das Alter des Patienten, eine pulmonale Hypertonie, sowie die linksventrikuläre Pumpfunktion, da diese das perioperative Risiko und die postoperative Prognose entscheidend beeinflussen können (Enriquez-Sarano et al. 2009, Valhanian et al. 2012).

1.3.2. Postprozedurales Outcome

Die bis 2020 einzig prospektiv-randomisierten Studien zur MitraClip Therapie waren bis zur Publikation der COAPT und Mitra-FR Studien 2018, die EVEREST Studien aus den USA. In der EVEREST-II-Studie wurden 279 Patienten aufgenommen, die eine chronisch mittelgradige (3+) bis hochgradigen (4+) Mitralklappeninsuffizienz aufwiesen. In die Studie wurde, im Gegensatz zu europäischen Studien, nur herzchirurgisch operable Patienten eingeschlossen, wovon die meisten (73%) eine primäre Mitralklappeninsuffizienz aufzeigten. Diese wurden in einem 2:1-Verhältnis entweder zur interventionellen Behandlung mittels MitraClip-Implantation (n=186) oder zur konventionellen Herzchirurgie randomisiert (n=93). Der kombinierte Endpunkt für die Therapieeffektivität wurde definiert als die fehlende Notwendigkeit einer Re-Operation an der Mitralklappe sowie einer maximal mittelgradigen Rest-Insuffizienz ($\leq 2+$) zum Zeitpunkt des 12-Monats-Follow-ups definiert. Dieser wurde bei 73% in der herzchirurgischen und bei 55% in der interventionellen Kohorte erreicht ($p=0,007$).

Hinsichtlich der Risiken zeigte der interventionelle Eingriff eine signifikant niedrigere Komplikationsrate gegenüber der Operation. Der Sicherheitsendpunkt, definiert als unerwünschte Ereignisse innerhalb der ersten 30 Tage, war vor

allem bedingt durch die Transfusionen von Blutprodukten (>2 Erythrozytenkonzentrate), die den überwiegenden Teil der unerwünschten Ereignisse ausmachten (13% vs. 45%, $p < 0,001$). Bei einer Betrachtung ohne Bluttransfusionen war die Sicherheit beider Verfahren gleichwertig (5% vs. 10%, $p = 0,23$) (Feldman et al. 2011).

Im Jahr 2014 wurden erstmals Langzeitdaten der EVEREST-II-Studie vorgestellt. Auch nach Ablauf von fünf Jahren konnten keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf die Mortalität beobachtet werden (interventionell 26,8% vs. chirurgisch 20,8%; $p = 0,36$). Der Anteil von Patienten im NYHA-Stadium I/II war mit 91,4% und 97,5% (interventionell vs. chirurgisch; $p = 0,19$) in beiden Kohorten vergleichbar. Jedoch mussten sich deutlich mehr Patienten nach dem interventionellen Eingriff einer Operation aufgrund einer postinterventionell aufgetretenen Mitralklappendysfunktion unterziehen (27,9% vs. 8,9%; $p = 0,003$) (Feldman et al. 2015). Ebenso in Bezug auf die residuelle Mitralklappeninsuffizienz (rMR, Anteil von Patienten mit einer $rMR \leq 2+$), zeigte sich ein grenzwertig signifikanter Unterschied mit Vorteil für die herzchirurgische Kohorte (1,8% vs. 12,3% interventionell; $p = 0,02$).

Freiheit von Tod oder Re-Operation aufgrund einer aufgetretenen Mitralklappendysfunktion wurde in der interventionellen Gruppe von 60,6% vs. 73,3% in der chirurgischen Gruppe erreicht ($p = 0,03$). Vor allem in der interventionellen Gruppe zeigte sich ein frühzeitiges Risiko für eine Mitralklappendysfunktion, da etwa 78% der Nachoperationen innerhalb der ersten sechs Monate durchgeführt wurden. Nach sechs Monaten bis zum Zeitpunkt nach fünf Jahren, konnte mit 77,7% (Interventionell) vs. 76,2% (Chirurgie; $p = 0,77$), kein signifikanter Unterschied zwischen beiden beobachtet werden. Zusammenfassend ist festzustellen, dass das Risiko für einen Folgeeingriff in der interventionellen Gruppe lediglich innerhalb der ersten sechs Monate nach dem Primäreingriff erhöht ist. Nach sechs Monaten lässt sich jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied mehr nachweisen und ist damit mit dem prozeduralen Ergebnis der offen-chirurgischen Operation vergleichbar.

Obwohl die MitraClip Implantation in den USA bis März 2019 nur für primäre Mitralklappeninsuffizienz zugelassen war, legten verschiedene Studienergebnisse bereits frühzeitig nahe, dass auch Patienten mit sekundärer

Mitralklappeninsuffizienz von dem Verfahren profitieren. Im Jahr 2011 zeigte die PERMIT-CARE-Studie bei 51 Patienten mit sekundärer Mitralklappeninsuffizienz der NYHA Klasse III und IV, dass die perkutane Mitralklappentherapie mit einer Verbesserung der NYHA Klasse und einer Verminderung der Mitralklappeninsuffizienz einhergeht. Ein Jahr nach Eingriff befanden sich etwa 75% der Patienten sich in NYHA Klasse I oder II ($p < 0,001$) und bei mehr als 90% ließ sich nur noch eine leichtgradige Mitralklappeninsuffizienz (Grad 1-2; $p < 0,001$) nachweisen (Auricchio et al. 2011). Drei Jahre später publizierten Glower et al. Daten der EVEREST-II-High-Surgical-Risk Registry (HRS). In dieser hatten von 327 Hochrisikopatienten (Mitralklappeninsuffizienz Grad 3+ bis 4+), 70% eine sekundäre Mitralklappeninsuffizienz mit einem errechneten STS Mortalitätsscore von $\geq 12\%$. Postinterventionell wiesen 86% der Patienten eine $rMR \leq 2+$ und 83% eine signifikante Verbesserung der NYHA Klasse auf Stadium I/II auf ($p < 0,0001$) (Glower et al. 2014).

Zwei Publikationen aus dem Jahr 2018, die COAPT und Mitra-FR Studie, wiesen jedoch gegensätzliche Ergebnisse auf. Beide beschäftigten sich mit der Frage, ob die MitraClip Therapie in Kombination mit der medikamentösen Therapie besser ist, als eine alleinige leitliniengerechte medikamentöse Therapie in Patienten mit rein sekundärer Mitralklappeninsuffizienz. In der französischen Mitra-FR Studie (*Percutaneous Repair with the MitraClip Device for Severe Functional/Secondary Mitral Regurgitation*) wurden 304 Patienten über einen mittleren Zeitraum von insgesamt 12 Monaten beobachtet. In Bezug auf den primären Endpunkt, definiert als Tod oder Rehospitalisierung wegen dekompensierter Herzinsuffizienz, stellte sich kein signifikanter Unterschied in den Vergleichsgruppen dar. Diese waren 54,6% in der Interventionsgruppe vs. 51,3% in der Kontrollgruppe ähnlich ($p = 0,53$) (Obadia et al. 2018).

Gegensätzliche Beobachtungen konnten hingegen in der nordamerikanischen COAPT Studie (*Cardiovascular Outcomes Assessment of the MitraClip Percutaneous Therapy for Heart Failure Patients with Functional Mitral Regurgitation*) gemacht werden. Hier wurden in 78 Zentren insgesamt 614 Patienten eingeschlossen und über einen mittleren Zeitraum von 24 Monaten nachbeobachtet. Dabei zeigte sich die Mortalität nach 24 Monaten in der

Interventionsgruppe bei 29,1%, verglichen mit 46,1% in der Kontrollgruppe ($p < 0,001$). Ebenso wurde eine deutlich geringere Rate an kardialen und nicht kardialen Rehospitalisierungen beobachtet. Für Rehospitalisierungen wegen dekompensierter Herzinsuffizienz mit 35,7% in der Interventionsgruppe vs. 56,7% signifikant vermindert ($p < 0,001$). Auch bezüglich der rMR konnten Vorteile in Interventionsgruppe beobachtet werden. Hier konnte nach 12 Monaten eine rMR $\leq 2+$ bei 94,8% in der Interventionsgruppe im Vergleich zu 46,9% in der Kontrollgruppe beobachtet werden ($p < 0,001$) (Stone et al. 2018). Insgesamt stellten sich also deutlich signifikante Vorteile in der Interventionsgruppe nach Mitraclip Implantation heraus.

Die FDA entschied sich nach Veröffentlichung der COAPT Studie, im März 2019 die Indikationen der perkutanen Mitralklappentherapie neben der primären, auch auf die sekundäre Entität zu erweitern.

Obwohl Patienten mit hochgradig reduzierter systolischer LV-Funktion (LVEF $\leq 30\%$) eine deutlich schlechtere Prognose und gleichzeitig ein deutlich erhöhtes perioperatives Risiko haben, scheint die Therapie mittels MitraClip Implantation sicher und gut durchführbar zu sein. In einer Auswertung des TRAMI Registers von Geis et. al. zeigte sich für diese Patienten eine Mortalität nach 12 Monaten von 24,2% ($p = 0,15$). Bei 98,8% der Patienten zeigte sich eine erfolgreiche Implantation (postinterventionell rMR $\leq 2+$) mit Verbesserung um mindestens eine NYHA-Klasse in etwa 70% aller Patienten mit einer EF $< 30\%$ (Geis et al. 2018).

1.4. Zielsetzung der vorliegenden Arbeit

In der vorliegenden Arbeit soll die prognostische Bedeutung von Veränderungen der NT-proBNP Konzentrationen vor und nach MitraClip Implantation bei Patienten mit einem hohem bis sehr hohem perioperativen Risiko und interventionsbedürftiger Mitralklappeninsuffizienz untersucht werden.

Das MitraClip Verfahren hat sich über das vergangene Jahrzehnt für diese Patienten als eine mit hohem Sicherheitsprofil durchführbare und symptomatisch wirksame Therapieoption herausgestellt. Insgesamt ist trotz vielversprechender Ergebnisse bisher nur wenig über den Langzeitverlauf dieser Patienten bekannt.

Insbesondere fehlen Parameter zur Patientenselektion. Die natriuretischen Peptide bieten einen validen prognostischen Marker für Patienten mit Herzinsuffizienz, der mittlerweile in der klinischen Routine etabliert ist. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit soll untersucht werden, ob kurzfristige Veränderungen der NT-proBNP Serumkonzentrationen mit der Langzeitprognose dieser Patienten assoziiert sind.

2. Material und Methoden

2.1. Studiendesign und Patientenkollektiv

Zwischen September 2008 und Januar 2017 wurden insgesamt 789 Patienten mit einer mittel- bis hochgradigen Mitralklappeninsuffizienz mittels MitraClip Implantation am Universitären Herz- und Gefäßzentrum Hamburg-Eppendorf (UHZ) therapiert. Die Patienten wurden aufgrund ihres Alters und bestehender Risikofaktoren in einem interdisziplinären *Heart Team* für eine konventionell offen-chirurgische Versorgung abgelehnt.

Die in die Studie eingeschlossenen Patienten unterschieden sich in mehreren Aspekten signifikant von den Patienten der EVEREST-II-Studie, insbesondere jedoch aufgrund der Tatsache, dass die gesamte UHZ-Kohorte als inoperabel eingestuft wurde.

2.1.1. Einschlusskriterien

Alle Patienten wiesen eine symptomatische, mittel- bis hochgradige oder hochgradige primäre oder sekundäre Mitralklappeninsuffizienz auf. Alle Patienten wurden im *Heart Team* anhand der klinischen Präsentation, sowie der echokardiographischen Untersuchungsergebnisse analysiert und die Therapieempfehlung für eine MitraClip Implantation ausgesprochen.

2.1.2. Ausschlusskriterien

Die wesentlichen Ausschlusskriterien waren eine nicht mit dem MitraClip versorgbare Mitralklappenmorphologie, eine deutlich verringerte Lebenserwartung (Prognose < 1 Jahr) aufgrund vorliegender Komorbiditäten (bspw. Karzinom in einem fortgeschrittenen Stadium, Kachexie, dekompensierte Leberzirrhose) oder fehlende Einwilligungsfähigkeit des Patienten. Die Patienten wurden im Vorfeld und mit ausreichend Bedenkzeit zur interventionellen Versorgung ausführlich über Art, Indikation, Umfang, Risiken und Alternativen der MitraClip-Implantation aufgeklärt. Zusätzlich erfolgte eine Aufklärung über die MitraClip Kohortenstudie und die schriftliche Einwilligung zur Studienteilnahme inklusive der Erlaubnis zur Datenverarbeitung nach Nachverfolgung. Die Patienten konnten zu jedem Zeitpunkt ihre Einwilligung zurückziehen und die Studienteilnahme beenden.

2.1.3. Rekrutierung, Aufklärung und Einwilligung

Die Therapieindikation ergab sich nach gemeinsamer interdisziplinärer Evaluation im *Heart Team*. Bei positivem Votum durch das *Heart Team* bezüglich einer MitraClip Implantation, erfolgte die Aufklärung und nach schriftlichem Einverständnis der Studieneinschluss der Patienten. Jedem Patienten wurde nach Einschluss eine Studiennummer zugeteilt, welche als Pseudonym vergeben wurde. Für jeden Patienten wurde anhand seiner vorliegenden Risikofaktoren ein individuelles Risikoprofil mittels EuroSCORE und STS Score ermittelt.

Vor Studienbeginn wurden die Patienten mündlich und schriftlich über den Umfang, Bedeutung, Art und Risiken der klinischen Prüfung aufgeklärt. Die Aufklärung enthielt zudem Informationen und eine gesonderte Einwilligung bzgl. der Aufbewahrung von biologischem Material in Form von Kryokonservierung und die Einwilligung zur genetischen Analyse. Die Einwilligung zur Teilnahme an der Studie wurde schriftlich in der Studienvereinbarung festgehalten. Nach erfolgter Einwilligung wurde die Aufklärung vom Patienten gegengezeichnet und ihm als Kopie ausgehändigt. Das Original wurde im Studienbüro in den Patientenunterlagen hinterlegt.

2.1.4. Baseline und Follow-up

Nach Einwilligung der Patienten erfolgte neben der Erhebung klinischer Daten (12-Kanal-EKG, Blutdruck und Herzfrequenz, Anamnese, klinische Untersuchung, NYHA-Stadium) eine transthorakale und transösophageale Echokardiographie sowie die Erhebung der Lebensqualität mittels standardisiertem Fragebogen und die Durchführung eines Sechs-Minuten-Gehtests. Zusätzlich wurde eine standardisierte Blutentnahme durchgeführt. Dabei wurden jeweils Proben zur Auswertung eines Standardpanels im Zentrallabor des Klinikums abgenommen sowie Proben zur experimentellen Auswertung für das Forschungslabor und zur Anlage einer Biodatenbank mit Kryokonservierung verwendet.

Im Rahmen der klinisch-ambulanten Kontrolluntersuchungen jeweils 6, 12, 24, 36, 48 und 60 Monate nach erfolgter Implantation wurden neben den oben genannten klinischen Parametern auch erneut Blutentnahmen durchgeführt. Bei

Patienten, die zu den festgelegten Kontrollterminen nicht erscheinen konnten oder wollten, erfolgte eine standardisierte telefonische Datenerhebung.

2.1.5. Logistischer EuroSCORE und STS Score

Der logistische EuroSCORE (*European System for Cardiac Operative Risk Evaluation*) entstammt einer multinationalen Studie, die in acht europäischen Ländern durchgeführt wurde. Nach Auswertung von 19.030 Studienteilnehmern, wurden 17 Risikofaktoren identifiziert, die einen signifikanten Einfluss bezüglich der 30-Tages-Letalität nach einem herzchirurgischen Eingriff hatten und sich somit zur genauen Risikobeurteilung nach kardiovaskulären Eingriffen eigneten. Zu diesen Risikofaktoren zählen neben Alter und Geschlecht, auch chronische Krankheiten wie COPD, pAVK und herzspezifische Risikofaktoren.

Jedem dieser Risikofaktoren wurde mittels einer logarithmischen Formel ein Wert zugewiesen, woraus sich in einen Online-Rechner für jeden Patienten das jeweilige Mortalitätsrisiko abschätzen lässt. Der EuroSCORE I wurde 2011 durch den EuroSCORE II abgelöst. Mit diesem werden die Nierenfunktion, zusätzliche Risikofaktoren wie der NYHA-Klasse, Diabetes Mellitus mitberücksichtigt und Art des kardialen Eingriffs (z.B. Klappenersatz) genauer differenziert und erlaubt somit eine genaue Risikoabschätzung vor einer geplanten Operation (Roques et al. 1999).

Der STS-Score (*Society of Thoracic Surgeons*) ist neben dem EuroSCORE eine der am häufigsten verwendeten Möglichkeiten zur Abschätzung des perioperativen Mortalitätsrisikos im Rahmen herzchirurgischer Eingriffe in Europa und den USA. Er enthält mehr als 40 klinische, operationsspezifische Risikoparameter zur Erstellung eines individuellen Risikoprofils, die ebenfalls über einen Rechner ausgewählt und so das individuelle Mortalitätsrisiko ermitteln können.

Hinsichtlich der isoliert konventionellen Herzklappenchirurgie besitzt der STS-Score eine höhere Genauigkeit als der EuroSCORE. Er basiert auf der Analyse von mehr als 450.000 Dateneingaben und kann spezifische, risikoadaptierte Vorhersagen bezüglich der perioperativen Mortalität geben (Clark 1994; Wendt et al. 2009).

2.2. Klinische Untersuchungen

2.2.1. Anamnese

In der Anamneseerhebung stand die Erfragung kardiovaskulärer Risikofaktoren, sowie der körperlichen Leistungsfähigkeit und die Evaluation von Beschwerden wie Angina pectoris, Dyspnoe, Synkopen, Schwindel und Herzrhythmusstörungen im Vordergrund. Zusätzlich zu der Erhebung der kardiovaskulären Risikofaktoren inkl. Familienanamnese erfolgte eine ausführliche Erhebung der Medikamenten- und Drogenanamnese sowie bestehender Allergien.

2.2.2. Körperliche Untersuchung, Elektrokardiogramm (EKG)

Nach der stationären Aufnahme wurde bei jedem Patienten eine vollständige körperliche Untersuchung durchgeführt. Dabei wurde vor allem Wert auf die ausführliche Untersuchung des Herzens gelegt. Zu Beginn wurde ein allgemeiner, orientierender Eindruck von dem Patienten gewonnen, sowie Blutdruck und Herzfrequenz bestimmt.

Anschließend wurden Kopf, Augen und Hals mit Schilddrüse untersucht. Danach erfolgte eine orientierende Untersuchung der Lunge und des Thorax. Im nächsten Schritt erfolgte die Untersuchung des Herzens. Hierfür wurden die Herzklappen auskultiert, bei gleichzeitiger Palpation der Arteria radialis zur Erfassung eines Pulsdefizites. Die Auskultation der Aortenklappe erfolgte dabei im 2. Intercostalraum (ICR) rechts parasternal, der Pulmonalklappe im 2. ICR links parasternal, der Trikuspidalklappe im 4. ICR rechts parasternal, der Mitralklappe die 5. ICR links medioclaviculär, sowie des Erb-Punkt im 3. ICR links parasternal. Es erfolgte zudem die Auskultation über der Arteria carotis, wobei der Patient die Luft anhielt und im 5. ICR axillär in Linksseitenlage.

Im Anschluss erfolgte eine orientierende Untersuchung des Abdomens, des peripheren Gefäßstatus, sowie eine grobneurologische Untersuchung der peripheren Motorik und Sensibilität.

Ebenso erfolgte die Erhebung eines 12-Kanal-EKGs zur Erfassung von Lagetyp, Herzfrequenz, Rhythmus, PQ-Zeit, QRS-Dauer, QT-Zeit, R-/S-Transition, möglichen Hypertrophiezeichen sowie Endstreckenveränderungen.

2.2.3. Transthorakale Echokardiographie

Alle echokardiographischen Analysen erfolgten mittels Echokardiographiegeräten von Philips (iE33, Epiq 7) oder General Electrics (Vivid 95) am liegendem Patienten.

Der Patient befindet sich dabei zunächst in Linksseitenlage, um mit dem Schallkopf die apikalen Ebenen (2-, 4-, 5-Kammerblick) sowie die parasternale Längs- und Kurzachse zu beurteilen. Am Ende erfolgt die Darstellung der subkostalen Ebene in Rückenlage. Die erfassten Echoschleifen werden nach Abschluss der Untersuchung zentral gespeichert und archiviert. Die TTE-Untersuchungen erfolgten im Rahmen der stationären Behandlung vor und nach MitraClip Implantation sowie zu jedem der Nachbeobachtungstermine.

2.2.4. Transösophageale Echokardiographie

Bei der transösophagealen Echokardiographie handelt es sich um eine invasive Untersuchung über die der Patient im Vorfeld ausführlich aufgeklärt und schriftliches Einverständnis eingeholt werden muss. Aufgrund der anatomischen Nähe zum Herzen stellt sie die Methode der Wahl dar, vor allem für die Beurteilung von Krankheiten der Herzklappen, Shuntvitien, entzündlicher Prozesse (v.a. Endokarditis), sowie Erkrankungen der Vorhöfe.

Dafür wird der Patient in Linksseitenlage gebracht und die Schluckechosonde wird über den Mund eingeführt. Je nach Setting und Patientencharakteristika kann in der Regel eine kurzzeitige Analgosedierung für die Dauer des Untersuchungsgangs angeboten werden.

Der Untersuchungsgang umfasst eine strukturierte Darstellung der Herzhöhlen und -klappen im B-Bild sowie mittels Fluss- und Farbdoppler und in der Regel ebenfalls eine 3D-Darstellung der Klappenanatomie und -morphologie.

2.2.5. Sechs-Minuten-Gehtest und Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire

Der Sechs-Minuten-Gehtest (6MGT) ist ein einfach durchzuführender Belastungstest zur Beurteilung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Dieser wurde gemäß den Richtlinien der *American Thoracic Society* durchgeführt und erlaubt, anders als beispielsweise die Ergometrie, die alltäglichen Belastungen

herzkranker Patienten widerzuspiegeln und ist auch bei schwer eingeschränkter Herzfunktion noch möglich. Er dient nicht zur diagnostischen Abklärung der Ursache einer schlechten Leistungsfähigkeit, sondern vielmehr zu dessen Quantifizierung und Verlaufskontrolle.

Die Patienten sollen innerhalb von 6 Minuten eine vordefinierte Strecke so oft wie möglich wiederholen. Hierbei kann am Ende eines Ganges ein Pylon aufgestellt werden, um welchen die Patienten einmal herum und zum Ausgangspunkt zurückgehen. Dabei bestimmen die Patienten ihre eigene Gehgeschwindigkeit, dürfen bei Erschöpfung langsamer werden oder stehen bleiben, und sollen weiterlaufen, sobald sie dazu wieder in der Lage sind. Nach einmaliger Demonstration durch den Zeitnehmer, beginnen die Patienten den Test und versuchen in der vorgegebenen Zeit eine möglichst große Wegstrecke zurückzulegen (ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories 2002).

Der *Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire* (MLHFQ, siehe Anhang) wurde 1984 an der University of Minnesota in den USA zur Selbsteinschätzung der Lebensqualität herzinsuffizienter Patienten entwickelt. Der Inhalt des Fragebogens wurde so ausgewählt, dass er möglichst alle Dimensionen abdeckt, die durch die Herzinsuffizienz eingeschränkt werden.

Er dient zur Quantifizierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität herzinsuffizienter Patienten und gibt Ausschluss darüber, inwiefern sich Patienten durch ihre bestehende Herzinsuffizienz in ihren alltäglichen Tätigkeiten eingeschränkt sehen. Der MLHFQ enthält 21 Fragen mit jeweils 6 Antwortmöglichkeiten. Diese können differenziert werden von 0 = nein (Symptom nicht vorhanden) bis zu 5 = sehr stark.

Neben den physischen Belastungen, müssen auch Fragen bezüglich sozialer und psychischer Beschwerden beantwortet werden. Häufig bei Herzinsuffizienz auftretende psychische Symptome wie Angst oder Depressionen werden ebenfalls erfragt. Einige Fragen beziehen sich auf Einschränkungen in sozialen Funktionen wie beispielsweise Hausarbeit oder Freizeitaktivitäten mit Familie und Freunden. Kognitive Fähigkeiten wie etwa die Gedächtnisfunktionen und Konzentration werden auch berücksichtigt. Darüberhinaus werden auch Problemfelder in Bezug auf verordnete Medikamente, notwendige Krankenhausaufenthalte sowie die Kosten der medizinischen Behandlung

abgefragt. Es können ein Gesamtergebnis und zwei Teilergebnisse berechnet werden: emotionales Befinden (Fragen 17-21) und körperliche Leistungsfähigkeit (Fragen 2-7, 12-13).

Das Gesamtergebnis der 21 Fragen bewegt sich zwischen 0 und 105 Punkten, das Teilergebnis von emotionalem Befinden zwischen 0-25 und der körperlichen Leistungsfähigkeit zwischen 0-40 Punkten. Ein niedriges Ergebnis deutet auf eine geringe Auswirkung der Herzinsuffizienz auf die Lebensqualität des Patienten hin, ein hohes Ergebnis auf großen Einfluss und somit subjektiv schlechter Lebensqualität.

2.2.6. Diagnostische Linksherzkatheteruntersuchung

Die diagnostische Linksherzkatheteruntersuchung erfolgte in der Regel über einen Zugang der rechten oder linken Arteria radialis. Bei frustriertem Vorgehen über die Armarterien kann alternativ auch der femorale Zugangsweg gewählt werden. Die Punktion erfolgt in Seldinger-Technik, wobei der Patient in Rückenlage positioniert wird. Die Einstichstelle wurde großflächig mittels eines Hautantiseptikums mehrfach desinfiziert und danach mit einem Lochtuch abgedeckt. Anschließend erfolgte die Hautinfiltration mit einem Lokalanästhetikum, so dass nach kurzer Wartezeit das entsprechende Gefäß mit einer speziellen Hohlnadel punktiert werden konnte. Bei intravasaler Lage kann ein feiner Draht in das Gefäß vorgeschoben werden. Anschließend wurde die Punktionskanüle entfernt und eine Schleuse über den liegenden Draht eingeführt.

Die Darstellung der linken und rechten Koronararterie erfolgt in standardisierter Weise mittels Intubation des jeweiligen Ostiums durch einen speziellen Untersuchungskatheter sowie die Applikation von Kontrastmittel unter angiographischer Durchleutung.

2.2.7. Laboruntersuchungen

Vor und nach dem Eingriff erfolgten bei allen Studienpatienten im Rahmen des stationären Aufenthaltes standardisierte Blutentnahmen. Ebenso wurden die Patienten gebeten eine Urinprobe abzugeben, die im Labor kryokonserviert wurde.

Die Abnahme des Routinelabors und des Bluts für die Kryokonservierung erfolgte lege artis und auf standardisierte Weise inkl. Händedesinfektion, Verwendung von Einmalhandschuhen und mehrfacher Hautdesinfektion. Die Venenpunktion erfolgte nach vollständigem Einwirken der Hautdesinfektion in der Regel mit einer Kanüle der Größe 21G.

Nach einer erfolgreichen Blutentnahme wurde auf jedem Entnahmeröhrchen ein Etikett angebracht, welches den Vor- und Zunamen, das Geburtsdatum des Patienten, sowie einen Barcode enthielt, der eine genaue Zuordnung zu dem Patienten ermöglichte.

Das Studienblut wurde analog mit einem Etikett versehen, welches einen Barcode sowie die dem Patienten zugeteilte Studiennummer enthielt. Unter Dokumentation des genauen Entnahmezeitpunkts, wurde das Studienblut möglichst unmittelbar, maximal jedoch mit einer Latenz von zwei Stunden im Labor verarbeitet.

Die Laborergebnisse wurden aus der digitalen Patientenakte entnommen.

Mit dem Serum Röhrchen erfolgte die Bestimmung von Elektrolytserumkonzentrationen wie Kalium, Natrium, Chlorid, Kalzium, Magnesium (jeweils in nmol/l), sowie der Nierenretentionsparameter Kreatinin und Harnstoff (jeweils in mg/dl) und des Albumins (in g/l). Ebenso konnten dabei herzspezifische Parameter wie die CK (Creatinkinase, U/l), CK-MB (Creatinkinase-Muscle-Brain, U/l), BNP und NT-proBNP (jeweils in ng/l) bestimmt werden. Zusätzlich wurde das CRP (C-reaktives-Protein, mg/l), Glukose (mg/dl), Cholesterin (mg/dl), Triglyceride HDL (High Density Lipoprotein) und LDL (Low Density Lipoprotein) -Cholesterin (jeweils mg/dl) bestimmt. Des weiteren erfolgte die Bestimmung von TSH (Thyreotropin, mg/dl) und Aldosteron (ng/l).

Mit Hilfe des EDTA Röhrchens wurde ein großes Blutbild angefertigt mit Erythrozyten, Leukozyten (jeweils $^9/\mu\text{l}$), Thrombozyten (Mrd/l), Hämoglobin (g/dl) Hämatokrit (%), MCV (Erythrozytenvolumen, fl), MCH (Hämoglobinkoeffizient, pg), MCHC (mittlere korpuskuläre Hämoglobin-Konzentration, g/dl), EVB (Erythrozytenverteilungsbreite, %).

Mit dem Citrat Röhrchen erfolgte die Analyse der Gerinnungsparameter Quick (%), INR (International Normalized Ratio, mg/dl), aPTT (activated Partial Thromboplastin Time sek.), Fibrinogen, abgeleitet (g/l).

Im Rahmen der Urindiagnostik wurden mittels Urinmonovette das Kreatinin (g/l), Albumin (mg/l), Urea (mg/dl), Kalzium (mmol/l), Phosphat (mmol/l) erhoben.

Ein Teil der Blutentnahme wurde für die Kryokonservierung aufgearbeitet: zunächst wurde die Probe zentrifugiert, um die Überstände abpipettieren zu können. Die korpuskulären Bestandteile wurden in kleine Eppendorf *safe lock tubes* aufgeteilt, beschriftet und im letzten Schritt bei -30 Grad Celsius eingefroren.

2.3. Statistische Analysen

Die Berechnung von Δ NT-proBNP erfolgte aus $(\text{NT-proBNP}_{6\text{-month FU}} / \text{NT-proBNP}_{\text{baseline}}) * 100\%$. In unserer Auswertung wurde zunächst der optimale Cutpoint des Δ NT-proBNP mittels eines *Bootstrap Sampling* berechnet. Dabei wurde ein neuer Datensatz aus den Proben des originalen Datensatzes zusammengestellt. Im Rahmen des *Bootstrap Sampling* werden einzelne Proben aus dem Datensatz mit Zurücklegen gezogen. Jede Probe hat somit die gleiche Chance ausgewählt zu werden. Es ist dabei möglich, dass einige Proben mehrfach und andere überhaupt nicht gezogen werden (Bland und Altman 2015). Dieser neue Datensatz hat die gleiche Größe wie der Originaldatensatz und somit sind die beiden vergleichbar. Bei dem neuen Datensatz wurde mittels der Berechnung der *Area under the ROC Curve* (AUC) nach dem besten Cutpoint gesucht. Der optimale Cutpoint ist dabei eine gute Kombination aus Häufigkeit und Performance (große AUC). Durch diese Methode erfolgte eine optimale Δ NT-proBNP Cutpoint Bestimmung. Kontinuierliche Variablen wurden als Mittelwert \pm Standardabweichung oder als Median mit Quartilsabstand dargestellt. Die kategorisierenden Variablen wurden als absolute Zahlen und Prozente angegeben. Vergleiche von kontinuierlichen Variablen zwischen Patientengruppen wurden mittels t-Test oder Mann-Whitney-U-Test durchgeführt. Der χ^2 Test wurde verwendet, um Vergleiche zwischen kategorischen Variablen zu untersuchen. Der Wilcoxon Rank Test wurde benutzt für kontinuierliche Variablen, die einer schiefen Verteilung unterlagen.

Die Kaplan-Meier Überlebenskurven für Tod und den kombinierten Endpunkt wurden jeweils anhand der Einteilung in die Subgruppen (A) Δ NT-proBNP > 65 % und (B) Δ NT-proBNP \leq 65 % erstellt. Bei Kaplan-Meier-Analysen wurden stets

nur die Primärereignisse berücksichtigt. Ein Log-Rank-Test wurde durchgeführt, um zu untersuchen, ob die Kurven von Gruppe (A) und (B) unterschiedlich sind. Ein p-Wert < 0,05 wurde als statistisch signifikant angesehen.

Potentielle Prädiktoren für Δ NT-proBNP > 65 % wurden anhand des Baseline Datensatzes mittels uni- und multivariabler Analyse identifiziert. Zur Bestimmung der Prädiktoren für Δ NT-proBNP > 65 % wurde die Selektionsmethode LASSO verwendet. Um Ko-Linearität zu vermeiden, wurde dabei das Baseline NT-proBNP und der STS Score nicht berücksichtigt.

Die Endpunkte von Interesse waren Tod und ein kombinierter Endpunkt aus Tod und Rehospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz. Die Zeit bis zu dem jeweiligen Endpunkt ist die Zeit von dem 6-Monats-Follow-Up bis zu dem ersten Eintreffen des Ereignisses.

Der C-Index beschreibt die Konkordanz und wurde verwendet um die Diskriminationsfähigkeit von Δ NT-proBNP bezüglich des Erreichens der Endpunkte zu bestimmen. Ein Wert < 0,5 beschreibt dabei ein Modell mit schwacher Prädiktion, während ein Wert von 1 ein Modell mit idealer Vorhersehbarkeit beschreibt.

Die Cox Regression wurde durchgeführt, um die Assoziation von Variablen zum Endpunkt Tod zu berechnen. Die Berechnung wurde dabei unterschiedlich adjustiert: in Model 1 für das Patientenalter und Geschlecht, in Model 2 zusätzlich für den EUROScore und den Body Mass Index, in Model 3 zusätzlich für die kalkulierte Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) und in Model 4 zusätzlich für Vorhofflimmern und LVEF < 30%.

Alle Analysen wurden mittels R Software, Version 3.5.0. durchgeführt.

3. Ergebnisse

Zwischen dem 17.9.2008 und 22.01.2017 erfolgte die Aufnahme von 789 Patienten in die Studie, die sich am Universitären Herz- und Gefäßzentrum Hamburg einer MitraClip Implantation unterzogen. In Bezug auf die vorliegenden Analysen liegt der Datensatz des letzten Follow-ups vom 19.01.2018 vor. Aufgrund der geringen Datendichte ab dem sechsten postinterventionellen Jahr, wurde die vorliegende Analyse auf einen Zeitraum von fünf Jahren beschränkt. Patienten ohne Follow-up Daten (n=61) und die, die intraoperativ verstarben (n=2), wurden für die Analyse ausgeschlossen, so dass wir die Datensätze von 726 Patienten für die Analyse heranziehen konnten. Bei 330 Patienten war ein vollständiger Datensatz aus Baseline und 6 Monats Follow-up Daten vorhanden. Nur diese Patienten konnten berücksichtigt werden, weitere Patienten wurden aus der endgültigen Datenanalyse ausgeschlossen.

3.1. Wahl des optimalen Cutpoints

Zur optimalen Wahl unseres Cutpoints führten wir ein Bootstrap Sampling durch.

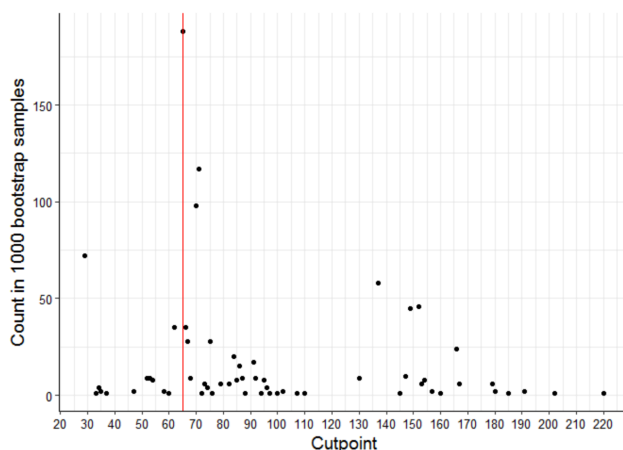


Abbildung 2: Bootstrap Sampling zur Bestimmung des optimalen Cutpoints.

In der durchgeführten Analyse mit 1000 Proben („Samples“) zeigte sich in ca. 200 der 1000 Bootstrap-Samples, der Wert „65%“ als optimaler Cutpoint. Dies bedeutet, wenn der NT-proBNP Wert zum Zeitpunkt vor der Intervention, gegenüber der laborchemischen Bestimmung zum Zeitpunkt des 6-Monats-Follow-ups um 65% oder mehr verringerte, zeigte sich bei diesen Proben eine geringere Mortalität und Rehospitalisierungsrate aufgrund von Herzinsuffizienz.

Daraufhin erfolgte nach Berechnung des individuellen Δ NT-proBNP für die einzelnen Patienten, die Aufteilung in $\leq 65\%$ und $> 65\%$.

3.2. Charakteristika des Patientenkollektivs

Die nachfolgenden Tabellen zeigen die Eigenschaften des gesamten Patientenkollektivs im untersuchten Zeitraum. Diese wurde anhand ihres Δ NT-proBNP in die beiden Gruppen Δ NT-proBNP $\leq 65\%$ und Δ NT-proBNP $> 65\%$ aufgeteilt.

Tabelle 1: Baseline Tabelle

	Alle Patienten (n=330)	ΔNT-proBNP (6-month FU / baseline) $\leq 65\%$ (n=102)	ΔNT-proBNP (6-month FU / baseline) $> 65\%$ (n=228)	p-Wert
Patienten				
Alter (Jahre)	74,7 \pm 9,1	73,6 \pm 9,8	75,2 \pm 8,8	0,16
Männliches Geschlecht (%)	199 (60,3)	67 (65,7)	132 (57,9)	0,22
Body mass index (kg/m ²)	24,8 (23,1; 27,5)	24,7 (23,2; 27)	24,8 (23,1; 27,7)	0,89*
Riskoeinteilung				
EuroSCORE (%)	18,9 (10,9; 31,1)	19,4 (10; 35,5)	18,9 (11; 30,2)	0,66*
STS Score (%)	3,9 (2,3; 6,4)	3,8 (2,1; 7)	3,9 (2,3; 6)	0,86*
Klinischer Befund				
NYHA	3,1 \pm 0,5	3,3 \pm 0,6	3,1 \pm 0,5	<0,001
NYHA Klasse 3 (%)	238 (73,2)	63 (61,8)	175 (78,5)	0,0025
NYHA Klasse 4 (%)	66 (20,3)	34 (33,3)	32 (14,3)	<0,001
6-Minuten-Geh-Test (m)	220 (90,8; 319,8)	182,5 (40,0; 300,0)	224 (120,0; 320,0)	0,016*
MLHFQ Punkte	38 (27,0; 47,0)	39 (30,0; 51,3)	38 (24,0; 46,0)	0,059*
Laborparameter				
Kreatinin (mg/dL)	1,4 (1,1; 1,8)	1,5 (1,2; 1,8)	1,4 (1,0; 1,8)	0,11*
Kreatinin ≥ 1.5 mg/dL (%)	146 (44,4)	50 (49,5)	96 (42,1)	0,26
GFR (MDRD) (mL/min for 1.73 m ²)	46,8 (34,4; 60,4)	44,1 (33,5; 57,7)	47,7 (35,3; 61,3)	0,28*
NT-proBNP (pg/mL)	3657 (1777,9; 7324,3)	5785 (2809,6; 12279,8)	3131 (1594,4; 5952,0)	<0,001*
Kardiovaskuläre Risikofaktoren				
Art. Hypertonus (%)	238 (72,1)	76 (74,5)	162 (71,1)	0,61
Diabetes mellitus Typ 2 (%)	76 (23,1)	16 (15,7)	60 (26,4)	0,046
Kardiale Erkrankungen				
Koronare Herzerkrankung (%)	212 (64,2)	70 (68,6)	142 (62,3)	0,32
Kardiomyopathie (%)	232 (71,2)	78 (77,2)	154 (68,4)	0,14

Dilatative Kardiomyopathie (%)	86 (26,4)	24 (23,8)	62 (27,6)	0,56
Ischämische Kardiomyopathie (%)	145 (44,5)	53 (52,5)	92 (40,9)	0,068
Kardiale Anamnese				
Myokardinfarkt (%)	115 (35,1)	37 (36,3)	78 (34,5)	0,85
Vorhofflimmern (%)	220 (66,9)	64 (62,7)	156 (68,7)	0,35
Herzinsuffizienz (%)	95 (28,7)	35 (34,3)	60 (26,3)	0,57
Mitralklappenoperation (%)	3 (0,9)	1 (1)	2 (0,9)	1,00
Komorbiditäten				
PAVK (%)	31 (9,6)	8 (8)	23 (10,3)	0,66
COPD (%)	52 (15,9)	10 (9,8)	42 (18,6)	0,064
Schlaganfall (%)	54 (16,4)	22 (21,6)	32 (14)	0,12
Chronische Niereninsuffizienz (%)	176 (53,8)	57 (55,9)	119 (52,9)	0,70
sPAP (mmHg)	38 (29; 48,6)	38,5 (28; 49,6)	38 (31; 48)	0,63*
TR ≥ 3 (%)	90 (30,3)	19 (21,3)	71 (34,1)	0,040
AR ≥ 3 (%)	3 (1,2)	1 (1,3)	2 (1,1)	1,00
Anämie (%)	186 (57,1)	56 (56)	130 (57,5)	0,89
Echokardiographische Parameter				
Mitralklappeninsuffizienz Grad 3 (%)	152 (46,3)	38 (37,6)	114 (50,2)	0,046
Mitralklappeninsuffizienz Grad 4 (%)	175 (53,4)	63 (62,4)	112 (49,3)	0,039
Funktionale Mitralklappeninsuffizienz (%)	222 (67,7)	77 (76,2)	145 (63,9)	0,037
LVEF (%)	40,6 ± 15,2	36,8 ± 14,1	42,2 ± 15,4	0,0051
LVEF < 30% (%)	88 (30,3)	34 (39,1)	54 (26,6)	0,048
LVEF ≤ 50% & LVEF ≥ 30% (%)	109 (37,6)	32 (36,8)	77 (37,9)	0,96
LVEF > 50% (%)	93 (32,1)	21 (24,1)	72 (35,5)	0,079
LVEDD (mm)	63,6 ± 11,7	65 ± 11,8	63 ± 11,6	0,18
LVEDD > 60 mm (%)	159 (56,2)	56 (65,1)	103 (52,3)	0,061
LVEDV (mm)	50,8 ± 13,6	53 ± 13,2	49,9 ± 13,8	0,079

Abkürzungen:

AR – Aortenklappeninsuffizienz, COPD – Chronisch obstruktive Lungenerkrankung, LVEDD – Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser, LVEDV – Linksventrikuläres enddiastolisches Volumen, LVEF – Linksventrikuläre Ejektionsfraktion, MLHFQ – Minnesota Living with Health Failure Questionnaire, NYHA – New York Heart Association, PAVK – Periphere arterielle Verschlusskrankheit, sPAP – systolischer Pulmonalarteriendruck, TR – Trikuspidalklappeninsuffizienz.

Von den 330 Studienpatienten gehörten 102 Patienten (31%) der Gruppe Δ NT-proBNP ≤ 65% an, 228 Patienten (69%) der Gruppe Δ NT-proBNP > 65%. Das Gesamtkollektiv zeigte ein durchschnittliches Alter von 74,7 ± 9,1 Jahren. Mit 199 (60,3%) vs. 131 (39,7%) überwiegt der Anteil am männlichen Geschlecht numerisch deutlich, jedoch statistisch nicht signifikant. Der STS Score betrug im

Mittel 3,9%, der EuroSCORE 18,9% ohne signifikanten Unterschied in den Subgruppen.

Im Rahmen der klinischen Befunderhebung wurden die Beschwerden der Patienten bei Belastung mittels der NYHA Klassifikation ermittelt, sowie die objektive Leistungsfähigkeit mittels 6MGT und die subjektive Lebensqualität anhand des MLHFQ.

Für das Gesamtkollektiv zeigte sich ein NYHA Stadium von $3,1 \pm 0,5$. Mit 78,5% war hierbei der Anteil derer, die sich in der NYHA Klasse 3 befanden, bei Patienten mit $\Delta\text{NT-proBNP} > 65\%$ signifikant erhöht (vs. 61,8% für $\Delta\text{NT-proBNP} \leq 65\%$, $p=0,0025$).

Für die im 6-Minuten-Gehtest erhobene Wegstrecke zeigte sich für alle Patienten eine mittlere Länge von 220m. Hier wiesen Patienten aus der Gruppe mit $\Delta\text{NT-proBNP} > 65\%$ mit etwa 225m eine wesentlich längere Wegstrecke auf (vs. 182,5m $\Delta\text{NT-proBNP} \leq 65\%$, $p<0,05$). Die Analyse der laborchemischen Retentionsparameter Kreatinin und der GFR, erbrachten keine signifikanten Unterschiede beider Gruppen. Betrachtet man das NT-proBNP, so zeigte sich eine mittlere Konzentration für alle Patienten von 3657 pg/ml.

Betrachtet man die kardiovaskulären Risikofaktoren, so zeigte sich die arterielle Hypertonie mit 238 Patienten (72,1%) am häufigsten vor der Hyperlipidämie (36,4%), Nikotinabusus (35,7%) und Diabetes mellitus Typ 2 (23,1%). Bezogen auf die kardiovaskulären Risikofaktoren zeigte sich einzig für Diabetes mellitus Typ 2 ein statistisch signifikanter Unterschied (26,4% $\Delta\text{NT-proBNP} > 65\%$ vs. 15,7% $\Delta\text{NT-proBNP} \leq 65\%$; $p<0,05$).

Insgesamt 212 Patienten (64,2%) wiesen eine koronare Herzerkrankung und 232 (71,2%) eine Kardiomyopathie auf. Für die ischämische Kardiomyopathie bestand mit 52,5% in der Gruppe $\Delta\text{NT-proBNP} \leq 65\%$ ein numerischer Trend ohne statistische Signifikanz ($p=0,068$). Bezüglich kardialer Vorerkrankungen wiesen 115 Patienten (35,1%) einen Myokardinfarkt, 220 (66,9%) Vorhofflimmern und 95 (28,7%) eine bereits bestehende Herzinsuffizienz auf. Dabei zeigten sich in beiden Gruppen hierbei keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Bezüglich nicht-kardialer Komorbiditäten, wiesen insgesamt 52 Patienten (15,9%) eine COPD auf. In der Gruppe $\Delta\text{NT-proBNP} > 65\%$ zeigte sich mit 42

Patienten (18,6%) eine grenzwertig statistisch signifikante Erhöhung ($p=0,064$). Bezüglich einer chronischen Niereninsuffizienz, pAVK oder eines stattgehabten Schlaganfalls, zeigten sich in beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede. Von den 330 Patienten des Gesamtkollektivs zeigte sich bei 90 (30,3%) eine Trikuspidalklappeninsuffizienz (TR) ≥ 3 . Der Anteil in der Gruppe Δ NT-proBNP $> 65\%$ zeigte sich hierbei mit 71 Patienten (34,1%) im Vergleich zur Gruppe Δ NT-proBNP $\leq 65\%$, mit 19 Patienten (21,3%), signifikant erhöht ($p<0,05$).

Bei allen Patienten konnte eine dritt- (46,3%) oder viertgradige (53,4%) Mitralklappeninsuffizienz nachgewiesen werden (mittel- bis hochgradig bzw. hochgradig). Verteilt auf beide Kollektive, waren das 114 Patienten (50,2%) in der Gruppe mit Δ NT-proBNP $> 65\%$ verglichen mit 38 Patienten (37,6%) in der Gruppe Δ NT-proBNP $\leq 65\%$ ($p<0,05$). Dabei zeigte sich bei 62,4% eine signifikante Erhöhung einer viertgradigen Mitralklappeninsuffizienz in der Gruppe Δ NT-proBNP $\leq 65\%$ (vs. 49,3% Δ NT-proBNP $> 65\%$; $p<0,05$). In dieser war auch der Anteil derer, mit einer sekundären Mitralklappeninsuffizienz signifikant erhöht (76,2 vs. 63,9%; $p<0,05$). Eine LVEF $< 30\%$ zeigte sich mit 39,1% vermehrt für Δ NT-proBNP $\leq 65\%$ ($p<0,05$). Somit zeigte sich vor allem der Anteil derer Patienten in der Gruppe Δ NT-proBNP $> 65\%$ erhöht, die eine primäre Mitralklappeninsuffizienz aufwiesen. Ebenso ließ sich in dieser Gruppe eine im Vergleich bessere LVEF und geringgradigere Mitralklappeninsuffizienz beobachten.

Tabelle 2: Perioperative Parameter.

	Alle Patienten (n=330)	Δ NT-proBNP (6-month FU / baseline) $\leq 65\%$ (n=102)	Δ NT-proBNP (6-month FU / baseline) $> 65\%$ (n=228)	p-Wert
Intra-prozedurale Daten				
Anzahl der implantierten Clips	1 (1; 2)	1 (1; 2)	1 (1; 2)	0,12*
0 Clips implantiert (%)	5 (1,5)	2 (2)	3 (1,3)	1,00
1 Clip implantiert (%)	201 (60,9)	54 (52,9)	147 (64,5)	0,063
2 Clips implantiert (%)	107 (32,4)	42 (41,2)	65 (28,5)	0,032
3 Clips implantiert (%)	13 (3,9)	3 (2,9)	10 (4,4)	0,75
4 Clips implantiert (%)	4 (1,2)	1 (1)	3 (1,3)	1,00
Eingriffsdauer (min)	140 (102,8; 190)	140 (102,8; 180,4)	142,5 (102,1; 192,9)	0,90*
Durchleuchtungszeit (min)	31 (22,0; 46,6)	30,7 (23,2; 41,2)	31 (22; 47,8)	0,63*

Prozedurale Komplikationen (%)	22 (6,7)	5 (4,9)	17 (7,5)	0,53
Länge des Aufenthalt Intensivstation (Tagen)	1,3 ± 1,3	1,3 ± 1,5	1,2 ± 1,1	0,54
Länge des gesamten Krankenhausaufenthaltes (Tagen)	11,8 ± 9,3	17,3 ± 11,1	9,2 ± 7,2	0,020
Prozeduraler Erfolg (%)	315 (95,5)	99 (97,1)	216 (94,7)	0,52
rMR ≤ 1 (%)	195 (59,8)	62 (61,4)	133 (59,1)	0,79
rMR = 2 (%)	119 (36,5)	37 (36,6)	82 (36,4)	1,00

Abkürzungen:

rMR – residuelle Mitralklappeninsuffizienz

In der Analyse der perioperativen Daten zeigte sich, dass während einer medianen Prozedurzeit von 140 min und einer Durchleuchtungszeit von 31 min bei 95,5% ein prozeduraler Erfolg erzielt werden konnte. Bezogen auf die Anzahl der implantierten Clips war nachzuweisen, dass bei 201 Patienten (60,9%) die Implantation nur eines MitraClips erfolgte. Davon entfiel 64,5% auf die Patienten mit Δ NT-proBNP > 65% bei grenzwertig, signifikanter Erhöhung ($p=0,063$). Die Implantation von zwei MitraClips erfolgte bei 107 Patienten (32,4%). Hier bestand mit 41,2% eine signifikante Erhöhung in der Gruppe Δ NT-proBNP ≤ 65% ($p<0,05$). Die Implantation von > 2 Clips war insgesamt sehr selten (5,1%) und ohne statistisch signifikanten Unterschied in den Gruppen.

Die durchschnittliche Dauer des Krankenhausaufenthaltes betrug insgesamt 11,8 ± 9,3 Tage. Dabei war diese vor allem bei Patienten mit Δ NT-proBNP ≤ 65%, annähernd doppelt so lang (17,3 ± 11,1 vs. 9,2 ± 7,2 Tage; $p<0,05$). Dabei konnte bei insgesamt 314 Patienten (96,3%) postoperativ eine rMR ≤ 2 erreicht werden. Ein signifikanter Unterschied zeigte sich hierbei nicht.

3.3. Mortalität

Im Nachbeobachtungszeitraum bis maximal 5 Jahre starben insgesamt 289 der 330 Studienpatienten (87,57%). In der Gruppe Δ NT-proBNP ≤ 65% waren dies insgesamt 84 Patienten (82,35%) und 205 Patienten (89,91%) bei Δ NT-proBNP > 65%. Bezüglich der Ursache des Versterbens wurde dabei kein Unterschied zwischen kardialer und nicht-kardialer Genese erfasst. In der folgenden Kaplan-Meier-Kurve ist die Freiheit von Tod dargestellt (Abbildung 3).

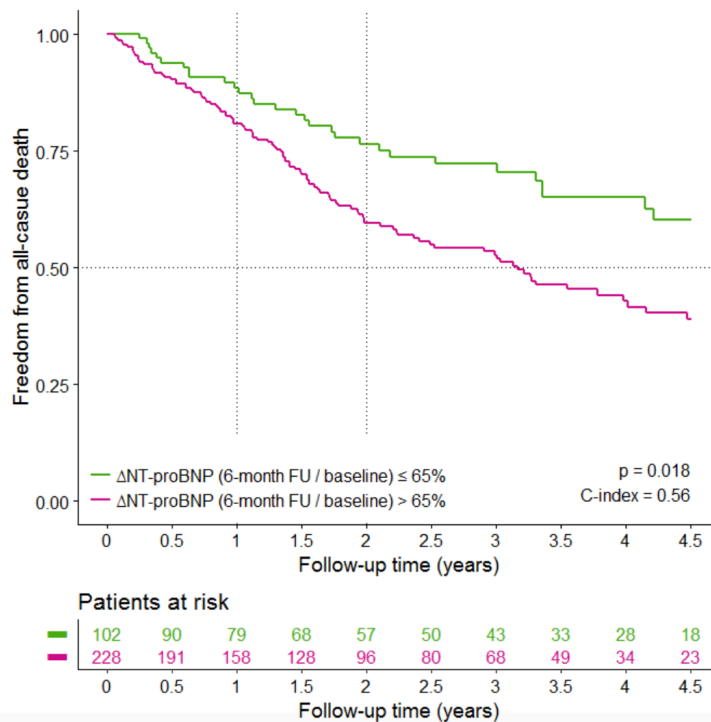


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalyse erfolgreich behandelter Patienten, aufgeteilt in $\Delta\text{NT-proBNP} \leq 65\%$ und $\Delta\text{NT-proBNP} > 65\%$.

Die Abbildung 3 zeigt die Überlebenskurve der 330 Patienten über Beobachtungszeitraum (dargestellt in Jahren). Das Gesamtkollektiv wurde anhand des vorher festgelegten Cutpoints (sog. Landmark Analyse) getrennt untersucht. Es konnte ein signifikanter Unterschied ($p=0,018$) zwischen dem Überleben der Patienten mit $\Delta\text{NT-proBNP} \leq 65\%$ gegenüber Gruppe mit $\Delta\text{NT-proBNP} > 65\%$ gezeigt werden. Die Mortalität betrug nach einem, zwei und vier Jahren 13%, 45% und 73% in der Gruppe $\Delta\text{NT-proBNP} \leq 65\%$, im Vergleich zu 31%, 58% und 86% für die Patienten $\Delta\text{NT-proBNP} > 65\%$. Zu allen drei genannten Zeitpunkten, zeigte sich eine signifikant niedrigere Mortalität für die Patienten mit einem adäquaten Abfall des Biomarkers ($\Delta\text{NT-proBNP} \leq 65\%$).

3.4. Kombierter Endpunkt

In der Analyse des kombinierten Endpunktes (Tod oder Rehospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz) zeigte sich in der durchgeführten Kaplan-Meier Analyse, ein signifikanter Unterschied ($p<0,05$) zwischen beiden Gruppen, mit einem deutlichen Vorteil für die Gruppe mit dem starken Abfall des Biomarkers ($\Delta\text{NT-proBNP} \leq 65\%$). Der kombinierte Endpunkt wurde dabei nach einem, zwei und vier Jahren von 19%, 47% und 70% in der Gruppe $\Delta\text{NT-proBNP} \leq 65\%$

erreicht, sowie von 19%, 50% und 81% für die Gruppe Δ NT-proBNP > 65% (Abbildung 4).

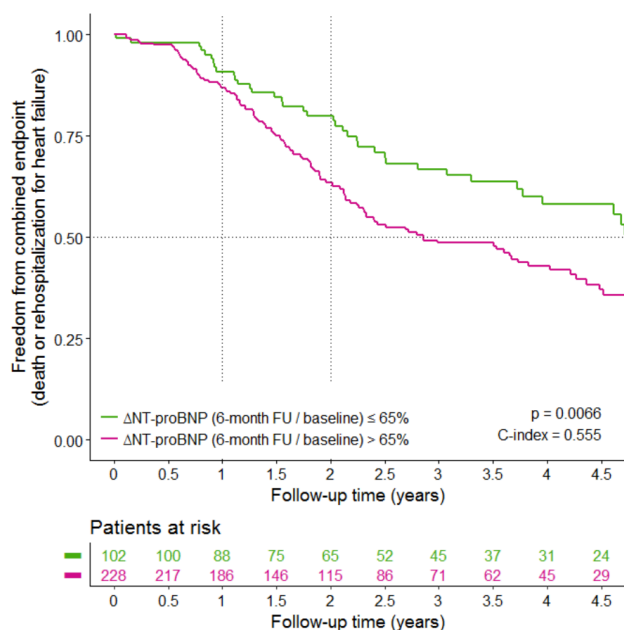


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalyse des kombinierten Endpunktes (Tod oder Rehospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz) erfolgreich behandelter Patienten, aufgeteilt in Δ NT-proBNP \leq 65% und Δ NT-proBNP > 65%.

3.5. Cox Regressionsanalyse für die Mortalität

Ziel ist es, Variablen herauszufinden, die das Risiko für den einzelnen Patienten vorhersagen können. Dafür wurde auf verschiedene Variablen mit Einfluss auf die Mortalität adjustiert.

Tabelle 3: Cox Regressionsanalyse für den Endpunkt Tod für Δ NT-proBNP > 65%.

Cox Regressionen für die Mortalität		
	HR (95% CI)	p-Wert
Ohne Adjustierung	1,85 (1,23; 2,78)	0,0031
Alter, männliches Geschlecht	1,84 (1,22; 2,77)	0,0035
Alter, männliches Geschlecht, EuroSCORE, Body mass index	1,87 (1,24; 2,83)	0,0030
Alter, männliches Geschlecht, EuroSCORE, Body mass index, GFR < 60 mL/min	2,03 (1,32; 3,13)	0,0013
Alter, männliches Geschlecht, EuroSCORE, Body mass index, GFR < 60 mL/min, LVEF < 30%, Vorhofflimmern	2,19 (1,39; 3,46)	<0,001

Abkürzungen:

GFR – Glomeruläre Filtrationsrate, LVEF – Linksventrikuläre Ejektionsfraktion

Für den Endpunkt Tod zeigte es ein univariates Hazard ratio für Δ NT-proBNP > 65% von 1,85 (95%-CI 1,23 – 2,78; p=0,0031). Eine Adjustierung für Alter, Geschlecht und Body Mass Index ergibt ein nahezu stabiles Hazard ratio von

1,87 (95%-CI 1,24 – 2,83; p=0,0030). Nach zusätzlicher Adjustierung für Niereninsuffizienz, Vorhofflimmern und hochgradig reduzierter LVEF zeigt sich weiterhin eine signifikante Assoziation für Δ NT-proBNP > 65% (HR=2,19; 95%-CI 1,39 – 3,46; p<0,001).

3.6. Rehospitalisierung

Die mediane Zeit bis zur ersten Rehospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz betrug im Gesamtkollektiv 1,9 Jahre. Für die Gruppe mit Δ NT-proBNP \leq 65% betrug die mediane Zeit von 2,1 Jahre im Vergleich zu der Gruppe mit Δ NT-proBNP > 65%, wo die mediane Zeit bis zur ersten Rehospitalisierung nur 1,6 Jahre betrug (p=0,0035).

Tabelle 4: Auswertung der medianen Zeit bis zur ersten Rehospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz.

Alle Patienten (n=330)	Δ NT-proBNP (6-month FU / baseline) \leq 65% (n=102)	Δ NT-proBNP (6-month FU / baseline) > 65% (n=228)	p-Wert
1,9 (0,8; 3,0)	2,1 (1,1; 3,7)	1,6 (0,6; 2,8)	0,0035

3.7. Prädiktoren

Anschließend führten wir in einer Subgruppe von 173 Patienten eine uni- und multivariate Analyse durch, um Prädiktoren für Δ NT-proBNP > 65% herauszufinden. Angegeben ist immer das Hazard Ratio mit einem 95%-Konfidenz-Intervall.

Tabelle 5: Uni- und multivariate Analyse der Prädiktoren für Δ NT-proBNP > 65%.

Verwendbare Datensätze	N = 173		
	Univariable OR per SD (95% CI)	p-Wert	Multivariable OR per SD (ausgewählte Variablen)
Alter	1,18 (0,94; 1,49)	0,16	1,10
Männliches Geschlecht	0,72 (0,44; 1,16)	0,18	
Body mass index	1,01 (0,80; 1,29)	0,91	
EuroSCORE	0,88 (0,70; 1,11)	0,28	
Arterieller Hypertonus	0,84 (0,49; 1,41)	0,52	
Diabetes mellitus Typ 2	1,93 (1,07; 3,65)	0,034	1,13
Hyperlipidämie	1,03 (0,63; 1,69)	0,92	
Koronare Herzerkrankung	0,75 (0,46; 1,23)	0,27	
Ischämische Kardiomyopathie	0,63 (0,39; 1,00)	0,052	0,78

Verwendbare Datensätze	N = 173		
	Univariable OR per SD (95% CI)	p-Wert	Multivariable OR per SD (ausgewählte Variablen)
Myokardinfarkt	0,93 (0,57; 1,52)	0,76	
Vorhofflimmern	1,30 (0,80; 2,12)	0,29	1,08
PAVK	1,32 (0,59; 3,24)	0,52	
COPD	2,10 (1,05; 4,60)	0,047	
Schlaganfall	0,59 (0,33; 1,09)	0,090	
Chronische Niereninsuffizienz	0,89 (0,55; 1,42)	0,62	
sPAP	1,05 (0,81; 1,37)	0,71	
TR ≥ 3	1,91 (1,08; 3,49)	0,030	
Anämie	1,06 (0,66; 1,71)	0,80	
Mitralklappeninsuffizienz Grad 4	0,59 (0,36; 0,95)	0,030	
Funktionale Mitralklappeninsuffizienz	0,55 (0,32; 0,93)	0,028	
LVEF	1,45 (1,12; 1,90)	0,0057	
LVEDD	0,84 (0,65; 1,08)	0,18	0,96
LVEDV	0,79 (0,61; 1,03)	0,080	
NYHA Klasse IV	0,34 (0,19; 0,58)	<0,001	0,86
6MGT	1,39 (1,06; 1,83)	0,019	1,24
MLHFQ	0,78 (0,60; 1,01)	0,057	0,85
Serum-Kreatinin	0,99 (0,79; 1,30)	0,95	
GFR (nach MDRD)	1,11 (0,87; 1,43)	0,40	
Prozeduraler Erfolg	0,55 (0,12; 1,76)	0,36	

Abkürzungen:

COPD – Chronisch obstruktive Lungenerkrankung,
LVEDD – Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser,
LVEDV – Linksventrikuläres enddiastolisches Volumen, LVEF – Linksventrikuläre
Ejektionsfraktion, LVEDV – Linksventrikuläres endsystolisches Volumen,
MLHFQ – Minnesota Living with Health Failure Questionnaire, NYHA – New York Heart
Association, PAVK – Periphere arterielle Verschlusskrankheit, sPAP – systolischer
Pulmonalarteriendruck, TR – Trikuspidalklappeninsuffizienz, 6MGT- Sechs Minuten Gehstest

In der univariaten Analyse zeigten sich die kontinuierlichen Variablen LVEF und 6-Minuten-Gehtest als Prädiktoren für Δ NT-proBNP > 65%. Diesen wiesen mit 1,45 und 1,39-fach erhöhtem Risiko eine statistische Signifikanz auf ($p < 0,05$). Der Prädiktor mit dem höchstem Risiko (Faktor 1,91), war dabei die TR > 3 ($p < 0,05$). Für die NYHA Klasse IV und Mitralklappeninsuffizienz Grad 4 hingegen, reduziert sich das Risiko für Δ NT-proBNP > 65% auf den Faktor 0,34 bzw. 0,59. Bei den kategorisierenden Variablen zeigte sich insbesondere bei Vorliegen einer COPD ein 2,1-fach, sowie für Diabetes mellitus Typ ein 1,93-fach erhöhtes Risiko ($p < 0,05$). Patienten mit einer ischämischen Kardiomyopathie

oder sekundärer Mitralklappeninsuffizienz hingegen, wiesen den Faktor 0,63 und 0,55 auf. Beide zeigten also eine Risikoreduktion von etwa 1/3 bis 1/2.

In der multivariaten Analyse zeigten sich die kontinuierliche Variablen 6MGT und Diabetes mellitus Typ 2, als sichere, statistisch signifikante ($p < 0,05$) Prädiktoren für ein Δ NT-proBNP $> 65\%$. Für beiden Variablen zeigten sich ein um 1,13-fach bzw. 1,24-fach erhöhtes Risiko. Der MHLFQ zeigte mit dem Faktor 0,86 eine grenzwertige Signifikanz ($p = 0,057$). Die NYHA Klasse IV, sowie der MLHFQ zeigen eine Risikoreduktion auf die Faktoren 0,86 bzw. 0,85 ($p < 0,05$). Bezüglich der kategorisierenden Variablen wies Diabetes mellitus ein 1,13-fach erhöhtes Risiko für Δ NT-proBNP $> 65\%$ auf ($p < 0,05$).

4. Diskussion

Das MitraClip Verfahren hat sich im vergangenen Jahrzehnt zunehmend als eine alternative und symptomatisch wirksame Therapieoption für inoperable oder Hochrisikopatienten mit relevanter Mitralklappeninsuffizienz etabliert. Insbesondere für Patienten schwerer Mitralklappeninsuffizienz, die zusätzlich an einer fortgeschrittenen Herzinsuffizienz leiden, bietet sich die Möglichkeit der raschen subjektiven Symptomverbesserung und meist eine objektivierbare Verbesserung funktioneller Parameter.

Neben weiteren Biomarkern wird NT-proBNP mittlerweile routinemäßig im Labor bestimmt, um die Belastung der akuten und chronischen Herzinsuffizienz zu quantifizieren. Da die natriuretischen Peptide als prognostisch valider Marker für Patienten mit Herzinsuffizienz anerkannt sind, war es das Ziel dieser Arbeit die Veränderung des Biomarkers vor und nach einer MitraClip Implantation in Bezug auf den Langzeitverlauf dieser Patienten zu untersuchen.

Die vorliegende Arbeit untersucht die prognostische Bedeutung von Veränderungen des NT-proBNP im kurzfristigen Verlauf nach erfolgreicher MitraClip Implantation in inoperablen Patienten mit relevanter Mitralklappeninsuffizienz.

Die wesentlichen Hauptaussagen dieser Arbeit sind im Folgenden zusammengestellt. Für Patienten, die einen adäquaten Abfall des NT-proBNP ($\Delta \leq 65\%$) sechs Monate nach Intervention zeigten, ergab sich für den Langzeitverlauf:

1. eine geringere Mortalitätsrate.
2. ein geringeres Risiko in Bezug auf das Erreichen des kombinierten Endpunkts, bestehend aus Mortalität oder Rehospitalisierung wegen dekompensierter Herzinsuffizienz.
3. einen signifikant verlängerten Zeitraum bis zur ersten Rehospitalisierung nach erfolgter MitraClip Implantation aufgrund von dekompensierter Herzinsuffizienz.

Das MitraClip Verfahren als perkutane Therapie bei Mitralklappeninsuffizienz wurde in der Vergangenheit bereits in mehreren Studien in Europa (Franzen et al. 2010, Pedrazzini et al. 2010, Baldus et al. 2012) sowie den USA (Feldman et al. 2005, Feldman et al. 2011, Whitlow et al. 2012) an verschiedenen Patientenpopulationen untersucht. In allen Studien konnte dabei neben einer raschen Symptomlinderung, eine hohe intraprozedurale Sicherheit sowie ein hoher prozeduraler Erfolg demonstriert werden. Dies gilt insbesondere für Patienten, die aufgrund ihrer Komorbiditäten für die konventionelle, offen-chirurgische Therapie nicht mehr geeignet und als Hochrisikopatienten eingeschätzt wurden. Vor der Etablierung des MitraClip Verfahrens stellte einzig die medikamentös-konservative Behandlung eine Alternative zur operativen Versorgung dar.

Während die therapeutische Realität in den europäischen Registern gut abgebildet scheint und daher vorrangig ältere Patienten mit sekundärer Mitralklappeninsuffizienz eingeschlossen worden waren, wurden im Gegensatz dazu in die amerikanische EVEREST-II-Studie vorwiegend jüngere Patienten mit degenerativer, primärer Mitralklappeninsuffizienz und deutlich weniger Komorbiditäten eingeschlossen. Hier zeigte sich eine Verteilung von 27% sekundärer vs. 73% primärer Mitralklappeninsuffizienz, sowie ein Kollektiv mit geringerem Operationsrisiko bei erhaltener LVEF um 60%. In unserer Studie wiesen insgesamt 68% eine sekundärer Mitralklappeninsuffizienz und 41% eine hochgradig eingeschränkte LVEF ($LVEF \leq 30\%$) auf.

Im August und September 2018 erfolgte die Veröffentlichung zwei großer randomisierter multizentrischer Studien. Beide untersuchten die Fragestellung, ob eine MitraClip Implantation bei Patienten mit sekundärer Mitralklappeninsuffizienz zusätzlich zu einer liniengerechten medikamentösen Herzinsuffizienz einen Vorteil in Bezug auf Mortalität und Rehospitalisierungsrate im Vergleich zu reiner optimaler medikamentöser Therapie bringt. Stone et al. berichteten im Rahmen ihrer COAPT Studie mit insgesamt 614 Patienten, dass eine statistische Signifikanz mit Vorteil für die MitraClip Implantation in Bezug auf Mortalität und Rehospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz nachgewiesen werden konnte. Während des gesamten Beobachtungszeitraums (24 Monate) zeigte sich die MitraClip Implantation in Verbindung mit der optimalen medikamentösen Therapie der alleinigen medikamentösen Therapie überlegen.

In der Interventionsgruppe kam es zu einer signifikanten Verbesserung der Mortalität und Rehospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz (29,1% und 35,8% vs. 46,1% und 67,9%, jeweils $p < 0,001$). Die französische Mitra-FR Studie konnte indes keinen signifikanten Unterschied, weder in Mortalität noch in der Hospitalisierungsrate, zeigen. Hier war der Beobachtungszeitraum insgesamt (nur) 12 Monate, bei einer Gesamtpopulation von (vergleichsweise nur) 304 Patienten.

Eine mögliche Erklärung dieser sehr gegensätzlichen Ergebnisse, kann möglicherweise zumindest teilweise in den Einschlusskriterien gefunden werden. So lag beispielsweise die durchschnittliche EROA bei 50% der Patienten der Mitra-FR Studie bei 30mm^2 . In Abgrenzung dazu betrug die EROA in der COAPT Studie durchschnittlich 40mm^2 und anteilig nur bei etwa 14% der Patienten eine EROA $< 30\text{mm}^2$. Weitere wichtige Unterschiede zwischen den beiden Studien zeigen sich in Bezug auf die Patientenanzahl: die Kohorte der COAPT-Studie wies eine annähernd doppelte Patientenanzahl auf und scheint in Bezug auf eine Rest-Insuffizienz besser behandelt: eine rMR $> 3+$ nach MitraClip Implantation war der in Mitra-FR Studie zu allen Beobachtungszeitpunkten erhöht (Atianzar et al. 2019).

Die Patienten der COAPT Studie mussten vor Studieneinschluss in Bezug auf eine leitliniengerechte Herzinsuffizienztherapie maximal austherapiert sein, was durch ein Expertengremium überprüft wurde. Besserten sich die Symptome bzw. war ein echokardiographischer Rückgang der Mitralklappeninsuffizienz zu verzeichnen, wurde auf einen Studieneinschluss ganz verzichtet. Somit wurden nur Patienten eingeschlossen, die nachweislich Therapie-refraktär waren. Dabei zeigte sich im Vergleich zur Mitra-FR Studie, eine höhere Baseline Konzentrationen an NT-proBNP, sowie eine geringere Anzahl an Patienten, die sich ein 1 Jahr postoperativ in den NYHA Klassen I und II befanden. Auch konnten eine erhöhte Hospitalisierungsrate aufgrund von Herzinsuffizienz beobachtet werden (67,9% vs. 48,7%).

Während hier ein Beobachtungszeitraum von 24 Monaten gewählt wurde, liegen für die Mitra-FR Studie nur Daten nur über 12 Monate vor. Somit ist offen, welche Entwicklung diese nach 24 Monaten hätten nehmen können (Nishimura und Bonow 2018).

Die beiden o.g. Studien versuchen eine wichtige und bis dato noch unzureichend geklärte Frage zu beantworten: können Patienten mit sekundärer Mitralklappeninsuffizienz, die eben eigentlich durch eine Funktionsstörung des Ventrikels bedingt ist, durch einen Eingriff an der (zumindest strukturell) gesunden Mitralklappe prognostisch profitieren. Letztlich ist dies eine Frage der richtigen Patientenselektion, um möglichst diejenigen Patienten identifizieren zu können, die am meisten von einer MitraClip Implantation profitieren. Dabei ist jedoch noch wenig bekannt, über geeignete Marker zur Patientenauswahl.

Die vorliegende Arbeit widmet sich daher der Frage, ob und inwiefern NT-proBNP als Marker zur Patientenauswahl bzw. zur Risikostratifizierung verwendet werden kann, mit einem besonderen Fokus auf der Langzeitprognose. Zu diesen Fragen berichtet unsere Studie von Ergebnissen der im Universitären Herzzentrum Hamburg mit dem MitraClip-Verfahren behandelten Patienten und einer Nachbeobachtungszeit bis zu 60 Monate nach erfolgreicher Intervention bei hochgradiger Mitralklappeninsuffizienz.

4.1. Mortalität und kombinierter Endpunkt

Das untersuchte Kollektiv zeichnet sich durch ein hohes Lebensalter ($74,7 \pm 9,1$ Jahre), einer hohen Anzahl an Patienten mit fortgeschrittener Herzerkrankung sowie durch ein hohes Operationsrisiko aus. Zusätzlich zeigten sich bei den untersuchten Patienten multiple Komorbiditäten, hier vor allem die koronare Herzerkrankung und die arterielle Hypertonie. Der Anteil an Patienten mit sekundärer Mitralklappeninsuffizienz lag mit 68% deutlich höher als der Anteil an Patienten mit degenerativer, primärer Mitralklappeninsuffizienz. Die Mehrzahl der Patienten (93%) befand in den NYHA Klassen III und IV und war somit stark symptomatisch. Passend zu anderen europäischen Studien zeigten sich in der vorliegenden Arbeit vergleichbare Verteilungsraten. In beiden, der Mitra-FR und der COAPT Studie, in denen nur Patienten mit sekundärer Mitralklappeninsuffizienz eingeschlossen wurden, zeigte sich interessanterweise ein weniger symptomatisches Kollektiv mit einem Anteil von >30% befanden sich die behandelten Patienten in der NYHA-Klasse II (Stone et al. 2018, Obadia et al. 2018). Im Gegensatz zur amerikanischen EVEREST-II-Studie, litten Patienten der EVEREST-II-High Risk Studie (HRS) in der Mehrzahl an sekundärer

Mitralklappeninsuffizienz (Kar et al. 2011). Im direkten Vergleich mit der EVEREST-II-HRS waren unsere Patienten etwas jünger (74 Jahre; EVEREST-II-HRS durchschnittlich 76 Jahre), ähnlich symptomatisch (89% in NYHA Klasse III und IV) bei ähnlicher Konstellation der Risikofaktoren. Jedoch zeigte sich dort ein geringerer Anteil an Patienten mit sekundärer Mitralklappeninsuffizienz (59%). Weiterhin wiesen die Patienten eine mittlere LVEF von 54% auf, was deutlich mehr ist, als in unserem Kollektiv (41%).

Die hohe Mortalität unserer beiden Gruppen ist dabei die Folge des bereits fortgeschrittenen Krankheitszustandes der Patienten, sowie auf deren Hochrisikoprofil zurückzuführen. Initial hatte das *Heart Team* im gemeinsamen Konsens, eine konventionelle, primär offen-chirurgische Intervention aufgrund des erhöhten Operationsrisikos und Gesundheitszustandes, als unvertretbar hoch eingeschätzt. Die LVEF betrug im Mittel 41%, diese zeigte sich insbesondere für die Gruppe $\Delta\text{NT-proBNP} \leq 65\%$ mit 37% im Vergleich deutlich vermindert. Dieser Studienarm zeigte im Vergleich zur EVEREST-II-HRS eine deutlich verminderte Mortalität. Dort konnte eine Mortalität ein Jahr nach MitraClip Implantation von 24% beobachtet werden. Die EVEREST-II-HRS schließt dabei auch Patienten ein, die rein medikamentös behandelt wurden. Dabei zeigte sich eine Mortalitätsrate von 45% nach einem Jahr (Kar et al. 2011). In europäischen Vergleichsstudien konnten ähnlich hohe Mortalitätsraten wie unserem Studienarm $\Delta\text{NT-proBNP} \leq 65\%$ beobachtet werden. Nickenig et al. (Sentinel Pilot Registry) berichteten von einer 1-Jahres-Mortalität von 15%, Maisano et al. (ACCESS EU) von 17%, Rudolph et al. von 22%, Franzen et al. von 23,1%, Puls et al. (TRAMI) von 20,3% (Nickenig et al. 2014, Maisano et al. 2013, Rudolph et al. 2013, Puls et al. 2016). Kalbacher et al. berichten in der Auswertung des TRAMI Registers nach insgesamt 4 Jahren über Mortalitätsraten von 19,7% (1-Jahres-Mortalität), 31,9% (2-Jahres-Mortalität) und nach 53,1% (4-Jahres-Mortalität; Kalbacher et al. 2019).

Im Rahmen der Mitra-FR Studie wurde in der Interventionsgruppe eine Mortalität von 24,3% beobachtet vs. 22,4% in der Kontrollgruppe. Von ähnlichen Ergebnissen berichtet die COAPT Studie, in der sich eine 1-Jahres-Mortalität von 29,8% in der Kontrollgruppe und 21,8% in der Interventionsgruppe beobachtet werden konnten ($p < 0,001$). Der Unterschied zeigte sich nach 24 Monaten sogar noch deutlicher mit 46,1% vs. 29,1% ($p < 0,001$). Ein mögliches Indiz dafür, dass

sich kurzfristig noch kein signifikanter Unterschied darstellt, dieser jedoch mit zunehmender Beobachtung im postoperativen Therapieverlauf (>12 Monate) zunimmt.

Eine Metaanalyse von Giannini et al. stützt dieses Indiz weiter. Die genannte Arbeitsgruppe wertete die Daten von sechs Beobachtungsstudien mit mehr als 2000 Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz bei sekundärer Mitralklappeninsuffizienz nach MitraClip aus. Die Follow-up Dauer betrug im Median 400 Tage. Sie beobachteten eine Mortalität nach 12 Monaten von 11,3% in der Interventionsgruppe, verglichen mit 35,7% in der Gruppe mit einer rein medikamentösen Therapie ($p=0,002$). Ebenso konnte im interventionellen Studienarm eine Reduktion der Rehospitalisierung aufgrund einer kardialen Erkrankung beobachtet werden (Giannini et al. 2018).

Die Acorn Studie, in der die Langzeitwirksamkeit der konventionellen Mitralklappenoperation untersucht wurde, konnte eine 1-Jahres-Mortalität von 12% in dem Studienarm mit Operation ($n=193$) zeigen. Bei einer mittleren LVEF von 24% waren diese Patienten im Durchschnitt 53 Jahre alt (Acker et al. 2006). Verglichen mit der 1-Jahres-Mortalität in unserer Gruppe mit $\Delta\text{NT-proBNP} \leq 65\%$ zeigt sich, dass eine interventionelle Mitralklappentherapie bei alten Hochrisikopatienten, mit einer nicht wesentlich erhöhten Mortalität einhergeht, als die konventionelle Mitralklappenoperation im oben beschriebenen Kollektiv. Vor allem, wenn man das Hochrisikoprofil unserer Patienten berücksichtigt, ist eine nur gering höhere Mortalität für Patienten, die initial nicht für eine konventionelle Operation geeignet waren, zu verzeichnen. Auch wenn sich in diesem Studienarm eine im Vergleich erhöhte Mortalität zeigte, so scheint das MitraClip Verfahren einen guten Therapieansatz für dieses Hochrisikoklientel darzustellen.

Auch bezüglich des Zeitraums bis zur ersten Rehospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz konnten in dieser Studie zwischen den beiden untersuchten Patientengruppen ein deutlicher Unterschied festgestellt werden. Für alle Studienpatienten zeigte sich dabei ein medianer Zeitraum von 1,9 Jahren. Die Patienten, die sich in der Gruppe mit $\Delta\text{NT-proBNP} \leq 65\%$ befanden, zeigte mit 2,1 Jahren verlängert, im Vergleich zu 1,6 Jahren der Kohorte $\Delta\text{NT-proBNP} > 65\%$.

Bezüglich des Erreichens des kombinierten Endpunktes (Tod oder Rehospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz) konnten wir ebenso einen signifikanten Unterschied beobachten. Dieser wurde in der Kohorte Δ NT-proBNP \leq 65% nach einem Jahr von 14% und nach 2 Jahren von 47% erreicht. Für Δ NT-proBNP $>$ 65% hingegen von 19% (1 Jahr) und 49% (2 Jahren). Dieser Unterschied setzt sich auch in den folgenden Jahren fort. In der Literatur berichten Nickenig et al. im Rahmen der Sentinel Pilot Studie von einer Ereignisrate zwölf Monate nach Intervention bezüglich des kombinierten Endpunktes von 69%. Stone et al. (COAPT) beobachteten, dass nach 24 Monaten signifikant mehr Patienten der Kontrollgruppe den kombinierten Endpunkt erreichten, als die in der Interventionsgruppe (67,9% vs. 45,7%, $p < 0,001$). Im Kontrast dazu stehen die Ergebnisse der Mitra-FR Studie, die 12 Monate nach Studieneinschluss keinen signifikanten Unterschied bzgl. des kombinierten Endpunkts zeigen konnte (Erreichen des kombinierten Endpunkts aus Tod oder Rehospitalisierung wegen dekompensierter Herzinsuffizienz: 54,6% [Interventionsgruppe] vs. 51,3% [Kontrollgruppe]; $p = 0,53$).

Giannini et al. konnten in ihrer Metaanalyse ebenso eine verringerte Rehospitalisation in allen Subgruppen nachweisen, außer bei Patienten mit einer Mitralklappeninsuffizienz ischämischer Genese, sowie bei Patienten mit LVED Volumen von < 200 ml und > 200 ml.

4.2. Länge des Krankenhausaufenthaltes

Die durchschnittliche Liegedauer zeigte sich in unserer Studie ambivalent. Während die Liegedauer aller Patienten im Durchschnitt $11,8 \pm 9,3$ Tage betrug, unterschieden sich beide Kohorten signifikant voneinander. Interessanterweise zeigte sich die Dauer der stationären Behandlung in der Gruppe Δ NT-proBNP \leq 65% mit einer Länge von $17,3 \pm 11,1$ Tagen, im Vergleich zu $9,2 \pm 7,2$ Tagen in der Gruppe Δ NT-proBNP $>$ 65% deutlich verlängert ($p = 0,020$). Bezüglich ihrer intensivmedizinischen Liegedauer konnten zwischen beiden Gruppen jedoch kein signifikanter Unterschied beobachtet werden. Im Vergleich sind unsere beobachteten stationären Behandlungszeiten deutlich über denen anderer europäischer Studien. Sürder et al. (MitraSwiss) berichten über eine durchschnittliche Aufenthaltsdauer von 6,5 Tagen (Sürder et al. 2013).

Die ACCESS EU Studie berichtete über $7,7 \pm 8,2$ Tage. In der Auswertung des TRAMI Registers von Geis et al., in der Patienten mit stark verringerter EF $<30\%$ und Patienten mit EF 30-50% untersucht wurden, zeigte sich im Vergleich auch bei Patienten mit einer EF $<30\%$ und einer Liegedauer von 9,0 Tagen, keine signifikant verlängerte stationäre Behandlungsdauer (8,0 Tage für EF 30–50%). Der Anteil an EF $<30\%$ zeigte sich bei uns in der Subgruppe $\Delta\text{NT-proBNP} \leq 65\%$ stark erhöht. Letztlich ist bei ähnlichen Komorbiditäten keine genaue Ursache unsere Beobachtung auszumachen. Vermutlich ist es zurückzuführen auf die bereits fortgeschrittenere kardiale Erkrankung der Patienten dieses Studienarms mit verlängerter postoperativer Rekonvaleszenz.

Man muss sich auch fragen, ob das im Vergleich bessere Langzeit-Outcome der Gruppe $\Delta\text{NT-proBNP} \leq 65\%$ nicht auch zumindest teilweise auf diesen verlängerten Aufenthalt zurückzuführen ist. Möglicherweise spielt die optimale Einstellung der medikamentösen Therapie dabei eine nicht zu unterschätzende Rolle. Leider fehlen uns die entsprechenden Daten, um den jeweiligen Einfluss der erfolgten interventionellen Mitralklappenbehandlung gegen eine mögliche Änderung der medikamentösen Therapie herauszuarbeiten.

4.3. Prozeduraler Erfolg, Anzahl implantierter Clips, Klinisches Outcome

Die MitraClip Implantation hat sich bereits im Verlauf der vergangenen Dekade als wirksame Therapieoption etabliert, um Hochrisikopatienten mit hoher Symptomlast sicher zu behandeln. In vielen Studien hat sich das Verfahren erfolgreich bewiesen, so dass bei der großen Mehrheit der Patienten ein prozeduraler Erfolg erzielt werden kann. So zeigte sich die MitraClip Implantation auch in der hier vorliegenden Arbeit als eine sichere und hochwirksame Therapieoption. Insgesamt konnte bei 95,5% der Patienten zum Zeitpunkt 6 Monate nach Intervention, eine stabile Reduktion der Mitralklappeninsuffizienz auf Grad $\leq 2+$ erreicht werden. Die Kohorte $\Delta\text{NT-proBNP} \leq 65\%$ allein betrachtet weist eine Erfolgsrate von 97,1% auf. Bei lediglich 3,7% zeigte sich eine $\text{rMR} \geq 3$. Zwischen den beiden untersuchten Subgruppen konnten keine signifikanten Unterschiede bezüglich der peri-interventionellen Parameter beobachtet werden. In der SENTINEL Pilot Studie (94% $\text{rMR} \leq 2+$) ließen sich

ähnliche Beobachtungen ein Jahr nach Intervention machen. Stone et al. (COAPT) berichteten über einen Rückgang der Mitralklappeninsuffizienz Grad ≤ 2 bei 94,8% nach 12 Monaten. Zum Zeitpunkt der Entlassung konnte bei 95,1% der Patienten in Interventionsgruppe der Mitra-FR Studie eine Reduktion der Mitralklappeninsuffizienz um mindestens einen Grad nachgewiesen werden. Bei 91,9% fand sich eine Reduktion auf Mitralklappeninsuffizienz Grad ≤ 2 , bei 75,6% eine Reduktion auf Mitralklappeninsuffizienz 0-1+. Glower et al. (EVEREST-II-HRS) berichten von einer rMR $\leq 2+$ bei 83,4% der Patienten. Aus unseren Daten lässt sich schließen, dass unser Zentrum bereits eine lange Erfahrung in der MitraClip Implantation aufweisen kann und die somit gewonnene Expertise des gesamten Operationsteams maßgeblich verantwortlich für den hohen prozeduralen Erfolg ist (Kalbacher et al. 2019).

Betrachtet man die Anzahl der implantierten Clips, so konnten im Vergleich deutlich weniger Patienten der Gruppe Δ NT-proBNP $\leq 65\%$ mit nur einem Clip therapiert werden. Mehr als 40% benötigten mindestens einen zweiten Clip zur suffizienten Versorgung der Mitralklappeninsuffizienz. In diesem Studienarm war die vermutliche Herzerkrankung bereits weiter vorangeschritten. Bei mehr als 65% der Patienten war ein LVEDD $>60\text{mm}$ nachweisbar, sowie der Anteil an EF $<30\%$ im Vergleich signifikant erhöht. Ein Hinweis dafür, dass mit zunehmender LVEDD und abnehmender EF, sich die Wahrscheinlichkeit stark erhöht, mehr als einen Clip zu benötigen. Armstrong et al. berichteten in ihrer Auswertung der EVEREST-II-Randomized Trial und HRS bereits frühzeitig, dass die Wahrscheinlichkeit mehr als einen Clip zu bekommen, mit höheren Regurgitationsvolumina deutlich ansteigt um eine bessere Reduktion der Mitralklappeninsuffizienz zu erreichen (Armstrong et al. 2013). Von ähnlichen Beobachtungen berichtet auch Taramasso et al. In ihrer Patientenkohorte zeigte sich LVEDD von $68 \pm 8\text{mm}$, sowie eine EF $28 \pm 11\%$, dabei wurde lediglich bei 30,2% ein Clip implantiert. Der Großteil der Patienten (65,1%) erhielt zwei Clips (Taramasso et al. 2014). In der Auswertung der TRAMI Studie von Geis et al. konnte beobachtet werden, dass sie die Anzahl der notwendigen Clips erhöhte, je niedriger die EF war. In der Subgruppe EF $<30\%$ wurden $1,5 \pm 1,6$ Clips implantiert, im Vergleich zu $1,3 \pm 0,6$ Clips bei EF $>50\%$ ($p < 0,01$). Auch in der

Mitra-FR Studie konnten ähnliche Daten erhoben werden. Hier bekamen insgesamt 45,7% der Patienten einen MitraClip, 44,9% zwei und 9,4% drei oder mehr.

4.4. Prädiktoren

In der Analyse der Prädiktoren für Δ NT-proBNP > 65% zeigte sich die TR > 3 mit dem Faktor 1,91 als Variable mit der höchsten Risikoprädiktion. Als Zeichen einer bereits stark vorangeschrittenen Herzerkrankung, wird die TR durch den MitraClip nicht therapiert und stellt folglich postinterventionell weiterhin eine eingeschränkte Herzfunktion und erhöhte Belastung des rechten Ventrikels dar. Von einem deutlichen Rückgang des NT-proBNP nach MitraClip Implantation kann dabei nicht ausgegangen werden. Puls et al. beobachteten in der Auswertung des TRAMI Registers, dass sich in der multivariaten Analyse die hochgradige TR als signifikanter Prädiktor der 1-Jahres Mortalität (HR 1,84, $p=0,003$) darstellte. Ebenso berichten Kalbacher et al., dass bei Patienten mit hochgradiger TR, die intrahospitale Mortalität, als auch die 1-Jahres-Mortalität nach Intervention, sowie die Anzahl der implantierten Clips erhöht war (Kalbacher et al. 2017). Eine Assoziation zwischen TR und dem prozeduralen Erfolg ließ sich dabei nicht nachweisen. Unsere Daten zeigen ein sehr ähnliches Bild, die TR > 3 war im Studienarm Δ NT-proBNP > 65% vermehrt nachzuweisen, ein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich des prozeduralen Erfolgs zeigte sich dabei nicht. Analog zu Daten von Kalbacher et al. zeigte sich die Mortalität in unserem Studienarm jedoch signifikant erhöht, eine vermehrte Anzahl an implantierten Clips ließ dabei nicht beobachten.

Neben TR >3 geht ebenso der 6MGT, als Maß einer bereits stark reduzierten, körperlichen Belastbarkeit, mit 1,39-facher Risikoerhöhung für Δ NT-proBNP > 65% einher. In der Literatur wird eine negative Korrelation zwischen 6MGT und der NYHA Klasse beschrieben. Die zurücklegbare Wegstrecke im 6MGT ist umso kürzer, je höher der Patient in der NYHA Klassifikation einzuordnen ist (Hamilton und Haennel 2000). Tatsächlich konnten wir in unserer Studie ähnliche Beobachtungen verzeichnen. Patienten der Gruppe Δ NT-proBNP > 65% wiesen ein deutlich verlängerte Wegstrecke auf, bei im Vergleich signifikant höherem Anteil an Patienten in NYHA Klasse III.

Umgekehrt konnten wir im Studienarm Δ NT-proBNP \leq 65% einen erhöhten Anteil an NYHA Klasse IV bei deutlich verringerter Wegstrecke beobachten. Möglicherweise lässt sich nur in Patienten mit einer hochsymptomatischen Mitralklappeninsuffizienz im 6MGT, ein entsprechender, postinterventioneller laborchemischer Abfall des NT-proBNP nachweisen. Umgekehrt kann die Hypothese aufgestellt werden, dass die Mitralklappeninsuffizienz der Patienten in der Gruppe Δ NT-proBNP $>$ 65% im 6MGT nicht symptomatisch genug war, um einen entsprechenden Abfall nach MitraClip Implantation erleben zu können. Letztlich handelt es sich hierbei jedoch um ein Phänomen, welches sich nicht zweifelsfrei anhand der vorliegenden Daten erklären lässt.

Neben Diabetes mellitus Typ 2 und Vorhofflimmern, stellt COPD statistisch signifikant erhöhtes Risiko für Δ NT-proBNP $>$ 65% dar. Die Patienten stellen unseres Studienkollektives stellen ein Hochrisikoklientel dar, die wie bereits erwähnt, aufgrund ihres Gesundheitszustandes einer konventionellen Operation nicht zugänglich waren. Bei bereits stark fortgeschrittener kardialer Erkrankung stellen Komorbiditäten ein zusätzliches Risiko für Δ NT-proBNP $>$ 65% dar. Jede dieser Komorbiditäten für sich allein, stellt eine Risikoerhöhung um den Faktor 2 dar.

Im Rahmen der MitraSwiss Registry Studie, die Prädiktoren für die mittelfristige Wirksamkeit nach 6 Monaten des MitraClip Systems untersuchte, zeigten sich der prozedurale Erfolg (*Acute procedural success*) und eine niedrige rMR zum Zeitpunkt der Entlassung, als wichtigste Prädiktoren für die Mortalität (Sürder et al. 2013). Auch im TRAMI Register (Puls et al.) zeigte sich das intraprozedurale Outcome als wichtigster Faktor für die Mortalität nach einem Jahr. Der *procedural failure* ist der Faktor, der in dieser Studie mit dem höchsten Risiko assoziiert ist (HR 4,36, $p < 0,0001$). Während wir keine Rückschlüsse auf die Mortalität ziehen können, konnten wir jedoch den prozeduralen Erfolg als protektiven Faktor beobachten. Dieser zeigt eine Risikoreduktion für Δ NT-proBNP $>$ 65% um etwa den Faktor $\frac{1}{2}$ auf. Dies zeigt wie wichtig eine adäquate Reduktion der Mitralklappeninsuffizienz für den einzelnen Patienten darstellt. Ist in der Folge die rMR \leq 2+, besteht eine erhöhte Überlebenschance mit einem geringeren Risiko den kombinierten Endpunkt zu erreichen.

Ein weiterer Prädiktor für Δ NT-proBNP $>$ 65% stellt die LVEF dar. Studien, die die LVEF in Zusammenhang mit der Mortalität untersuchten, berichteten jeweils

über ein erhöhtes Mortalitätsrisiko bei stark eingeschränkter LVEF. So konnte im TRAMI-Register beobachtet werden, dass die LVEF <30% mit einer erhöhten Mortalität einhergeht (HR 1,59, p=0,01). Diese Beobachtung passt zu den Schlussfolgerungen von Rudolph et al., die in ihrer Analyse bei Patienten 2 Jahre nach MitraClip Intervention ähnliche Beobachtungen machen konnten. Sie berichteten ebenso, dass Patienten mit LV Dysfunktion eine erhöhte Mortalität aufwiesen.

Auf der Seite der protektiven Faktoren zeigte sich, in der uni- als auch multivariaten Analyse, die NYHA Klasse IV. Das bedeutet, dass es wahrscheinlicher ist einen adäquaten Abfall des NT-proBNP zu erleben, wenn eine hochsymptomatische Mitralklappeninsuffizienz zum Zeitpunkt der Intervention vorliegt. Ursächlich dafür ist vermutlich eine im Vergleich schwerere kardiale Belastung oder gar Dekompensation der Patienten im Studienarm Δ NT-proBNP \leq 65%. Diese scheint wiederum einen guten Therapieansatz für das MitraClip Verfahren zu bieten mit rascher, postinterventioneller, kardialer Rekompensation und laborchemischem Abfall des NT-proBNP.

In unserer Studie stellte sich die sekundäre Mitralklappeninsuffizienz ebenfalls als protektiver Faktor dar. Sie begünstigt eine annähernde fünfzigprozentige Risikoreduktion. Dies geht auch mit Beobachtungen der EVEREST-II-HRS Registry einher, die bei 86% ihrer Patienten mit sekundärer Mitralklappeninsuffizienz, ein Rückgang der Mitralklappeninsuffizienz \leq 2+ aufzeigen konnten. Ein Hinweis darauf, dass vor allem Patienten mit einer sekundären Mitralklappeninsuffizienz von der MitraClip Implantation profitieren. Umgekehrt lässt schlussfolgern, dass eine degenerative, primäre Mitralklappeninsuffizienz mit einem erhöhten Risiko für Δ NT-proBNP > 65% einhergeht. Diese zeigte sich in besagter Gruppe anteilig erhöht, währenddessen sich in der Gruppe Δ NT-proBNP \leq 65% ein signifikant hoher Anteil sekundärer Mitralklappeninsuffizienz beobachtet werden konnte.

4.5. Nutzen von Δ NT-proBNP als Marker der Risikostratifizierung

Die Idee natriuretische Peptide als Biomarker in der Therapie der Herzinsuffizienz zu verwenden, wurde erstmals 1999 durch Murdoch et al. in der Anwendung von ACE Hemmern beschrieben (Murdoch et al. 1999). Seither

konnten eine Vielzahl von Studien, den Benefit der natriuretischen Peptide als Biomarker untermauern (Jourdain et al. 2007, Berger et al. 2010, Januzzi et al. 2011). Während die Ausgangskonzentration an NT-proBNP eine sinnvolle Messgröße zur Quantifizierung und objektiven Einschätzung der Herzinsuffizienz ist, bietet die erneute Bestimmung im Verlauf der Behandlung einen zusätzlich wichtigen Aspekt zur Bestimmung der Langzeit Prognose. Die RESOLVD (*Randomized Evaluation Strategies for Left Ventricular Dysfunction*) Studie konnte dabei zeigen, dass die laborchemische Erhöhung des NT-proBNP 17 Wochen nach Baseline Entnahme, assoziiert war mit Tod und Rehospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz (Yan et al. 2005). In einer weiteren Studie, die die Verwendung der natriuretischen Peptide bei ambulanten Patienten untersuchte, war eine Erhöhung des BNP im Rahmen der Follow-Up Untersuchungen mit erhöhten Risiko für adverse Ereignisse (Tod, Rehospitalisierung) verbunden (Miller et al. 2007). Masson et al. berichteten ebenso im Rahmen der Auswertung der VAL-HeFT (*Valsartan Heart Failure Trial*) Studie, dass die laborchemische Bestimmung des NT-proBNP vier Monate nach der initialen Baseline Entnahme, die größte prognostische Genauigkeit bezüglich der Mortalität aufweist (Masson et al. 2008). Bettencourt konnte von ähnlichen Beobachtungen berichten. Hier zeigte sich zum Zeitpunkt sechs Monate nach der stationären Entlassung, die Konzentrationsänderungen des NT-proBNP als stärkster, unabhängiger Prädiktor in Bezug auf Tod oder Rehospitalisierung. Die Patienten die einen Abfall von $\geq 30\%$ erlebten, hatten die im Vergleich besten prognostischen Aussichten (Bettencourt 2004).

Berücksichtigt man die möglichen Komplikationen des MitraClip Verfahrens, so zeigte sich in der Veröffentlichung der EVEREST-II-Studie fünf Jahre nach Intervention frühzeitig, insbesondere innerhalb der ersten sechs Monate, ein erhöhtes Risiko einer Mitralklappendysfunktion. Etwa 78% der Nachoperationen in der interventionellen Gruppe entfiel auf diesen Zeitraum. In der Folge konnte jedoch kein signifikanter Unterschied mehr nachgewiesen werden (Feldman et al 2015).

Unter diesen Gesichtspunkten erscheint die einmalige Bestimmung des natriuretischen Peptids unzureichend und eine zweite Erhebung - im Verlauf nach erfolgter Therapie - sinnvoll und notwendig, um eine valide Aussage zur Langzeitprognose treffen zu können. Der auch von Bettencourt et al. gewählte

Zeitpunkt bietet sich auch unter dem Gesichtspunkt der erhöhten Komplikationsrate innerhalb der ersten sechs Monate nach der MitraClip Intervention als geeigneter Zeitpunkt an, um eine erneute Bestimmung des Δ NT-proBNP durchzuführen und daraus eine individuelle Abschätzung der Langzeitprognose in Bezug auf Mortalität abzuleiten.

Für Patienten, bei denen es nicht zu einem relevanten Abfall des Biomarkers kam, muss indes eine enge Anbindung an die betreffende Sprechstunde, des ausführenden MitraClip Zentrums geschaffen werden. Hier ist es umso wichtiger, den geeigneten Zeitpunkt nicht zu verpassen, Rezidive zu diagnostizieren und vor allem zu therapieren. Hierbei steht vor allem die medikamentöse Therapie im Vordergrund. Ergänzend sollten auch weitere interventionelle Maßnahmen in Betracht gezogen werden, um die Symptomlast zu mindern und ggf. eine Verbesserung der Herzleistung herbeizuführen.

Mehrere Studien, die sich mit der rein medikamentösen Therapie der Mitralklappeninsuffizienz beschäftigten, konnten zeigen, dass Senkungen der natriuretischen Peptide nicht in allen Altersklassen gleichmäßig zu erwarten sind. Das nicht adäquate Ansprechen auf eine entsprechende Therapie ist häufiger bei älteren Patienten (>75 Jahre) anzutreffen und die maximale Auftitrierung der Medikation in dieser Population nicht immer möglich (Lainchbury et al. 2009, Pfisterer et al. 2009). Letztlich ist nicht mit vollständiger Sicherheit auszuschließen, dass hier auch ein ähnlicher Zusammenhang in der interventionellen Klappentherapie besteht.

In Bezug auf die Frage welche Patienten am Besten von der MitraClip Implantation profitieren, spricht letztlich also der Patientenselektion, lässt sich mit den Daten der vorliegenden Analyse keine validen Aussagen treffen. Das Augenmerk dieser Untersuchung lag vielmehr auf der Langzeitprognose von Patienten nach MitraClip Implantation im Rahmen einer retrospektiven Untersuchung. Die vorgenommene Dichotomisierung des Patientenkollektivs in die beiden Subgruppen (Δ NT-proBNP \leq 65%, Δ NT-proBNP $>$ 65%) erfolgte dabei anhand eines statistisch ermittelten Cut-offs. In Abgrenzung dazu handelt es sich bei der COAPT und Mitra-FR Studie um prospektiv angelegte, randomisierte Studien. Der Untersuchungszeitraum variierte zwischen 12 und 24

Monaten und ebenso die Einschlusskriterien. Folglich kamen beide zu gänzlich verschiedenen Ergebnissen. In der COAPT Studie, in der im Gegensatz zur Mitra-FR Studie, ein signifikanter Vorteil in der Gruppe der MitraClip Implantation beobachtet werden konnte, erfolgte eine noch strengere Patientenauswahl. Dieser Tatbestand spricht dafür, dass noch spezifischere Auswahlkriterien etabliert und wissenschaftlich validiert werden müssen, um den einzelnen Patienten individuell dasjenige Verfahren anbieten zu können, welches unter Beachtung der Risiken den größten symptomatischen und prognostischen Benefit erzielen kann. Dafür wird auch in Zukunft ein interdisziplinäres *Heart Team* mit entsprechendem Erfahrungsschatz notwendig sein. Die Bestimmung und Mitberücksichtigung der natriuretischen Peptide können ein Baustein in der Entscheidungsfindung sein.

4.6. Limitationen

Bei den diskutierten Studienergebnissen ist zu beachten, dass es sich um Erfahrungen einer Einzel-Zentrums-Studie handelt. Die Patientenaufnahme erfolgte dabei nicht in separate Studienarme, sondern die vorhandenen Daten wurden retrospektiv gesammelt und ausgewertet und erst post-hoc erfolgte die Einteilung in die beiden Subgruppen. Ebenso musste ein Großteil an Patienten aufgrund fehlender Follow-up Daten aus der Analyse ausgeschlossen werden. So mussten alle Patienten ausgeschlossen werden, deren sechs Monats Follow-up Datensätze unvollständig waren (n=396). Dadurch verringerte sich die Anzahl der eingeschlossenen Patienten deutlich, weshalb dies in allen Interpretationen bedacht werden muss. Daraus ergibt sich auch, dass die Ergebnisse dieser Studie als Hypothesen-generierend angesehen werden sollten. Eine Validierung der Relevanz des NT-proBNPs im Rahmen prospektiver und ggf. randomisierter Studien wäre wünschenswert.

Für die vorliegende Analyse lagen keine vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien vor. Jeder Patient, der sich am UHZ der MitraClip Therapie unterzog, wurde nach Möglichkeit und nach Zustimmung in die Studie eingeschlossen. In Bezug auf die echokardiographischen Daten muss – aufgrund der Abwesenheit eines qualifizierten Core Lab Echolabor – von einer zumindest nicht standardisierten Datenqualität ausgegangen werden. Gerade in Bezug auf

die genaue Bestimmung einzelner echokardiographischer Parameter der Mitralklappeninsuffizienz, ist eine Variabilität der Ergebnisse nicht sicher auszuschließen (sog. *Interobserver Variabilität*).

5. Zusammenfassung

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die laborchemische Veränderung des NT-proBNP nach einer MitraClip Implantation in Bezug auf das Langzeit-Outcome dieser Patienten zu untersuchen. Dabei zeigte sich ein Rückgang des Δ NT-proBNP sechs Monate nach MitraClip Implantation auf $\leq 65\%$ des Ausgangswertes verbunden mit einer deutlich geringeren Langzeitmortalität, mit einer signifikant verlängerten Zeit bis zur ersten Rehospitalisierung wegen dekompensierter Herzinsuffizienz und mit einem niedrigeren Risiko einer erneuten Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz. In der Cox Regressionsanalyse zeigte sich Δ NT-proBNP $> 65\%$ als valider Parameter für die Abschätzung des Risikos in Bezug auf die Langzeitmortalität.

NT-proBNP erwies sich als valider Marker zur Abschätzung der Langzeitprognose zum Zeitpunkt sechs Monate nach Intervention. Aufgrund der aufgeführten Limitationen kann jedoch keine allgemeingültige Assoziation nachgewiesen werden. Im Rahmen von randomisierten Multizenterstudien wäre es wünschenswert, den hier nachgewiesenen Zusammenhang zwischen der Veränderung des Biomarkers und der Langzeitprognose zu validieren.

The goal of our study was to determine whether hemodynamic changes brought on by successful MitraClip implantation should be reflected in a measurable decrease in cardiomyocyte stress as measured by NT-proBNP. In patients presenting with a decline in NT-proBNP below a statistically determined threshold (Δ NT-proBNP $\leq 65\%$) six months after intervention, a significantly lower mortality and rehospitalisation rate due to decompensated heart failure was observed. In addition, time to 1st rehospitalisation for decompensated heart failure was extended in patients with an adequate decrease in NT-proBNP serum level (Δ NT-proBNP $\leq 65\%$). In contrast, Δ NT-proBNP $> 65\%$ proved to be associated with an excess mortality as calculated by cox regression analyses.

In this study, NT-proBNP levels proved to be a valuable biomarker to assess prognostic information six months after MitraClip implantation. With respect to the limitations of this retrospective, single-center analysis, further studies, preferably in a randomized-controlled multicenter fashion, are warranted to support our findings and possibly determine further markers to improve patient selection for MitraClip therapy.

6. Anhang

6.1. Abkürzungsverzeichnis

ACC	American College of Cardiology
ACCESS	MitraClip Therapy Economic and Clinical Outcomes Study Europe
AHA	American Heart Association
BNP	brain natriuretic peptid
COAPT	Cardiovascular Outcomes Assessment of the MitraClip Percutaneous Therapy for Heart Failure Patients With Functional Mitral Regurgitation
EROA	effective regurgitant orifice area
ESC	European Society of Cardiology
EVEREST	Endovascular Valve Edge-to-Edge Repair Study
FDA	US Food and Drug Administration
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
INR	International Normalized Ratio
LA	Linkes Atrium
LV	Linker Ventrikel
LVEDD	Linksventrikulärer enddiastolischer Diameter
LVEDV	Linksventrikuläres enddiastolisches Volumen
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MLHFQ	Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire
MITRA-FR	Percutaneous Repair with the MitraClip Device for Severe Functional/Secondary Mitral Regurgitation
NT-proBNP	N-terminal pro brain natriuretic peptid
NYHA	New York Heart Association
RESOLVD	Randomized Evaluation Strategies for Left Ventricular Dysfunction
rMR	Residuelle Mitralklappeninsuffizienz
STS	Society of Thoracic Surgeons
TEE	Transösophageale Echokardiographie
TR	Trikuspidalklappeninsuffizienz
TRAMI	German Transcatheter Mitral Valve Interventions Registry
TTE	Transthorakale Echokardiographie
UHZ	Universitäres Herzzentrum Hamburg

6.2. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

6.2.1. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Klassifikation der Mitralklappeninsuffizienz (MI) nach Carpentier A. Cardiac valve surgery--the "French correction". J Thorac Cardiovasc Surg 1983 September;86(3):323-37 (Seite 7)

Abbildung 2: Bootstrap Sampling zur Bestimmung des optimalen Cutpoints. (Seite 38)

Abbildung 3: Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalyse erfolgreich behandelter Patienten, aufgeteilt in $\Delta\text{NT-proBNP} \leq 65\%$ und $\Delta\text{NT-proBNP} > 65\%$. (Seite 44)

Abbildung 4: Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalyse des kombinierten Endpunktes (Tod oder Rehospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz) erfolgreich behandelter Patienten, aufgeteilt in $\Delta\text{NT-proBNP} \leq 65\%$ und $\Delta\text{NT-proBNP} > 65\%$. (Seite 45)

6.2.2. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Baseline Tabelle (Seite 39)

Tabelle 2: Perioperative Parameter. (Seite 42)

Tabelle 3: Cox Regressionsanalyse für den Endpunkt Tod für $\Delta\text{NT-proBNP} > 65\%$. (Seite 45)

Tabelle 4: Auswertung der medianen Zeit bis zur ersten Rehospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz. (Seite 46)

Tabelle 5: Uni- und multivariate Analyse der Prädiktoren für $\Delta\text{NT-proBNP} > 65\%$. (Seite 46)

6.3. MLHFQ

Leben mit Herzinsuffizienz

Diese Fragen sollen darüber Aufschluß geben, wie Ihre Herzinsuffizienz Sie im vergangenen Monat an der von Ihnen gewünschten Lebensweise gehindert hat. Die unten aufgelisteten Punkte beschreiben verschiedene Arten von Beeinträchtigungen. Wenn Sie sicher sind, daß ein Punkt nicht auf Sie zutrifft oder in keinem Zusammenhang mit ihrer Herzinsuffizienz steht, kreuzen Sie '0' ("Nein") an und beantworten Sie dann die nächste Frage. Wenn ein Punkt Sie betrifft, kreuzen Sie die Zahl an, die widerspiegelt, wie stark Sie an der von Ihnen gewünschten Lebensweise gehindert wurden.

Hat Ihre Herzinsuffizienz Sie im vergangenen Monat an der von Ihnen gewünschten Lebensweise gehindert, dadurch daß...

	Nein	Sehr wenig				Sehr stark
1. Schwellungen Ihrer Knöchel, Beine etc. auftraten?	0	1	2	3	4	5
2. Sie sich tagsüber hinlegen oder hinsetzen mußten, um sich auszuruhen?	0	1	2	3	4	5
3. Sie beim Gehen oder Treppensteigen Schwierigkeiten hatten?	0	1	2	3	4	5
4. Sie bei der Haus- oder Gartenarbeit Schwierigkeiten hatten?	0	1	2	3	4	5
5. Sie Schwierigkeiten hatten, außer Haus zu gehen?	0	1	2	3	4	5
6. Sie Schwierigkeiten hatten nachts gut zu schlafen?	0	1	2	3	4	5
7. Sie Schwierigkeiten hatten, mit Familie oder Freunden Kontakte zu pflegen oder gemeinsame Unternehmungen durchzuführen?	0	1	2	3	4	5
8. Sie Schwierigkeiten hatten, Ihren Lebensunterhalt zu verdienen?	0	1	2	3	4	5
9. Sie bei Freizeitbeschäftigungen, Sport oder Hobbys Schwierigkeiten hatten?	0	1	2	3	4	5
10. Sie in Ihrem Sexualleben beeinträchtigt waren?	0	1	2	3	4	5
11. Sie weniger von dem essen konnten, was Sie mögen?	0	1	2	3	4	5
12. Sie unter Kurzatmigkeit litten?	0	1	2	3	4	5
13. Sie müde, erschöpft oder energielos waren?	0	1	2	3	4	5
14. Sie im Krankenhaus bleiben mußten?	0	1	2	3	4	5
15. Sie Geld für Ihre medizinische Versorgung bezahlen mußten?	0	1	2	3	4	5
16. Sie unter Nebenwirkungen Ihrer Medikamente litten?	0	1	2	3	4	5
17. Sie sich als Belastung für Ihre Familie oder Freunde empfanden?	0	1	2	3	4	5
18. Sie das Gefühl hatten, weniger Kontrolle über Ihr Leben zu haben?	0	1	2	3	4	5
19. Sie sich Sorgen machten?	0	1	2	3	4	5
20. Sie Schwierigkeiten hatten, sich zu konzentrieren oder sich an etwas zu erinnern?	0	1	2	3	4	5
21. Sie sich deprimiert fühlten?	0	1	2	3	4	5

Copyright University of Minnesota 1986.

6.4. Baseline Tabelle

	Alle Patienten (n=330)	ΔNT-proBNP (6-month FU / baseline) ≤ 65% (n=102)	ΔNT-proBNP (6-month FU / baseline) > 65% (n=228)	p-Wert
Patienten				
Alter (Jahre)	74,7 ± 9,1	73,6 ± 9,8	75,2 ± 8,8	0,16
Männliches Geschlecht (%)	199 (60,3)	67 (65,7)	132 (57,9)	0,22
Body mass index (kg/m ²)	24,8 (23,1; 27,5)	24,7 (23,2; 27,0)	24,8 (23,1; 27,7)	0,89*
Riskoeinteilung				
EuroSCORE (%)	18,9 (10,9; 31,1)	19,4 (10,0; 35,5)	18,9 (11,0; 30,2)	0,66*
STS Score (%)	3,9 (2,3; 6,4)	3,8 (2,1; 7,0)	3,9 (2,3; 6,0)	0,86*
Kardiovaskuläre Risikofaktoren				
Arterieller Hypertonus (%)	238 (72,1)	76 (74,5)	162 (71,1)	0,61
Diabetes (%)	76 (23,1)	16 (15,7)	60 (26,4)	0,046
Hyperlipidämie (%)	118 (36,4)	36 (36,0)	82 (36,6)	1,00
Nikotinabusus (%)	84 (35,7)	29 (36,7)	55 (35,3)	0,94
Kardiale Erkrankungen				
Koronare Herzerkrankung (%)	212 (64,2)	70 (68,6)	142 (62,3)	0,32
Kardiomyopathie (%)	232 (71,2)	78 (77,2)	154 (68,4)	0,14
• Dilatative Kardiomyopathie (%)	86 (26,4)	24 (23,8)	62 (27,6)	0,56
• Ischämische Kardiomyopathie (%)	145 (44,5)	53 (52,5)	92 (40,9)	0,068
Kardiale Anamnese				
Myokardinfarkt (%)	115 (35,1)	37 (36,3)	78 (34,5)	0,85
Vorhofflimmern (%)	220 (66,9)	64 (62,7)	156 (68,7)	0,35
Herzinsuffizienz (%)	95 (28,7)	35 (34,3)	60 (26,3)	0,57
Mitralklappenoperation (%)	3 (0,9)	1 (1)	2 (0,9)	1,00
Komorbiditäten				
pAVK (%)	31 (9,6)	8 (8)	23 (10,3)	0,66
COPD (%)	52 (15,9)	10 (9,8)	42 (18,6)	0,064
Schlaganfall (%)	54 (16,4)	22 (21,6)	32 (14,0)	0,12
Chronische Niereninsuffizienz (%)	176 (53,8)	57 (55,9)	119 (52,9)	0,70
sPAP (mmHg)	38 (29; 48,6)	38,5 (28; 49,6)	38,0 (31,0; 48,0)	0,63*
TR ≥ 3 (%)	90 (30,3)	19 (21,3)	71 (34,1)	0,040
AR ≥ 3 (%)	3 (1,2)	1 (1,3)	2 (1,1)	1,00
Anämie (%)	186 (57,1)	56 (56)	130 (57,5)	0,89
Echocardiographische Parameter				
Mitral Insuffizienz Grad 3 (%)	152 (46,3)	38 (37,6)	114 (50,2)	0,046
Mitral Insuffizienz Grad 4 (%)	175 (53,4)	63 (62,4)	112 (49,3)	0,039
Funktionale Mitralklappeninsuffizienz (%)	222 (67,7)	77 (76,2)	145 (63,9)	0,037
LVEF (%)	40,6 ± 15,2	36,8 ± 14,1	42,2 ± 15,4	0,0051
LVEF < 30% (%)	88 (30,3)	34 (39,1)	54 (26,6)	0,048
LVEF ≤ 50% & LVEF ≥ 30% (%)	109 (37,6)	32 (36,8)	77 (37,9)	0,96
LVEF > 50% (%)	93 (32,1)	21 (24,1)	72 (35,5)	0,079
LVEDD (mm)	63,6 ± 11,7	65 ± 11,8	63 ± 11,6	0,18

LVEDD > 60 mm (%)	159 (56,2)	56 (65,1)	103 (52,3)	0,061
LVEDV (mm)	50,8 ± 13,6	53,0 ± 13,2	49,9 ± 13,8	0,079
Klinischer Befund				
NYHA	3,1 ± 0,5	3,3 ± 0,6	3,1 ± 0,5	<0,001
NYHA Klasse 3 (%)	238 (73,2)	63 (61,8)	175 (78,5)	0,0025
NYHA Klasse 4 (%)	66 (20,3)	34 (33,3)	32 (14,3)	<0,001
6MGT (m)	220 (90,8; 319,8)	182,5 (40; 300)	224 (120, 320)	0,016*
MLHFQ Punkte	38 (27; 47)	39 (30; 51,3)	38 (24, 46)	0,059*
Laborparameter				
Kreatinin (mg/dL)	1,4 (1,1; 1,8)	1,5 (1,2; 1,8)	1,4 (1; 1,8)	0,11*
Kreatinin ≥ 1,5 mg/dL (%)	146 (44,4)	50 (49,5)	96 (42,1)	0,26
GFR (MDRD) (mL/min pro 1,73 m ²)	46,8 (34,4; 60,4)	44,1 (33,5; 57,7)	47,7 (35,3; 61,3)	0,28*
NT-proBNP (pg/mL)	3657 (1777,9; 7324,3)	5785 (2809,6; 12279,8)	3131 (1594,4; 5952)	<0,001*
Intra-prozedurale Daten				
Anzahl der implantierten Clips	1 (1; 2)	1 (1; 2)	1 (1; 2)	0,12*
0 Clips implantiert (%)	5 (1,5)	2 (2)	3 (1,3)	1,00
1 Clip implantiert (%)	201 (60,9)	54 (52,9)	147 (64,5)	0,063
2 Clips implantiert (%)	107 (32,4)	42 (41,2)	65 (28,5)	0,032
3 Clips implantiert (%)	13 (3,9)	3 (2,9)	10 (4,4)	0,75
4 Clips implantiert (%)	4 (1,2)	1 (1)	3 (1,3)	1,00
Eingriffsdauer (min)	140 (102,8; 190)	140 (102,8; 180,4)	142,5 (102,1; 192,9)	0,90*
Durchleuchtungszeit (min)	31 (22; 46,6)	30,7 (23,2; 41,2)	31 (22; 47,8)	0,63*
Prozedurale Komplikationen (%)	22 (6,7)	5 (4,9)	17 (7,5)	0,53
Länge des intensivmedizinischen Aufenthaltes (Tage)	1,3 ± 1,3	1,3 ± 1,5	1,2 ± 1,1	0,54
Länge des Krankenhausaufenthaltes (Tage)	11,8 ± 9,3	17,3 ± 11,1	9,2 ± 7,2	0,020
Prozeduraler Erfolg (%)	315 (95,5)	99 (97,1)	216 (94,7)	0,52
rMR ≤ 1 (%)	195 (59,8)	62 (61,4)	133 (59,1)	0,79
rMR = 2 (%)	119 (36,5)	37 (36,6)	82 (36,4)	1,00
rMR ≥ 3 (%)	12 (3,7)	2 (2)	10 (4,4)	0,44

Abkürzungsverzeichnis:

COPD – Chronisch obstruktive Lungenerkrankung, GFR – Glomeruläre Filtrationsrate
LVEDD – Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser, LVEDV – Linksventrikuläres enddiastolisches Volumen, LVEF – Linksventrikuläre Ejektionsfraktion,
LVESD – Linksventrikuläres endsystolisches Volumen
NYHA – New York Heart Association, MLHFQ – Minnesota Living with Health Failure Questionnaire, PAVK – Periphere arterielle Verschlusskrankheit, sPAP – systolischer Pulmonalarteriendruck, TR – Trikuspidalklappeninsuffizienz, 6MGT- Sechs Minuten Gehstest, rMR – residuelle Mitralklappeninsuffizienz,

7. Literatur

Acker, M.A., Bolling, S., Shemin, R., Kirklin, J., Oh, J.K., Mann, D.L., Jessup, M., Sabbah, H.N., Starling, R.C., Kubo, S.H., 2006. Mitral valve surgery in heart failure: Insights from the Acorn Clinical Trial. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 132, 568–577.e4.

Anwaruddin, S., Lloyd-Jones, D.M., Baggish, A., Chen, A., Krauser, D., Tung, R., Chae, C., Januzzi, J.L., 2006. Renal function, congestive heart failure, and amino-terminal pro-brain natriuretic peptide measurement: results from the ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) Study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 47, 91–97.

Armstrong, E.J., Rogers, J.H., Swan, C.H., Upadhyaya, D., Vitoria, E., McCulloch, C., Slater, J., Qureshi, M., Williams, J., Whisenant, B., Feldman, T., Foster, E., 2013. Echocardiographic predictors of single versus dual MitraClip device implantation and long-term reduction of mitral regurgitation after percutaneous repair. *Catheter. Cardiovasc. Interv. Off. J. Soc. Card. Angiogr. Interv.* 82, 673–679.

Atianzar, K., Medical College of Georgia at Augusta University, Augusta, GA, US, Swedish Heart and Vascular Institute, Seattle, WA, US, Zhang, M., Swedish Heart and Vascular Institute, Seattle, WA, US, Newhart, Z., Swedish Heart and Vascular Institute, Seattle, WA, US, Gafoor, S., Swedish Heart and Vascular Institute, Seattle, WA, US, CardioVascular Center Frankfurt, Frankfurt, Germany, 2019. Why Did COAPT Win While MITRA-FR Failed? Defining the Appropriate Patient Population for MitraClip. *Interv. Cardiol. Rev.* 14, 45.

ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories, 2002. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 166, 111–117.

Auricchio, A., Schillinger, W., Meyer, S., Maisano, F., Hoffmann, R., Ussia, G.P., Pedrazzini, G.B., van der Heyden, J., Fratini, S., Klersy, C., Komtebedde, J., Franzen, O., PERMIT-CARE Investigators, 2011. Correction of mitral regurgitation in nonresponders to cardiac resynchronization therapy by MitraClip improves symptoms and promotes reverse remodeling. *J. Am. Coll. Cardiol.* 58, 2183–2189.

Baumgartner, H., Falk, V., Bax, J.J., De Bonis, M., Hamm, C., Holm, P.J., Iung, B., Lancellotti, P., Lansac, E., Rodriguez Muñoz, D., Rosenhek, R., Sjögren, J., Tornos Mas, P., Vahanian, A., Walther, T., Wendler, O., Windecker, S., Zamorano, J.L., ESC Scientific Document Group, Roffi, M., Alfieri, O., Agewall, S., Ahlsson, A., Barbato, E., Bueno, H., Collet, J.-P., Coman, I.M., Czerny, M., Delgado, V., Fitzsimons, D., Folliguet, T., Gaemperli, O., Habib, G., Harringer, W., Haude, M., Hindricks, G., Katus, H.A., Knuuti, J., Kolh, P., Leclercq, C., McDonagh, T.A., Piepoli, M.F., Pierard, L.A., Ponikowski, P., Rosano, G.M.C., Ruschitzka, F., Shlyakhto, E., Simpson, I.A., Sousa-Uva, M., Stepinska, J., Tarantini, G., Tchétché, D., Aboyans, V., Windecker, S., Aboyans, V., Agewall, S., Barbato, E., Bueno, H., Coca, A., Collet, J.-P., Coman, I.M., Dean, V.,

Delgado, V., Fitzsimons, D., Gaemperli, O., Hindricks, G., Iung, B., Jüni, P., Katus, H.A., Knuuti, J., Lancellotti, P., Leclercq, C., McDonagh, T., Piepoli, M.F., Ponikowski, P., Richter, D.J., Roffi, M., Shlyakhto, E., Simpson, I.A., Zamorano, J.L., Kzhdryan, H.K., Mascherbauer, J., Samadov, F., Shumavets, V., Camp, G.V., Lončar, D., Lovric, D., Georgiou, G.M., Linhartova, K., Ihlemann, N., Abdelhamid, M., Pern, T., Turpeinen, A., Srbinovska-Kostovska, E., Cohen, A., Bakhutashvili, Z., Ince, H., Vavuranakis, M., Temesvári, A., Gudnason, T., Mylotte, D., Kuperstein, R., Indolfi, C., Pya, Y., Bajraktari, G., Kerimkulova, A., Rudzitis, A., Mizariene, V., Lebrun, F., Demarco, D.C., Oukerraj, L., Bouma, B.J., Steigen, T.K., Komar, M., De Moura Branco, L.M., Popescu, B.A., Uspenskiy, V., Foscoli, M., Jovovic, L., Simkova, I., Bunc, M., de Prada, J.A.V., Stagmo, M., Kaufmann, B.A., Mahdhaoui, A., Bozkurt, E., Nesukay, E., Brecker, S.J.D., 2017. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur. Heart J.* 38, 2739–2791.

Berger, R., Moertl, D., Peter, S., Ahmadi, R., Huelsmann, M., Yamuti, S., Wagner, B., Pacher, R., 2010. N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide-Guided, Intensive Patient Management in Addition to Multidisciplinary Care in Chronic Heart Failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 55, 645–653.

Bettencourt, P., 2004. N-Terminal-Pro-Brain Natriuretic Peptide Predicts Outcome After Hospital Discharge in Heart Failure Patients. *Circulation* 110, 2168–2174.

Bland, J.M., Altman, D.G., 2015. Statistics Notes: Bootstrap resampling methods. *BMJ* 350, h2622–h2622.

Bonow, R.O., Carabello, B.A., Chatterjee, K., de Leon, A.C., Faxon, D.P., Freed, M.D., Gaasch, W.H., Lytle, B.W., Nishimura, R.A., O’Gara, P.T., O’Rourke, R.A., Otto, C.M., Shah, P.M., Shanewise, J.S., 2008. 2008 Focused Update Incorporated Into the ACC/AHA 2006 Guidelines 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 (Writing Committee to Revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease): Endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* 118.

Brunner-La Rocca, H.P., Kaye, D.M., Woods, R.L., Hastings, J., Esler, M.D., 2001. Effects of intravenous brain natriuretic peptide on regional sympathetic activity in patients with chronic heart failure as compared with healthy control subjects. *J. Am. Coll. Cardiol.* 37, 1221–1227.

Carabello, B.A., 2004. Is it ever too late to operate on the patient with valvular heart disease? *J. Am. Coll. Cardiol.* 44, 376–383.

Carson, P., Wertheimer, J., Miller, A., O’Connor, C.M., Pina, I.L., Selzman, C., Sueta, C., She, L., Greene, D., Lee, K.L., Jones, R.H., Velazquez, E.J., 2013. The STICH Trial (Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure). *JACC Heart Fail.* 1, 400–408.

Ciarka, A., Braun, J., Delgado, V., Versteegh, M., Boersma, E., Klautz, R., Dion, R., Bax, J.J., Van de Veire, N., 2010. Predictors of Mitral Regurgitation Recurrence in Patients With Heart Failure Undergoing Mitral Valve Annuloplasty. *Am. J. Cardiol.* 106, 395–401.

Clark, R.E., 1994. The Society of Thoracic Surgeons National Database status report. *Ann. Thorac. Surg.* 57, 20–26.

Cleland, J.G.F., McMurray, J.J.V., Kjekshus, J., Cornel, J.H., Dunselman, P., Fonseca, C., Hjalmarson, A., Korewicki, J., Lindberg, M., Ranjith, N., van Veldhuisen, D.J., Waagstein, F., Wedel, H., Wikstrand, J., CORONA Study Group, 2009. Plasma concentration of amino-terminal pro-brain natriuretic peptide in chronic heart failure: prediction of cardiovascular events and interaction with the effects of rosuvastatin: a report from CORONA (Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure). *J. Am. Coll. Cardiol.* 54, 1850–1859.

Das, S.R., Drazner, M.H., Dries, D.L., Vega, G.L., Stanek, H.G., Abdullah, S.M., Canham, R.M., Chung, A.K., Leonard, D., Wians, F.H., de Lemos, J.A., 2005. Impact of body mass and body composition on circulating levels of natriuretic peptides: results from the Dallas Heart Study. *Circulation* 112, 2163–2168.

Doust, J.A., Pietrzak, E., Dobson, A., Glasziou, P., 2005. How well does B-type natriuretic peptide predict death and cardiac events in patients with heart failure: systematic review. *BMJ* 330, 625.

Enriquez-Sarano, M., Sinak, L.J., Tajik, A.J., Bailey, K.R., Seward, J.B., 1995. Changes in effective regurgitant orifice throughout systole in patients with mitral valve prolapse. A clinical study using the proximal isovelocity surface area method. *Circulation* 92, 2951–2958.

Enriquez-Sarano, M., Freeman, W.K., Tribouilloy, C.M., Orszulak, T.A., Khandheria, B.K., Seward, J.B., Bailey, K.R., Tajik, A.J., 1999. Functional anatomy of mitral regurgitation: accuracy and outcome implications of transesophageal echocardiography. *J. Am. Coll. Cardiol.* 34, 1129–1136.

Enriquez-Sarano, M., Akins, C.W., Vahanian, A., 2009. Mitral regurgitation. *Lancet Lond. Engl.* 373, 1382–1394.

Farnsworth, C.W., Bailey, A.L., Jaffe, A.S., Scott, M.G., 2018. Diagnostic concordance between NT-proBNP and BNP for suspected heart failure. *Clin. Biochem.* 59, 50–55.

Feldman, T., Kar, S., Rinaldi, M., Fail, P., Hermiller, J., Smalling, R., Whitlow, P.L., Gray, W., Low, R., Herrmann, H.C., Lim, S., Foster, E., Glower, D., EVEREST Investigators, 2009. Percutaneous mitral repair with the MitraClip system: safety and midterm durability in the initial EVEREST (Endovascular Valve Edge-to-Edge REpair Study) cohort. *J. Am. Coll. Cardiol.* 54, 686–694.

Feldman, T., Foster, E., Glower, D.D., Kar, S., Rinaldi, M.J., Fail, P.S., Smalling, R.W., Siegel, R., Rose, G.A., Engeron, E., Loghin, C., Trento, A., Skipper, E.R., Fudge, T., Letsou, G.V., Massaro, J.M., Mauri, L., 2011. Percutaneous Repair or Surgery for Mitral Regurgitation. *N. Engl. J. Med.* 364, 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., EVEREST II Investigators, 2015. Randomized Comparison of Percutaneous Repair and Surgery for Mitral Regurgitation: 5-Year Results of EVEREST II. *J. Am. Coll. Cardiol.* 66, 2844–2854.

Geis, N.A., Puls, M., Lubos, E., Zuern, C.S., Franke, J., Schueler, R., von Bardeleben, R.S., Boekstegers, P., Ouarrak, T., Zahn, R., Ince, H., Senges, J., Katus, H.A., Bekerredjian, R., 2018. Safety and efficacy of MitraClip™ therapy in patients with severely impaired left ventricular ejection fraction: results from the German transcatheter mitral valve interventions (TRAMI) registry. *Eur. J. Heart Fail.* 20, 598–608.

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: Survival outcomes of MitraClip vs. medical therapy alone. *ESC Heart Fail.* 5, 1150–1158.

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. *J. Am. Coll. Cardiol.* 64, 172–181.

Grayburn, P.A., Fehske, W., Omran, H., Brickner, M.E., Lüderitz, B., 1994. Multiplane transesophageal echocardiographic assessment of mitral regurgitation by Doppler color flow mapping of the vena contracta. *Am. J. Cardiol.* 74, 912–917.

Hall, S.A., Brickner, M.E., Willett, D.L., Irani, W.N., Afridi, I., Grayburn, P.A., 1997. Assessment of mitral regurgitation severity by Doppler color flow mapping of the vena contracta. *Circulation* 95, 636–642.

Hamilton, D.M., Haennel, R.G., 2000. Validity and reliability of the 6-minute walk test in a cardiac rehabilitation population. *J. Cardpulm. Rehabil.* 20, 156–164.

Hammermeister, K., Sethi, G.K., Henderson, W.G., Grover, F.L., Oprian, C., Rahimtoola, S.H., 2000. Outcomes 15 years after valve replacement with a mechanical versus a bioprosthetic valve: final report of the Veterans Affairs randomized trial. *J. Am. Coll. C Cardiol.* 36, 1152–1158.

Hartmann, F., Packer, M., Coats, A.J.S., Fowler, M.B., Krum, H., Mohacsi, P., Rouleau, J.L., Tendera, M., Castaigne, A., Anker, S.D., Amann-Zalan, I., Hoersch, S., Katus, H.A., 2004. Prognostic impact of plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide in severe chronic congestive heart failure: a substudy of the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) trial. *Circulation* 110, 1780–1786.

Hellemans, I.M., Pieper, E.G., Ravelli, A.C., Hamer, J.P., Jaarsma, W., Cheriex, E., Peels, C.H., Bakker, P.F., Tijssen, J.G., Visser, C.A., 1997. Prediction of surgical strategy in mitral valve regurgitation based on echocardiography. Interuniversity Cardiology Institute of The Netherlands. *Am. J. Cardiol.* 79, 334–338.

Hino, J., Tateyama, H., Minamino, N., Kangawa, K., Matsuo, H., (1990) Isolation and identification of human brain natriuretic peptides in cardiac atrium. *Biochem Biophys Res Commun.* 167(2), pp. 693–700.

Januzzi, J.L., Rehman, S.U., Mohammed, A.A., Bhardwaj, A., Barajas, L., Barajas, J., Kim, H.-N., Baggish, A.L., Weiner, R.B., Chen-Tournoux, A., Marshall, J.E., Moore, S.A., Carlson, W.D., Lewis, G.D., Shin, J., Sullivan, D., Parks, K., Wang, T.J., Gregory, S.A., Uthamalingam, S., Semigran, M.J., 2011. Use of Amino-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide to Guide Outpatient Therapy of Patients With Chronic Left Ventricular Systolic Dysfunction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 58, 1881–1889.

Jourdain, P., Jondeau, G., Funck, F., Gueffet, P., Le Helloco, A., Donal, E., Aupetit, J.F., Aumont, M.C., Galinier, M., Eicher, J.C., Cohen-Solal, A., Juillière, Y., 2007. Plasma Brain Natriuretic Peptide-Guided Therapy to Improve Outcome in Heart Failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 49, 1733–1739.

Kalbacher, D., Schäfer, U., von Bardeleben, R.S., Zuern, C.S., Bekerredjian, R., Ouarrak, T., Sievert, H., Nickenig, G., Boekstegers, P., Senges, J., Schillinger, W., Lubos, E., 2017. Impact of tricuspid valve regurgitation in surgical high-risk patients undergoing MitraClip implantation: results from the TRAMI registry. *EuroIntervention J. Eur. Collab. Work. Group Interv. Cardiol. Eur. Soc. Cardiol.* 12, e1809–e1816.

Kalbacher, D., Ludwig, S., Schofer, N., Schirmer, J., Reichenspurner, H., Conradi, L., Blankenberg, S., Lubos, E., 2019. 1000 MitraClip™ procedures. *Eur. Heart J.* 40, 3137–3139.

Kalbacher, D., Schäfer, U., v. Bardeleben, R.S., Eggebrecht, H., Sievert, H., Nickenig, G., Butter, C., May, A.E., Bekerredjian, R., Ouarrak, T., Kuck, K.-H., Plicht, B., Zahn, R., Baldus, S., Ince, H., Schillinger, W., Boekstegers, P., Senges, J., Lubos, E., 2019. Long-term outcome, survival and predictors of mortality after MitraClip therapy: Results from the German Transcatheter Mitral Valve Interventions (TRAMI) registry. *Int. J. Cardiol.* 277, 35–41.

Karlström, P., Alehagen, U., Boman, K., Dahlström, U., UPSTEP-study group, 2011. Brain natriuretic peptide-guided treatment does not improve morbidity and mortality in extensively treated patients with chronic heart failure: responders to treatment have a significantly better outcome. *Eur. J. Heart Fail.* 13, 1096–1103.

Kar, S., Foster, E., Glower, D., Feldman, T., 2011. MitraClip Therapy demonstrates continued clinical benefit and favourable left ventricular remodeling at two years in high risk surgical patients with significant mitral regurgitation: Analysis of the EVEREST II High Risk Registry *J. Am. Coll. Cardiol.* 57, E1308.

Kinnunen, P., Vuolteenaho, O., Ruskoaho, H., 1993. Mechanisms of atrial and brain natriuretic peptide release from rat ventricular myocardium: effect of stretching. *Endocrinology* 132, 1961–1970.

Lainchbury, J.G., Troughton, R.W., Strangman, K.M., Frampton, C.M., Pilbrow, A., Yandle, T.G., Hamid, A.K., Nicholls, M.G., Richards, A.M., 2009. N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide-Guided Treatment for Chronic Heart Failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 55, 53–60.

Ling, L.H., Enriquez-Sarano, M., Seward, J.B., Orszulak, T.A., Schaff, H.V., Bailey, K.R., Tajik, A.J., Frye, R.L., 1997. Early Surgery in Patients With Mitral Regurgitation Due to Flail Leaflets: A Long-term Outcome Study. *Circulation* 96, 1819–1825.

Mair, J., 2008. Biochemistry of B-type natriuretic peptide--where are we now? *Clin. Chem. Lab. Med.* 46, 1507–1514.

Maisano, F., Franzen, O., Baldus, S., Schäfer, U., Hausleiter, J., Butter, C., Ussia, G.P., Sievert, H., Richardt, G., Widder, J.D., Moccetti, T., Schillinger, W., 2013. Percutaneous mitral valve interventions in the real world: early and 1-year results from the ACCESS-EU, a prospective, multicenter, nonrandomized post-approval study of the MitraClip therapy in Europe. *J. Am. Coll. Cardiol.* 62, 1052–1061. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.02.094>

Maisano, F., La Canna, G., Colombo, A., Alfieri, O., 2011. The Evolution From Surgery to Percutaneous Mitral Valve Interventions. *J. Am. Coll. Cardiol.* 58, 2174–2182.

Masson, S., Latini, R., Anand, I.S., Barlera, S., Angelici, L., Vago, T., Tognoni, G., Cohn, J.N., Val-HeFT Investigators, 2008. Prognostic value of changes in N-terminal pro-brain natriuretic peptide in Val-HeFT (Valsartan Heart Failure Trial). *J. Am. Coll. Cardiol.* 52, 997–1003.

McMurray, J.J.V., Adamopoulos, S., Anker, S.D., Auricchio, A., Böhm, M., Dickstein, K., Falk, V., Filippatos, G., Fonseca, C., Gomez-Sanchez, M.A., Jaarsma, T., Køber, L., Lip, G.Y.H., Maggioni, A.P., Parkhomenko, A., Pieske, B.M., Popescu, B.A., Rønnevik, P.K., Rutten, F.H., Schwitter, J., Seferovic, P., Stepinska, J., Trindade, P.T., Voors, A.A., Zannad, F., Zeiher, A., ESC Committee for Practice Guidelines, 2012. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur. Heart J.* 33, 1787–1847.

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, 2191–2201.

Miller, W.L., Hartman, K.A., Burritt, M.F., Grill, D.E., Rodeheffer, R.J., Burnett, J.C., Jaffe, A.S., 2007. Serial Biomarker Measurements in Ambulatory Patients With Chronic Heart Failure: The Importance of Change Over Time. *Circulation* 116, 249–257.

Murdoch, D.R., McDonagh, T.A., Byrne, J., Blue, L., Farmer, R., Morton, J.J., Dargie, H.J., 1999. Titration of vasodilator therapy in chronic heart failure according to plasma brain natriuretic peptide concentration: Randomized comparison of the hemodynamic and neuroendocrine effects of tailored versus empirical therapy. *Am. Heart J.* 138, 1126–1132.

Nguyen, C.T., Lee, E., Luo, H., Siegel, R.J., 2011. Echocardiographic guidance for diagnostic and therapeutic percutaneous procedures. *Cardiovasc. Diagn. Ther.* 1, 11–36.

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. *Kardiologie* 7, 76–90.

Nickenig, G., Estevez-Loureiro, R., Franzen, O., Tamburino, C., Vanderheyden, M., Lüscher, T.F., Moat, N., Price, S., Dall'Ara, G., Winter, R., Corti, R., Grasso, C., Snow, T.M., Jeger, R., Blankenberg, S., Settergren, M., Tiroch, K., Balzer, J., Petronio, A.S., Büttner, H.-J., Etti, F., Sievert, H., Fiorino, M.G., Claeys, M., Ussia, G.P., Baumgartner, H., Scandura, S., Alamgir, F., Keshavarzi, F., Colombo, A., Maisano, F., Ebel, H., Aruta, P., Lubos, E., Plicht, B., Schueler, R., Pighi, M., Di Mario, C., Transcatheter Valve Treatment Sentinel Registry Investigators of the EURObservational Research Programme of the European Society of Cardiology, 2014. Percutaneous mitral valve edge-to-edge repair: in-hospital results and 1-year follow-up of 628 patients of the 2011-2012 Pilot European Sentinel Registry. *J. Am. Coll. Cardiol.* 64, 875–884.

Nishimura, R.A., Otto, C.M., Bonow, R.O., Carabello, B.A., Erwin, J.P., Guyton, R.A., O’Gara, P.T., Ruiz, C.E., Skubas, N.J., Sorajja, P., Sundt, T.M., Thomas, J.D., 2014. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 63, e57–e185.

Nishimura, R.A., Bonow, R.O., 2018. Percutaneous Repair of Secondary Mitral Regurgitation - A Tale of Two Trials. *N. Engl. J. Med.* 379, 2374–2376.

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 Lond. Engl.* 368, 1005–1011.

Obadia, J.-F., Messika-Zeitoun, D., Leurent, G., Lung, B., Bonnet, G., Piriou, N., Lefèvre, T., Piot, C., Rouleau, F., Carrié, D., Nejjari, M., Ohlmann, P., Leclercq, F., Saint Etienne, C., Teiger, E., Leroux, L., Karam, N., Michel, N., Gilard, M., Donal, E., Trochu, J.-N., Cormier, B., Armoiry, X., Boutitie, F., Maucort-Boulch, D., Barnel, C., Samson, G., Guerin, P., Vahanian, A., Mewton, N., 2018. Percutaneous Repair or Medical Treatment for Secondary Mitral Regurgitation. *N. Engl. J. Med.* 379, 2297–2306.

Olson, L.J., Subramanian, R., Ackermann, D.M., Orszulak, T.A., Edwards, W.D., 1987. Surgical pathology of the mitral valve: a study of 712 cases spanning 21 years. *Mayo Clin. Proc.* 62, 22–34.

Olsson, L.G., Swedberg, K., Cleland, J.G.F., Spark, P.A., Komajda, M., Metra, M., Torp-Pedersen, C., Remme, W.J., Scherhag, A., Poole-Wilson, P., COMET Investigators, 2007. Prognostic importance of plasma NT-pro BNP in chronic heart failure in patients treated with a beta-blocker: results from the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET) trial. *Eur. J. Heart Fail.* 9, 795–801.

Pfisterer, M., Buser, P., Rickli, H., Gutmann, M., Erne, P., Rickenbacher, P., Vuillomenet, A., Jeker, U., Dubach, P., Beer, H., Yoon, S.-I., Suter, T., Osterhues, H.H., Schieber, M.M., Hilti, P., Schindler, R., Brunner-La Rocca, H.-P., TIME-CHF Investigators, for the, 2009. BNP-Guided vs Symptom-Guided Heart Failure Therapy: The Trial of Intensified vs Standard Medical Therapy in Elderly Patients With Congestive Heart Failure (TIME-CHF) Randomized Trial. *JAMA* 301, 383.

Puls, M., Lubos, E., Boekstegers, P., von Bardeleben, R.S., Ouarrak, T., Butter, C., Zuern, C.S., Bekerredjian, 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, 703–712.

Raymond, I., Groenning, B.A., Hildebrandt, P.R., Nilsson, J.C., Baumann, M., Trawinski, J., Pedersen, F., 2003. The influence of age, sex and other variables on the plasma level of N-terminal pro brain natriuretic peptide in a large sample of the general population. *Heart Br. Card. Soc.* 89, 745–751.

Roberts, E., Ludman, A.J., Dworzynski, K., Al-Mohammad, A., Cowie, M.R., McMurray, J.J.V., Mant, J., on behalf of the NICE Guideline Development Group for Acute Heart Failure, 2015. The diagnostic accuracy of the natriuretic peptides in heart failure: systematic review and diagnostic meta-analysis in the acute care setting. *BMJ* 350, h910–h910.

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. Cardio-Thorac. Surg. Off. J. Eur. Assoc. Cardio-Thorac. Surg.* 15, 816–822; discussion 822–823.

Rudolph, V., Lubos, E., Schlüter, M., Lubs, D., Goldmann, B., Knap, M., de Vries, T., Treede, H., Schirmer, J., Conradi, L., Wegscheider, K., Reichenspurner, H., Blankenberg, S., Baldus, S., 2013. Aetiology of mitral regurgitation differentially affects 2-year adverse outcomes after MitraClip therapy in high-risk patients. *Eur. J. Heart Fail.* 15, 796–807.

Santaguida, P.L., Don-Wauchope, A.C., Oremus, M., McKelvie, R., Ali, U., Hill, S.A., Balion, C., Booth, R.A., Brown, J.A., Bustamam, A., Sohel, N., Raina, P., 2014. BNP and NT-proBNP as prognostic markers in persons with acute decompensated heart failure: a systematic review. *Heart Fail. Rev.* 19, 453–470.

Stone, G.W., Lindenfeld, J., Abraham, W.T., Kar, S., Lim, D.S., Mishell, J.M., Whisenant, B., Grayburn, P.A., Rinaldi, M., Kapadia, S.R., Rajagopal, V., Sarembock, I.J., Brieke, A., Marx, S.O., Cohen, D.J., Weissman, N.J., Mack, M.J., 2018. Transcatheter Mitral-Valve Repair in Patients with Heart Failure. *N. Engl. J. Med.* 379, 2307–2318.

Sudoh, T., Kangawa, K., Minamino, N., Matsuo, H., (1988) A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature.* 332, pp. 78–81.

Sürder, D., Pedrazzini, G., Gaemperli, O., Biaggi, P., Felix, C., Rufibach, K., Maur, C. auf der, Jeger, R., Buser, P., Kaufmann, B.A., Moccetti, M., Hürliemann, D., Bühler, I., Bettex, D., Scherman, J., Pasotti, E., Faletra, F.F., Zuber, M., Moccetti, T., Lüscher, T.F., Erne, P., Grünenfelder, J., Corti, R., 2013. Predictors for efficacy of percutaneous mitral valve repair using the MitraClip system: the results of the MitraSwiss registry. *Heart* 99, 1034–1040.

Suri, R.M., Schaff, H.V., Dearani, J.A., Sundt, T.M., Daly, R.C., Mullany, C.J., Enriquez-Sarano, M., Orszulak, T.A., 2006. Survival Advantage and Improved Durability of Mitral Repair for Leaflet Prolapse Subsets in the Current Era. *Ann. Thorac. Surg.* 82, 819–826.

Tamura, N., Ogawa, Y., Chusho, H., Nakamura, K., Nakao, K., Suda, M., Kasahara, M., Hashimoto, R., Katsuura, G., Mukoyama, M., Itoh, H., Saito, Y., Tanaka, I., Otani, H., Katsuki, M., 2000. Cardiac fibrosis in mice lacking brain natriuretic peptide. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 97, 4239–4244.

Taramasso, M., Maisano, F., Latib, A., Denti, P., Buzzatti, N., Cioni, M., La Canna, G., Colombo, A., Alfieri, O., 2014. Clinical outcomes of MitraClip for the treatment of functional mitral regurgitation. *EuroIntervention J. Eur. Collab. Work. Group Interv. Cardiol. Eur. Soc. Cardiol.* 10, 746–752. <https://doi.org/10.4244/EIJV10I6A128>

Tribouilloy, C.M., Enriquez-Sarano, M., Schaff, H.V., Orszulak, T.A., Bailey, K.R., Tajik, A.J., Frye, R.L., 1999. Impact of preoperative symptoms on survival after surgical correction of organic mitral regurgitation: rationale for optimizing surgical indications. *Circulation* 99, 400–405.

Troughton, R., Michael Felker, G., Januzzi, J.L., 2014. Natriuretic peptide-guided heart failure management. *Eur. Heart J.* 35, 16–24. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/eh463>

Vassileva, C.M., Mishkel, G., McNeely, C., Boley, T., Markwell, S., Scaife, S., Hazelrigg, S., 2013. Long-term survival of patients undergoing mitral valve repair and replacement: a longitudinal analysis of Medicare fee-for-service beneficiaries. *Circulation* 127, 1870–1876.

Vahanian, A., Alfieri, O., Andreotti, F., Antunes, M.J., Barón-Esquivias, G., Baumgartner, H., Borger, M.A., Carrel, T.P., De Bonis, M., Evangelista, A., Falk, V., Jung, B., Lancellotti, P., Pierard, L., Price, S., Schäfers, H.-J., Schuler, G., Stepinska, J., Swedberg, K., Takkenberg, J., Von Oppell, U.O., Windecker, S., Zamorano, J.L., Zembala, M., 2012. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur. Heart J.* 33, 2451–2496.

Vahanian, A., Alfieri, O., Andreotti, F., Antunes, M.J., Barón-Esquivias, G., Baumgartner, H., Borger, M.A., Carrel, T.P., De Bonis, M., Evangelista, A., Falk, V., Jung, B., Lancellotti, P., Pierard, L., Price, S., Schäfers, H.-J., Schuler, G., Stepinska, J., Swedberg, K., Takkenberg, J., Von Oppell, U.O., Windecker, S., Zamorano, J.L., Zembala, M., ESC Committee for Practice Guidelines (CPG), Bax, J.J., Baumgartner, H., Ceconi, C., Dean, V., Deaton, C., Fagard, R., Funck-Brentano, C., Hasdai, D., Hoes, A., Kirchhof, P., Knuuti, J., Kolh, P., McDonagh, T., Moulin, C., Popescu, B.A., Reiner, Ž., Sechtem, U., Sirnes, P.A., Tendera, M., Torbicki, A., Vahanian, A., Windecker, S., Document Reviewers: Popescu, B.A., Von Segesser, L., Badano, L.P., Bunc, M., Claeys, M.J., Drinkovic, N., Filippatos, G., Habib, G., Kappetein, A.P., Kassab, R., Lip, G.Y.H., Moat, N., Nickenig, G., Otto, C.M., Pepper, J., Piazza, N., Pieper, P.G., Rosenhek, R., Shuka, N., Schwammenthal, E., Schwitler, J., Mas, P.T., Trindade, P.T., Walther, T., 2012. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur. Heart J.* 33, 2451–2496

Wendt, D., Osswald, B.R., Kayser, K., Thielmann, M., Tossios, P., Massoudy, P., Kamler, M., Jakob, H., 2009. Society of Thoracic Surgeons score is superior to the EuroSCORE determining mortality in high risk patients undergoing isolated aortic valve replacement. *Ann. Thorac. Surg.* 88, 468–474; discussion 474–475.

Westenberg, J.J.M., Braun, J., Van de Veire, N.R., Klautz, R.J.M., Versteegh, M.I.M., Roes, S.D., van der Geest, R.J., de Roos, A., van der Wall, E.E., Reiber, J.H.C., Bax, J.J., Dion, R.A.E., 2008. Magnetic resonance imaging assessment of reverse left ventricular remodeling late after restrictive mitral annuloplasty in early stages of dilated cardiomyopathy. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 135, 1247–1252; discussion 1252–1253.

Wilkins, M.R., Unwin, R.J., Kenny, A.J., 1993. Endopeptidase-24.11 and its inhibitors: potential therapeutic agents for edematous disorders and hypertension. *Kidney Int.* 43, 273–285.

William H Gaasch, 2018 Surgical procedures for severe chronic mitral regurgitation. URL: <https://www.uptodate.com/contents/surgical-procedures-for-severe-chronic-mitral-regurgitation> (Stand: 22.08.2018)

Yan, R.T., White, M., Yan, A.T., Yusuf, S., Rouleau, J.L., Maggioni, A.P., Hall, C., Latini, R., Afzal, R., Floras, J., Masson, S., McKelvie, R.S., 2005. Usefulness of Temporal Changes in Neurohormones as Markers of Ventricular Remodeling and Prognosis in Patients With Left Ventricular Systolic Dysfunction and Heart Failure Receiving Either Candesartan or Enalapril or Both. *Am. J. Cardiol.* 96, 698–704.

Yoran, C., Yellin, E.L., Becker, R.M., Gabbay, S., Frater, R.W., Sonnenblick, E.H., 1979. Dynamic aspects of acute mitral regurgitation: effects of ventricular volume, pressure and contractility on the effective regurgitant orifice area. *Circulation* 60, 170–176.

Yoshida, K., Yoshikawa, J., Yamaura, Y., Hozumi, T., Akasaka, T., Fukaya, T., 1990. Assessment of mitral regurgitation by biplane transesophageal color Doppler flow mapping. *Circulation* 82, 1121–1126.

Zoghbi, W.A., Enriquez-Sarano, M., Foster, E., Grayburn, P.A., Kraft, C.D., Levine, R.A., Nihoyannopoulos, P., Otto, C.M., Quinones, M.A., Rakowski, H., Stewart, W.J., Waggoner, A., Weissman, N.J., American Society of Echocardiography, 2003. Recommendations for evaluation of the severity of native valvular regurgitation with two-dimensional and Doppler echocardiography. *J. Am. Soc. Echocardiogr. Off. Publ. Am. Soc. Echocardiogr.* 16, 777–802.

8. Danksagung

Für die Überlassung des Themas möchte ich meiner Doktormutter PD Dr. med. Edith Lubos danken.

Für die Betreuung meiner Arbeit möchte ich Dr. med. Daniel Kalbacher ganz besonders danken, vor allem für die hervorragende Unterstützung in allen Belangen der Doktorarbeit, sowie im Rahmen der gesamten klinischen Arbeit.

Abschließend möchte ich mich bei meiner Familie bedanken. Ich widme diese Arbeit meiner Tochter Charlotte (*31.07.2015, †20.09.2015) und meinem Großvater Dr.-Ing. Eckhard Kurbjuhn (*06.06.1939, †13.09.2018). Der Gedanke an beide gab mir auch in schwierigen Phasen die Motivation, die Arbeit fortzuführen. Dabei möchte ich vor allem meinen Großvater hervorheben, dessen ruhige und besonnene Art mir stets ein Vorbild war. Sein stetiger Zuspruch hat mich motiviert, die akademische Laufbahn bis zum Erhalt des Doktorgrades zu verfolgen.

Ebenso danke ich insbesondere meiner Frau Angelika Wilberg M.Sc. für die Geduld, Rücksicht und die immerwährende Unterstützung in der Zeit der Erstellung der Doktorarbeit.

Ein ganz besonderer Dank gehört meinen Eltern, Dr. med. Ina und Torsten Wilberg B.A., die mich Rahmen des gesamten Studiums und darüber hinaus, in allen Lebenslagen kontinuierlich und liebevoll unterstützten und mir so den Freiraum gaben, mein Studium und Doktorarbeit zu beenden.

9. Lebenslauf

Der Lebenslauf wurde aus datenschutzrechtlichen Gründen entfernt.

10. Eidesstattliche Versicherung

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

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

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

Unterschrift: