

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Klinik für Kardiologie des Universitären Herz- und Gefäßzentrums Hamburg

Prof. Dr. med. Stefan Blankenberg

Der Einfluss von Vorhofflimmern auf das Outcome bei Patienten nach MitraClip-Intervention

Dissertation

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

vorgelegt von:

Anna Maria Fischer
aus Berlin

Hamburg 2020

Angenommen von der

Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 20.04.2021

Veröffentlicht mit Genehmigung der

Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: PD Dr. Dieter Böhm

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

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung und Hypothese.....	1
1.1 Vorhofflimmern	2
1.1.1 Ätiologie.....	3
1.1.2 Pathophysiologie	3
1.1.3 Klinik.....	4
1.1.4 Therapie.....	4
1.2 Herzinsuffizienz.....	6
1.3 Mitralklappeninsuffizienz	6
1.3.1 Ätiologie der chronischen Mitralklappeninsuffizienz.....	9
1.3.2 Pathophysiologie der chronischen Mitralklappeninsuffizienz	9
1.3.3 Klinik der chronischen Mitralklappeninsuffizienz.....	10
1.3.4 Therapie der chronischen Mitralklappeninsuffizienz.....	11
1.3.4.1 Medikamentös	11
1.3.4.2 Chirurgisch	12
1.3.4.3 Interventionell.....	13
1.4 Vorhofflimmern und Mitralklappeninsuffizienz.....	19
2. Material und Methoden	22
2.1 Studiendesign.....	22
2.2 Das MitraClip-System	23
2.3 Klinische Parameter	24
2.3.1 New York Heart Association Klassifikation.....	24
2.3.2 6-Minuten-Gehtest	25
2.3.3 Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire, Klinischer Kohortenfragebogen.....	26
2.3.4 Europäisches System zur kardiologischen Risikoabschätzung (EuroSCORE), Society of Thoracic Surgeons (STS) Score.....	27
2.3.5 Echokardiografie	27
2.3.6 Blutentnahme	27
2.4 Statistische Auswertung.....	28

3. Ergebnisse	30
3.1 Studienpopulation und Baseline-Charakteristika.....	30
3.2 Periprozedurale Ergebnisse.....	34
3.3 Postprozedurale Ergebnisse	34
3.4 Follow-Up-Ergebnisse	35
3.4.1 12-Monats-Follow-Up.....	35
3.4.2 24-Monats-Follow-Up.....	41
3.5 Grafischer Vergleich kompletter Datensätze	46
3.5.1 New York Heart Association Klassifikation.....	47
3.5.2 6-Minuten-Gehtest	48
3.5.3 Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire.....	49
3.5.4 Mitralklappeninsuffizienz	50
3.5 Ereignisse.....	51
3.5.1 Tod	51
3.5.2 Rehospitalisierung infolge einer Herzinsuffizienz.....	52
4. Diskussion.....	54
4.1. Einfluss von Komorbiditäten	54
4.2 Peri- und postprozedurale Ergebnisse.....	58
4.3 Kurz- und langfristiges Outcome.....	60
4.4 Prädiktoren für das Outcome	66
4.5 Limitationen.....	67
5. Zusammenfassung	69
7. Abkürzungsverzeichnis	III
8. Abbildungsverzeichnis	VI
9. Tabellenverzeichnis	VII
10. Literaturverzeichnis	VIII
11. Danksagung.....	XVII
12. Lebenslauf	XVIII
13. Eidesstaatliche Erklärung.....	XIX

1. Einleitung und Hypothese

Die Implantation eines MitraClips (Abbott Vascular, Menlo Park, California, USA) stellt nach Heart-Team-Beschluss eine leitliniengerechte Alternative zur chirurgischen Mitralklappenversorgung bei multimorbiden Patienten mit einer symptomatischen hochgradigen Mitralklappeninsuffizienz dar (Nickenig et al. 2013). Als Therapieziele stehen eine Verbesserung der Mortalitätsrate, der Rehospitalisierungsrate sowie der Lebensqualität und der körperlichen Belastbarkeit im Vordergrund (Stone et al. 2018, Rudolph et al. 2011). Da das Verfahren insbesondere mit dem Ziel einer lebensverlängernden und symptomatischen Verbesserung angewendet wird, liegt ein Forschungsschwerpunkt auf der Frage, welche Patienten von dem MitraClip-Eingriff profitieren und welche Einflussfaktoren eine Rolle spielen. So stellt sich die Frage, ob Patienten mit einem bekannten Vorhofflimmern in gleichem Maße von dem Eingriff profitieren wie Patienten im Sinusrhythmus.

Vorhofflimmern ist eine häufige Komorbidität bei Patienten mit einer hochgradigen Mitralklappeninsuffizienz. Dementsprechend ist ein großer Anteil der Patienten, die sich einem MitraClip-Verfahren unterziehen, davon betroffen (Jabs et al. 2017, Puls et al. 2016). Patienten mit Vorhofflimmern und Mitralklappeninsuffizienz haben ein erhöhtes Risiko für kardiale Ereignisse (Grigioni et al. 2002), weshalb auch bei asymptomatischen Patienten mit schwerer primärer Mitralklappeninsuffizienz und Vorhofflimmern bei erhaltener linksventrikulärer Funktion eine IIa-Indikation für einen operativen Eingriff ausgesprochen wird (Baumgartner et al. 2017). Zum Thema Vorhofflimmern und MitraClip-Intervention existieren aktuell wenige Daten.

In der vorliegenden Dissertation wird daher die folgende Hypothese diskutiert:

Der präprozedurale Herzrhythmus (Vorhofflimmern versus Sinusrhythmus) hat keinen Einfluss auf das kurz- und langfristige Outcome bei Patienten, die mit einem MitraClip behandelt wurden.

1.1 Vorhofflimmern

Das Vorhofflimmern wird als die häufigste anhaltende Herzrhythmusstörung beschrieben. Etwa 1-2 % der Bevölkerung sind davon betroffen. Europaweit leiden über 6 Millionen Menschen an Vorhofflimmern (Camm et al. 2010). Die Prävalenz von Vorhofflimmern korreliert positiv mit einem steigenden Lebensalter (Feinberg et al. 1995). Es besteht darüber hinaus eine Assoziation zwischen dem Vorliegen von Vorhofflimmern und einer erhöhten Morbidität und Mortalität. So sind laut Kirchhof et al. die Todesraten bei Patienten mit Vorhofflimmern verdoppelt. Das Schlaganfallrisiko ist infolge von Thromboembolien aus dem linken Vorhof erhöht und die Schlaganfälle stellen sich besonders schwerwiegend dar. Krankenhausaufenthalte sind häufiger bei Patienten mit Vorhofflimmern und sowohl die Lebensqualität als auch die Belastbarkeit sind reduziert. Vorhofflimmern kann unter Umständen zudem Auswirkungen auf die linksventrikuläre Funktion zeigen, wenn sich bei anhaltender Tachykardie eine Herzinsuffizienz im Sinne einer Tachykardiomyopathie entwickelt (Kirchhof et al. 2012).

Für die Diagnose des Vorhofflimmerns ist ein Elektrokardiogramm (EKG) notwendig. Durch folgende Charakteristika wird ein Vorhofflimmern definiert: Zum einen muss das Oberflächen-EKG absolut irreguläre Intervalle zwischen zwei R-Zacken zeigen und zum anderen sind keine eindeutig abgrenzbaren P-Wellen im Oberflächen-EKG sichtbar. Bei einer Episode von mindestens 30 Sekunden kann die Diagnose Vorhofflimmern gestellt werden (Kirchhof et al. 2016).

Vorhofflimmern wird in 5 Typen eingeteilt:

- erstmalig auftretendes Vorhofflimmern
- paroxysmales Vorhofflimmern: Diese Art des Vorhofflimmerns endet üblicherweise innerhalb von 48 Stunden, maximal in einem Zeitraum von 7 Tagen, von selbst oder wird im Zeitraum von 7 Tagen kardiovertiert.
- persistierendes Vorhofflimmern: Es dauert länger als 7 Tage an. Hierunter fallen auch Vorhofflimmerepisoden, die frühestens nach 7 Tagen medikamentös oder elektrisch beendet werden.
- lang anhaltendes persistierendes Vorhofflimmern: Das Vorhofflimmern hält ununterbrochen mindestens ein Jahr an, bevor die Entscheidung zur rhythmuserhaltenden Therapie getroffen wird.

- permanentes Vorhofflimmern: Diese Form wird sowohl vom Patienten als auch vom Arzt akzeptiert und nicht mit dem Ziel einer Rhythmuskontrolle therapiert.

(Camm et al. 2010)

1.1.1 Ätiologie

Grundsätzlich kann Vorhofflimmern bei allen Erkrankungen mit Druck- oder Volumenüberlastung oder einer Schädigung der Vorhöfe auftreten. Zu den prädisponierenden Erkrankungen zählen Mitralklappenerkrankungen sowie alle Formen der Herzinsuffizienz, Peri- und Myokarditiden, arterieller Hypertonus und postoperative Zustände wie zum Beispiel (z. B.) nach einer Bypassoperation. Außerdem können Störungen der Sinusknotenfunktion sowie metabolisch-endokrine Einflüsse (wie z. B. eine Hyperthyreose) zu Vorhofflimmern führen. Idiopathisches Vorhofflimmern tritt eher selten auf (Renz-Polster et al. 2004).

1.1.2 Pathophysiologie

Zur Pathophysiologie des Vorhofflimmerns existieren verschiedene Theorien. So wird zum Beispiel von einer Mikro-Reentry-Störung ausgegangen, deren Ursache im Vorhof und in dem Mündungsbereich der Pulmonalvenen liegt. Ungeordnete Erregungen kreisen so langsam im Vorhof, dass sie immer wieder auf erregbares Gewebe treffen. Eine wirksame Vorhofkontraktion bleibt aufgrund der hohen Vorhofflimmerfrequenz von 350-600/min aus (Herold 2019). Die Trigger-Theorie beschreibt als Ursache des Vorhofflimmerns Extrasystolen, die in den Lungenvenen generiert werden (Haïssaguerre et al. 1998). Die Rotoren-Hypothese nennt eine ununterbrochene hochfrequente periodische Aktivität, die eine oder mehrere kreisende Erregungen im linken Vorhof generiert, als ursächlich (Vaquero et al. 2008). Die Kammeraktionen sind unregelmäßig und bei normaler Funktion des Atrioventrikularknotens tachykard. Aus den beschriebenen Pathomechanismen heraus resultieren die hämodynamischen Auswirkungen des Vorhofflimmerns: Durch den Ausfall der mechanischen Vorhofaktion kommt es zu einer Abnahme des Schlagvolumens, gelegentlich nimmt auch das Herzzeitvolumen ab. Die inadäquate tachykarde Kammeraktion wird durch körperliche Belastung weiter gesteigert und die Kammerfrequenz nimmt deutlich zu. Eine effektive Entleerung der Vorhöfe bleibt wegen der mechanisch wirkungslosen Vorhofaktion aus, was zu der Gefahr einer Thrombenbildung besonders im linken Vorhof führt, wo die Geschwindigkeit des Blutflusses deutlich reduziert ist (Renz-Polster et al. 2004).

1.1.3 Klinik

Die klinische Symptomatik des Vorhofflimmerns ist individuell stark unterschiedlich ausgeprägt und hängt unter anderem von der übergeleiteten Kammerfrequenz ab. Herzklopfen oder Herzstolpern sowie das Gefühl eines unregelmäßigen Herzschlages können dem Patienten subjektiv auffallen. Liegt eine stark ausgeprägte Tachykardie vor, so kann die körperliche Belastbarkeit bis hin zur kardialen Dekompensation mit schwerer Dyspnoe und Lungenödem beeinträchtigt sein. Palpatorisch und auskultatorisch ist es möglich, einen beschleunigten arrhythmischen Puls wahrzunehmen, wobei nicht immer jede auskultierte Herzaktion zu einem palpablen Pulsschlag führt. Bei diesem Phänomen spricht man von einem Pulsdefizit (Renz-Polster et al. 2004).

1.1.4 Therapie

Das Ziel der Therapie des Vorhofflimmerns ist es, schwere kardiovaskuläre Komplikationen (wie zum Beispiel Schlaganfall, akute Herzinsuffizienz) zu vermeiden und die Übersterblichkeit zu reduzieren. Die aktuellen Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) zur Therapie des Vorhofflimmerns aus dem Jahr 2016 (Kirchhof et al. 2016) empfehlen die Therapie kardiovaskulärer Grunderkrankungen und eine orale Antikoagulation entsprechend des individuellen thromboembolischen Risikos. Die Frequenzregulation sollte adäquat, aber nicht zu streng sein. Betablocker, Digitalispräparate, Kalziumantagonisten vom Diltiazem- oder Verapamiltyp sowie Kombinationstherapien werden bevorzugt eingesetzt. Bei neu auftretendem Vorhofflimmern und einer hämodynamisch instabilen Situation ist eine elektrische oder medikamentöse Kardioversion indiziert. Auch eine Katheterablation oder eine chirurgische Ablation können Therapieoptionen bei Vorhofflimmern sein (Kirchhof et al. 2016).

Ein großer Schwerpunkt in der Behandlung von Patienten mit Vorhofflimmern liegt auf der Schlaganfallprophylaxe durch embolisch verursachte Ereignisse. Der CHA₂DS₂VASc-Score hilft bei der Einschätzung des Schlaganfallrisikos bei Patienten mit Vorhofflimmern zur Abwägung einer dauerhaften Antikoagulation. Das Akronym CHA₂DS₂VASc steht für: C=Congestive heart failure (Herzinsuffizienz), H=Hypertension (Hypertonus), A=Age >75 years (Alter >75 Jahre), D=Diabetes mellitus, S=Previous stroke, transient ischaemic attack

or thromboembolism (Schlaganfall, transitorische ischämische Attacke (TIA) oder Thromboembolie), V=Vascular disease, previous myocardial infarction, peripheral artery disease or aortic plaque (vaskuläre Vorerkrankung, koronare Herzerkrankung (KHK), periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK), Aortenplaque), A=Age 65–74 years (Alter 65–74 Jahre), Sc=Sex category, female (Geschlecht, weiblich). Für die Kriterien Alter ≥ 75 Jahre und Schlaganfall/TIA/Thromboembolie werden jeweils 2 Punkte vergeben (Lip et al. 2010). Die ESC-Leitlinien 2016 betonen, dass Patienten mit einem niedrigen Risiko identifiziert werden müssen, da diese keine antikoagulatorische Therapie benötigen. Männer mit einem CHA₂DS₂VASc-Score von 1 und Frauen von 2 Punkten profitieren wahrscheinlich von einer Antikoagulation. Hier wird eine individuelle Abwägung hinsichtlich des absoluten Schlaganfallrisikos, des Blutungsrisikos und des Patientenwunsches empfohlen. Ab einem CHA₂DS₂VASc-Score-Wert von 2 bei Männern beziehungsweise (bzw.) 3 bei Frauen profitieren die Patienten eindeutig von einer antikoagulatorischen Prävention (Kirchhof et al. 2016). Als Medikamente werden Vitamin-K-Antagonisten oder direkte orale Antikoagulationen (DOAKs) empfohlen. Insbesondere bei der Neueinstellung werden DOAKs bevorzugt. Für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Mitralklappenstenose oder mechanischen Herzklappen werden Vitamin-K-Antagonisten empfohlen (Kirchhof et al. 2016).

Bei der antikoagulatorischen Therapie muss das Blutungsrisiko berücksichtigt werden. Zu der Einschätzung des Blutungsrisikos existieren mehrere Blutungsscores. Das Akronym HAS-BLED steht für: H=Hypertension (Hypertonus), A=Abnormal renal/liver function (abnorme Funktion von Leber oder Niere; 1-2 Punkte), S=Stroke (Schlaganfall), B=Bleeding history or predisposition (Blutungsneigung), L=Labile international normalized ratio (INR) (labile INR), E=Elderly >65 years (Alter >65 Jahre), D=Drugs/alcohol concomitantly (Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern, nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR), Alkoholabusus; 1-2 Punkte). Ein Scorewert ≤ 2 gilt als niedriges bis moderates Blutungsrisiko und ein Wert >2 wird als hohes Blutungsrisiko eingeschätzt (Pisters et al. 2010). Weitere Instrumente zur Einschätzung des Blutungsrisikos sind beispielsweise der Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT)-Score (O'Brien et al. 2015) und der ABC-Blutungsscore. Das Akronym ABC steht für A=Age (Alter), B=Biomarkers (Biomarker) und C=Clinical History (Krankengeschichte) (Hijazi et al. 2016). Ein hoher Blutungsrisikowert stellt keine Kontraindikation für eine orale Antikoagulation dar. Eine Identifizierung der Blutungsrisikofaktoren und eine Korrektur der therapierbaren Faktoren sollte angestrebt werden (Kirchhof et al. 2016).

1.2 Herzinsuffizienz

Die Herzinsuffizienz ist ein komplexes Krankheitsbild. Pathophysiologisch wird die Herzinsuffizienz als Unfähigkeit des Herzens definiert, Gewebe mit genügend Blut und damit mit ausreichend Sauerstoff zu versorgen und somit den Gewebestoffwechsel in Ruhe und bei Belastung zu gewährleisten (Hoppe et al. 2005).

Die Prävalenz der Herzinsuffizienz ist altersabhängig (Ho et al. 1993b) und liegt in der westlichen Welt bei ca. 1-2 % (Mosterd und Hoes 2007), in der Bevölkerungsgruppe der Menschen mit einem Alter von 70 bis 80 Jahren sogar bei 10-20 %. Die Herzinsuffizienz gehört zu den häufigsten und auch kostenintensivsten chronischen Erkrankungen (Dickstein et al. 2008). So war die Herzinsuffizienz laut dem Statistischen Bundesamt im Jahr 2017 der zweithäufigste Grund für einen stationären Krankenhausaufenthalt (häufigster Behandlungsfall: Lebendgeborene) (Schelhase 2019).

Die Ursachen der Herzinsuffizienz sind vielfältig. In den westlichen Ländern wird die koronare Herzerkrankung als die häufigste Ursache beschrieben. Bei vielen Patienten liegt zusätzlich eine arterielle Hypertonie vor (Cleland et al. 2003, McMurray und Stewart 2000, Ho et al. 1993). Andere Ursachen können Kardiomyopathien, Perikarderkrankungen, medikamentöse oder toxische Nebenwirkungen, Stoffwechselstörungen sowie infektiöse und entzündliche Erkrankungen sein. Ebenfalls können Herzrhythmus- und Leitungsstörungen eine Herzinsuffizienz mitbegründen. Des Weiteren können Vitien wie Funktionsstörungen der Aorten- oder Mitralklappe zu einer Herzinsuffizienz führen (McMurray und Stewart 2000, Hoppe et al. 2005).

1.3 Mitralklappeninsuffizienz

Als Mitralklappeninsuffizienz wird ein systolischer Rückfluss aus der linken Herzkammer in den linken Vorhof beschrieben (Enriquez-Sarano et al. 2009). Die Mitralklappeninsuffizienz wird in die primäre (degenerative) und die sekundäre (funktionelle) Mitralklappeninsuffizienz eingeteilt. Die primäre Mitralklappeninsuffizienz entsteht durch Erkrankungen der Mitralklappensegel und des Mitralklappenhalteapparates selbst, die sekundäre Mitralklappeninsuffizienz entsteht durch Veränderungen des linken Ventrikels (Nickenig et al. 2013).

Nach der Aortenklappenstenose stellt die Mitralklappeninsuffizienz das zweithäufigste Vitium dar (Iung et al. 2003). In Deutschland leiden ca. 800.000 bis 1 Million Menschen an einer therapiebedürftigen Mitralklappeninsuffizienz. Die Prävalenz wird in der Gesamtbevölkerung auf 1–2 % geschätzt (Nickenig et al. 2013). Sie nimmt im höheren Alter zu, so beträgt der Anteil der Menschen mit einer Mitralklappeninsuffizienz in der Bevölkerungsgruppe der über 75-Jährigen mehr als 10 % (Nkomo et al. 2006).

Die akute Mitralklappeninsuffizienz wird von der chronischen Mitralklappeninsuffizienz unterschieden. Sie entsteht zumeist durch rasch progrediente destruierende Prozesse im Rahmen eines akuten Myokardinfarktes oder einer bakteriellen Endokarditis (Herold 2019). Die akute Mitralklappeninsuffizienz stellt eine kardiologische Notfallsituation dar. Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der chronischen Mitralklappeninsuffizienz.

Das Standarddiagnostikum zur Beurteilung einer Mitralklappeninsuffizienz ist die transthorakale Echokardiografie. Hiermit kann der Schweregrad der Mitralklappeninsuffizienz eingeschätzt werden, welcher durch das Regurgitationsvolumen bestimmt wird. Dieses hängt von der Regurgitationsfläche (effective regurgitant orifice area=effektive Regurgitationsöffnungsfläche (EROA)), der Segel- und Klappenapparatsbeweglichkeit, der Geometrie und Größe des Mitralanulus und des aortomitralen Apparats ab. Ebenfalls spielen hier das systolische zeitliche Regurgitationsflussprofil, die Größe und Druckverhältnisse des linken Ventrikels und Vorhofs und die Geometrie und Kontraktion des linken Ventrikels eine Rolle (Boekstegers et al. 2013). Die folgende Tabelle zeigt die gängigen Quantifizierungsmethoden zur echokardiografischen Beurteilung der Mitralklappeninsuffizienz laut dem Positionspapier der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (Baldus et al. 2018). Die Mitralklappeninsuffizienz wird in drei Schweregrade eingeteilt (geringgradig, mittelgradig, schwergradig). Sie enthält Grenzwerte der aktuellen europäischen und amerikanischen Leitlinien (Baumgartner et al. 2017, Nishimura et al. 2017). Zur Beurteilung werden qualitative (z. B. Jet-Ursprung, intermediäre Befunde), supportive (z. B. normale Größe des linken Ventrikels (LV)) und quantitative Parameter mit einbezogen.

Tabelle 1: Echokardiografische Beurteilung der Mitralklappeninsuffizienz

	I=leichtgradig	II=mittelgradig	III=schwergradig
<i>Qualitativ</i>	kleiner Jet-Ursprung	intermediäre Befunde	systolische Flussumkehr in den PV "Flail leaflet"
	kleine PISA-Zone		große PISA
<i>Supportiv</i>	A-Wellen- Dominanz PV	-	E-Wellen- Dominanz PV >1,5 m/s
	normale LV-/LA- Größe	LA (>34 ml/m ²) und LV vergrößert	LA (>48 ml/m ²) und LV dilatiert
<i>Quantitativ</i>			
VC (mm)	<3	3-6,9	≥7 (3CV und 2CV gemittelt 8 mm)
EROA (cm ²)	PMI<0,2	0,2-0,39	≥0,4
	SMI<0,1	-	>0,2
RegVol (ml/Herzschlag)	PMI <30	30-59	≥60
	SMI<15	15-29	≥30
RegFraktion (%)	PMI <30	30-59	≥60
	SMI<15	15-29	≥30

PISA: proximal isovelocity surface area, PV: Pulmonalvenen, LV: linker Ventrikel, LA: linkes Atrium, Indexwerte bezogen auf Körperoberfläche in m², VC: Vena contracta, CV: chamber view, druckunabhängig da EROA aus PISA und LV/LA-Gradient, EROA: effective regurgitant orifice area, effektive Regurgitationsöffnungsfläche; berechnet aus PISA und LV/LA-Gradient, PMI: primäre Mitralklappeninsuffizienz, SMI: sekundäre Mitralklappeninsuffizienz, RegVol: Regurgitationsvolumen, RegFraktion: Regurgitationsfraktion (Baldus et al. 2018)

Bei einer geringen Mitralklappeninsuffizienz sind der linke Ventrikel und der linke Vorhof meistens normal groß. Ein erhöhter systolischer pulmonaler Druck bei normaler Größe des linken Ventrikels tritt meist nur bei akuter hochgradiger Mitralklappeninsuffizienz auf. Eine chronische hochgradige Mitralklappeninsuffizienz führt im Verlauf meistens zu einer Dilatation des linken Ventrikels. Die akzeptierten Cut-off-Werte für eine nicht signifikante Vergrößerung für die linken Herzhöhlen liegen bei einem Volumen des linken Atriums (LA) von <36 ml/m² und einem linksventrikulären enddiastolischen Durchmesser (LVEDD) von <56 mm (Boekstegers et al. 2013).

1.3.1 Ätiologie der chronischen Mitralklappeninsuffizienz

Verschiedene Ursachen haben eine primäre Mitralklappeninsuffizienz zur Folge. Die Mitralklappe und deren Halteapparat können degenerativ verändert sein und ebenso können kongenitale Vitien, Endokarditiden, iatrogene Ursachen (Radiotherapie, Medikamentennebenwirkungen), inflammatorische Erkrankungen (systemischer Lupus erythematoses, eosinophile Endokarditis, Endomyokardfibrose) und traumatische Ursachen zu einer Mitralklappeninsuffizienz führen (Nickenig et al. 2013).

Bei der sekundären Mitralklappeninsuffizienz kommt es als Folge von pathologischen Veränderungen des linken Ventrikels zu einer Veränderung der Geometrie des Klappenhalteapparates und der Klappe, aus der eine Schlussunfähigkeit der Mitralklappe resultiert. Die pathologischen Veränderungen können als Folge einer ischämischen oder dilatativen Kardiomyopathie, einer Myokarditis sowie anderer Ursachen für eine linksventrikuläre Dysfunktion, z. B. ischämisch bedingt, entstehen (Nickenig et al. 2013).

Die rheumatische Mitralklappeninsuffizienz als Folge eines rheumatischen Fiebers ist heute außerhalb der Entwicklungsländer unbedeutend geworden (Flachskampf und Daniel 2006).

1.3.2 Pathophysiologie der chronischen Mitralklappeninsuffizienz

Durch die Schlussunfähigkeit der Mitralklappe kommt es zum systolischen Rückstrom von Blut aus der linken Herzkammer in den linken Vorhof. Das führt zu einer Volumenzunahme und Druckerhöhung im linken Vorhof. Retrograd kommt es bei einer hochgradigen Mitralklappeninsuffizienz in den Pulmonalvenen und im Lungenkreislauf ebenfalls zu einer Volumenzunahme und Druckerhöhung. Mit dem zunehmenden Regurgitationsvolumen reduziert sich das orthograd ausgeworfene Blut und es kommt zu einer Abnahme des effektiven Herzzeitvolumens. Der linke Ventrikel muss nun zusätzlich das Regurgitationsvolumen aufnehmen. Das führt zu einer Dilatation. Anfangs wird diese Zusatzbelastung des linken Ventrikels vom Myokard über den Frank-Starling-Mechanismus gut kompensiert. Im Verlauf kommt es zu einer zunehmenden Dilatation des linken Ventrikels und Vorhofs. Bei schwerer Mitralklappeninsuffizienz entsteht typischerweise ein Circulus vitiosus mit Ventrikel-, Vorhof- und Mitralanulusdilatation und zunehmender Mitralklappeninsuffizienz. Dadurch wird die Kontraktionsfähigkeit des Myokards des linken Ventrikels erschöpft. Bei einer fortgeschrittenen Dilatation des linken Ventrikels kommt es nach dem La Place-Gesetz in der

Spätphase zu einem überschießenden Anstieg der systolischen Wandspannung und zu einer Verschlechterung der myokardialen Kontraktilität mit klinisch manifester Herzinsuffizienz. Bei einer schweren chronischen Mitralklappeninsuffizienz liegt infolge der Volumenbelastung des Vorhofs häufig auch eine absolute Arrhythmie vor (Flachskampf und Daniel 2006).

1.3.3 Klinik der chronischen Mitralklappeninsuffizienz

Die durch die Mitralklappeninsuffizienz bedingte pulmonalvenöse Stauung und das verminderte Herzzeitvolumen führen zu den Symptomen Belastungsdyspnoe und verminderter Belastbarkeit (Renz-Polster et al. 2004). Auskultatorisch zeigt sich ein hochfrequentes, bandförmiges Systolikum mit einem Punctum maximum über dem Apex und einer Fortleitung in die linke Axillarregion. Der erste Herzton stellt sich leiser dar, der zweite Herzton ist oft weit gespalten (Flachskampf und Daniel 2006). Durch Adaptionenmechanismen kann der Körper eine langsam entstehende chronische Mitralklappeninsuffizienz lange Zeit tolerieren und auch bei erheblicher Mitralklappeninsuffizienz symptomfrei sein oder nur geringe Symptome zeigen. Stärkere Symptome entwickeln sich dann zügig bei Versagen des linken Ventrikels (Herold 2019). Symptome einer Linksherzinsuffizienz mit pulmonalvenöser Stauung bis hin zum Lungenödem sowie allgemeine Volumenretention mit Zeichen der Rechtsherzinsuffizienz treten bei manifester Dekompensation, verursacht durch z. B. Vorhofflimmern oder Hypertonus, auf (Flachskampf and Daniel 2006).

Symptome und Zeichen der Linksherzinsuffizienz:

- Dyspnoe, Tachypnoe
- Orthopnoe
- Bendopnoe
- Asthma cardiale
- Lungenödem mit Orthopnoe, Rasseln über der Brust, schaumigem Auswurf
- Zyanose
- Leistungsminderung, Schwächegefühl
- zerebrale Funktionsstörungen, vor allem bei älteren Patienten

Symptome und Zeichen der Rechtsherzinsuffizienz:

- sichtbare Venenstauung

- Gewichtszunahme und Ödeme der abhängigen Körperpartien, in schweren Fällen Anasarka
- Stauungsleber
- Stauungsgastritis
- Stauungsniere

Gemeinsame Symptome und Zeichen:

- Nykturie
- sympathikotone Überaktivität
- 3. Herzton (Galopprrhythmus) oder Pulsus alternans möglich
- Pleuraergüsse
- kardiale Kachexie

(Herold 2019)

1.3.4 Therapie der chronischen Mitralklappeninsuffizienz

Circa 90 % aller erwachsenen Menschen haben eine minimale Mitralklappeninsuffizienz, die sich mittels Farbdopplerechokardiografie nachweisen lässt, sich jedoch weder symptomatisch äußert noch die Lebenserwartung und die Lebensqualität einschränkt (Singh et al. 1999). Sie bedarf bis auf wenige Ausnahmen keiner Therapie. Therapierelevante Mitralklappeninsuffizienzen sind mindestens moderat bis schwer und von Symptomen und/oder Veränderungen des linken Ventrikels und des linken Vorhofs begleitet. Die Therapie richtet sich nach der Ätiologie der Mitralklappeninsuffizienz.

1.3.4.1 Medikamentös

Bei einer primären Mitralklappeninsuffizienz ohne Zeichen einer Herzinsuffizienz konnte laut Vahanian et al. kein Nutzen einer medikamentösen Therapie nachgewiesen werden (Vahanian et al. 2012). Eine leitliniengerechte Therapie der Begleiterkrankungen wie Hypertonie, koronare Herzerkrankung und Herzrhythmusstörungen ist selbstverständlich erforderlich (Nickenig et al. 2013).

Da die sekundäre Mitralklappeninsuffizienz von einer eingeschränkten linksventrikulären Pumpfunktion und/oder einer Dilatation des linken Ventrikels bedingt und begleitet wird

(Nickenig et al. 2013), gelten hier die medikamentösen Therapieempfehlungen der Herzinsuffizienz (Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer (ACE-Hemmer), Betarezeptorenblocker, Mineralkortikoid-Rezeptorantagonisten etc.) gemäß den Leitlinien 2016 der ESC. Die optimale medikamentöse Einstellung ist von großer Bedeutung, da sie zu einem Umbau des linken Ventrikels und somit zur Reduktion der Mitralklappeninsuffizienz führen kann (Ponikowski et al. 2016).

1.3.4.2 Chirurgisch

Laut den ESC/European Association of Cardiothoracic Surgery (EACTS)-Richtlinien 2017 sollte bei schwerer primärer Mitralklappeninsuffizienz die chirurgische Mitralklappenrekonstruktion bevorzugt werden, wenn ein dauerhaftes Ergebnis zu erwarten ist. Bei symptomatischen Patienten mit einer schweren primären Mitralklappeninsuffizienz und einer linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) $>30\%$ wird, soweit keine Kontraindikationen vorliegen, die operative Therapie empfohlen (Baumgartner et al. 2017). Ob die Klappe ersetzt oder repariert wird, wird abhängig von der Klappenanatomie, der chirurgischen Expertise und dem körperlichen Zustand des Patienten entschieden. Es konnte bisher kein Überlebensvorteil nach chirurgischer Intervention bei Patienten festgestellt werden, deren LVEF weniger als 30% beträgt. In diesem Falle steht die symptomatische Verbesserung im Fokus und über eine Operation sollte patientenindividuell entschieden werden (Ponikowski et al. 2016).

Asymptomatischen Patienten mit einer primären Mitralklappeninsuffizienz wird eine Operation empfohlen, wenn eine Einschränkung der linksventrikulären Pumpfunktion vorliegt. Bei asymptomatischen Patienten mit erhaltener linksventrikulärer Pumpfunktion sollte eine Operation erwogen werden. Bei asymptomatischen Patienten mit erhaltener linksventrikulärer Pumpfunktion, einem geringem perioperativen Risiko und dem Vorliegen einer hohen Wahrscheinlichkeit für eine nachhaltige Reparatur kann eine Operation in Erwägung gezogen werden (Baumgartner et al. 2017).

Patienten mit einer schweren sekundären Mitralklappeninsuffizienz, einer LVEF $>30\%$ und revaskularisierbaren Koronararterien wird ein kombinierter klappen- und koronarchirurgischer Eingriff empfohlen. Auch bei symptomatischen Patienten mit einer schweren Mitralklappeninsuffizienz und einer LVEF $<30\%$ sollte eine Operation erwogen werden. Eine Operation kann bei schwerer sekundärer Mitralklappeninsuffizienz erwogen werden, auch

wenn keine Revaskularisation indiziert ist, aber der Patient trotz optimaler medikamentöser Therapie symptomatisch bleibt und das Operationsrisiko niedrig ist (Baumgartner et al. 2017). Eine Studie hat gezeigt, dass bei Patienten mit mäßiger sekundärer Mitralklappeninsuffizienz die Mitralklappenreparatur im Rahmen einer Bypass-Operation nicht zu einem verbesserten Umbau des linken Ventrikels führt (Smith et al. 2014).

1.3.4.3 Interventionell

Nach Erhebungen des European Heart Survey wird fast die Hälfte (49 %) der Patienten mit schwerer symptomatischer Mitralklappeninsuffizienz nicht operiert. Die häufigsten Gründe hierfür sind eine niedrige LVEF, ein hohes Lebensalter und Komorbiditäten (Mirabel et al. 2007). In den letzten Jahren wurden viele interventionelle Verfahren entwickelt, um diesen Patienten, abgesehen von der medikamentösen Therapie, eine Therapieoption zu bieten. Das MitraClip-Verfahren hat große Verbreitung gefunden und ist mittlerweile ein etabliertes Verfahren, welches 2008 Conformité Européenne (CE)-zertifiziert wurde (Schillinger and Senges 2013). In den USA gab die Food and Drug Agency (FDA) im März 2019 das MitraClip-Verfahren zur Behandlung von funktionellen Mitralklappeninsuffizienzen bei selektionierten Patienten mit Herzinsuffizienz frei. Weltweit erreichte das MitraClip-Verfahren 2018 mit 85000 Eingriffen weltweit seinen Höhepunkt (Bardeleben et al. 2019b). Die MitraClip-Intervention wird minimal-invasiv und kathetergestützt durchgeführt und momentan vorrangig Patienten mit einem hohen operativen Risiko nach Diskussion in einem interdisziplinären Heart Team und geeigneter Klappenmorphologie empfohlen.

Das MitraClip-Verfahren beruht auf einer Erweiterung der Edge-to-Edge-Technik, die 1991 von Ottavio Alfieri et al. zum ersten Mal angewandt wurde (Maisano et al. 1998). Diese Technik basiert auf einer Vernähung des mittleren Segments der beiden Mitralklappensegel mit dem „Alfieri-Stich“, dargestellt in Abbildung 2. Dadurch entsteht ein sogenanntes „double orifice“, und es kann so zu einer signifikanten Reduktion der Mitralklappeninsuffizienz kommen (Maisano et al. 1998). Wie in Abbildung 2 zu sehen ist, imitiert der Mitra-Clip den chirurgischen Alfieri-Stich. Dadurch wird die Mitralklappe „gerafft“ und so wird der Dilatation des linken Ventrikels und des Mitralklappenanulus entgegengewirkt.

chirurgischer Alfieri-Stich

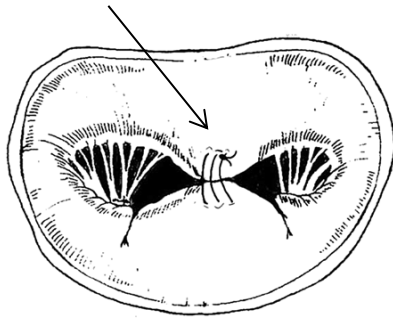


Abbildung 1

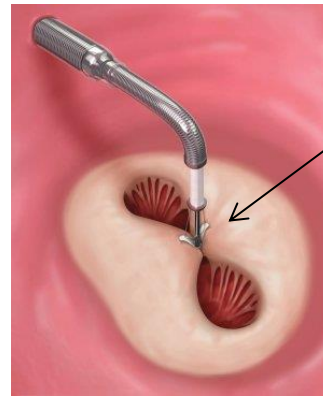


Abbildung 2

Abbildung 1: Kardiochirurgische Therapie der Mitralklappeninsuffizienz mit der Double-Orifice-Technik im Bereich des mittleren Segments der beiden Mitralklappensegel (De Bonis und Alfieri 2010)

Abbildung 2: Einsetzen eines MitraClips (©2012 Abbott)

Mehrere große Studien konnten die Wirksamkeit des MitraClip-Verfahrens nachweisen. Die bekannteste Studie ist Endovascular Valve Edge-to-Edge Repair Study (EVEREST) I-Studie aus dem Jahr 2009, welche die Machbarkeit und Sicherheit des Verfahrens belegte (Feldman et al. 2009). Die EVEREST-II-Studie ist eine randomisierte prospektive Studie, die das MitraClip-Verfahren mit der Mitralklappenchirurgie verglich. Zunächst zeigte sich nach 12 Monaten eine statistische Unterlegenheit für die MitraClip-Prozedur im Vergleich zur klassischen Mitralklappenchirurgie bezüglich des primären, kombinierten Endpunkts aus Tod, Notwendigkeit für einen Zweiteingriff bzw. eine Operation oder einer verbleibenden hochgradigen Mitralklappeninsuffizienz mit dem Schweregrad 3+ oder 4+ (Feldmann et al. 2011). Eine Substudienanalyse der EVEREST-II-Studie ergab jedoch, dass die Patienten, die in die Gruppe des MitraClip-Verfahrens eingeschlossen wurden, signifikant älter waren, über eine höhere Einschränkung der linksventrikulären Funktion sowie über einen höheren Wert des Europäischen Systems zur kardiologischen Risikoabschätzung (EuroSCORE) verfügten. Unter Berücksichtigung dieses erhöhten Risikoprofils ließ sich keine Unterlegenheit des MitraClip-Verfahrens gegenüber der chirurgischen Methode belegen (Wan et al. 2013, Feldmann et al. 2011). Die 5-Jahres-Ergebnisse der EVEREST-II-Studie konnten die langfristige Sicherheit der MitraClip-Intervention und Dauerhaftigkeit der Mitralklappeninsuffizienzreduktion im Vergleich zur klappenchirurgischen Versorgung darstellen. Nach 5 Jahren betrug der kombinierte Endpunkt Freiheit vom Tod, Notwendigkeit für einen Zweiteingriff bzw. eine Operation oder einer verbleibenden hochgradigen Mitralklappeninsuffizienz mit dem Schweregrad 3+ und 4+ in der MitraClip-Kohorte 44,2 % und in der Gruppe der operativ versorgten Patienten 64,3 %. Der Unterschied wurde durch eine erhöhte Inzidenz an

Mitralklappeninsuffizienzen mit Grad 3+ und 4+ (12,3 % versus (vs.) 1,8 % in der Vergleichsgruppe der Patienten mit klappenchirurgischer Therapie) und Operationen (27,9 % vs. 8,9 % in der Vergleichsgruppe der Patienten mit klappenchirurgischer Therapie) in der MitraClip-Gruppe erklärt. 78 % der Operationen fanden in den ersten 6 Monaten nach der MitraClip-Intervention statt. Nach 6 Monaten waren die Operationsraten und die Raten der mittelschweren bis schweren Mitralklappeninsuffizienzen vergleichbar zwischen beiden Gruppen. In multivariablen Analysen zeigte sich kein Überlebensvorteil einer der beiden Therapiemaßnahmen. Nach einem Jahr kam es nach beiden Therapieverfahren selten zu einer Verschlechterung der Mitralklappeninsuffizienz oder Operation wegen einer Mitralklappenpendysfunktion. Auch die klinische Symptomatik und die linksventrikulären Dimensionen zeigten sich in beiden Gruppen über den 5-Jahres-Beobachtungszeitraum stabil (Feldman et al. 2015).

Mehrere Post-Market-Surveillance-Register mit der heutigen Patientenauswahl spiegeln ein realistischeres Ergebnis als die EVEREST-II-Studie wieder (Baldus et al. 2018). So zeigten die multizentrischen Studien MitraClip Therapy Economic and Clinical Outcomes Study Europe (ACCESS-EU) und das Transcatheter Mitral Valve Interventions (TRAMI)-Register, dass das MitraClip-Patientenklientel in der klinischen Praxis deutlich älter ist, über mehr Begleiterkrankungen verfügt, häufiger eine sekundäre Mitralklappeninsuffizienz vorliegt und ein höherer Anteil der Patienten eine hochgradige linksventrikuläre Dysfunktion aufweist als die Patienten, die in die EVEREST-II-Studie eingeschlossen wurden und dass die Patienten über ein hohes oder inakzeptables Operationsrisiko verfügen (Maisano et al. 2012, Baldus et al. 2012). Trotzdem konnten eine niedrige Komplikationsrate und hohe Erfolgsraten in diesem Hochrisikokollektiv nachgewiesen werden (Maisano et al. 2013, Puls et al. 2016). Eine Subgruppenanalyse aus dem TRAMI-Register zeigte, dass ältere Patienten ein vergleichbar gutes Ergebnis nach dem MitraClip-Eingriff aufwiesen wie jüngere Patienten (Schillinger 2012). Das TRAMI-Register wurde im Jahr 2010 eingerichtet, um die Sicherheit und Wirksamkeit der perkutanen Mitralklappentherapie zu bewerten und zu dokumentieren. Der Großteil der Patienten des TRAMI-Registers unterzog sich einem MitraClip-Eingriff. Das Register steht jedem deutschen Zentrum offen, das perkutane Mitralklappenprozeduren durchführt und umfasst einen prospektiven und einen retrospektiven Teil (Schillinger and Senges 2013).

Die Ätiologie der Mitralklappeninsuffizienz scheint eine geringere Rolle zu spielen als lange Zeit angenommen. Eine große aktuelle Metaanalyse kam zu dem Ergebnis, dass das MitraClip-Verfahren eine sichere und effektive Therapie sowohl für degenerative als auch für funktionelle Mitralklappeninsuffizienzen ist (Chiarito et al. 2018). Auch wenn die Therapie einer primären Mitralklappeninsuffizienz technisch anspruchsvoller ist, hat dieses Patientenkollektiv eine bessere Prognose im Vergleich zu den Patienten mit sekundärer Mitralklappeninsuffizienz. Die kardiale Situation ist in der Regel besser und die Patienten verfügen über weniger Komorbiditäten als Patienten mit einer sekundären Mitralklappeninsuffizienz (Baldus et al. 2018). Auswertungen des TRAMI-Registers zeigten, dass die Langzeitmortalität nach MitraClip-Intervention stark von kardialen und nicht kardialen Komorbiditäten beeinflusst wird und für beide Ätiologien als vergleichbar befunden wird (Kalbacher et al. 2019).

Die französische Studie Percutaneous Repair with the MitraClip Device for Severe Secondary Mitral Regurgitation (MITRA-FR) und die amerikanische Studie Cardiovascular Outcomes Assessment of the MitraClip Percutaneous Therapy for Heart Failure Patients with Functional Mitral Regurgitation (COAPT) untersuchten bei symptomatischen Patienten mit einer funktionellen Mitralklappeninsuffizienz die MitraClip-Intervention mit einer optimalen medikamentösen Therapie im Vergleich zur alleinigen optimalen medikamentösen Therapie (Obadia et al. 2018, Stone et al. 2018).

Die chirurgische Therapie gilt bei primärer Mitralklappeninsuffizienz weiterhin als Standardbehandlung (Baldus et al. 2018). Folgende Tabellen zeigen etwas vereinfacht die aktuellen Indikationen und die Patientenauswahl für einen chirurgischen Eingriff bzw. eine MitraClip-Intervention bei schwerer primärer Mitralklappeninsuffizienz nach den ESC/EACTS-Richtlinien 2017 (Baumgartner et al. 2017):

Tabelle 2: Indikationen zur Operation bzw. Intervention bei schwerer primärer Mitralklappeninsuffizienz

Empfehlungen	Empfehlungsgrad	Evidenzgrad
Die Mitralklappenrekonstruktion sollte bevorzugt werden, wenn ein dauerhaftes Ergebnis zu erwarten ist.	I	C
Eine Operation ist bei symptomatischen Patienten mit LVEF >30 % indiziert.	I	B

Eine Operation ist bei asymptomatischen Patienten mit LV-Dysfunktion (LVESD ≥ 45 mm und/oder LVEF ≤ 60 %) indiziert.	I	B
Eine Operation sollte bei asymptomatischen Patienten mit erhaltener LV-Funktion (LVESD < 45 mm und LVEF > 60 %) und Vorhofflimmern im Zuge der Mitralklappeninsuffizienz oder pulmonaler Hypertonie (systolischer Pulmonaldruck in Ruhe > 50 mmHg) erwogen werden.	IIa	B
Eine Operation sollte bei asymptomatischen Patienten mit erhaltener LVEF (> 60 %) und LVESD 40–44 mm erwogen werden, wenn eine nachhaltige Reparatur wahrscheinlich ist, das Operationsrisiko niedrig ist, der Eingriff in Herzklappenzentren durchgeführt wird, und mindestens einer der folgenden Befunde vorhanden ist: - „flail leaflet“ oder - signifikante LA-Dilatation (Volumenindex ≥ 60 ml/m ² KOF) vorhanden bei Sinusrhythmus	IIa	C
Eine Mitralklappenrekonstruktion sollte bei symptomatischen Patienten mit schwerer LV-Dysfunktion (LVEF < 30 % und/oder LVESD > 55 mm), die auf medikamentöse Therapie nicht ansprechen, erwogen werden, wenn eine erfolgreiche Rekonstruktion wahrscheinlich und die Komorbidität niedrig ist.	IIa	C
Ein Mitralklappenersatz kann bei symptomatischen Patienten mit schwerer LV-Dysfunktion (LVEF < 30 % und/oder LVESD > 55 mm), die auf medikamentöse Therapie nicht ansprechen, erwogen werden, wenn eine erfolgreiche Rekonstruktion unwahrscheinlich und die Komorbidität niedrig ist.	IIa	B
Das perkutane Edge-to-edge-Verfahren kann bei Patienten mit symptomatischer schwerer primärer Mitralklappeninsuffizienz erwogen werden, die die echokardiografischen	IIa	B

Eignungskriterien erfüllen und vom Heart-Team als inoperabel oder mit hohem Operationsrisiko eingestuft werden, „avoiding futility“.		
--	--	--

LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion, LV: linker Ventrikel, LVESD: linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser, LA: linkes Atrium, KOF: Körperoberfläche (Baumgartner et al. 2017)

Auch bei sekundärer Mitralklappeninsuffizienz wird, wenn eine koronare Herzkrankheit mit Ischämienachweis vorliegt, bei gegebener Operabilität primär eine chirurgische Revaskularisation mit Rekonstruktion der Mitralklappe als Standardtherapie empfohlen. Die häufigste Indikation für das MitraClip-Verfahren stellt aktuell die sekundäre Mitralklappeninsuffizienz bei reduzierter LVEF dar. Bei Patienten mit hochgradiger Mitralklappeninsuffizienz, reduzierter LVEF ohne der vorliegenden Option einer chirurgischen Revaskularisation und erhöhtem Operationsrisiko hat die MitraClip-Intervention die gleiche Empfehlungsstärke wie die isolierte chirurgische Mitralklappenrekonstruktion. Die Voraussetzung für eine Indikation zur Mitralklappenrekonstruktion sind über drei Monate hinweg weiterhin bestehende Symptome und eine höhergradige Mitralklappeninsuffizienz trotz leitliniengerechter Herzinsuffizienztherapie (Baldus et al. 2018).

Folgende Tabellen zeigen etwas vereinfacht die aktuellen Indikationen und die Patientenauswahl für einen chirurgischen Eingriff bzw. eine MitraClip-Intervention bei chronischer sekundärer Mitralklappeninsuffizienz nach den ESC/EACTS-Richtlinien 2017 (Baumgartner et al. 2017):

Tabelle 3: Indikationen zur Operation bzw. Intervention bei chronischer sekundärer Mitralklappeninsuffizienz

Empfehlungen	Empfehlungsgrad	Evidenzgrad
Eine Operation ist indiziert bei Patienten mit schwerer sekundärer Mitralklappeninsuffizienz mit gleichzeitiger ACB-OP und LVEF >30 %.	I	C
Eine Operation sollte erwogen werden bei symptomatischen Patienten mit schwerer sekundärer Mitralklappeninsuffizienz, LVEF <30 %, aber mit einer Revaskularisationsoption und Nachweis der Myokardvitalität.	IIa	C

Wenn eine Revaskularisation nicht indiziert ist, kann die Operation bei Patienten mit schwerer sekundärer Mitralklappeninsuffizienz und LVEF >30 % erwogen werden, die trotz optimaler medikamentöser Therapie (einschließlich CRT, falls indiziert) symptomatisch bleiben und ein niedriges Operationsrisiko haben.	I Ib	C
Wenn eine Revaskularisation nicht indiziert ist und das Operationsrisiko nicht niedrig ist, kann eine perkutane Edge-to-edge-Prozedur bei Patienten mit schwerer sekundärer Mitralklappeninsuffizienz und LVEF >30 % erwogen werden, die trotz optimaler medikamentöser Therapie (einschließlich CRT, falls indiziert) symptomatisch bleiben und echokardiographisch eine passende Klappenmorphologie zeigen, „avoiding futility“.	I Ib	C
Bei Patienten mit schwerer sekundärer Mitralklappeninsuffizienz und LVEF <30 %, die trotz optimaler medikamentöser Therapie (einschließlich CRT, falls indiziert) symptomatisch bleiben und keine Option zur Revaskularisation haben, kann das Heart-Team nach sorgfältiger Einschätzung von Herzunterstützungssystem oder Herztransplantation entsprechend den individuellen Patientencharakteristika eine perkutane Edge-to-edge-Prozedur oder Klappenoperation erwägen.	I Ib	C

ACB-OP: aortokoronare Bypass-Operation, LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion, CRT: kardiale Resynchronisationstherapie (Baumgartner et al. 2017)

1.4 Vorhofflimmern und Mitralklappeninsuffizienz

Vorhofflimmern und Mitralklappeninsuffizienz korrelieren positiv miteinander. Eine Vergrößerung des linken Vorhofs, eine linksventrikuläre Hypertrophie und eine reduzierte linksventrikuläre Auswurfraction sind prädiktive Risikofaktoren für Vorhofflimmern (Vasan et al. 1997, Vaziri et al. 1994). Auf Grundlage dieser Pathophysiologie lässt sich nachvollziehen, warum Patienten mit einer Mitralklappeninsuffizienz häufiger ein Vorhofflimmern entwickeln als Patienten ohne dem Vorliegen einer Mitralklappeninsuffizienz (Grigioni et al.

2002). So beschreiben auch Flachskampf und Daniel 2006, dass es bei einer schweren chronischen Mitralklappeninsuffizienz im langfristigen Verlauf in der Regel zu einem paroxysmalen Vorhofflimmern und später zu einem permanentem Vorhofflimmern kommt (Flachskampf und Daniel 2006). Patienten mit einer Mitralklappeninsuffizienz und Vorhofflimmern weisen ein erhöhtes Risiko für einen Herztod oder Herzversagen auf (Grigioni et al. 2002, Grigioni et al. 1999).

Sowohl das Vorliegen einer primären Mitralklappeninsuffizienz als auch das Vorliegen einer sekundären Mitralklappeninsuffizienz führen zu einer erhöhten Mortalität (Nickenig et al. 2013). Enriquez et al. wiesen nach, dass die 5-Jahres-Inzidenz kardialer Ereignisse bei asymptomatischer schwerer chronischer Mitralklappeninsuffizienz bei 33 ± 3 % liegt (Enriquez-Sarano et al. 2005). Daten zeigen, dass bei Patienten mit symptomatischen degenerativen Mitralklappeninsuffizienzen bei konservativer Therapie jährlich eine Letalität von 6,3 % und eine hohe 10-Jahres-Inzidenz für Herzinsuffizienz (63 %) sowie für Vorhofflimmern (30 %) besteht (Ling et al. 1996). Zu den Parametern, die die Prognose verschlechtern, zählen neben dem Vorhofflimmern die klinische Symptomatik, das Alter, der Schweregrad, eine Vorhofdilatation, das Vorliegen einer pulmonalen Hypertonie, ein zunehmender linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser (LVESD) sowie LVEDD und eine stark reduzierte globale LVEF (Grigioni et al. 2002, Barbieri et al. 2011).

Die Studienlage zum Thema chirurgischer Mitralklappenrekonstruktion bzw. -ersatz und Vorhofflimmern ist sehr heterogen. Lim et al. zeigten, dass sich die 30-Tages-Mortalität nach einer chirurgischen Mitralklappenrekonstruktion bei Patienten mit Vorhofflimmern nicht von den Patienten ohne Vorhofflimmern unterscheidet, das geschätzte 3- bzw. 5-Jahres-Überleben bei den Patienten mit Vorhofflimmern, die ein durchschnittlich höheres Lebensalter, eine niedrigere LVEF und einen schlechteren präprozeduralen Allgemeinzustand aufwiesen, jedoch kürzer ist (Lim et al. 2001). Chua et al. beschrieben keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der operativen Sterblichkeit, der 30-Tages-, 3- und 5-Jahres-Mortalität zwischen den Patienten mit und ohne Vorhofflimmern (Chua et al. 1994). Hingegen beschrieben Ngaage et al. ein schlechteres Outcome der Patienten mit Vorhofflimmern hinsichtlich der operativen Mortalität, dem 5- und 10-Jahres-Überleben sowie einem erhöhten Risiko für kardiale Ereignisse und Schlaganfall (Ngaage et al. 2007). Eguchi et al. postulierten, dass präoperatives Vorhofflimmern einen großen negativen Einfluss auf das frühe und

langfristige Überleben nach Mitralklappenrekonstruktion bei degenerativer Mitralklappeninsuffizienz hat (Eguchi et al. 2005). Suri et al. benannten präoperatives Vorhofflimmern als Risikofaktor für eine Verschlechterung der postoperativen LVEF (Suri et al. 2008). Zu berücksichtigen ist, dass in den meisten Studienkohorten die mitralklappenchirurgischen Patienten mit Vorhofflimmern älter als die Patienten ohne Vorhofflimmern sind und mehr Komorbiditäten und fortgeschrittene Erkrankungen aufweisen (Eguchi et al. 2005, Alexiou et al. 2007).

Über das Outcome von Patienten mit oder ohne Vorhofflimmern in Bezug auf einen MitraClip-Eingriff existieren bislang nur wenige Studien. Hermann et al. analysierten die EVEREST-II-Kohorte hinsichtlich des vorbestehenden Herzrhythmus. In der untersuchten Kohorte mit 264 Patienten mit mäßig schwerer bis schwerer Mitralklappeninsuffizienz zeigte sich hinsichtlich des prozeduralen Erfolges, der Sicherheit und der 1-Jahres-Effektivität kein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten mit und ohne Vorhofflimmern. Für die Verfasser ergibt sich daraus die Empfehlung, dass Patienten, bei welchen eine interventionelle Versorgung der Mitralklappe indiziert ist, unabhängig vom zugrundeliegenden Rhythmus therapiert werden sollten (Herrmann et al. 2012). Auch die TRAMI-Kohorte wurde hinsichtlich dieser Fragestellung beleuchtet: Jabs et al. untersuchten den Einfluss von Vorhofflimmern und analysierten hierfür die Daten von 760 Patienten, die zwischen Januar 2009 und November 2013 in das TRAMI-Register eingeschlossen wurden. Die Ergebnisse zeigen ebenso, dass das MitraClip-Verfahren unabhängig vom Herzrhythmus sicher und effektiv durchgeführt werden kann (Jabs et al. 2017).

2. Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Die MitraClip-Studie ist eine klinische Kohortenstudie der Klinik für Kardiologie des Universitären Herz- und Gefäßzentrums Hamburg. In die vorliegende Beobachtungsstudie wurden alle Beobachtungen vom 17.09.2008 bis einschließlich 16.01.2017 eingeschlossen. Das Patientenkollektiv umfasste Patienten mit einer moderaten bis schweren Mitralklappeninsuffizienz, die einer klappenchirurgischen Versorgung aufgrund von Komorbiditäten nicht zugänglich waren und an der Klinik für Kardiologie des Universitären Herz- und Gefäßzentrums Hamburg einem MitraClip-Eingriff unterzogen wurden. Die Entscheidung für einen interventionellen Eingriff erfolgte im multidisziplinären Konsens von Kardiologen und Kardiochirurgen (Heart Team), wie es im Konsensuspapier der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) und der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG) empfohlen wird (Nickenig et al. 2013). Die Patienten wurden nach dem Herzrhythmus in zwei Gruppen eingeteilt. Eine Patientengruppe (215 Patienten) zeigte einen Sinusrhythmus und die andere (453 Patienten) ein Vorhofflimmern. Die Einteilung erfolgte mittels der Auswertung eines EKGs.

Das Studiendesign beinhaltet präprozedural und zum Zeitpunkt der 6- und 12-monatigen Follow-Up-Untersuchung sowie danach im jährlichen Abstand eine Blutentnahme, eine Echokardiografie und die Erhebung klinischer Parameter (New York Heart Association (NYHA)-Klassifikation, 6-Minuten-Gehtest, Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHFQ), Klinischer Kohortenfragebogen) in der Klinik für Kardiologie. Im Zeitraum zwischen dem zweiten und fünften Tag nach dem MitraClip-Eingriff fand eine weitere Blutentnahme statt.

Wenn es den Patienten nicht möglich war, für die Follow-Up-Untersuchungen in die Klinik zu kommen (z. B. aufgrund einer langen Anreise oder eines schlechten Gesundheitszustandes), wurde der Follow-Up-Bogen im Rahmen eines Telefon-Interviews erarbeitet. Die Patienten erhielten zusätzlich einen Brief mit dem MLHFQ-Fragebogen und der Bitte, diesen auszufüllen und zusammen mit ihrem aktuellen Medikamentenplan zurückzusenden.

Die Ethikkommission der Ärztekammer Hamburg gab nach den Vorgaben der Deklaration von Helsinki ihr positives Votum zur MitraClip-Studie. Vor dem Einschluss in die Studie erfolgte die mündliche Aufklärung mit Aushändigung einer Informationsbroschüre und die freiwillige informierte schriftliche Einwilligung des Patienten („informed consent“).

2.2 Das MitraClip-System

Die Implantation des MitraClips findet unter Vollnarkose und am schlagenden Herzen statt. Es ist keine direkte Anwesenheit bzw. Verfügbarkeit eines Herzchirurgen notwendig (Boekstegers et al. 2013). Als Zugang wird die rechte Vena (V.) femoralis empfohlen. Hierin besteht ein großer Vorteil gegenüber der Mehrzahl der klappenchirurgischen Eingriffe, da die Eröffnung des Brustkorbs ausbleibt. Nach Punktion der V. femoralis wird der Führungsdraht und der Brockenbrough-Katheter unter Röntgendurchleuchtung in die V. cava superior vorgeschoben. Nach Entfernung des Drahts und Einführen der Brockenbrough-Nadel findet die transeptale Punktion des Vorhofseptums statt (Boekstegers et al. 2013). Die transeptale Punktion kann sich innerhalb von 3-4 Wochen selbstständig verschließen. In Ausnahmefällen erfolgt der Verschluss des iatrogenen Defekts mittels eines Occluders (Beri et al. 2019). Der Applikationskatheter, an dessen Ende sich der MitraClip befindet, wird nach Dilatation der transeptalen Punktionsstelle in die linke Herzkammer vorgeschoben. Beim Rückzug in Richtung des linken Vorhofs wird der MitraClip über dem Punkt der größten Insuffizienz unter transösophagealer echokardiografischer und fluoroskopischer Kontrolle ausgerichtet. Der Clip wird so positioniert, dass die freien Ränder des anterioren Mitralklappensegels (AML) und des posterioren Mitralklappensegels (PML) auf den Cliparmen aufliegen. Nun wird der Clip geschlossen und die Ränder von AML und PML zusammengebracht. Es erfolgt die echokardiografische Kontrolle hinsichtlich Lage, Rest-Insuffizienz sowie transmitralem Gradienten. Jetzt sind zwei Öffnungen, das sogenannte „double-orifice“, entstanden. Die effektive Mitralklappenöffnung ist verkleinert und die Mitralklappeninsuffizienz somit reduziert. Durch die Einheilung des Clips soll eine Gewebebrücke entstehen, die die weitere Dilatation des Mitralklappenannulus verhindern soll (Sinning und Werner 2010, Feldman et al. 2009, Boekstegers et al. 2013). Falls notwendig, können auch mehrere Clips eingebracht werden (Paranskaya et al. 2012, Kische et al. 2012).

Auch wenn der MitraClip-Eingriff in der Regel komplikationsarm verläuft, ist, vor allem aufgrund des erhöhten kardiovaskulären Risikoprofils des MitraClip-Patientenklientels, eine engmaschige postoperative Beobachtung notwendig. In der Klinik für Kardiologie des Universitären Herz- und Gefäßzentrums Hamburg werden die Patienten zunächst auf der Intermediate Care-Station bzw. Intensivstation (ITS) überwacht. In der postoperativen Therapie hat sich bei Patienten mit Sinusrhythmus die lebenslange Therapie mit Acetylsalicylsäure (ASS) bewährt. Zusätzlich wird die Einnahme von Clopidogrel für den ersten Monat nach der MitraClip-Intervention empfohlen. Patienten mit Vorhofflimmern wird eine lebenslange orale Antikoagulation mit zusätzlicher Gabe von ASS oder Clopidogrel im ersten Monat nach der MitraClip-Intervention empfohlen (Schlitt et al. 2017). Eine Endokarditisprophylaxe ist postprozedural für mindestens 6 Monate indiziert (Boekstegers et al. 2013). In der Regel werden die Patienten nach dem 5. postoperativen Tag in die häusliche Umgebung entlassen.

2.3 Klinische Parameter

2.3.1 New York Heart Association Klassifikation

Die NYHA-Klassifikation wurde 1928 von der New York Heart Association veröffentlicht (Dolgin 1994). Sie ist ein Instrument zur Einteilung der Herzinsuffizienz in 4 Schweregrade anhand der Leistungsfähigkeit des Patienten. Am gebräuchlichsten ist in unseren Breiten die Version der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK), die 2005 veröffentlicht wurde:

- I. *Herzerkrankung ohne körperliche Limitation. Alltägliche körperliche Belastung verursacht keine inadäquate Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris*
- II. *Herzerkrankung mit leichter Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe. Alltägliche körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris*
- III. *Herzerkrankung mit höhergradiger Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit bei gewohnter Tätigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe. Geringe körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris*

IV. Herzerkrankung mit Beschwerden bei allen körperlichen Tätigkeiten und in Ruhe. Bettlägerigkeit

(Hoppe et al. 2005)

Es handelt sich um einen relativ subjektiven Parameter. Bei den telefonischen Follow-Up-Erhebungen wird das NYHA-Stadium vom Patienten erfragt, was stark abhängig vom subjektiven Empfinden des Patienten geprägt sein kann.

2.3.2 6-Minuten-Gehtest

Mit dem 6-Minuten-Gehtest lässt sich die körperliche Leistungsfähigkeit herzinsuffizienter Patienten objektivieren (Guyatt et al. 1985). Es ist ein kostengünstiges Verfahren, erfordert weniger materielle und personelle Aufwendungen als zum Beispiel die Spiroergometrie und wird als nahezu ebenbürtig eingeschätzt (Guazzi et al. 2009). Im Vergleich zur NYHA-Klassifikation ist er weniger von den subjektiven Angaben des Patienten abhängig (Haass et al. 2000). Gesunde Menschen (Alter 40-80 Jahre) legen in 6 Minuten eine mittlere Distanz von 494 m (Frauen) bzw. 576 m (Männer) zurück (Enright und Sherrill 1998). Die größten Einflussfaktoren stellen das Geschlecht, das Alter, der Body-Mass-Index (BMI), das Gewicht und die Größe dar (Enright und Sherrill 1998, Troosters et al. 1999). Die Zurücklegung einer geringeren Distanz wird als unspezifische Leistungsminderung gezählt. Sie erlaubt keinen Rückschluss auf die Ätiologie dieser Leistungsminderung (Crapo et al. 2002).

Eine Anzahl von Studien hat bewiesen, dass der Gehtest aussagefähig ist. Beispielsweise publizierten Bittner et al., dass bei Patienten mit einer manifesten Herzinsuffizienz (definiert als LVEF \leq 45 % oder radiologischen Stauungszeichen) die Mortalität nach einer mittleren Beobachtungsdauer von 242 Tagen bei einer Gehstrecke von $<$ 300 m um mehr als dreimal so hoch ist wie bei einer Gehstrecke von \geq 450 m (Bittner et al. 1993). Zugck et al. belegten, dass mit zunehmendem NYHA-Stadium die Gehstrecke abnimmt (Zugck et al. 2000).

2.3.3 Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire, Klinischer Kohortenfragebogen

Der MLHFQ ist ein Fragebogen, mit dessen Hilfe die Lebensqualität des Patienten innerhalb der letzten vier zurückliegenden Wochen erfasst wird. Ziel ist es, zu evaluieren, ob und in wieweit sich der Patient in seiner Lebensqualität durch die Herzinsuffizienz eingeschränkt fühlt. Der Fragebogen beinhaltet 21 Fragen. Zu jeder Frage gibt es 6 Antwortmöglichkeiten (0-5, Likert-Skala): Die Zahl 0 bedeutet „nein“ und sagt aus, dass der Patient sich durch die Herzinsuffizienz nicht beeinträchtigt fühlt. Die Zahl 5 ist gleichbedeutend mit „sehr stark“ und beschreibt dementsprechend eine sehr starke Einschränkung der Lebensqualität. Es werden verschiedene Kategorien miteinbezogen. So werden beispielsweise Fragen zum physischen und emotionalen Befinden gestellt. Auch wird erfragt, inwieweit die Erkrankung soziale Betätigungen wie Freizeitbeschäftigungen und das Sexualleben beeinträchtigt und welche Einschränkungen, zum Beispiel durch die Medikamentenzuzahlungen, noch auftreten. Es können sich Ergebnisse zwischen 0 und 105 ergeben. Im Gegensatz zu einem hohen Wert sagt ein niedriger Wert aus, dass der Patient sich in seiner Lebensqualität durch seine Herzinsuffizienz weniger stark eingeschränkt fühlt (Naveiro-Rilo et al. 2010).

Vor dem MitraClip-Eingriff wird zusätzlich mit allen in der Studie eingeschlossenen Patienten ein klinischer Kohortenfragebogen durchgeführt. Er stellt eine Beobachtungsstudie zur Verbesserung der Vorhersage des persönlichen Risikos für kardiovaskuläre Erkrankungen dar. Bei diesem Fragebogen geht es weniger um die medizinisch-fachliche Genauigkeit als vielmehr um die Kenntnis des Patienten über seine eigenen Erkrankungen. Es werden Fragen aus den folgenden Bereichen gestellt: Infektion und Medikation, kardiovaskuläre Risikofaktoren, chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) und Herzinsuffizienz, Schlafapnoe, kardiale Vorerkrankungen, zerebrovaskuläre Vorerkrankungen, periphere arterielle Verschlusskrankheit, kardiovaskuläre Eingriffe, Krebserkrankung, Blutdruckmessung, Gesundheitszustand und körperliche Gebrechlichkeit. Außerdem werden allgemeine Angaben wie Größe, Körpergewicht, Schulabschluss, Berufstätigkeit und Geburtsort und –land sowie die Geburtsorte und Geburtsländer der Eltern erfragt.

2.3.4 Europäisches System zur kardiologischen Risikoabschätzung (EuroSCORE), Society of Thoracic Surgeons (STS) Score

Das Europäische System zur kardiologischen Risikoabschätzung (EuroSCORE) dient der Abschätzung von Sterblichkeit im Rahmen kardiochirurgischer Maßnahmen. Es wurden verschiedene Risikofaktoren identifiziert, mit deren Hilfe eine differenzierte Risikoabschätzung vorgenommen werden kann (Nashef et al. 2010). Der Society of Thoracic Surgeons (STS) Score gehört ebenfalls zu den am weitesten verbreiteten Mortalitäts-Risikoprofilsystemen. Damit lässt sich das Risiko für Patienten mit Bypassoperationen, Aorten- oder Mitralklappenersatz sowie Mitralklappenrekonstruktionen einschätzen (Wendt et al. 2009).

2.3.5 Echokardiografie

Im Rahmen des Mitralklappenclippings hat die Echokardiografie einen hohen Stellenwert bei der Einschätzung des Schweregrades der Mitralklappeninsuffizienz, bei der Diagnostik der Klappenmorphologie und bei der dreidimensionalen Orientierung während des MitraClip-Eingriffes. Es werden die transthorakale und die transösophageale Echokardiografie eingesetzt. Im Rahmen des Mitralklappenclippings wird die transösophageale Echokardiografie einmal vor dem MitraClip-Eingriff und während des Eingriffs angewandt. Die transthorakale Echokardiografie wird vor dem Eingriff und bei allen Follow-Up-Terminen durchgeführt, um den Schweregrad der Mitralklappeninsuffizienz zu evaluieren und die Position des MitraClips zu begutachten.

Bei der Baseline-Untersuchung wird die Mitralklappeninsuffizienz nach den American Society of Echocardiography Guidelines beurteilt (Zoghbi et al. 2003). Nach dem Eingriff wird die Mitralklappeninsuffizienz mit der von Foster et al. beschriebenen Technik evaluiert (Foster et al. 2007).

2.3.6 Blutentnahme

Zum Zeitpunkt der Aufnahme zum MitraClip-Eingriff in der Klinik, am 2.-5. postinterventionellen Tag, zum Zeitpunkt des sechsmonatigen Follow-Ups und bei allen folgenden jährlichen Follow-Up-Untersuchungen wird jedem Patienten eine venöse Blutprobe ent-

nommen, das sogenannte MitraClip-Labor. Dieses beinhaltet neben einem kleinen Blutbild (Hämoglobin, Hämatokrit, Erythrozyten, Thrombozyten, Leukozyten, Mean Corpuscular Volume (MCV), Mean Corpuscular Hemoglobin (MCH), Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration (MCHC)) Kreatinin, N-terminal pro Brain natriuretisches Peptid (NT-proBNP), hochsensitives Troponin sowie den Parameter Fibrinogen nach Clauss. Das MitraClip-Labor wird im Zentrallabor der Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (UKE) verarbeitet.

2.4 Statistische Auswertung

Das Signifikanzniveau wurde mit $\alpha=0,05$ festgelegt. Das heißt, dass alle p-Werte $<0,05$ als statistisch signifikant zu werten sind.

Für die kontinuierlichen Variablen werden die Quartile als „Mittelwert \pm Standardabweichung“ und für die schräg verteilten Variablen als „Median (25. Perzentile, 75. Perzentile)“ angegeben. Bei binären Variablen werden absolute und relative Häufigkeiten in „%“ angegeben.

Der Student's t-test wurde für kontinuierliche Variablen verwendet, der Chi-Quadrat-Test (für binäre Variablen) wurde für Vergleiche zwischen den Gruppen eingesetzt. Der Wilcoxon-Rank-Test wurde für schief verteilte kontinuierliche Variablen verwendet (respektive p-Werte sind mit * markiert).

Für die Vergleiche zwischen den Follow-Up-Untersuchungen wurden paarweise Wilcoxon-Rang-Tests verwendet. Dieses statistische Mittel wurde genutzt, da wiederholte Messungen analysiert wurden und diese Messungen innerhalb der gleichen Patientengruppe und nicht über die Gesamtheit der Patienten hinweg verglichen werden sollten, um damit zu prüfen, ob der Unterschied zwischen den Messungen von Null verschieden ist. Da Messungen innerhalb der gleichen Patientengruppe verglichen werden sollten, konnten nur Datensätze von Patienten verwendet werden, für die sowohl die Baseline- als auch die Follow-Up-Untersuchungen vorlagen. Aus diesem Grund wurden der Median und der Interquartilsabstand (IQR) pro Variable nur unter diesen Patienten berechnet. Dies bedeutet, dass abhängig von der Variablen jede Reihe auf unterschiedlichen Anzahlen von Patienten basieren kann. Zum Beispiel liegen von 274 Patienten sowohl die NYHA-Daten zum Baseline- als auch zum 24-Monats-Follow-Up-Zeitpunkt vor. Von

den Mitralklappeninsuffizienz-Daten liegen zum Baseline- als auch zum Zeitpunkt des 24-Monats-Follow-Ups die Daten von 124 Patienten vor. Dies führt dazu, dass Patienten, die eine Baseline-Messung sowie eine Messung nach 24 Monaten erhalten haben, bei denen aber keine 12-Monats-Follow-Up-Untersuchung stattfand, in den Analysen des Baselinezeitpunktes und des 24-Monats-Follow-Ups auftreten. Sie fehlen jedoch in den Analysen des 12-Monats-Follow-Ups.

Die Wahrscheinlichkeit der Ereignisse Tod und Rehospitalisierung wurde mithilfe des Kaplan-Meier-Schätzers abgeschätzt. Der Beobachtungszeitraum betrug 5 Jahre. Bei der Analyse der Rehospitalisierung muss der Tod als konkurrierendes Risiko berücksichtigt werden. Nach dem Tod ist die Beobachtung des Faktors Rehospitalisierung natürlich nicht mehr möglich. Zur Analyse wurde die Methode genutzt, die Fine und Gray (Fine und Gray 1999) beschrieben. Scrucca et al. (Scrucca et al. 2007, Scrucca et al. 2010) beschrieben detailliert die Vorgehensweise solcher Analysen.

Der McNemar-Test wurde für die Parameter NYHA-Klasse und Mitralklappeninsuffizienzschweregrad für gepaarte Proben verwendet, um Unterschiede zwischen den Follow-Up-Zeitpunkten zu untersuchen. Die Kontinuitätskorrektur wurde angewendet, daher sind die Gruppen klein.

Die Durchführung der Analysen erfolgte mit „R Software“, Version 3.4.1 und Version 3.6.0.

Als erfolgreicher MitraClip-Eingriff wird die Implantation eines oder mehrerer MitraClips mit einer Reduktion der Mitralklappeninsuffizienz auf Grad II oder weniger definiert und wenn der Interventionalist die Prozedur als erfolgreich bewertet. In unsere Auswertungen gingen nur die erfolgreichen Interventionen ein.

3. Ergebnisse

3.1 Studienpopulation und Baseline-Charakteristika

Die Patientenkohorte betrug insgesamt 748 Patienten. 80 Patienten mussten ausgeschlossen werden. Bei ihnen lag keine Information über den Herzrhythmus vor (4 Patienten) oder die MitraClip-Implantation misslang (76 Patienten). Zum Baselinezeitpunkt konnten somit die Daten von 668 Patienten analysiert werden. 215 Patienten zeigten einen Sinusrhythmus und 453 Patienten wiesen ein Vorhofflimmern auf.

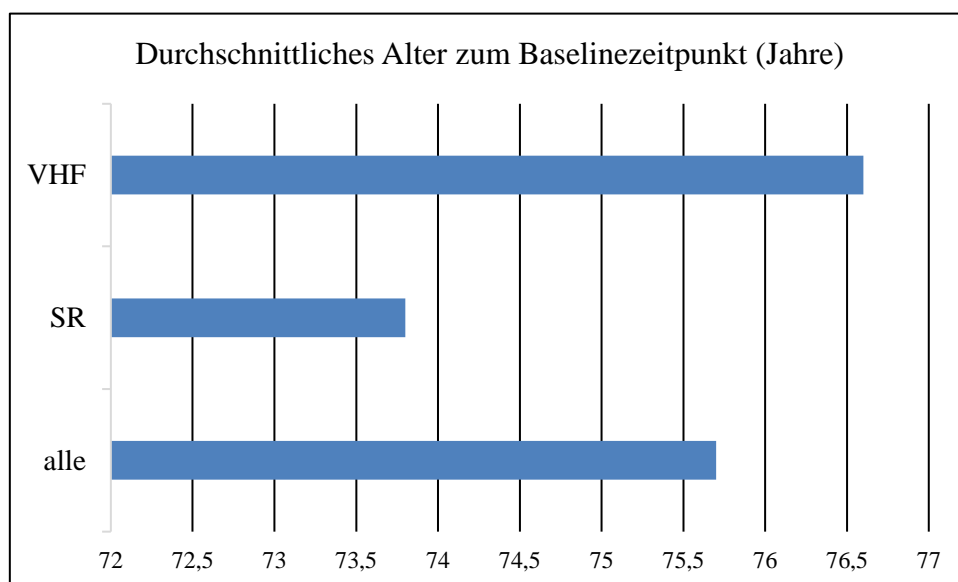
Tabelle 4: Baseline-Charakteristika

	Alle (N = 668)	SR (N = 215)	VHF (N = 453)	p-Wert
Alter (Jahre)	75,7 ± 8,3	73,8 ± 10,1	76,6 ± 7,1	<0,001
Alter >75 Jahre (%)	57,9	50,7	61,4	0,012
männlich (%)	59,7	55,3	61,8	0,13
EuroSCORE (Punkte)	20,4 (11,7; 32,6)	17,5 (10,3; 27,8)	21,3 (13; 35,5)	<0,001*
STS Score (Punkte)	4,3 (2,7; 6,8)	3,4 (2,2; 5,5)	4,7 (3; 7,4)	<0,001*
<i>Komorbiditäten kardial</i>				
KHK (%)	67,1	67,4	66,9	0,96
Vorherige Aorten- klappenoperation (%)	14,5	14,6	14,4	1,00
Vorherige Mitral- klappenoperation (%)	0,8	0	1,1	0,29
PCI (%)	45,6	47,6	44,6	0,51
CRT-Therapie (%)	23,3	26,2	22,0	0,27
Myokardinfarkt (%)	30,5	31,6	30,0	0,74
Kardiomyopathie (%)	72,6	74,9	71,5	0,42
Herzinsuffizienz (%)	80,1	87,1	76,6	0,045

Hypertonus (%)	74,8	76,6	74,0	0,52
<i>nicht kardial</i>				
Schlaganfall (%)	16,0	15,8	16,2	1,00
Diabetes (%)	29,2	35,5	26,2	0,018
COPD (%)	20,5	22,3	19,6	0,47
Chronische Niereninsuffizienz (%)	56,2	52,1	58,1	0,17
Nikotinabusus (%)	35,9	40,8	33,4	0,15
Hyperlipidämie (%)	41,9	46,9	39,6	0,089
<i>Laborchemische Parameter</i>				
NT-proBNP (pg/ml)	3934 (1866; 7779)	3889 (1657; 8126)	3934 (2013; 7758)	0,48*
Hämoglobin (g/dl)	11,9 (10,6; 13,3)	12,0 (10,7; 13,3)	11,9 (10,6; 13,3)	0,79*
<i>Klinische Parameter</i>				
NYHA 3 (%)	68,4	70,9	67,2	0,39
NYHA 4 (%)	26,7	23,9	28,0	0,32
MLHFQ (Punkte)	39,5 (28; 51)	38 (24; 51)	40 (29; 51)	0,12*
6-Minuten-Gehtest (m)	180 (60; 300)	192,5 (80; 293,5)	160 (51,7; 300)	0,26*
LVEF (%)	41,8 ± 15,4	39,9 ± 15,6	42,8 ± 15,2	0,028
LVEF <30 % (%)	27,3	32,0	24,9	0,085
LVEF ≤50 % & LVEF ≥30 % (%)	38,1	36,0	39,1	0,53
LVEF >50 % (%)	34,6	32,0	36,0	0,38
Funktionelle MI (%)	68,0	72,1	66,1	0,14
MI 3 (%)	47,3	48,4	46,8	0,77
MI 4 (%)	52,4	51,6	52,8	0,85

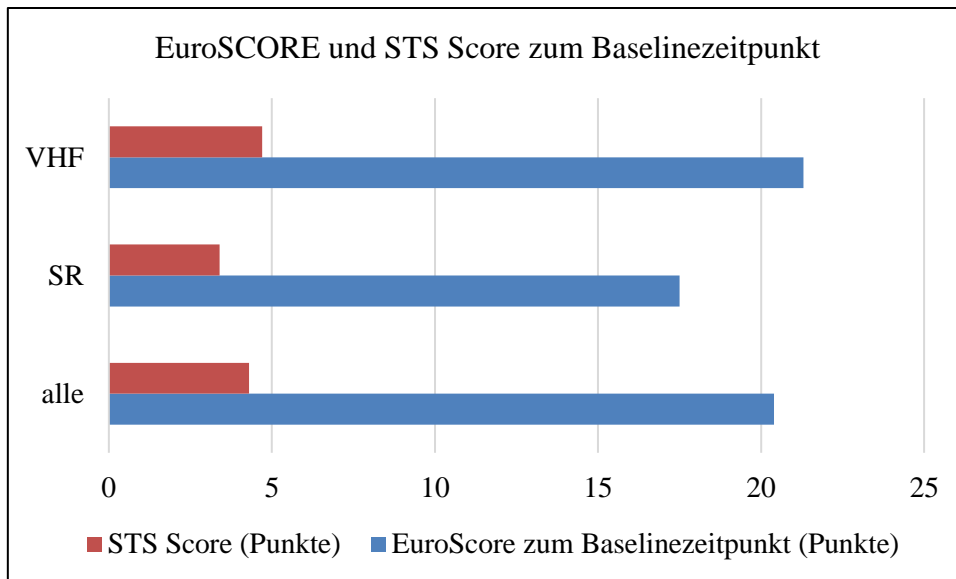
N: Größe der Grundgesamtheit, SR: Sinusrhythmus, VHF: Vorhofflimmern, EuroScore: Europäisches System zur kardiologischen Risikoabschätzung, STS-Score: Society of Thoracic Surgeons Score, KHK: koronare Herzerkrankung, PCI: perkutane koronare Intervention, CRT: kardiale Resynchronisationstherapie, COPD: chronisch obstruktive Atemwegserkrankung, NT-proBNP: N-terminal pro Brain natriuretisches Peptid, NYHA: New York Heart Association, MLHFQ: Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire, LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion, MI: Mitralklappeninsuffizienz, *: respektive p-Werte

Bei der Betrachtung der Baseline-Charakteristika zeigt sich, dass bei mehr als zwei Drittel der MitraClip-Patienten ein Vorhofflimmern zum Zeitpunkt der Baselineuntersuchung bekannt war. Vergleicht man die Patienten mit und ohne Vorhofflimmern, so waren die Patienten mit Vorhofflimmern im Schnitt 2,8 Jahre älter als die Patienten im Sinusrhythmus (Abbildung 3). Die Anzahl der hochbetagten Patienten (über 75 Jahre alt) war im Vorhofflimmer-Kollektiv zu 5,7 % häufiger vertreten als in der Vergleichsgruppe. Sowohl in der EuroSCORE- als auch in der STS Score-Risikoabschätzung (jeweils $p < 0,001$) erreichten die Patienten mit Vorhofflimmern durchschnittlich mehr Punkte entsprechend einem höheren geschätzten operativen Risiko (Abbildung 4). Hinsichtlich der Geschlechterverteilung gab es keinen signifikanten Unterschied. Signifikante Unterschiede zeigten sich bei den Komorbiditäten Diabetes und Herzinsuffizienz. So wiesen die Patienten ohne Vorhofflimmern durchschnittlich zu 9,3 % mehr einen Diabetes ($p = 0,018$) und zu 10,5 % mehr eine Herzinsuffizienz ($p = 0,028$) auf im Vergleich zu den Patienten mit Vorhofflimmern. Hinsichtlich der klinischen Beschwerden zeigte sich kein signifikanter Unterschied bei der Verteilung der NYHA-Klassen (Abbildung 5), des 6-Minuten-Gehtestes und des MLHFQ. Auch hinsichtlich der Ätiologie der Mitralklappeninsuffizienz konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Vergleichsgruppen nachgewiesen werden. Die LVEF zeigte sich bei den Patienten mit Vorhofflimmern ($LVEF 42,8 \pm 15,2 \%$) etwas höher als bei den Patienten im Sinusrhythmus ($LVEF 39,9 \pm 15,6 \%$). 68 % der Patienten verfügten über eine funktionelle Mitralklappeninsuffizienz.



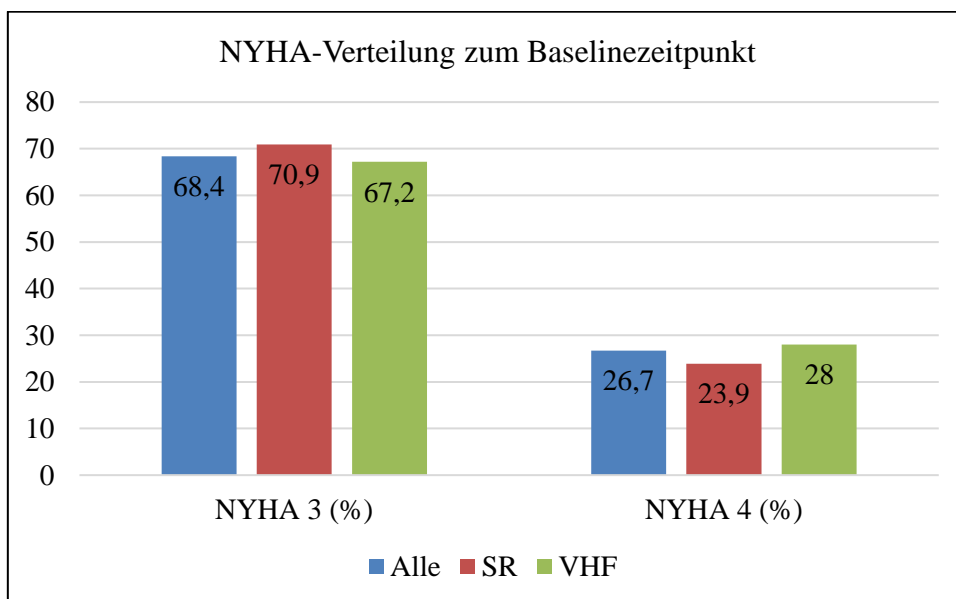
VHF: Vorhofflimmern, SR: Sinusrhythmus

Abbildung 3: Durchschnittliches Alter zum Baselinezeitpunkt (Jahre)



EuroSCORE: Europäisches System zur kardiologischen Risikoabschätzung, STS Score: Society of Thoracic Surgeons Score

Abbildung 4: EuroSCORE und STS Score zum Baselinezeitpunkt



NYHA: New York Heart Association, SR: Sinusrhythmus, VHF: Vorhofflimmern

Abbildung 5: NYHA-Verteilung zum Baselinezeitpunkt

3.2 Periprozedurale Ergebnisse

Tabelle 5: Periprozedurale Ergebnisse

	Alle	SR	VHF	p-Wert
ASS/Clopidogrel (%)	54,3	80,8	41,5	<0,001
Marcumar/DOAK (%)	45,7	19,2	58,5	<0,001
Prozeduralzeit (Min.)	156,4 ± 69,4	159,8 ± 75,5	154,7 ± 66,4	0,39
Durchleuchtungszeit (Min.)	36,1 ± 21,4	34,7 ± 22,3	36,7 ± 21,0	0,28
Anzahl der Clips	1,5 ± 0,6	1,4 ± 0,6	1,5 ± 0,6	0,27
Prozedurale Komplikationen (%)	6,3	8,8	5,1	0,089

SR: Sinusrhythmus, VHF: Vorhofflimmern, ASS: Acetylsalicylsäure, DOAK: direkte orale Antikoagulantien, Min.: Minuten

Die Patienten mit Vorhofflimmern waren zu einem höheren Anteil mit Marcumar bzw. DOAKs antikoaguliert als die Patienten im Sinusrhythmus (58,5 vs. 19,2 %, $p < 0,001$). Die Patienten im Sinusrhythmus nahmen hingegen zu einem höheren Anteil ASS bzw. Plavix ein (80,8 vs. 41,5 %, $p < 0,001$). Hinsichtlich der Prozedural- sowie Durchleuchtungszeit, der Anzahl der implantierten Clips sowie prozeduraler Komplikationen zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Vergleichsgruppen.

3.3 Postprozedurale Ergebnisse

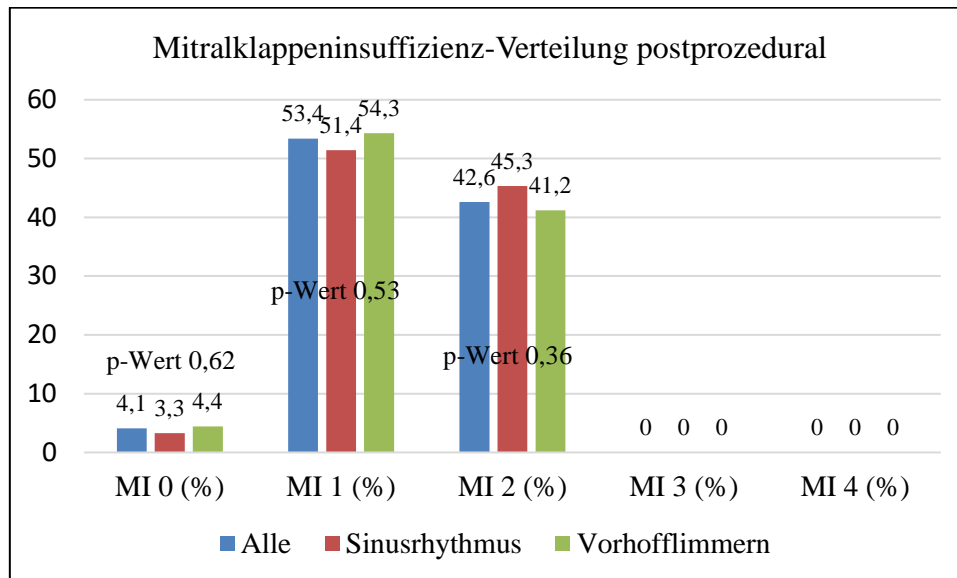
Tabelle 6: Postprozedurale Ergebnisse

	Alle	SR	VHF	p-Wert
ITS-Verweildauer (Tage)	1,6 ± 2,8	1,5 ± 2,8	1,6 ± 2,8	0,80
Krankenhausverweildauer (Tage)	13,2 ± 11,3	11,1 ± 6,8	14,4 ± 13,1	0,18
Transfusion (%)	8,5	8,8	8,4	0,96

SR: Sinusrhythmus, VHF: Vorhofflimmern, ITS: Intensivstation

Die postprozeduralen Ergebnisse zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen der Patientengruppe mit Sinusrhythmus und der Patientengruppe mit Vorhofflimmern. Die

Krankenhausverweildauer betrug durchschnittlich 13,2 Tage und 8,5 % der Patienten benötigten Erythrozytentransfusionen. Zum Zeitpunkt der Entlassung aus dem Krankenhaus traten keine Mitralklappeninsuffizienzen von Grad 3 oder 4 mehr auf (Abbildung 6).



MI: Mitralklappeninsuffizienz

Abbildung 6: Mitralklappeninsuffizienz-Verteilung postprozedural

3.4 Follow-Up-Ergebnisse

3.4.1 12-Monats-Follow-Up

Die nachfolgende Tabelle zeigt alle Daten, die beim 12-Monats-Follow-Up erhoben worden sind. Es liegen Daten von insgesamt 394 Patienten (137 Patienten mit Sinusrhythmus, 257 Patienten mit Vorhofflimmern) vor. Nicht von allen Patienten konnten alle Parameter erhoben werden. So liegen beispielsweise für die NYHA-Klassifikation Daten von 376 Patienten vor (126 mit Sinusrhythmus, 241 mit Vorhofflimmern). Die Mitralklappeninsuffizienzdaten hingegen existieren nur für 310 Patienten (109 Patienten mit Sinusrhythmus, 201 Patienten mit Vorhofflimmern). Die Differenz zwischen der Patientenanzahl erklärt sich damit, dass einige Daten (echokardiografische und laborchemische Parameter) telefonisch nicht erhoben werden können.

Tabelle 7: 12-Monats-Follow-Up-Charakteristika

	Alle	SR	VHF	p-Wert
<i>Klinische Parameter</i>				
NYHA	2,0 (2,0; 3,0)	2,0 (2,0; 3,0)	2,0 (2,0; 3,0)	0,050*
NYHA 1 (%)	12,3	13,5	11,6	0,72
NYHA 2 (%)	49,3	55,6	46,1	0,11
NYHA 3 (%)	34,9	28,6	38,2	0,086
NYHA 4 (%)	3,5	2,4	4,1	0,57
6-Minuten-Gehtest (m)	270 (150; 390)	315 (180; 393,3)	270 (118,3; 390)	0,16*
MLHFQ (Punkte)	30,5 (14,4; 47,6)	27 (12; 46,3)	32 (16; 49)	0,15*
<i>Echokardiografische Daten</i>				
LVEF (%)	41,9 (26,4; 52,9)	39,0 (26,8; 52,7)	42,9 (26,4; 52,9)	0,35*
LVEF <30 % (%)	29,1	30,9	28,1	0,72
LVEF ≤50 % & LVEF ≥30 % (%)	37,7	37,1	38,0	0,99
LVEF >50 % (%)	33,2	32,0	33,9	0,85
MI	2,0 (1,0; 2,0)	2,0 (1,0; 2,0)	2,0 (1,0; 2,0)	0,22*
MI 0 (%)	0,6	0,9	0,5	1,00
MI 1 (%)	40,0	35,8	42,3	0,32
MI 2 (%)	49,0	50,5	48,3	0,80
MI 3 (%)	8,4	10,1	7,5	0,56
MI 4 (%)	1,9	2,8	1,5	0,74
<i>Laborchemische Parameter</i>				
NT-proBNP (pg/ml)	2818 (1330; 5440)	3639 (880,2; 6644)	2727 (1407; 4926)	0,78*
Hämoglobin (g/dl)	12,6 (11,5; 13,7)	12,6 (11,5; 13,6)	12,6 (11,4; 13,7)	0,90*

<i>Ereignisse</i>				
Myokardinfarkt innerhalb der ersten 12 postprozeduralen Monate (%)	0,9	0	1,4	0,29
Schlaganfall innerhalb der ersten 12 postprozeduralen Monate (%)	0,9	0	1,3	0,28

SR: Sinusrhythmus, VHF: Vorhofflimmern, NYHA: New York Heart Association, MLHFQ: Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire, LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion, MI: Mitralklappeninsuffizienz, NT-proBNP: N-terminal pro Brain natriuretisches Peptid

Es konnten sowohl bei den klinischen als auch bei den echokardiografischen und laborchemischen Parametern und der Anzahl der aufgetretenen Ereignisse in den ersten 12 Monaten nach der Intervention keine signifikanten Unterschiede zwischen den Vergleichsgruppen nachgewiesen werden.

Die weiteren Tabellen vergleichen die Daten des 12-Monats-Follow-Ups mit den Daten, die zum Baselinezeitpunkt erhoben worden sind. Hier werden jetzt nur die Daten jener Patienten verglichen, von denen Datensätze sowohl zum Baseline- als auch zum Zeitpunkt des 12-Monats-Follow-Ups Daten vorliegen.

387 Patienten haben das 12-Monats-Follow-Up absolviert. Von ihnen wurden 279 Patienten in der Klinik untersucht, sodass es bei diesen Patienten möglich war, die echokardiografischen Daten zu erheben. Nicht alle Daten wurden vollständig erhoben. Die LVEF-Werte sind beispielsweise nur bei 243 Patienten zum 12-Monats-Follow-Up bekannt. Bei 108 Patienten wurde das Follow-Up mittels eines Telefoninterviews durchgeführt.

253 Patienten waren aus der Gruppe mit Vorhofflimmern (179 persönlich, 74 telefonisch) und 134 aus der Gruppe ohne Vorhofflimmern (100 persönlich, 34 telefonisch).

Tabelle 8: 12-Monats-Follow-Up-Ergebnisse, Gesamtheit der Patienten

	Follow-Up	Baseline	Differenz	p-Wert (Follow-Up vs. Base- line)
<i>Klinische Ergebnisse</i>				
NYHA	2,0 (2,0; 3,0)	3,0 (3,0; 3,0)	-1,0 (-1,0; 0)	<0,001
6-Minuten-Gehtest (m)	270 (150; 395,8)	220 (100; 315)	60 (-23,5; 140)	<0,001
MLHFQ (Punkte)	30 (15; 46,8)	39 (27,2; 49)	-7 (-23; 7)	<0,001
<i>Echokardiografische Ergebnisse</i>				
LVEF (%)	41,3 (26,3; 52,5)	43,1 (28,8; 53,1)	-2,1 (-8,2; 4,4)	0,0040
MI	2,0 (1,0; 2,0)	3,0 (3,0; 4,0)	-2,0 (-2,0; -1,0)	<0,001
<i>Laborchemische Parameter</i>				
NT-proBNP (pg/ml)	2865 (1346; 5431)	3343 (1671; 6447)	-282,0 (-2367; 913,7)	0,0075
Hämoglobin (g/dl)	12,6 (11,5; 13,7)	12,1 (10,8; 13,4)	0,4 (-0,6; 1,5)	<0,001

vs.: versus, NYHA: New York Heart Association, MLHFQ: Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire, LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion, MI: Mitralklappeninsuffizienz, NT-proBNP: N-terminal pro Brain natriuretisches Peptid

Tabelle 9: 12-Monats-Follow-Up-Ergebnisse, Patienten mit Vorhofflimmern

	Follow-Up	Baseline	Differenz	p-Wert (Follow-Up vs. Base- line)
<i>Klinische Ergebnisse</i>				
NYHA	2,0 (2,0; 3,0)	3,0 (3,0; 3,0)	-1,0 (-1,0; 0)	<0,001
6-Minuten-Gehtest (m)	270 (133,3; 390)	222 (100; 316,3)	60 (-40; 143)	0,0010
MLHFQ (Punkte)	30,5 (16; 47,1)	39 (27,9; 49)	-6,5 (-23,1; 8,1)	<0,001

<i>Echokardiografische Ergebnisse</i>				
LVEF (%)	42,4 (26,3; 52,2)	44,7 (30,5; 54,0)	-2,5 (-9,4; 4,3)	0,0032
MI	2,0 (1,0; 2,0)	3,0 (3,0; 4,0)	-2,0 (-2,0; -1,0)	<0,001
<i>Laborchemische Parameter</i>				
NT-proBNP (pg/ml)	2830 (1519; 5083)	3300 (1736; 6241)	-88,5 (-2659; 879,7)	0,034
Hämoglobin (g/dl)	12,6 (11,4; 13,7)	12,1 (10,8; 13,4)	0,3 (-0,6; 1,3)	0,0024

vs.: versus, NYHA: New York Heart Association, MLHFQ: Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire, LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion, MI: Mitralklappeninsuffizienz, NT-proBNP: N-terminal pro Brain natriuretisches Peptid

Tabelle 10: 12-Monats-Follow-Up-Ergebnisse, Patienten ohne Vorhofflimmern

	Follow-Up	Baseline	Differenz	p-Wert (Follow-Up vs. Base- line)
<i>Klinische Ergebnisse</i>				
NYHA	2,0 (2,0; 3,0)	3,0 (3,0; 3,0)	-1,0 (-1,0; -0,9)	<0,001
6-Minuten-Gehtest (m)	315 (180; 405)	210 (131,7; 299,3)	78 (-5,2; 139,2)	<0,001
MLHFQ (Punkte)	27 (12; 46,3)	38 (27; 51)	-11 (-23,3; 6)	<0,001
<i>Echokardiografische Ergebnisse</i>				
LVEF (%)	37,5 (26,4; 52,8)	39,8 (26,1; 51,3)	-0,4 (-6,4; 4,8)	0,45
MI	2,0 (1,0; 2,0)	3,0 (3,0; 4,0)	-2,0 (-2,0; -1,0)	<0,001
<i>Laborchemische Parameter</i>				
NT-proBNP (pg/ml)	3499	3503	-441,3	0,12

	(844; 6054)	(1490; 6825)	(-1777; 1114)	
Hämoglobin (g/dl)	12,6	12,1	0,4	0,0080
	(11,5; 13,6)	(10,7; 13,3)	(-0,6; 1,9)	

vs.: versus, NYHA: New York Heart Association, MLHFQ: Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire, LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion, MI: Mitralklappeninsuffizienz, NT-proBNP: N-terminal pro Brain natriuretisches Peptid

Wenn man die Daten der Patienten vergleicht, die zum Baseline- und 12-Monats-Follow-Up erschienen, kann man grob vereinfachend eine Verbesserung der NYHA-Klasse um eine Stufe bei beiden Patientengruppen erkennen.

Der 6-Minuten-Gehtest zeigte eine durchschnittliche Gehstrecke der Patienten im Sinusrhythmus von 315 m und der Patienten mit Vorhofflimmern von 270 m. Im Vergleich zu den Daten des Baselinezeitpunktes erfuhren die Patienten im Sinusrhythmus im Mittel eine Verlängerung um 78 m (Median) ($p < 0,001$). Die Patienten mit Vorhofflimmern konnten die Gehstrecke im Mittel um 60 m (Median) verlängern ($p = 0,0010$). Somit konnte bei der Patientengruppe mit Sinusrhythmus ein größerer Erfolg erreicht werden.

Im MLHFQ veränderte sich die Punkteanzahl bei den Sinusrhythmuspatienten im Vergleich des Baselinezeitpunktes zum 12-Monats-Follow-Up im Mittel um 11 Punkte (Median) (Baseline 38 Punkte, 12-Monats-Follow-Up 27 Punkte, $p < 0,001$). Die Patientengruppe mit Vorhofflimmern erfuhr ebenfalls eine deutliche Verbesserung von im Mittel 6,5 Punkten (Median) (Baseline 39 Punkte, 12-Monats-Follow-Up 30,5 Punkte, $p < 0,001$). Dementsprechend konnte auch bei diesem Parameter eine größere Verbesserung bei den Patienten im Sinusrhythmus dokumentiert werden.

Im Vergleich zu den Daten des Baselinezeitpunktes der Patienten mit Vorhofflimmern, zu denen Daten sowohl zum Baseline- als auch zum 12-Monats-Follow-Up vorliegen, lässt sich eine leichte Verschlechterung der durchschnittlichen LVEF um 2,5 % (Median) feststellen (Baseline 44,7 %, 12-Monats-Follow-Up 42,4 %, $p = 0,0032$). Bei der Vergleichsgruppe trat kein signifikanter Unterschied im Vergleich des Baselinewertes zum 12-Monats-Follow-Up-Wert auf.

Grob vereinfachend konnte eine Verbesserung der Mitralklappeninsuffizienz um einen Schweregrad sowohl bei den Patienten im Sinusrhythmus als auch bei den Patienten mit Vorhofflimmern nachgewiesen werden.

Der NT-proBNP-Wert des 12-Monats-Follow-Ups zeigte im Vergleich zum Baselinewert lediglich bei der Patientengruppe mit Vorhofflimmern im Mittel eine signifikante Verbesserung um 88,5 pg/ml (Median) (Baseline 3300 pg/ml, 12-Monats-Follow-Up 2830 pg/ml, $p=0,034$). Der Hämoglobinwert war zum Zeitpunkt des 12-Monats-Follow-Ups bei allen Patienten leicht angestiegen und befand sich nun bei 12,6 g/dl. Der Anstieg unterschied sich sehr gering zwischen den beiden Gruppen (Anstieg um 0,3 g/dl (Median) in der Patientengruppe mit Vorhofflimmern, 0,4 g/dl (Median) in der Patientengruppe im Sinusrhythmus).

3.4.2 24-Monats-Follow-Up

Die nachfolgende Tabelle zeigt alle Daten, die beim 24-Monats-Follow-Up erhoben worden sind. Es wurden Daten von insgesamt 293 Patienten (101 Patienten mit Sinusrhythmus, 192 Patienten mit Vorhofflimmern) erhoben. Nicht von allen Patienten liegen Daten zu allen Parametern vor. So liegen für die NYHA-Klassifikation Daten von 276 Patienten (96 mit Sinusrhythmus, 180 mit Vorhofflimmern) vor. Die Mitralklappeninsuffizienzdaten existieren für 124 Patienten (52 Patienten mit Sinusrhythmus, 72 Patienten mit Vorhofflimmern). Die Differenz zwischen der Patientenzahl resultiert wieder daraus, dass einige Daten (echokardiografische und laborchemische Parameter) telefonisch nicht erhoben werden können.

Tabelle 11: 24-Monats-Follow-Up-Charakteristika

	Alle	SR	VHF	p-Wert
<i>Klinische Parameter</i>				
NYHA	2,0 (2,0; 3,0)	2,0 (2,0; 3,0)	2,0 (2,0; 3,0)	0,096*
NYHA 1 (%)	9,8	10,4	9,4	0,96
NYHA 2 (%)	48,2	54,2	45,0	0,19
NYHA 3 (%)	37,0	33,3	38,9	0,44
NYHA 4 (%)	5,1	2,1	6,7	0,17
6-Minuten-Gehtest (m)	300 (150; 405)	360 (180; 420)	240 (120; 390)	0,0095*
MLHFQ (Punkte)	29 (14; 45)	28 (14,7; 44,7)	29 (14; 45)	0,51*

<i>Echokardiografische Daten</i>				
LVEF (%)	38,9 (27,2; 48,3)	36,0 (24,2; 46,8)	39,9 (29,0; 52,9)	0,11*
LVEF <30 % (%)	29,5	34,2	26,0	0,55
LVEF ≤50 % & LVEF ≥30 % (%)	48,9	52,6	46,0	0,69
LVEF >50 % (%)	21,6	13,2	28,0	0,16
MI	2,0 (1,0; 2,0)	2,0 (1,0; 2,0)	2,0 (1,0; 2,0)	0,92*
MI 0 (%)	0	0	0	
MI 1 (%)	30,6	32,7	29,2	0,82
MI 2 (%)	59,7	55,8	62,5	0,57
MI 3 (%)	9,7	11,5	8,3	0,77
MI 4 (%)	0	0	0	
<i>Laborchemische Parameter</i>				
NT-proBNP (pg/ml)	2354 (1198; 5260)	2102 (850,3; 4739)	2465 (1303; 5486)	0,13*
Hämoglobin (g/dl)	12,8 (11,3; 14,0)	13,0 (11,6; 14,0)	12,5 (11,2; 13,9)	0,63*
<i>Ereignisse</i>				
Myokardinfarkt innerhalb der ersten 24 postprozeduralen Monate (%)	0,9	0	1,3	0,29
Schlaganfall innerhalb der ersten 24 postprozeduralen Monate (%)	1,8	0	2,7	0,059

SR: Sinusrhythmus, VHF: Vorhofflimmern, NYHA: New York Heart Association, MLHFQ: Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire, LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion, MI: Mitralklappeninsuffizienz, NT-proBNP: N-terminal pro Brain natriuretisches Peptid

Bis auf den 6-Minuten-Gehtest konnten sowohl bei den klinischen als auch bei den echokardiografischen und laborchemischen Parametern und der Anzahl der aufgetretenen Ereignisse zum Zeitpunkt des 24-Monats-Follow-Ups keine signifikanten Unterschiede zwischen den Vergleichsgruppen nachgewiesen werden.

Die weiteren Tabellen vergleichen die Daten des 24-Monats-Follow-Ups mit den Daten, die zum Baselinezeitpunkt erhoben worden sind. Hier werden jetzt nur die Daten jener Patienten verglichen, von denen Datensätze sowohl zum Baseline- als auch zum Zeitpunkt des 24-Monats-Follow-Ups Daten vorliegen. 290 Patienten absolvierten das 24-Monats-Follow-Up, 217 von ihnen konnten in der Klinik untersucht werden. Von ihnen liegen die echokardiografischen Daten vor. Die Daten konnten nicht immer vollständig erhoben werden. So liegen beispielsweise nur 85 komplette Datensätze zum 24-Monats-Follow-Up vor. Bei 73 Patienten wurden die Daten mittels eines Telefoninterviews erhoben.

190 Patienten waren aus der Gruppe mit Vorhofflimmern (134 persönlich, 56 telefonisch) und 100 aus der Gruppe ohne Vorhofflimmern (83 persönlich, 17 telefonisch).

Tabelle 12: 24-Monats-Follow-Up-Ergebnisse, Gesamtheit der Patienten

	Follow-Up	Baseline	Differenz	p-Wert (Follow-Up vs. Base- line)
<i>Klinische Ergebnisse</i>				
NYHA	2,0 (2,0; 3,0)	3,0 (3,0; 3,0)	-1,0 (-1,0; 0)	<0,001
6-Minuten-Gehtest (m)	315 (150; 410,8)	222 (99; 320)	60 (-50,7; 147,2)	<0,001
MLHFQ (Punkte)	28 (14; 44)	38 (29; 49)	-11 (-23,6; 9)	<0,001
<i>Echokardiografische Ergebnisse</i>				
LVEF (%)	38,8 (27,5; 47,6)	44,9 (30,3; 52,7)	-4,4 (-11,3; 1,8)	<0,001
MI	2,0 (1,0; 2,0)	3,0 (3,0; 4,0)	-2,0 (-2,0; -1,0)	<0,001

<i>Laborchemische Parameter</i>				
NT-proBNP (pg/ml)	2464 (1258; 5335)	3113 (1670; 6432)	-246 (-2626; 1323)	0,051
Hämoglobin (g/dl)	12,8 (11,3; 13,9)	12,3 (11,2; 13,6)	0,2 (-0,8; 1,5)	0,017

vs.: versus, SR: Sinusrhythmus, VHF: Vorhofflimmern, NYHA: New York Heart Association, MLHFQ: Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire, LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion, MI: Mitralklappeninsuffizienz, NT-proBNP: N-terminal pro Brain natriuretisches Peptid

Tabelle 13: 24-Monats-Follow-Up-Ergebnisse, Patienten mit Vorhofflimmern

	Follow-Up	Baseline	Differenz	p-Wert (Follow-Up vs. Base- line)
<i>Klinische Ergebnisse</i>				
NYHA	2,0 (2,0; 3,0)	3,0 (3,0; 4,0)	-1,0 (-1,0; 0)	<0,001
6-Minuten-Gehtest (m)	240 (60; 393,3)	225 (85,3; 323,3)	30 (-73,3; 123,3)	0,14
MLHFQ (Punkte)	29 (14; 45)	38 (27; 49)	-6,5 (-23,1; 11,1)	0,0015
<i>Echokardiografische Ergebnisse</i>				
LVEF (%)	39,6 (29,2; 51,5)	46,8 (31,2; 54,3)	-3,0 (-10,4; 2,7)	0,0025
MI	2,0 (1,0; 2,0)	3,0 (3,0; 4,0)	-2,0 (-2,0; -1,0)	<0,001
<i>Laborchemische Parameter</i>				
NT-proBNP (pg/ml)	2690 (1483; 5615)	3131 (1777; 6535)	-205 (-2657; 1885)	0,23
Hämoglobin (g/dl)	12,4 (11,2; 13,9)	12,1 (11,2; 13,5)	0,1 (-0,8; 1,6)	0,085

vs.: versus, NYHA: New York Heart Association, MLHFQ: Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire, LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion, MI: Mitralklappeninsuffizienz, NT-proBNP: N-terminal pro Brain natriuretisches Peptid

Tabelle 14: 24-Monats-Follow-Up-Ergebnisse, Patienten ohne Vorhofflimmern

	Follow-Up	Baseline	Differenz	p-Wert (Follow-Up vs. Base- line)
<i>Klinische Ergebnisse</i>				
NYHA	2,0 (2,0; 3,0)	3,0 (3,0; 3,0)	-1,0 (-1,0; 0)	<0,001
6-Minuten-Gehtest (m)	360 (180; 420)	222 (126,7; 305,3)	101 (-23; 231,7)	<0,001
MLHFQ (Punkte)	26,5 (13,9; 39,1)	38 (31,8; 49)	-11,5 (-24,2; 0,2)	<0,001
<i>Echokardiografische Ergebnisse</i>				
LVEF (%)	36,0 (24,2; 46,8)	41,1 (29,2; 50,7)	-5,4 (-12,0; 0,1)	0,0023
MI	2,0 (1,0; 2,0)	3,0 (3,0; 4,0)	-2,0 (-2,0; -1,0)	<0,001
<i>Laborchemische Parameter</i>				
NT-proBNP (pg/ml)	2102 (795,3; 5097)	3100 (1328; 6297)	-514 (-2375; 1102)	0,10
Hämoglobin (g/dl)	13,0 (11,6; 14,0)	12,6 (11,2; 13,8)	0,5 (-1,0; 1,5)	0,093

vs.: versus, NYHA: New York Heart Association, MLHFQ: Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire, LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion, MI: Mitralklappeninsuffizienz, NT-proBNP: N-terminal pro Brain natriuretisches Peptid

Auch bei den Daten des 24-Monats-Follow-Ups stellt sich bei der Betrachtung der klinischen Parameter eine Verbesserung der NYHA-Klasse um eine Stufe durch die MitraClip-Intervention dar. Zwischen den beiden Vergleichsgruppen trat kein signifikanter Unterschied auf.

Bei den Patienten im Sinusrhythmus konnte im Vergleich des Baseline- zum 24-Monats-Follow-Up-Zeitpunktes eine Verlängerung der Gehstrecke im Mittel um 101 m (Median) erreicht werden ($p < 0,001$). In der Gruppe der Patienten mit Vorhofflimmern zeigte sich

die Veränderung der Gehstrecke nicht signifikant verändert im Vergleich zum Baselinezeitpunkt.

Vergleicht man die Daten derjenigen Patienten, die sowohl zum Baseline- als auch zum 24-Monats-Follow-Up erhoben werden konnten, zeigte der MLHFQ noch einmal eine signifikante Verringerung der Punktzahl bei den Patienten im Sinusrhythmus (11,5 vs. 11 Punkte).

Auch die Betrachtung der Daten der Patienten, zu denen Datensätze sowohl zum Baseline- als auch zum 24-Monats-Follow-Up vorliegen, zeigten eine Verschlechterung der LVEF zum Zeitpunkt des 24-Monats-Follow-Ups nach der MitraClip-Intervention im Vergleich zu den Daten vor der Intervention. Diesmal zeigte sich die signifikante Verschlechterung in beiden Vergleichsgruppen. Diese lag bei den Patienten mit Vorhofflimmern im Mittel bei 3 % (Median) und bei der Patientengruppe im Sinusrhythmus im Mittel bei 5,4 % (Median).

In beiden Gruppen konnte eine gute Reduktion der Mitralklappeninsuffizienz im Vergleich zum Baselinezeitpunkt erreicht werden. So hatte zum Zeitpunkt des 24-Monats-Follow-Ups kein Patient mehr eine Mitralklappeninsuffizienz mit dem Schweregrad 4. Zum Baselinezeitpunkt hingegen wiesen 52,4 % der Patienten eine Mitralklappeninsuffizienz 4. Grades auf. Die Betrachtung der Daten der beiden Vergleichsgruppen zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patienten im Sinusrhythmus und den Patienten mit Vorhofflimmern.

Bei den laborchemischen Parametern zeigten sich keine signifikanten Veränderungen im Vergleich der Baselinewerte zu den Werten des 24-Monats-Follow-Ups.

3.5 Grafischer Vergleich kompletter Datensätze

Um eine möglichst genaue Auswertung vornehmen zu können, wurden die Daten derjenigen Patienten direkt miteinander verglichen, von denen zum Baseline-, 12-Monats- und 24-Monats-Follow-Up-Zeitpunkt komplette Datensätze vorlagen. Die geringere Anzahl der vollständigen Datensätze des 6-Minuten-Gehtestes und der echokardiografisch erhobenen Mitralklappeninsuffizienz ergeben sich daraus, dass ein Teil der Patienten zu den Follow-Up-Untersuchungen nicht persönlich erschien, sondern die Follow-Up-Parameter telefonisch bzw. mittels Fragebogen erhoben worden sind.

Tabelle 15: Datensätze zu allen 3 Zeitpunkten

Parameter	Alle	SR	VHF
6-Minuten-Gehtest, Patientenzahl	104	38	66
MI, Patientenzahl	110	43	67
MLHFQ, Patientenzahl	156	57	99
NYHA, Patientenzahl	241	85	156

SR: Sinusrhythmus, VHF: Vorhofflimmern, MI: Mitralklappeninsuffizienz, MLHFQ: Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire, NYHA: New York Heart Association

3.5.1 New York Heart Association Klassifikation

Durch die MitraClip-Intervention konnte bei der Gesamtheit der Patienten eine Verbesserung der NYHA-Klasse, das heißt eine verbesserte klinische Symptomatik, erreicht werden (Abbildung 7). Diese zeigte sich über den Beobachtungszeitraum bis auf eine Ausnahme konstant. Im Vergleich der zum Baselinezeitpunkt erhobenen Daten zu den Daten des 12-Monats-Follow-Ups nahm der Anteil der NYHA-Klasse III in beiden Vergleichsgruppen deutlich zugunsten der NYHA-Klasse II ab. Der Anteil der NYHA-Klasse IV sank und der Anteil der NYHA-Klasse I stieg an. Im Vergleich der NYHA-Klassen des Baselinezeitpunktes zum Zeitpunkt des 12-Monats-Follow-Ups waren bei beiden Patientengruppen die Veränderungen der NYHA-Klassen signifikant. Auch im Vergleich der Baselinedaten zu den Daten des 24-Monats-Follow-Ups zeigten sich die Veränderungen signifikant. Im Vergleich der Daten des 12-Monats-Follow-Ups zu den Daten des 24-Monats-Follow-Ups traten fast keine signifikanten Veränderungen auf. Lediglich die NYHA-Klasse IV bei der Patientengruppe mit Vorhofflimmern nahm signifikant von 3 % auf 6 % zu ($p=0,014$).

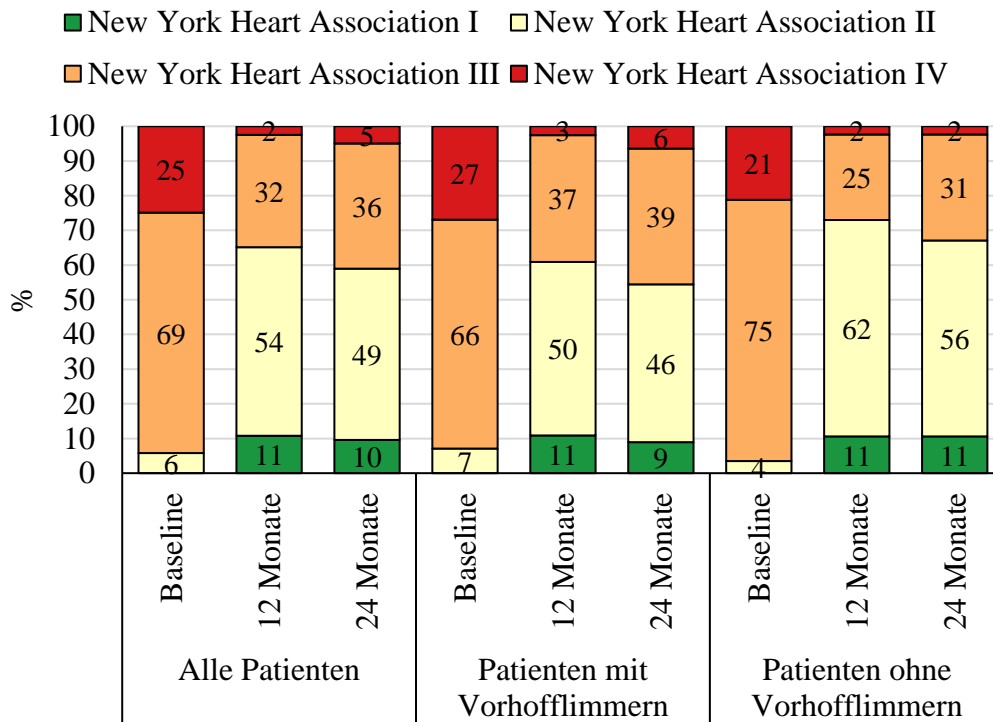


Abbildung 7: New York Heart Association

3.5.2 6-Minuten-Gehtest

Die grafische Darstellung des 6-Minuten-Gehtests visualisiert die Veränderung der Gehstrecke über den Beobachtungszeitraum (Abbildung 8). Die Unterschiede der Gehstreckenlänge unterscheiden sich zum Baseline- und 12-Monats-Follow-Up-Zeitpunkt nicht signifikant zwischen den beiden Vergleichsgruppen. Bei den Patienten mit Vorhofflimmern ist sowohl bei den Baselinedaten als auch bei den erhobenen Daten des 12- und 24-Monats-Follow-Ups eine breitere Streuung erkennbar. Bei den Daten des 24-Monats-Follow-Ups ist die Gehstrecke der Patienten im Sinusrhythmus signifikant länger als bei den Patienten mit Vorhofflimmern (Medianwert 360 m vs. 240 m, $p=0,024$). Bei den Patienten mit Vorhofflimmern stellt sich im Vergleich des 12- zum 24-Monats-Follow-Up eine Abnahme der Gehstreckenlänge bei einem Teil der Patienten dar. Bei den Patienten im Sinusrhythmus wurde durch die MitraClip-Intervention ein großer Erfolg erzielt. Bei den Patienten mit Vorhofflimmern zeigte sich zum 24-Monats-Follow-Up keine signifikante Verbesserung gegenüber dem Baselinewert.

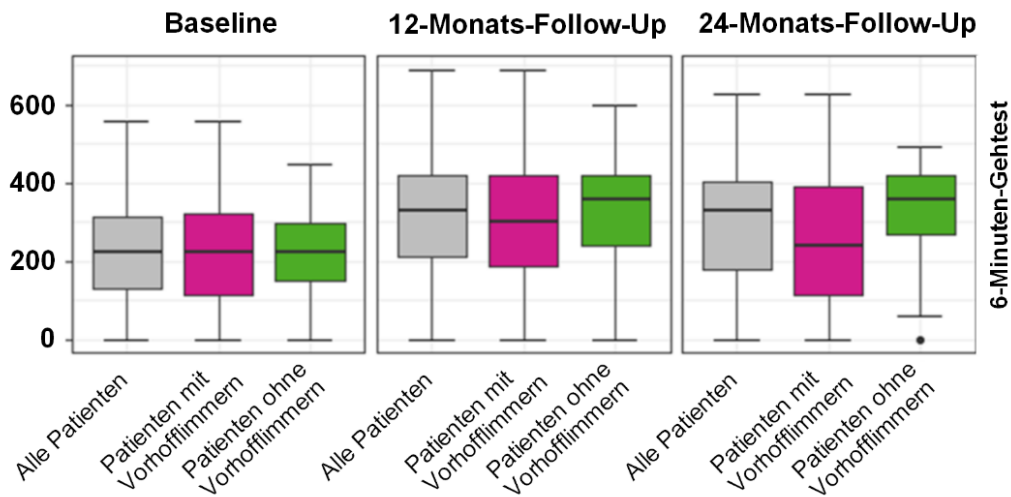


Abbildung 8: 6-Minuten-Gehtest

3.5.3 Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire

Die grafische Darstellung der MLHFQ-Daten verdeutlicht, dass durch die MitraClip-Intervention bei der Gesamtheit der Patienten eine geringere Punktzahl und somit eine subjektive Verbesserung der Herzinsuffizienzsymptomatik erreicht werden konnte (Abbildung 9). Bei den Daten der Patienten mit Vorhofflimmern stellt sich zu den Zeitpunkten des 12- und 24-Monats-Follow-Ups eine breitere Streuung dar. Die Daten der Patientengruppe mit Vorhofflimmern und die Daten der Patientengruppe im Sinusrhythmus unterscheiden sich zu den Zeitpunkten des 12- und 24-Monats-Follow-Ups nicht signifikant voneinander.

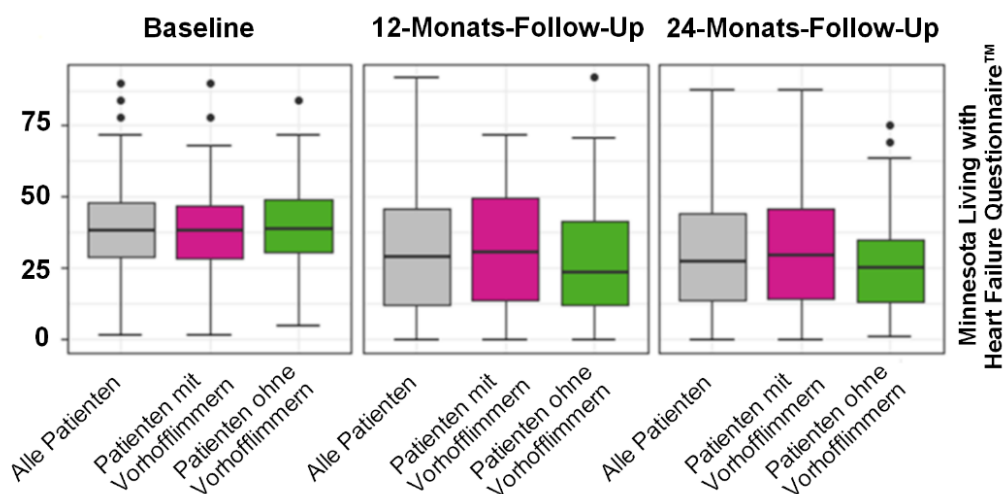


Abbildung 9: Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire

3.5.4 Mitralklappeninsuffizienz

Die Mitralklappeninsuffizienz konnte bei der Gesamtheit der Patienten erfolgreich und langfristig reduziert werden (Abbildung 10). Sowohl bei der Patientengruppe mit Vorhofflimmern als auch bei der Patientengruppe im Sinusrhythmus nahm der Anteil der Patienten mit einer Mitralklappeninsuffizienz mit dem Schweregrad 4+ vor der MitraClip-Intervention im Vergleich zu den Follow-Up-Untersuchungen deutlich ab. Auch der Anteil der Patienten mit dem Schweregrad 3+ zum Baselinezeitpunkt nahm im Verlauf ab. Die Anteile der Mitralklappeninsuffizienzgrade 2+ und 1+ nahmen zu. Zu den Zeitpunkten des 12- und 24-Monats-Follow-Ups trat in beiden Vergleichsgruppen nicht mehr der Schweregrad 4+ auf. Im Vergleich der Aufteilung der Mitralklappeninsuffizienzschweregrade des 12- zum 24-Monats-Follow-Ups zeigten sich keine signifikanten Veränderungen. Zwischen den beiden Vergleichsgruppen traten keine signifikanten Unterschiede auf.

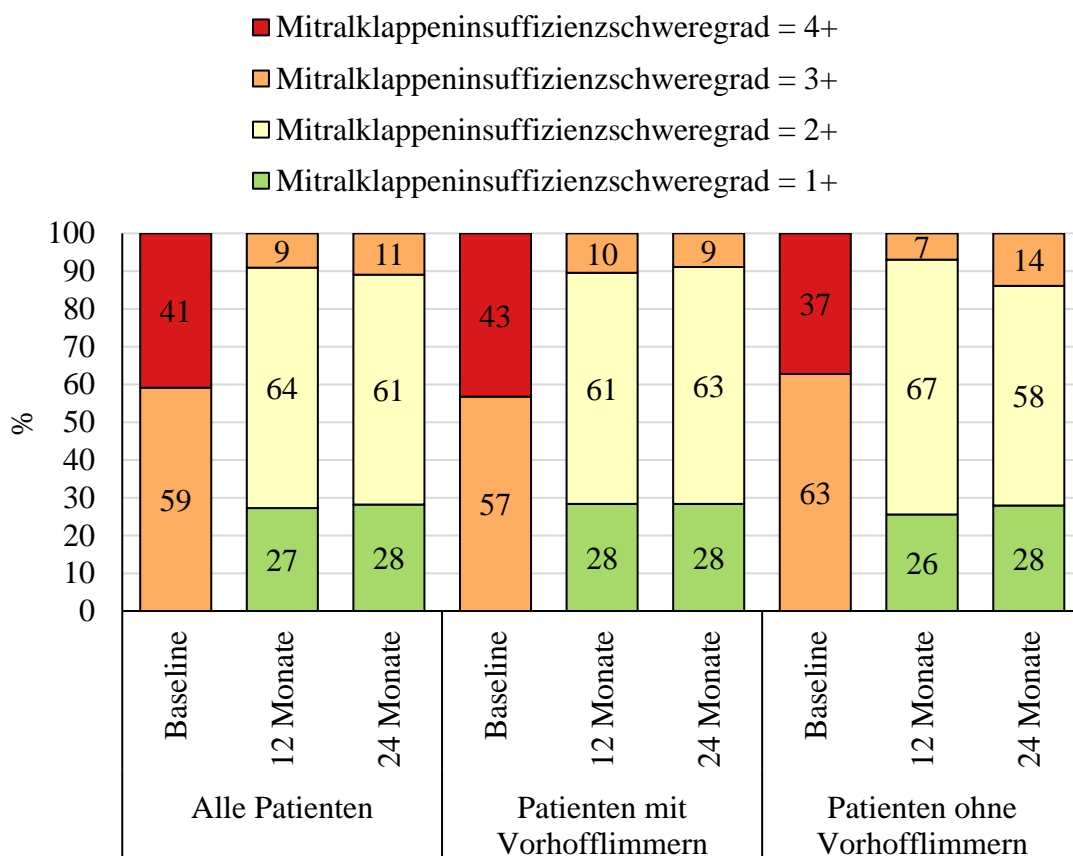


Abbildung 10: Mitralklappeninsuffizienz

3.5 Ereignisse

3.5.1 Tod

Die Follow-Up-Periode wurde auf 5 Jahre begrenzt. Insgesamt sind für den Beobachtungszeitraum 1435 Personenjahre erfasst worden. Die Beobachtungszeit für das Ereignis Tod mittels Kaplan-Meier-Schätzers berechnet beträgt im Mittel 4,09 Jahre (Median). Die mit der Kaplan-Meier-Methode geschätzte 1-Jahres-Ereignisrate beträgt für die Gesamtheit der Patienten 22,8 %; für die Patienten im Sinusrhythmus 20,2 % und für die Patienten mit Vorhofflimmern 24 %. Die geschätzte 5-Jahres-Überlebensrate beträgt 39,6 % bei der Patientengruppe im Sinusrhythmus und 34,8 % bei der Patientengruppe mit Vorhofflimmern.

Die grafische Darstellung mittels der Kaplan-Meier-Kurve zeigt die dicht nebeneinander verlaufenden Kurven der beiden Vergleichsgruppen (Abbildung 11):

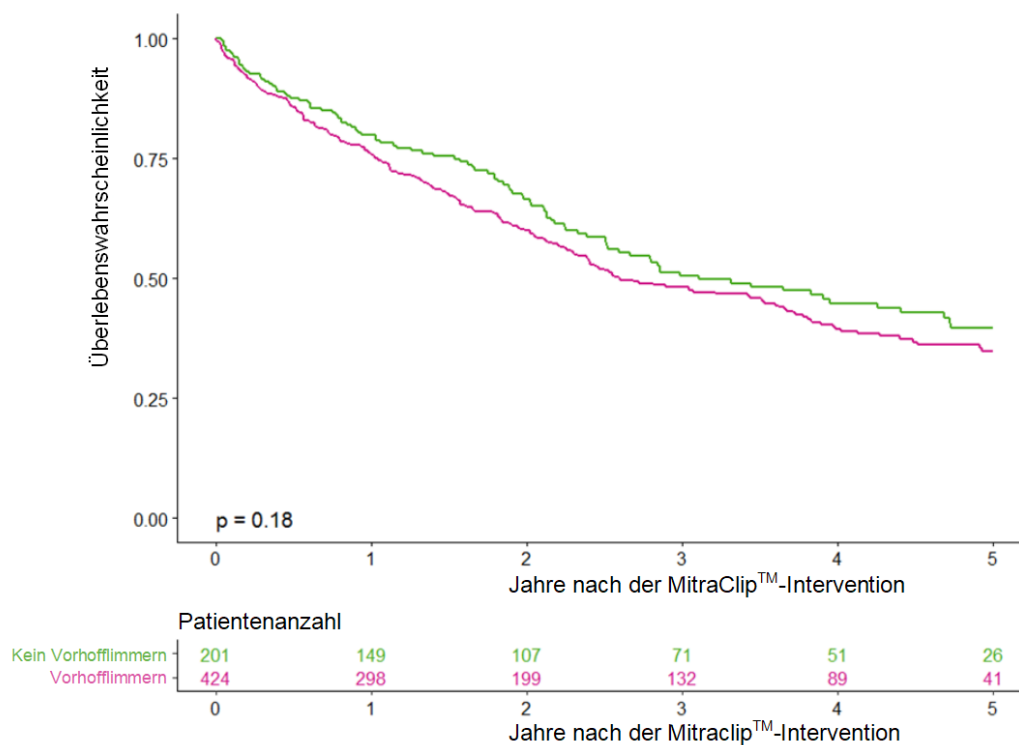


Abbildung 11: Überleben

Für die Hazard Ratios wurden folgende Cox-Regressions-Modelle gewählt:

1. Univariable (keine Anpassung)
2. Multivariablen (angepasst an Alter, Geschlecht, log (NT-proBNP), LVEF, systolischer Pulmonalarteriendruck, Kreatinin)

Tabelle 16: Hazard Ratios für das Ereignis Tod

Vergleich	Modell 1: HR (95 % KI)	Modell 1: p-Wert	Modell 2: HR (95 % KI)	Modell 2: p-Wert
Vorhofflim- mern vs. kein Vorhofflim- mern	1,18 (0,93; 1,49)	0,18	1,21 (0,91; 1,61)	0,19

vs.= versus, HR= Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall

Bei Betrachtung der Kaplan-Meier-Analyse inklusive der Hazard Ratios zeigte sich in beiden Modellen (Univariable ohne Anpassung, angepasste Multivariablen) kein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten mit Vorhofflimmern und im Sinusrhythmus.

3.5.2 Rehospitalisierung infolge einer Herzinsuffizienz

Im Mittel kam es nach einem Jahr zu einer Rehospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz sowohl der Patienten mit Vorhofflimmern als auch jener im Sinusrhythmus. Ein signifikanter Unterschied zwischen den Vergleichsgruppen zeigte sich nicht ($p=0,44$).

Wie bereits erwähnt, haben wir bei der Analyse der Rehospitalisierung den Tod als konkurrierendes Risiko zu berücksichtigen, da nach dem konkurrierenden Ereignis Tod die Beobachtung des Faktors Rehospitalisierung nicht mehr möglich ist.

Die mit der Kaplan-Meier-Methode geschätzte 1-Jahres-Ereignisrate für das Ereignis Rehospitalisierung beträgt für die Patienten im Sinusrhythmus 27,7 % und für die Patienten mit Vorhofflimmern 28,4 %. Die geschätzte 5-Jahres-Rehospitalisierungsrate liegt bei der Patientengruppe im Sinusrhythmus bei 46,5 % und bei der Patientengruppe mit Vorhofflimmern bei 43,8 %.

Die grafische Darstellung mittels der Kaplan-Meier-Kurve zeigt die nahezu identisch verlaufenden Kurven der beiden Vergleichsgruppen (Abbildung 12):

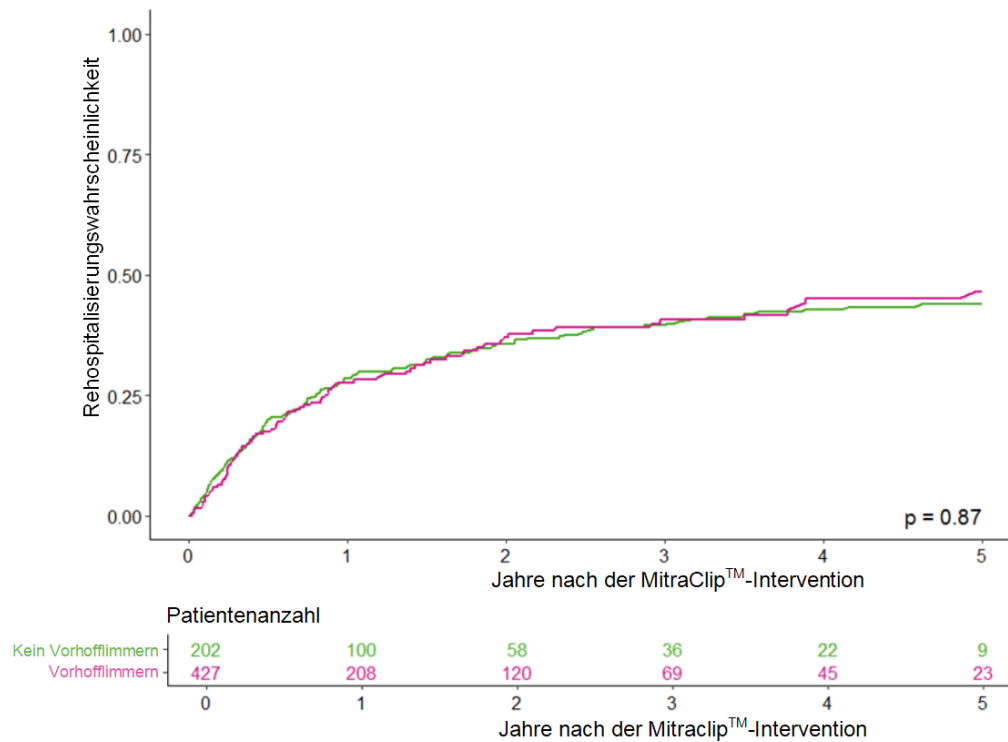


Abbildung 12: Rehospitalisierung

Bei Betrachtung der Kaplan-Meier-Analyse inklusive der Hazard Ratios zeigte sich in beiden Modellen (Univariable ohne Anpassung, angepasste Multivariablen) kein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten mit Vorhofflimmern und im Sinusrhythmus.

Tabelle 17: Hazard Ratios für das Ereignis Rehospitalisierung

Vergleich	Modell 1: HR (95 % KI)	Modell 1: p-Wert	Modell 2: HR (95 % KI)	Modell 2: p-Wert
Vorhofflimmern vs. kein Vorhofflimmern	0,99 (0,76; 1,28)	0,91	0,97 (0,72; 1,32)	0,86

vs.= versus, HR= Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall

4. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurde der Einfluss von präprozeduralem Vorhofflimmern in einer Kohorte von 668 Patienten hinsichtlich des kurz- und langfristigen Outcomes nach der MitraClip-Intervention untersucht. Unabhängig vom Herzrhythmus konnte die Prozedur sicher und effektiv durchgeführt werden und es zeigten sich über den Beobachtungszeitraum von 24 Monaten hinweg stabile klinische und echokardiografische Ergebnisse. Bei den Patienten im Sinusrhythmus konnte durch die MitraClip-Implantation eine langfristige und stabile Verlängerung der Gehstrecke erreicht werden, die sich bei der Patientengruppe mit Vorhofflimmern nicht zeigte. Die LVEF verschlechterte sich im Verlauf bei allen Patienten, bei den Patienten im Sinusrhythmus war diese Verschlechterung jedoch ausgeprägter. Zudem zeigte sich der NT-proBNP-Wert lediglich in der Gruppe mit Vorhofflimmern im Vergleich des Baselinewertes zum 12-Monats-Follow-Up verbessert. Zum Zeitpunkt des 24-Monats-Follow-Ups war diese Verbesserung nicht mehr signifikant nachweisbar. Schließlich wurde durch die Intervention eine deutliche Verbesserung der NYHA-Klassen bei der Gesamtheit der Patienten erreicht, welche sich im Beobachtungszeitraum von 24 Monaten bei den Patienten mit Vorhofflimmern gering rückläufig zeigte. Bei den Endpunkten Tod und Rehospitalisierung traten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Vergleichsgruppen auf.

4.1. Einfluss von Komorbiditäten

Unsere Studie verdeutlicht, dass Vorhofflimmern bei MitraClip-Patienten eine häufige Komorbidität darstellt. Mehr als zwei Drittel der Patienten unserer Kohorte zeigten ein vorbestehendes Vorhofflimmern (67,8 %). Damit lag der Anteil in unserer Studie im Bereich der ACCESS-EU-Studie (67,7 %) (Maisano et al. 2013). In der von Jabs et al. untersuchten Kohorte des TRAMI-Registers (47,6 %) und in der EVEREST-II-Kohorte (27 %) stellten die Patienten mit Vorhofflimmern einen geringeren Anteil dar (Jabs et al. 2017, Herrmann et al. 2012). 2018 wurden die bereits erwähnten Studien COAPT und MITRA-FR veröffentlicht. Beide Studien untersuchten die MitraClip-Intervention zusätzlich zur medikamentösen Therapie im Vergleich zur alleinigen medikamentösen Therapie bei Patienten mit relevanter sekundärer Mitralklappeninsuffizienz. In der COAPT-Studie betrug der Anteil der Patienten mit Vorhofflimmern oder Vorhofflattern in der Krankengeschichte in der Interventionsgruppe 57,3 % (Stone et al. 2018). In der MITRA-

FR-Studie betrug der Anteil der Patienten mit Vorhofflimmern in der Gruppe der interventionell behandelten Patienten 34,5 % (Obadia et al. 2018).

Als wichtiger Faktor muss bei dem Vergleich der Vergleichsgruppen beachtet werden, dass die Patienten mit Vorhofflimmern in unserer Kohorte ein durchschnittlich höheres Lebensalter hatten ($76,6 \pm 7,1$ Jahre vs. $73,8 \pm 10,1$ Jahre). Das mediane Alter der Patienten in unserer MitraClip-Kohorte betrug $75,7 \pm 8,3$ Jahre. Die EVEREST-II-Kohorte war mit $67,3 \pm 12,8$ Jahren insgesamt jünger (Herrmann et al. 2012). Auch in der EVEREST-II-Studie zeigte sich ein signifikanter Altersunterschied zwischen den Patienten im Sinusrhythmus und den Patienten mit Vorhofflimmern: Die Patienten mit Vorhofflimmern wiesen ein Durchschnittsalter von 72 ± 11 Jahren und die Patienten im Sinusrhythmus ein durchschnittliches Lebensalter von 65 ± 13 Jahren auf (Herrmann et al. 2012). Das Alter der von Jabs et al. untersuchten Kohorte des TRAMI-Registers ähnelte dem Altersprofil der Patienten der MitraClip-Studie: Das mittlere Alter der Patienten mit Vorhofflimmern lag bei 77 Jahren und das der Patienten im Sinusrhythmus bei 72 (Patienten mit einer Herzfrequenz $>70/\text{min}$) bzw. 76 Jahren (Patienten mit einer Herzfrequenz $<70/\text{min}$) (Jabs et al. 2017). Trotz des Altersunterschiedes zwischen den beiden Vergleichsgruppen konnte die MitraClip-Intervention sowohl in unserer Studie als auch in den EVEREST-II- und TRAMI-Kohorten ohne signifikanten Unterschied durchgeführt werden. Dies stimmt mit der Studie von Baldus et al. überein, die ein erhöhtes Lebensalter als Risikofaktor für einen chirurgischen Eingriff an der Mitralklappe beschrieben, welches jedoch nicht prädiktiv für eine erhöhte Mortalität und Komplikationsrate bei der MitraClip-Prozedur ist (Baldus et al. 2012). Auch andere Untersuchungen beschrieben das Alter nicht als prädiktiven Risikofaktor für eine MitraClip-Intervention (Bardeleben et al. 2019b, Puls et al. 2015, Kalbacher et al. 2019). In der COAPT-Studie wies die MitraClip-Kohorte ein durchschnittlich jüngeres Lebensalter von $71,7 \pm 11,8$ Jahren auf als in unserer Kohorte (Stone et al. 2018). Auch in der Kohorte der MITRA-FR-Studie war das Lebensalter der interventionell therapierten Gruppe mit $70,1 \pm 10,1$ Jahren durchschnittlich jünger (Obadia et al. 2018).

Im Vergleich zu den Patienten des MitraClip-Arms der initialen EVEREST-II-Kohorte wiesen die Patienten unserer Studienkohorte zu einem höheren Anteil Komorbiditäten auf. Beispielsweise bestand in unserer Kohorte bei 67,1 % der Patienten im Vergleich zu 47 % in der EVEREST-II-Kohorte eine KHK. Ein Herzinfarkt in der Anamnese wurde bei 30,5 % der MitraClip-Studienpatienten im Vergleich zu 22 % in der EVEREST-II-

Kohorte erfasst. Auch die Komorbiditäten Diabetes (29,2 % vs. 8 %) und COPD (20,5 % vs. 15 %) traten in der MitraClip-Studie zu einem höheren Anteil auf. Die Patientengruppe im Sinusrhythmus wies zum Baselinezeitpunkt zu einem höheren Anteil die Komorbiditäten Herzinsuffizienz und Diabetes auf. In der EVEREST-II-Kohorte war der Anteil der Patienten, die einen Herzinfarkt in der Anamnese aufweisen, unter den Patienten mit Vorhofflimmern höher (33 % vs. 16 %). Bei den Patienten mit Vorhofflimmern wurden zudem zu einem höheren Anteil anamnestisch Schrittmacher (13 % vs. 3 %) und implantierbare Cardioverter-Defibrillatoren (14 % vs. 3 %) erfasst. Ansonsten zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bei den Komorbiditäten zwischen den Vergleichsgruppen (Herrmann et al. 2012). In der von Jabs et al. untersuchten Kohorte des TRAMI-Registers zeigten sich signifikant höhere Werte in der Gruppe der Patienten im Sinusrhythmus bei den Komorbiditäten Herzinfarkt in der Anamnese (32,5 % vs. 22,7 %) und implantierbare Cardioverter-Defibrillatoren (64,9 % vs. 43,7 %). Schrittmacher wurden bei einem höheren Anteil der Patienten mit Vorhofflimmern erfasst (33,8 % vs. 19,5 %) (Jabs et al. 2017).

Die LVEF zeigte sich in der EVEREST-II-Kohorte mit $60 \pm 10,1$ % deutlich weniger eingeschränkt als in unserer Kohorte ($41,8 \pm 15,4$ %) (Feldmann et al. 2011). Die LVEF zum Baselinezeitpunkt unterschied sich in unserer Kohorte signifikant. Die LVEF der Gruppe der Patienten im Sinusrhythmus zeigte sich im Vergleich zu den Patienten mit Vorhofflimmern erniedrigt ($39,9 \pm 15,6$ % vs. $42,8 \pm 15,2$ %). Der Anteil der Patienten mit einer LVEF <30 % unterschied sich nicht signifikant zwischen den Gruppen. In der von Jabs et al. beschriebenen TRAMI-Kohorte hingegen zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der LVEF <30 % zwischen beiden Gruppen. 33,7 % der Patienten im Sinusrhythmus wiesen eine LVEF <30 % auf, hingegen 22,2 % der Patienten mit Vorhofflimmern. Der LVEDD zeigte sich bei den Patienten im Sinusrhythmus größer als bei den Patienten im Vorhofflimmern ($p < 0,0001$). Der mittlere linksatriale Durchmesser war bei der Patientengruppe mit Vorhofflimmern im Vergleich größer als bei der Patientengruppe im Sinusrhythmus ($p < 0,001$) (Jabs et al. 2017). Auch bei der Untersuchung der EVEREST-II-Kohorte hinsichtlich des Einflusses von Vorhofflimmern auf die MitraClip-Intervention unterschied sich die LVEF signifikant zwischen den Gruppen. Die LVEF betrug in der Gruppe der Patienten mit Vorhofflimmern 58 ± 10 % und in der Gruppe der Patienten im Sinusrhythmus 62 ± 9 % (Herrmann et al. 2012). Die LVEF sowohl der COAPT- als auch der MITRA-FR-Kohorte war durchschnittlich eingeschränkter als in

unserer Kohorte. In der COAPT-Studie betrug die LVEF zum Baselinezeitpunkt in der Gruppe der MitraClip-Patienten $31,3 \pm 9,1$ % (Stone et al. 2018). In der MITRA-FR lag die LVEF bei $33,3 \pm 6,5$ % (Obadia et al. 2018).

Trotz signifikanter Unterschiede der LVEF zwischen den beiden Vergleichsgruppen zum Baselinezeitpunkt sowohl in unserer als auch in den Kohorten der TRAMI- und EVEREST-II-Studie zeigte sich in keiner Studie ein signifikanter Unterschied bei den NYHA-Klassen. Bei den Patienten unserer Studie verschlechterte sich einerseits die LVEF im Beobachtungszeitraum von 24 Monaten. Andererseits zeigten die NYHA-Klassen eine deutliche Besserung nach der MitraClip-Intervention. Diese beiden Punkte bekräftigten die These von Juenger, dass die LVEF nicht eindeutig mit der Lebensqualität assoziiert ist (Juenger 2002). Die Unterschiede der LVEF waren zwar signifikant, jedoch gering. Es stellt sich die Frage, ob diese Änderungen der LVEF Einfluss auf die NYHA-Klasse haben.

Auch wenn die Patienten mit Vorhofflimmern in unserer Kohorte weniger Komorbiditäten aufwiesen, waren sowohl der EuroSCORE- als auch der STS-Wert höher als bei den Patienten im Sinusrhythmus. Eine Erklärung liegt darin, dass ein Kriterium für den EuroSCORE das Lebensalter ist und dadurch die Patienten einen höheren Wert erreichten. In der TRAMI-Kohorte zeigte sich beim EuroSCORE-Wert jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den Vergleichsgruppen, obwohl auch hier die Patienten mit Vorhofflimmern älter waren (Jabs et al. 2017). Ein weiterer Parameter des EuroSCOREs ist eine LVEF <30 %. Hinsichtlich dieses Parameters war der Anteil der Patienten im Sinusrhythmus in der TRAMI-Kohorte wesentlich größer als der Anteil unter den Patienten mit Vorhofflimmern (Jabs et al. 2017). In unserer Studie zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen der LVEF <30 % zwischen den beiden Patientengruppen. Laut Baldus et al. sind ein erhöhtes Lebensalter (>76 Jahre), eine schwere reduzierte LVEF <30 % und auch ein hoher logistischer EuroSCORE zwar etablierte Risikofaktoren für einen chirurgischen Eingriff an der Mitralklappe, die genannten Faktoren sind jedoch nicht prädiktiv für eine erhöhte Mortalität und erhöhte Komplikationsraten bei der MitraClip-Prozedur (Baldus et al. 2012).

4.2 Peri- und postprozedurale Ergebnisse

Hinsichtlich der prozeduralen Daten Prozeduralzeit, Durchleuchtungszeit, Anzahl der implantierten Clips und prozedurale Komplikationen zeigte sich kein Unterschied zwischen der Patientengruppe mit Vorhofflimmern und der Vergleichsgruppe im Sinusrhythmus. Der prozedurale Erfolg (definiert als Implantation eines oder mehrerer MitraClips mit Reduktion der Mitralklappeninsuffizienz auf maximal Grad 2) zeigte sich mit durchschnittlich 89,8 % hoch und unterschied sich nicht signifikant zwischen den Patienten mit Vorhofflimmern und im Sinusrhythmus. Die Überlegung, dass die unregelmäßigen Herzaktionen beim Vorhofflimmern die MitraClip-Implantation erschweren, bestätigte sich in unserer Studie nicht. Allerdings fand eine Dokumentation der periprozeduralen Herzfrequenz in unserem Studiendesign nicht statt. Auch in der TRAMI-Kohorte wurde die periprozedurale Herzfrequenz nicht dokumentiert. Ob die Frequenz einen Einfluss auf die Prozedur hat, bleibt somit noch ungeklärt. Die prozeduralen Komplikationen waren in beiden Gruppen niedrig und demonstrierten die Sicherheit der MitraClip-Prozedur in beiden Gruppen. Auch in der TRAMI-Kohorte und der EVEREST-II-Kohorte zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bei der Betrachtung der prozeduralen Daten zwischen den beiden Gruppen. Der prozedurale Erfolg lag in der ACCESS-Studie bei 91 % und im TRAMI-Register bei $\geq 97,5$ % (Maisano et al. 2012, Jabs et al. 2017). In der EVEREST-II-Kohorte zeigte sich der prozedurale Erfolg mit 77 % niedriger (Herrmann et al. 2012). Laut Puls et al. spiegelt sich in den steigenden prozeduralen Erfolgsraten die wachsende Erfahrung mit der MitraClip-Technik wider (Puls et al. 2015). Eine Erklärung für die höhere prozedurale Erfolgsquote des TRAMI-Registers im Vergleich zu unserer Studie könnte der höhere Anteil der Patienten mit einer Niereninsuffizienz in unserer Studie sein. Schueler et al. untersuchten das TRAMI-Register hinsichtlich der Nierenfunktionseinschränkung als prädiktiven Parameter und postulierten, dass diese ein starker Prädiktor für die prozeduralen Ergebnisse ist (Schueler et al. 2016). In der COAPT-Studie lag die Clipimplantationsrate bei 98 %. Das sofortige Erreichen eines Mitralklappeninsuffizienzgrades von 2+ oder weniger konnte bei 95 % der Patienten erreicht werden (Stone et al. 2018). In der MITRA-FR-Studie lag die technische Erfolgsrate bei 95,8 %. Zum Zeitpunkt der Entlassung aus dem Krankenhaus lagen für 123 Patienten Einschätzungen zum Schweregrad der Mitralklappeninsuffizienz vor. 95,1 % dieser Patienten wiesen eine Verringerung der Mitralklappeninsuffizienz um mindestens einen Grad auf (Obadia et al. 2018).

Die mittlere Krankenhausverweildauer unserer MitraClip-Kohorte betrug $13,2 \pm 11,3$ Tage. Es trat kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen auf. In der TRAMI-Kohorte zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten mit Vorhofflimmern und im Sinusrhythmus. Hier betrug die Dauer des Krankenhausaufenthaltes der Patienten mit Vorhofflimmern 9 Tage gegenüber 10 Tagen (Patienten mit einer Herzfrequenz $>70/\text{min}$) bzw. 7 Tagen (Patienten mit einer Herzfrequenz $<70/\text{min}$) in der Gruppe der Sinusrhythmuspatienten (Jabs et al. 2017). Auch an dieser Stelle stellt sich die Frage, ob nicht das Vorhofflimmern, sondern vielmehr die Herzfrequenz einen Einfluss auf das Outcome hat. Für die verlängerte Krankenhausaufenthaltsdauer in unserer Kohorte im Vergleich zu den Patienten des TRAMI-Registers kommen unterschiedliche Gründe infrage: Im TRAMI-Register war der Anteil der Patienten mit einem Lebensalter >75 Jahre niedriger als in unserer Kohorte. Darüber hinaus zeigten sich bei den Komorbiditäten Unterschiede zwischen den Kohorten, so war z. B. der Anteil der Patienten mit einer chronischen Nierenerkrankung in unserer Kohorte deutlich höher als in der TRAMI-Kohorte. Zudem war die Prozedurdauer in unserer Kohorte länger und prozedurale Komplikationen traten zu einem höheren Anteil auf. Auch diese beiden Faktoren können mit der erhöhten Rate an Patienten mit einer Niereninsuffizienz in unserer Studie zusammenhängen. In der EVEREST-II-Kohorte wiesen die Patienten mit Vorhofflimmern einen längeren Krankenhausaufenthalt als die Patienten im Sinusrhythmus auf. Bei den klap-penchirurgisch versorgten Patienten zeigte sich der Unterschied ausgeprägter als in der Vergleichsgruppe der MitraClip-Patienten. In der Kohorte der Patienten mit Vorhofflimmern, die eine MitraClip-Intervention erhalten haben, war der Krankenhausaufenthalt mit 0,8 Tagen länger als bei den Patienten im Sinusrhythmus ($2,4 \pm 1,5$ Tage vs. $1,6 \pm 1,0$ Tage). Bei den chirurgisch versorgten Patienten dauerte der Krankenhausaufenthalt der Patienten mit Vorhofflimmern durchschnittlich 3 Tage länger als bei den Patienten im Sinusrhythmus ($9,6 \pm 5,3$ Tage vs. $6,6 \pm 3,0$ Tage) (Herrmann et al. 2012). Das deutlich jüngere Lebensalter der EVEREST-II-Kohorte sowohl der Patienten mit Vorhofflimmern als auch der Patienten im Sinusrhythmus (Herrmann et al. 2012) und der geringere Anteil an Komorbiditäten können als Grund für die kürzere Krankenhausverweildauer im Vergleich zu unserer Studie in Betracht gezogen werden.

Die Reduktion der Mitralklappeninsuffizienz zum Zeitpunkt der Krankenhausentlassung zeigte sich in unserer Studie in beiden Gruppen gleich hoch. Diese Ergebnisse decken

sich sowohl mit denen der EVEREST-II-Kohorte (Herrmann et al. 2012) als auch mit denen der TRAMI-Kohorte (Jabs et al. 2017).

4.3 Kurz- und langfristiges Outcome

Im 12-Monats-Follow-Up zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Vergleichsgruppen der MitraClip-Studie. Im 24-Monats-Follow-Up stellte sich ein signifikanter Unterschied in der Verlängerung der Gehstrecke dar. Bei Betrachtung der klinischen Daten der Gesamtheit der Patienten unserer Studie ließ sich eine Verbesserung der NYHA-Klasse um eine Stufe und eine damit einhergehende eindeutig verbesserte Lebensqualität feststellen, welche über den Beobachtungszeitraum stabil blieb. Lediglich bei der Patientengruppe mit Vorhofflimmern zeigte sich im Vergleich des 12- zum 24-Monats-Follow-Ups eine leichte Zunahme der NYHA-Klasse IV (3 % vs. 6 %). Auch in der TRAMI-Kohorte konnten nachhaltige Verbesserungen der NYHA-Klasse nachgewiesen werden, unabhängig vom Herzrhythmus (Jabs et al. 2017). Ebenso wurde in der EVEREST-II-Kohorte beim 12-Monats-Follow-Up eine Verbesserung der NYHA-Klassen sowohl in der Gruppe mit Vorhofflimmern als auch in der Gruppe im Sinusrhythmus nachgewiesen (Herrmann et al. 2012).

Die weiteren klinischen Daten der MitraClip-Studie zeigen, dass bei der Gesamtheit der Patienten durch das MitraClip-Verfahren eine verbesserte Punktzahl beim MLHFQ erreicht werden konnte. Eine signifikante Verbesserung beim 6-Minuten-Gehtest zeigte sich beim 24-Monats-Follow-Up im Vergleich zum Baselinewert bei den Patienten im Sinusrhythmus. Bei den Patienten mit Vorhofflimmern zeigte sich diese Verbesserung nicht. Als Grund kommt z. B. das erhöhte Lebensalter infrage. Der MLHFQ zeigte keine signifikante Differenz zwischen den beiden Vergleichsgruppen der MitraClip-Studie. Eine signifikante Verbesserung bei Einschätzung der Lebensqualität (erfasst mittels NYHA-Klassifikation und dem Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ)) und der funktionellen Kapazität (erfasst mit dem 6-Minuten-Gehtest) zeigte sich auch in der COAPT-Studie bei den Patienten der MitraClip-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe (Stone et al. 2018). Gerade die Verbesserung der NYHA-Klasse ist im hohen Lebensalter von großer Bedeutung. Sie kann mit einem Erhalt der Selbstständigkeit einhergehen und so zum Beispiel die Notwendigkeit eines Umzugs aus der Häuslichkeit in eine

stationäre Pflegeeinrichtung verhindern. Sie dient außerdem der Vorbeugung von Sekundärerkrankungen wie beispielsweise einer Thrombose durch Immobilität. Nicht zu vernachlässigen ist die gesellschaftliche Teilhabe, die durch eine Erweiterung der Gehstrecke und die Verbesserung der NYHA-Stufe erhalten werden kann.

Die echokardiografischen Follow-Up-Daten unserer Studienkohorte zeigen, dass in beiden Vergleichsgruppen eine deutliche Reduktion der Mitralklappeninsuffizienz durch die MitraClip-Intervention erreicht werden konnte. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Die LVEF hat sich im Beobachtungszeitraum von 24 Monaten bei den Patienten der MitraClip-Studie um 5,4 % (Patienten im Sinusrhythmus) bzw. 3 % (Patienten mit Vorhofflimmern) verschlechtert. Auch in der EVEREST-II- und in der TRAMI-Kohorte konnte durch die MitraClip-Intervention die Mitralklappeninsuffizienz reduziert werden. Es traten ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patienten im Sinusrhythmus und den Patienten mit Vorhofflimmern auf (Herrmann et al. 2012, Jabs et al. 2017). Eine signifikante Besserung zeigte sich auch in der COAPT-Studie bei den Patienten der MitraClip-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe mit alleiniger medikamentöser Therapie bei Betrachtung der Reduktion der Mitralklappeninsuffizienz und des linksventrikulären Umbaus (gemessen am Mitralklappeninsuffizienzgrad und linksventrikulärem enddiastolischem Volumen) (Stone et al. 2018). Wie bereits beschrieben, scheint die LVEF nicht eindeutig mit der Lebensqualität assoziiert zu sein, wohingegen die NYHA-Klassifikation stark mit der Lebensqualität assoziiert ist (Juenger 2002). Die Ursachen der verschlechterten linksventrikulären Funktion sind unklar. Mögliche Gründe wären beispielsweise ein Fortschreiten der Grunderkrankung oder eine durch die MitraClip-Intervention verringerte Vorlast.

Bei den Patienten mit Vorhofflimmern lässt sich eine signifikante Verbesserung des laborchemischen Parameters NT-proBNP im Vergleich der Werte des Baselinezeitpunktes zum 12-Monats-Follow-Up-Zeitpunkt erkennen. Der NT-proBNP-Wert erfuhr eine Verbesserung im Mittel um 88,5 pg/ml (Median). Diese Verbesserung war im weiteren Verlauf nicht mehr signifikant nachweisbar. Der laborchemische Parameter B-natriuretisches Peptid (BNP) sowie sein Spaltprodukt NT-proBNP gehören zu den natriuretischen Peptiden (Luchner et al. 2016). BNP wird überwiegend vom linken Ventrikel produziert und steigt in Abhängigkeit der Schwere der linksventrikulären Dysfunktion. Daraus lässt sich schließen, dass die BNP-Sekretion durch die linksventrikuläre Wandspannung reguliert wird (Yasue et al. 1994). Daher wird BNP als Verlaufs- und Prognosemarker für die

Herzinsuffizienz eingesetzt (Doust et al. 2005, Gardner et al. 2003). Die ESC-Leitlinien 2016 zum Thema Herzinsuffizienz empfehlen die Messung des natriuretischen Peptidspiegels im Plasma (BNP, NT-proBNP oder Midregional pro-atrial natriuretic peptide (MR-proANP)) bei Patienten mit Dyspnoe und dem Verdacht auf eine akute Herzinsuffizienz, um die Entscheidung zwischen einer akuten Herzinsuffizienz und einer nicht-kardialen Ursache für die Dyspnoe zu erleichtern (Ponikowski et al. 2016). In unserer Studie ließ sich kein Zusammenhang zwischen einer verbesserten LVEF und einem erniedrigten NT-proBNP-Wert feststellen. Die LVEF verschlechterte sich im Beobachtungszeitraum leicht und der NT-proBNP-Wert veränderte sich über den Beobachtungszeitraum hinweg nicht signifikant. Es stellt sich hier die Frage, ob der Beobachtungszeitraum eventuell zu kurz für einen Umbau des linken Herzens und einen damit einhergehenden verbesserten NT-proBNP-Wert gewesen ist. Zudem ist der Parameter NT-proBNP z. B. durch eine eingeschränkte Nierenfunktion stark beeinflussbar (Gardner et al. 2003). Auch zu diskutieren ist, ob die geringe Verschlechterung der LVEF bei unverändertem NT-pro-BNP-Wert überhaupt eine klinische Relevanz hat. In unserer Kohorte zeigte sich zum Baselinezeitpunkt kein signifikanter Unterschied der NT-proBNP-Werte. Die Patienten mit Vorhofflimmern in der TRAMI-Kohorte zeigten präprozedural einen signifikant höheren NT-proBNP-Wert als die Vergleichsgruppe im Sinusrhythmus (Jabs et al. 2017).

Die Rehospitalisierungsrate aufgrund einer Herzinsuffizienz lag in der Kohorte der MitraClip-Studie durchschnittlich bei einem Jahr. Sie unterschied sich nicht zwischen den Patienten im Sinusrhythmus und den Patienten mit Vorhofflimmern. Die mit der Kaplan-Meier-Methode geschätzte 1-Jahres-Ereignisrate für das Ereignis Rehospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz betrug 27,7 % der Patienten im Sinusrhythmus und 28,4 % der Patienten mit Vorhofflimmern. In der Untersuchung des TRAMI-Registers von Jabs et al. trat ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen den Vergleichsgruppen auf. Hier zeigte sich innerhalb des ersten Jahres eine Rehospitalisierungsrate aufgrund kardialer Dekompensation von 24,6 % bei den Patienten mit Vorhofflimmern bzw. 19,7 % bei den Patienten im Sinusrhythmus. Die Rehospitalisierungsrate aufgrund anderer kardiovaskulärer Ursachen betrug 24,6 % bei den Patienten mit Vorhofflimmern bzw. 28 % bei den Patienten im Sinusrhythmus (Jabs et al. 2017). Im Vergleich dazu kam es in der MITRA-FR-Studie bei 48,7 % der Patienten in der Interventionsgruppe zur ungeplanten Rehospitalisierung wegen Herzinsuffizienz innerhalb eines Jahres. In der Kontrollgruppe

betraf dies 47,4 % der Patienten. Zwischen den Vergleichsgruppen zeigte sich kein signifikanter Unterschied (Obadia et al. 2018). In der COAPT-Studie gab es hingegen einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen: Hier lag die mit der Kaplan-Meier-Methode geschätzte 24-Monatsrate für das Ereignis Rehospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz pro Patientenjahr bei 35,7 % der Patienten der MitraClip-Gruppe und bei 56,7 % der Patienten der Kontrollgruppe ($p < 0,001$) (Stone et al. 2018). Die 2-Jahres-Rehospitalisierungsrate unserer MitraClip-Studie betrug 36,9 % bei den Patienten im Sinusrhythmus bzw. 35,6 % bei den Patienten mit Vorhofflimmern und ähnelt somit der Rehospitalisierungsrate der COAPT-Studie.

Die Ereignisse Myokardinfarkt und Schlaganfall betrafen in dem MitraClip-Kollektiv ausschließlich die Patientengruppe mit Vorhofflimmern. So traten in den ersten 24 Monaten nach der Intervention in dieser Patientengruppe 5 Myokardinfarkte (1,3 %) sowie 10 Schlaganfälle (2,7 %) auf. Das Schlaganfallrisiko für Patienten mit Vorhofflimmern ist, wie in der Framingham-Kohorte beschrieben, auch ohne Intervention hoch und liegt in der Altersgruppe der 50-59-Jährigen bei 1,5 % und steigt auf 23,5 % in der Altersgruppe der 80-89-Jährigen (Wolf et al. 1991). Somit ist die Wahrscheinlichkeit hoch, dass dieser Anteil an Patienten des Hochrisikokollektivs unabhängig von einer vorangegangenen MitraClip-Intervention einen Schlaganfall erlitten hätte. Die erfassten Ereignisse waren nicht signifikant unterschiedlich. Dieses Ergebnis zeigte sich auch in den Untersuchungen des TRAMI-Registers (Jabs et al. 2017). In der COAPT-Studie lag die Ereignisrate Schlaganfall innerhalb von 24 Monaten mit der Kaplan-Meier-Schätzung bei 4,4 % in der MitraClip-Gruppe bzw. 5,1 % in der Kontrollgruppe. Das Ereignis Herzinfarkt trat bei 4,7 % der MitraClip-Gruppe bzw. bei 6,5 % der Kontrollgruppe auf (Stone et al. 2018). In der MITRA-FR-Kohorte trat das Ereignis Schlaganfall innerhalb des Beobachtungszeitraumes von einem Jahr bei 4,6 % der Interventionspatienten und bei 0,7 % der Patienten der Kontrollgruppe auf. Myokardinfarkte traten lediglich bei 1,3 % der Kontrollgruppe auf (Obadia et al. 2018).

Die Sterblichkeit innerhalb des Hochrisikokollektivs war wie erwartet hoch. Die mit der Kaplan-Meier-Methode geschätzte 1-Jahres-Sterblichkeitsrate betrug in unserer Kohorte 22,8 %. Im TRAMI-Register zeigte sich eine Kaplan-Meier-1-Jahres-Mortalitätsrate von 20,3 % (Puls et al. 2016). Ähnliches gilt für das ACCESS-EU-Register (1-Jahres-Überleben 81,8 %) (Maisano et al. 2013). Langzeitergebnisse des TRAMI-Registers beschreiben eine 1-Jahres-Mortalitätsrate von 19,7 %, eine 2-Jahres-Mortalitätsrate von 31,9 %

und für 4 Jahre eine Mortalitätsrate von 53,1 % (Kalbacher et al. 2019). Die mit der Kaplan-Meier-Methode geschätzte 5-Jahres-Sterblichkeitsrate lag in unserer Kohorte bei 65,2 % der Patienten mit Vorhofflimmern bzw. bei 60,4 % der Patienten im Sinusrhythmus. Der Unterschied zeigte sich nicht signifikant. Bei der höheren Mortalitätsrate der Patienten mit Vorhofflimmern ist zum einen das durchschnittlich höhere Alter dieser Patientengruppe zu berücksichtigen. Zum anderen traten die lebensbedrohlichen Ereignisse Myokardinfarkt und Schlaganfall lediglich in der Patientengruppe mit Vorhofflimmern auf. Auch in der EVEREST-II-Kohorte zeigte sich hinsichtlich der Gesamtmortalität in den ersten 12 Monaten kein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten mit Vorhofflimmern und den Patienten im Sinusrhythmus (Herrmann et al. 2012). In der von Jabs et al. untersuchten Kohorte des TRAMI-Registers war die kumulative 1-Jahres-Mortalitätsrate bei den Patienten mit Vorhofflimmern höher als bei den Patienten im Sinusrhythmus. Als Gründe hierfür kommen das höhere Lebensalter, fortgeschrittene kardiovaskuläre Erkrankungen und die erhöhte Mortalitätsrate nach dem Interventionskrankenhausaufenthalt der Patienten mit Vorhofflimmern in Betracht (Jabs et al. 2017).

Die erhöhte Mortalitätsrate in unserer Studie im Vergleich zu der TRAMI- und ACCESS-Studie sowie die höhere Rehospitalisierungsrate im Vergleich zu der TRAMI-Kohorte sind aufgrund des heterogenen Patientenkontexts mit vielen Vorerkrankungen nicht eindeutig zu klären. Als Grund kommt z. B. der bereits erwähnte höhere Anteil nierenkranker Patienten in unserer Studie infrage. In unseren multivariablen Cox-Regressionsanalysen wurden die Faktoren Alter, Geschlecht, logNT-proBNP, LVEF, systolischer Pulmonalarteriendruck und Kreatinin angepasst. Die Hazard-Ratio-Modelle sowohl mit als auch ohne Anpassungen zeigten keinen signifikanten Unterschied der Ereignisse Tod und Rehospitalisierung zwischen unseren Vergleichsgruppen auf.

Aufgrund des hohen Lebensalters und der Komorbiditäten der MitraClip-Patienten stellt sich die Frage, wie hoch die Sterblichkeit in der beobachteten Kohorte ohne MitraClip-Intervention gewesen wäre und ob der Eingriff zu einer Verlängerung der Lebenszeit geführt hat. Die COAPT-Studie untersuchte die MitraClip-Intervention mit gleichzeitiger maximal tolerierter medikamentöser Herzinsuffizienztherapie im Vergleich zu der alleinigen medikamentösen Therapie bei 614 symptomatischen Herzinsuffizienzpatienten mit moderater bis schwerer oder schwerer sekundärer Mitralklappeninsuffizienz. In der Gruppe der Patienten, die zusätzlich zur maximalen medikamentösen Therapie eine Mit-

raClip-Implantation erhielten, zeigte sich wie bereits erwähnt eine niedrigere Rehospitalisierungsrate aufgrund von Herzinsuffizienz. Außerdem wiesen die Patienten eine niedrigere Sterberate sowie eine höhere Lebensqualität und Funktionalität innerhalb des Beobachtungszeitraumes von 24 Monaten auf als in der Vergleichsgruppe der Patienten mit alleiniger medikamentöser Therapie. Die 1-Jahres-Mortalitätsrate lag bei 19,1 % in der Interventionsgruppe und bei 23,2 % in der Kontrollgruppe (Stone et al. 2018). Die MITRA-FR-Studie, die 304 Patienten mit schwerer sekundärer Mitralklappeninsuffizienz untersuchte, zeigte ein anderes Ergebnis. Hier wurde kein signifikanter Unterschied der beiden Vergleichsgruppen hinsichtlich des kombinierten Endpunktes aus Tod jeglicher Ursache und ungeplanten Krankenhausaufenthalten wegen Herzinsuffizienz in den 12 Monaten nach Intervention nachgewiesen ($p=0,53$). Die 1-Jahres-Mortalitätsrate in der MITRA-FR-Studie lag in der Interventionsgruppe bei 24,3 % und in der Kontrollgruppe bei 22,4 % (Obadia et al. 2018).

Als Erklärung für den ausbleibenden Nutzen der MitraClip-Intervention diskutierten die Verfasser der MITRA-FR-Studie unterschiedliche Gründe: So könnte die zugrundeliegende Kardiomyopathie der Hauptverursacher für das unerwünschte klinische Outcome bei den Patienten mit sekundärer Mitralklappeninsuffizienz sein. Bei einigen Patienten hat eine unvollständige Korrektur der Mitralklappeninsuffizienz stattgefunden. Auch kann der fehlende klinische Erfolg mit der Schwere der Erkrankungen der Kohorte zusammenhängen. Es ist möglich, dass die MitraClip-Intervention bei weit fortgeschrittener Herzinsuffizienz zu spät durchgeführt wurde. Ein anderer Erklärungsansatz liegt in der guten Qualität der medizinischen Behandlung in der Kontrollgruppe. Diese Patienten nahmen unter anderem die neue Klasse Angiotensin-Rezeptor-Nepriylsin-Inhibitoren ein, die im Verlauf der Studie in Frankreich zugelassen wurde. Systematische Informationen über die Häufigkeit einzelner Wirkstoffklassen im Verlauf der Studie fehlen in der MITRA-FR-Studie (Obadia et al. 2018). Bei Betrachtung der Baseline-Charakteristika fallen Unterschiede zwischen den Kohorten auf. So wiesen die Patienten der MITRA-FR-Studie größere Schäden des linken Ventrikels auf (größere LVEDD). In der COAPT-Studie hingegen wurden Patienten mit einer sehr schweren linksventrikulären Dilatation ausgeschlossen, während es in der MITRA-FR-Studie keine Dimensionsgrenzen für den linken Ventrikel gab. In der COAPT-Studie lagen die Einschlusskriterien für die LVEF bei 20-50 % gegenüber 15-40 % in der MITRA-FR-Studie. Verschiedene Studien berich-

teten, dass Patienten mit einer Herzinsuffizienz und mit ischämischer Mitralklappeninsuffizienz, schwerer linksventrikulärer Dilatation und einer linksventrikulären Dysfunktion mit erhöhten Raten von persistierender bzw. wiederkehrender Mitralklappeninsuffizienz, geringerem linksventrikulärem Umbau und einem schlechterem Outcome bei chirurgischer Klappenkorrektur bei ischämischer Mitralklappeninsuffizienz assoziiert sind (Pibarot et al. 2019, Braun et al. 2008). Die MITRA-FR-Patienten wiesen weniger schwere Mitralklappeninsuffizienzen (EROA: $31 \pm 10 \text{ mm}^2$) im Vergleich zu den COAPT-Patienten auf (EROA: $41 \pm 15 \text{ mm}^2$). Wie von den Verfassern der MITRA-FR-Studie diskutiert, war bei den MITRA-FR-Patienten die zugrunde liegende Kardiomyopathie wahrscheinlich die Hauptursache für die Herzinsuffizienz. Die Mitralklappeninsuffizienz stellte lediglich einen Marker für die Schwere der Herzinsuffizienz dar und trug nicht direkt zur Pathophysiologie bei. Bei den COAPT-Patienten war die Herzinsuffizienz größtenteils mit der Klappenerkrankung verbunden (die Mitralklappeninsuffizienz war schwerer), während die Erkrankung des linken Ventrikels weniger fortgeschritten war (kleinere LVEDD, höhere LVEF). Daher war die Mitralklappeninsuffizienz bei den COAPT-Patienten ein wichtiger Faktor für die Herzinsuffizienz (Pibarot et al. 2019). Somit konnte durch die MitraClip-Intervention eine Besserung erreicht werden. Zu berücksichtigen sind natürlich auch die geringere Patientenzahl und die kürzere Nachbeobachtungszeit der MITRA-FR-Studie.

4.4 Prädiktoren für das Outcome

Trotz des hohen Lebensalters in unserer Kohorte konnte eine hohe prozedurale Sicherheit und sowohl eine stabile Reduktion der klinischen Symptomatik als auch eine Reduktion der Mitralklappeninsuffizienz in beiden Vergleichsgruppen erreicht werden. Baldus et al. beschreiben, dass etablierte Risikofaktoren für einen chirurgischen Eingriff an der Mitralklappe wie ein erhöhtes Lebensalter (>76 Jahre), ein weibliches Geschlecht, eine schwere reduzierte LVEF <30 % und auch ein hoher logistischer EuroSCORE nicht prädiktiv für erhöhte Mortalität und Komplikationsraten bei der MitraClip-Prozedur sind (Baldus et al. 2012). Als wichtige unabhängige Prädiktoren für eine Mortalität im Krankenhaus nach MitraClip-Intervention werden Herzinsuffizienz, Gabe von Blutprodukten, Schlaganfall, Endokarditis, Lungenembolie, Perikardtampnade und Perikarderguss beschrieben (Bardeleben et al. 2019b). Puls et al. untersuchten die 1-Jahresergebnisse und Prädiktoren für die Sterblichkeit des TRAMI-Registers (Studieneinschluss August 2012

bis Juli 2013). Als signifikante Prädiktoren für die 1-Jahresmortalität zeigten sich hier die NYHA-Klasse IV, eine Anämie, eine vorherige Aortenklappenintervention, ein Serumkreatinin $\geq 1,5$ mg/dl, eine pAVK, eine LVEF < 30 %, eine schwere Trikuspidalklappeninsuffizienz und ein prozedurales Versagen (Puls et al. 2016). Untersuchungen des TRAMI-Registers zur Langzeitmortalität (Studieneinschluss August 2010 bis Juli 2013) identifizierten in multivariablen Cox-Regressionsanalysen frühere Aortenklappenimplantationen, NYHA-Klasse IV, vorherige Herzdekompensation, Kreatinin $> 1,5$ mg/dl und eine LVEF < 30 % als prädiktive Faktoren für die Langzeitmortalität (Kalbacher et al. 2019). Laut Schueler et al. haben Patienten mit einer schweren Nierenfunktionseinschränkung ein mehr als dreifach erhöhtes Risiko für ein akutes Interventionsversagen, eine innerhospital Mortalität sowie eine erhöhte 30-Tages-Mortalität (Schueler et al. 2016). In unserer Kohorte zeigte sich kein Unterschied zwischen den Vergleichsgruppen bezüglich der Komorbidität Niereninsuffizienz. Sie war mit 56,2 % bei der Gesamtheit der Patienten zu einem hohen Anteil vorhanden. In unseren multivariablen Cox-Regressionsanalysen wurden die Faktoren Alter, Geschlecht, log (NT-proBNP), LVEF, systolischer Pulmonalarteriendruck und Kreatinin angepasst. Die Hazard-Ratio-Modelle mit und ohne Anpassungen zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen unseren Vergleichsgruppen auf. Saji et al. postulierten, dass der 6-Minuten-Gehtest mit einem verlängerten Krankenhausaufenthalt im Rahmen einer MitraClip-Intervention assoziiert ist und einen guten prognostischen Faktor darstellt (Saji et al. 2018). Die unterschiedlichen Ergebnisse der COAPT- und MITRA-FR-Studie weisen umso deutlicher daraufhin, dass die Auswahl der hochaltrigen und multimorbiden Patienten, die für eine MitraClip-Intervention infrage kommen, sorgfältig vorgenommen werden muss. Weitere Untersuchungen von Prädiktoren sind wichtig. Mit Spannung werden die Ergebnisse der Randomized Study of the MitraClip Device in Heart Failure Patients with Clinically Significant Functional Mitral Regurgitation” (RESHAPE-HF)-Studie erwartet.

4.5 Limitationen

Es ergeben sich Limitationen in der Analyse der MitraClip-Kohorte. So wurden die Patienten mittels Auswertung eines EKGs in zwei unterschiedliche Gruppen eingeordnet. Patienten mit einem paroxysmalen Vorhofflimmern, die sich gerade im Sinusrhythmus befanden, können so irrtümlicherweise der Gruppe der Patienten mit Sinusrhythmus zugeordnet worden sein. Auch eine Konversion während des Beobachtungszeitraumes wurde

nicht dokumentiert. Zudem fand eine präprozedurale Differenzierung der Herzfrequenz, welche z. B. wichtig für die Prognose des Vorhofflimmerns ist, nicht statt. Auch peri- und postprozedural wurde die Herzfrequenz nicht dokumentiert. Zukünftige Studiendesigns sollten die Erhebung einer prä-, peri- und postprozeduralen Herzfrequenz beinhalten. Eine Auswertung der eingenommenen Medikamente der Patienten fehlt. Ob und welche Medikamente die Patienten einnahmen, ob z. B. eine Herzinsuffizienztherapie oder eine frequenz- oder rhythmuskontrollierende Therapie stattfand, floss nicht in die Auswertung mit ein. Wie die MITRA-FR-Studie zeigt, könnte die Einnahme von bestimmten Medikamenten einen Einfluss auf das Outcome haben. Darum wäre wünschenswert, wenn zukünftige Studien Daten über Medikamenteneinnahmen erheben und auswerten würden. Der LVEDD zur Einschätzung der Schwere der linksventrikulären Erkrankung wurde nicht erhoben. Als weitere Limitation der Studie ist anzumerken, dass von einem nicht unerheblichen Anteil unserer hochaltrigen Patienten keine kompletten Datensätzen vom Baseline-, 12- und 24-Monats-Follow-Up erhoben werden konnten. So liegen beispielsweise vom Parameter 6-Minuten-Gehtest von 104 Patienten komplette Datensätze vor. Von etlichen Patienten (25 % der Patienten beim 12-Monats-Follow-Up, 17 % der Patienten beim 24-Monats-Follow-Up) konnten die Follow-Up-Untersuchungen lediglich telefonisch erhoben werden. Gründe, die gegen das persönliche Erscheinen sprachen, wurden nicht erhoben. Es ist anzunehmen, dass insbesondere Patienten in einem schlechteren Allgemeinzustand sich gegen den Weg in die Klinik entschieden. Dieser Aspekt ist bei den echokardiografisch erhobenen Daten, den laborchemischen Parametern sowie dem 6-Minuten-Gehtest zu berücksichtigen. Die NYHA- und MLHFQ-Daten konnten telefonisch erhoben werden, dadurch entsprechen diese wahrscheinlich einem genaueren Bild. Jedoch unterliegen diese dem subjektiven Empfinden des Patienten. Der Vergleich zu einer gesunden Kohorte fehlt. Eine Randomisierung fand somit nicht statt. Einen ungefähren Anhaltspunkt können die MITRA- und COAPT-Studien geben.

Unsere Studie konnte belegen, dass das MitraClip-Verfahren eine sichere und effektive Therapie für Hochrisikopatienten darstellt. Hinsichtlich des präprozeduralen Herzrhythmus konnte unsere Studie die Ergebnisse sowohl der EVEREST-II- als auch der TRAMI-Kohorten bekräftigen

5. Zusammenfassung

Die Ergebnisse der MitraClip-Studie mit einer Kohorte von 668 Patienten zeigen, dass die MitraClip-Intervention unabhängig vom Herzrhythmus effektiv durchgeführt werden kann. Hinsichtlich der Endpunkte Tod und Reshospitalisierung sowie der Dauerhaftigkeit der Mitralklappeninsuffizienzreduktion zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen der Patientengruppe mit Vorhofflimmern und der Patientengruppe im Sinusrhythmus. Bei der Mehrheit der Patienten führte das MitraClip-Verfahren zu einer Verbesserung der klinischen Symptomatik und somit zu einer Verbesserung der Lebensqualität. Auch die Ergebnisse der EVEREST-II-Studie und des TRAMI-Registers, die Patienten mit Vorhofflimmern und im Sinusrhythmus verglichen, kamen zu dem Schluss, dass das MitraClip-Verfahren unabhängig vom Herzrhythmus effektiv durchgeführt werden kann (Jabs et al. 2017, Herrmann et al. 2012). Als Forschungsdesiderat offen bleibt der Einfluss der Herzfrequenz als möglicher Risikofaktor sowohl für das prozedurale als auch für das kurz- als auch langfristige Outcome.

The results of the MitraClip-Study with a cohort of 668 patients show that the MitraClip-intervention can be performed effectively regardless of the pre-interventional cardiac rhythm. Regarding the endpoints death and rehospitalization as well as durability of the reduction of mitral insufficiency, there was no significant difference between the patients with atrial fibrillation and without atrial fibrillation. For the majority of the patients the MitraClip-intervention leads to an improvement of clinical symptoms and to an improvement of quality of life. Also, the results of the EVEREST-II-study and of the TRAMI-register, which compared patients with and without atrial fibrillation, show that the MitraClip-intervention can be performed regardless of the pre-interventional cardiac rhythm (Jabs et al. 2017, Herrmann et al. 2012). The following research desideratum remains open: the influence of the heart frequency for the procedural and for the short- and long-distance outcome.

7. Abkürzungsverzeichnis

A2	mittleres Mitralklappensegel
Abb.	Abbildung
ACCESS	MitraClip Therapy Economic and Clinical Outcomes Study Europe
ACB-OP	aortokoronare Bypass-Operation
ACE-Hemmer	Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer
AF	Atrial Fibrillation
ASS	Acetylsalicylsäure
AML	anteriores Mitralklappensegel
AT1	Angiotensin 1
B	Baseline
BMI	Body-Mass-Index
BNP	B-type natriuretisches Peptid
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa, ungefähr
CE-zertifiziert	Conformité Européenne, französisch für Europäische Konformität
CHA ₂ DS ₂ VASc	cardiac failure, hypertension, age (zweifach), diabetes, stroke (zweifach), vascular disease, age, sex category
cm	Zentimeter
COAPT	Cardiovascular Outcomes Assessment of the MitraClip Percutaneous Therapy for Heart Failure Patients with Functional Mitral Regurgitation
COPD	chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CRT	kardiale Resynchronisationstherapie
CV	chamber view
CW	continuous wave
d	Tage
dl	Deziliter
DGK	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
DGTHG	Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie
DOAKs	direkte orale Antikoagulantien
EACTS	European Association of Cardiothoracic Surgery
EKG	Elektrokardiogramm
EROA	effective regurgitant orifice area
ESC	European Society of Cardiology
et al.	et alii
etc.	etcetera
EuroSCORE	Europäisches System zur kardiologischen Risikoabschätzung
EVEREST	Endovascular Valve Edge-to-Edge Repair Study
FDA	Food and Drug Agency
FU	Follow-Up
g	Gramm
g/dl	Gramm pro Deziliter
h	Stunden
HAS-BLED	hypertension, abnormal renal/liver function, stroke, bleeding history or predisposition, labile international normalized ratio, elderly, drugs/alcohol concomitantly
HR	Hazard Ratio

INR	International Normalized Ratio
IQR	Interquartilsabstand
ITS	Intensivstation
KCCQ	Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire
KHK	Koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
KOF	Körperoberfläche
LA	linker Vorhof
LV	linker Ventrikel
LVEDD	linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVESD	linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser
m	Meter
MCH	Mean Corpuscular Hemoglobin
MCHC	Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration
MCV	Mean Corpuscular Volume
mg	Milligramm
MI	Mitralklappeninsuffizienz
min	Minute
MITRA-FR	Percutaneous Repair with the MitraClip Device for Severe Secondary Mitral Regurgitation
ml	Milliliter
MLHFQ	Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire
mm	Millimeter
MR	Mitral Regurgitation
MR-proANP	Midregional pro-atrial natriuretic peptide
ms	Millisekunde
m/s	Meter pro Sekunde
N	Größe der Grundgesamtheit
NSAR	nichtsteroidale Antirheumatika
NT-proBNP	N-terminal pro Brain natriuretisches Peptid
NYHA	New York Heart Association
OP	Operation
ORBIT-Score	Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation
P2	mittleres Mitralklappensegel
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCI	perkutane koronare Intervention
pg	Pikogramm
PISA	proximal isovelocity surface area
PM-Ruptur	Papillarmuskelruptur
PMI	primäre Mitralklappeninsuffizienz
PML	posteriores Mitralklappensegel
PV	Pulmonalvenen
%	Prozent
RegFraktion	Regurgitationsfraktion
RegVol	Regurgitationsvolumen
RR	Riva Rocci, Blutdruck
RESHAPE-HF	Randomized Study of the MitraClip Device in Heart Failure Patients with Clinically Significant Functional Mitral Regurgitation
s	Sekunden

SMI	sekundäre Mitralklappeninsuffizienz
SR	Sinusrhythmus
STS Score	Society of Thoracic Surgeons Score
TIA	transitorische ischämische Attacke
	eingetragene Handelsmarke
TRAMI	Transcatheter Mitral Valve Interventions-Register
u.a.	unter anderem
UKE	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
u.v.m.	und vieles mehr
V.	Vena
VC	Vena contracta
VHF	Vorhofflimmern
vs.	versus
WHO	World Health Organisation
z. B.	zum Beispiel
*	respektive p-Werte

8. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Kardiochirurgische Therapie der Mitralklappeninsuffizienz mit der Double-Orifice-Technik im Bereich des mittleren Segments der beiden Mitralklappensegel (De Bonis und Alfieri 2010)	14
Abbildung 2: Einsetzen eines MitraClips (©2012 Abbott)	14
Abbildung 3: Durchschnittliches Alter zum Baselinezeitpunkt (Jahre)	32
Abbildung 4: EuroScore und STS Score zum Baselinezeitpunkt	33
Abbildung 5: NYHA-Verteilung zum Baselinezeitpunkt	33
Abbildung 6: Mitralklappeninsuffizienz-Verteilung postprozedural	35
Abbildung 7: New York Heart Association	48
Abbildung 8: 6-Minuten-Gehtest.....	49
Abbildung 9: Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire.....	49
Abbildung 10: Mitralklappeninsuffizienz	50
Abbildung 11: Überleben	51
Abbildung 12: Rehospitalisierung	53

9. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Echokardiografische Beurteilung der Mitralklappeninsuffizienz	8
Tabelle 2: Indikationen zur Operation bzw. Intervention bei schwerer primärer Mitralklappeninsuffizienz	16
Tabelle 3: Indikationen zur Operation bzw. Intervention bei chronischer sekundärer Mitralklappeninsuffizienz	18
Tabelle 4: Baseline-Charakteristika	30
Tabelle 5: Periprozedurale Ergebnisse	34
Tabelle 6: Postprozedurale Ergebnisse	34
Tabelle 7: 12-Monats-Follow-Up-Charakteristika	36
Tabelle 8: 12-Monats-Follow-Up-Ergebnisse, Gesamtheit der Patienten.....	38
Tabelle 9: 12-Monats-Follow-Up-Ergebnisse, Patienten mit Vorhofflimmern	38
Tabelle 10: 12-Monats-Follow-Up-Ergebnisse, Patienten ohne Vorhofflimmern.....	39
Tabelle 11: 24-Monats-Follow-Up-Charakteristika	41
Tabelle 12: 24-Monats-Follow-Up-Ergebnisse, Gesamtheit der Patienten.....	43
Tabelle 13: 24-Monats-Follow-Up-Ergebnisse, Patienten mit Vorhofflimmern	44
Tabelle 14: 24-Monats-Follow-Up-Ergebnisse, Patienten ohne Vorhofflimmern.....	45
Tabelle 15: Datensätze zu allen 3 Zeitpunkten.....	47
Tabelle 16: Hazard Ratios für das Ereignis Tod.....	52
Tabelle 17: Hazard Ratios für das Ereignis Rehospitalisierung	53

10. Literaturverzeichnis

- Baldus S, Kuck KH, Rudolph V, Nef H, Eggebrecht H, Boekstegers P, Wöhrle J, Ince H, Möllmann H, Stellbrink C, Hausleiter J, von Bardeleben S, Kelm M, Elsässer A (2018) Interventionelle Therapie von AV-Klappenerkrankungen - Fokus Mitralklappeninsuffizienz. *Kardiologe*. 12:128-144.
- Baldus S, Schillinger W, Franzen O, Bekeredjian R, Sievert H, Schofer J, Kuck KH, Konorza T, Möllmann H, Hehrlein C, Ouarrak T, Senges J, Meinertz T (2012) MitraClip therapy in daily clinical practice: initial results from the German transcatheter mitral valve interventions (TRAMI) registry. *Eur J Heart Fail*. 14(9):1050-1055.
- Barbieri A, Bursi F, Grigioni F, Tribouilloy C, Avierinos JF, Michelena HI, Rusinaru D, Szymansky C, Russo A, Suri R, Reggiani MLB, Brnazi A, Modena MG, Enriquez-Sarano M for the Mitral Regurgitation International DAtabase (MIDA) Investigators (2011) Prognostic and therapeutic implications of pulmonary hypertension complicating degenerative mitral regurgitation due to flail leaflet: A Multicenter Long-term International Study. *Eur Heart J*. 32(6):751-759.
- von Bardeleben RS, Hobohm L, Kreidel F, Ostad MA, Schulz E, Konstantinides S, Lankeit M, Feldman T, Münzel T, Keller K (2019a) Incidence and in-hospital safety outcomes of patients undergoing percutaneous mitral valve edge-to-edge repair using MitraClip: five-year German national patient sample including 13,575 implants. *EuroIntervention*. 14:1725-1732.
- von Bardeleben RS, Keller K, Münzel T (2019b) Niedrige Komplikationsraten. *PersKard*. 6:38-41.
- Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, Iung B, Lancellotti P, Lansac E, Muñoz DR, Rosenhek R, Sjögren J, Mas PT (2017) 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 38(36):2739-2786.
- Beri N, Singh GD, Smith TW, Fan D, Boyd WD, Rogers JH (2019) Iatrogenic atrial septal defect closure after transseptal mitral valve interventions: Indications and outcomes. *Catheter Cardiovasc Interv*. 94(6):829-836.
- Bittner V, Weiner DH, Yusuf S, Rogers WJ, McIntyre KM, Bangdiwala SI, Kronenberg MW, Kostis JB, Kohn RM, Guilotte M, Greeberg B, Woods PA, Bourassa MG for the SOLVD Investigators (1993) Prediction of mortality and morbidity with a 6-minute walk test in patients with left ventricular dysfunction. *JAMA*. 270(14):1702-1707.
- Boekstegers P, Hausleiter J, Baldus S, von Bardeleben RS, Beucher H, Butter C, Franzen O, Hoffmann R, Ince H, Kuck KH, Rudolph V, Schäfer U, Schillinger W, Wunderlich N (2013) Interventionelle Behandlung der Mitralklappeninsuffizienz mit dem MitraClip®-Verfahren. *Kardiologe*. 7(2):91-104.
- De Bonis M, Alfieri O (2010) The edge-to-edge technique for mitral valve repair. *HSR Proc Intensive Care Cardiovasc Anesth*. 2(1):7-17.
- Braun J, van de Veire NR, Klautz RJM, Versteegh MIM, Holman ER, Westenberg JJM,

- Boersma E, Van der Wall EE, Bax JJ, Dion RAE (2008) Restrictive mitral annuloplasty cures ischemic mitral regurgitation and heart failure. *Ann Thorac Surg.* 85(2):430-437.
- Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, Van Gelder IC, Al-Attar N, Hindricks G, Prendergast B, Heidbuchel H, Alfieri O, Angelini A, Atar D, Colonna P, De Caterina R, De Sutter J, Goette A, Gorennek B, Haldal M, Hohloser SH, Kolh P, Le Heuzey JY, Ponikowski P, Rutten FH (2010) Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 31(19):2369-2429.
- Chiarito M, Pagnesi M, Martino EA, Pighi M, Scotti A, Biondi-Zoccai G, Latib A, Landoni G, Di Mario C, Margonato A, Maisano F, Feldman T, Alfieri O, Colombo A, Godino C (2018) Outcome after percutaneous edge-to-edge mitral repair for functional and degenerative mitral regurgitation: a systematic review and meta-analysis. *Heart.* 104:306-312.
- Chua YL, Schaff HV, Orszulak TA, Morris JJ (1994) Outcome of mitral valve repair in patients with preoperative atrial fibrillation: Should the maze procedure be combined with mitral valvuloplasty? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 107(2):408-415.
- Cleland JGF, Swedberg K, Follath F, Komajda M, Cohen-Solal A, Aguilar JC, Dietz R, Gavazzi A, Hobbs R, Korewicki J, Madeira HC, Moiseyev VS, Preda I, Van Gilst WH, Widimsky J for the Study Group on Diagnosis of the Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology, Freemantle N, Eastaugh J, Mason J (2003) The EuroHeart Failure survey programme - A survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: Patient characteristics and diagnosis. *Eur Heart J.* 24(5):442-463.
- Crapo RO, Casaburi R, Coates AL, Enright PL, MacIntyre NR, McKay RT, Johnson D, Wanger JS, Zeballos RJ (2002) ATS Statement: Guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med.* 166(1):111-117.
- Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJV, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, Strömberg A, Van Veldhuisen DJ, Atar D, Hoes AW, Keren A, Mebazaa A, Nieminen M, Priori SG, Swedberg K (2008) ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. *Eur Heart J.* 29(19):2388-2442.
- Dolgin M (1994) Nomenclature and criteria for diagnosis of diseases of the heart and great vessels / the Criteria Committee of the New York Heart Association. 9th ed. Boston: Little, Brown.
- Doust JA, Pietrzak E, Dobson A, Glasziou PP (2005) How well does B-type natriuretic peptide predict death and cardiac events in patients with heart failure: systematic review. *BMJ.* 330:1-9.
- Eguchi K, Ohtaki E, Matsumura T, Tanaka K, Tohbaru T, Iguchi N, Misu K, Asano R, Nagayama M, Sumiyoshi T, Kasegawa H, Hosoda S (2005) Pre-operative atrial fibrillation as the key determinant of outcome of mitral valve repair for degenerative mitral regurgitation. *Eur Heart J.* 26(18):1866-1872.
- Enright PL, Sherrill DL (1998) Reference equations for the six-minute walk in healthy adults. *Am J Respir Crit Care Med.* 158(5):1384-1387.
- Enriquez-Sarano M, Akins CW, Vahanian A (2009) Mitral regurgitation. *Lancet.* 373:1382-1394.

- Enriquez-Sarano M, Avierinos J-F, Messika-Zeitoun D, Detaint D, Capps M, Nkomo V, Scott C, Schaff HV, Tajik AJ (2005) Quantitative determinants of the outcome of asymptomatic mitral regurgitation. *N Engl J Med.* 352(9):875-883.
- Feinberg WM, Blackshear JL, Laupacis A, Kronmal R, Hart RG (1995) Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med.* 155:469-473.
- Feldman T, Kar S, Elmariah S, Smart SC, Trento A, Siegel RJ, Apruzzese P, Fail P, Rinaldi MJ, Smalling RW, Hermiller JB, Heimansohn D, Gray WA, Grayburn PA, Mack MJ, Li DJ, Ailawadi G, Herrmann HC, Acker MA, Silvestry FE, Foster E, Wang A, Glower DD, Mauri L for the 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(25):2844-2854.
- Feldman T, Kar S, Rinaldi M, Fail P, Hermiller J, Smalling R, Whitlow PL, Gray W, Low R, Herrmann HC, Lim S, Foster E, Glower D for the 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(8):686-694.
- Feldman T, Foster E, Glower DG, Kar S, Rinaldi MJ, Fail PS, Smalling RW, Siegel R, Rose GA, Engeron E, Lohin C, Trento A, Skipper ER, Fudge T, Letsou GV, Massaro JM, Mauri L for the EVEREST II Investigators (2011) Percutaneous repair or surgery for mitral regurgitation. *N Engl J Med.* 364(15):1395-1406.
- Fine JP, Gray RJ (1999) A proportional hazards model for the subdistribution of a competing risk. *J Am Stat Assoc.* 94(446):496-509.
- Flachskampf FA, Daniel WG (2006) Mitralinsuffizienz. *Internist.* 47(3):275-283.
- Foster E, Wasserman HS, Gray W, Homma S, Di Tullio MR, Rodriguez L, Stewart WJ, Whitlow P, Block P, Martin R, Merlino J, Herrmann HC, Wieggers SE, Silvestry FE, Hamilton A, Zunamon A, Kraybill K, Gerber IL, Weeks SG, Zhang Y, Feldman T (2007) Quantitative assessment of severity of mitral regurgitation by serial echocardiography in a multicenter clinical trial of percutaneous mitral valve repair. *Am J Cardiol.* 100(10):1577-1583.
- Gardner RS, Özalp F, Murday AJ, Robb SD, McDonagh TA (2003) N-terminal pro-brain natriuretic peptide. A new gold standard in predicting mortality in patients with advanced heart failure. *Eur Heart J.* 24(19):1735-1743.
- Grigioni F, Avierinos J-F, Ling LH, Scott CG, Bailey KR, Tajik AJ, Frye RL, Enriquez-Sarana M (2002) Atrial fibrillation complicating the course of degenerative mitral regurgitation determinants and long-term outcome. *J Am Coll Cardiol.* 40(1):84-92.
- Grigioni F, Enriquez-Sarano M, Ling LH, Bailey KR, Seward JB, Tajik AJ, Frye RL (1999) Sudden death in mitral regurgitation due to flail leaflet. *J Am Coll Cardiol.* 34(7):2078-2085.
- Guazzi M, Dickstein K, Vicenzi M, Arena R (2009) Six-minute walk test and cardiopulmonary exercise testing in patients with chronic heart failure. *Circ Heart Fail.* 2:549-555.
- Guyatt GH, Sullivan MJ, Thompson PJ, Fallen EL, Pugsley SO, Taylor DW, Berman LB (1985) The 6-minute walk: A new measure of exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Can Med Assoc J.* 132(8):919-923.

- Haass M, Zugck C, Kübler W (2000) Der 6-Minuten-Gehtest: Eine kostengünstige Alternative zur Spiroergometrie bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz? *Z Kardiol.* 89(2):72-80.
- Haïssaguerre M, Jaïs P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, Garrigue S, Le Mouroux A, Le Métayer P, Clémenty J (1998) Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med.* 339(10):659-666.
- Herold G (2019) *Innere Medizin 2020*. Auflage 2020. Köln. 286-290, 212-213, 172-175.
- Herrmann HC, Gertz ZM, Silvestry FE, Wiegers SE, Woo YJ, Hermiller J, Segar D, Heimansohn D, Gray W, Homma S, Argenziano M, Wang A, Jollis J, Lampert MB, Alexander J, Mauri L, Foster E, Glower D, Felman T (2012) Effects of atrial fibrillation on treatment of mitral regurgitation in the EVEREST II (Endovascular Valve Edge-to-Edge Repair Study) randomized trial. *J Am Coll Cardiol.* 59(14):1312-1319.
- Hijazi Z, Lindbäck J, Alexander JH, Hanna M, Held C, Hylek EM, Lopes RD, Oldgren J, Siegbahn A, Stewart RAH, White HD, Granger CB, Wallentin L for the ARISTOTLE and STABILITY Investigators (2016) The ABC (age, biomarkers, clinical history) stroke risk score: a biomarker-based risk score for predicting stroke in atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 37(20):1582-1590.
- Ho KKL, Anderson KM, Kannel WB, Grossman W, Levy D (1993a) Survival after the onset of congestive heart failure in Framingham Heart Study subjects. *Circulation.* 88(1):107-115.
- Ho KKL, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D (1993b) The epidemiology of heart failure: The Framingham Study. *J Am Coll Cardiol.* 22(4):6A-13A.
- Hoppe UC, Böhm M, Dietz R, Hanrath P, Kroemer HK, Osterspey A, Schmaltz AA, Erdmann E (2005) Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz. *Z Kardiol.* 94(8):488-509.
- Iung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Bärwolf C, Levang OW, Tornos P, Vanoverschelde JL, Vermeer F, Boersma E, Ravaut P, Vahanian A (2003) A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J.* 24(13):1231-1243.
- Jabs A, von Bardeleben RS, Boekstegers P, Puls M, Lubos E, Bekeredjian R, Ouarrak T, Plicht B, Eggebrecht H, Nickenig G, Butter C, Hoffmann R, Senges J, Hink U (2017) Effects of atrial fibrillation and heart rate on percutaneous mitral valve repair with MitraClip: results from the TRANscatheter Mitral valve Interventions (TRAMI) registry. *EuroIntervention.* 12(14):1697-1705.
- Juenger J, Schellberg D, Kraemer S, Haunstetter A, Zugck C, Herzog W, Haass M (2002) Health related quality of life in patients with congestive heart failure: comparison with other chronic diseases and relation to functional variables. *Heart.* 87(3):235-241.
- Kalbacher D, Schäfer U, von Bardeleben RS, Eggebrecht H, Sievert H, Nickenig G, Butter C, May AE, Bekeredjian R, Ouarrak T, Kuck K-H, Plicht B, Zahn R, Baldus S, Ince H, Schillinger W, Boekstegers P, Senges J, Lubos E (2018) Long-term outcome, survival and predictors of mortality after MitraClip therapy: Results from the German Transcatheter Mitral Valve Interventions (TRAMI) registry. *Int J Cardiol.* 277:1-7.

- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, Castella M, Diener H-C, Heidbuchel H, Hendriks J, Hindricks G, Manolis AS, Oldgren J, Popescu BA, Schotten U, Van Putte B, Vardas P (2016) 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 37(38):2893-2962.
- Kirchhof P, Goette A, Gulba D, Hindricks G, Hohnloser SH (2012) Kommentar zu den Leitlinien der ESC zum Vorhofflimmern. *Kardiologe*. 6(1):12-27.
- Kische S, Nienaber C, Ince H (2012) Use of four MitraClip devices in a patient with ischemic cardiomyopathy and mitral regurgitation: "Zipping by Clipping." *Catheter Cardiovasc Interv*. 80(6):1007-1013.
- Lim E, Barlow CW, Hosseinpour AR, Wisbey C, Wilson K, Pidgeon W, Charman S, Barlow JB, Wells FC (2001) Influence of atrial fibrillation on outcome following mitral valve repair. *Circulation*. 104:I-59-I-63.
- Ling LH, Enriquez-Sarano M, Seward JB, Tajik AJ, Schaff HV, Bailey KR, Frye RL (1996) Clinical outcome of mitral regurgitation due to flail leaflet. *N Engl J Med*. 335:1417-1423.
- Lip GYH, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJGM (2010) Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: The Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Chest*. 137(2):263-272.
- Maisano F, Franzen O, Baldus S, Hausleiter J, Butter C, Schafer U, Pedrazzini G, Ussia GP, Sievert H, Soendergaard L, Schillinger W for the ACCESS EUROPE Investigators (2012) Access Europe: a post market study of the Mitraclip system for the treatment of significant mitral regurgitation (MR) in Europe: Analysis of outcomes at 6-months. *J Am Coll Cardiol*. 59(13):E2001.
- Maisano F, Franzen O, Baldus S, Schäfer U, Hausleiter J, Butter C, Ussia GP, Sievert H, Richardt G, Widder JD, Moccetti T, Schillinger W. (2013) Percutaneous Mitral Valve Interventions in the Real World: Early and 1-year results from the ACCESS-EU, A prospective, multicenter, nonrandomized post-approval study of the MitraClip therapy in Europe. *J Am Coll Cardiol*. 62(12):1052-1061.
- Maisano F, Torracca L, Oppizzi M, Stefano PL, D'Addario G, La Canna G, Zogno M, Alfieri O (1998) The edge-to-edge technique: A simplified method to correct mitral insufficiency. *Eur J Cardiothorac Surg*. 13(3):240-246.
- McMurray JJ, Stewart S (2000) Epidemiology, aetiology, and prognosis of heart failure. *Heart*. 83(5):596-602.
- Mirabel M, Iung B, Baron G, Messika-Zeitoun D, Détaint D, Vanoverschelde J-L, Burchart EG, Ravaud P, Vahanian A (2007) What are the characteristics of patients with severe, symptomatic, mitral regurgitation who are denied surgery? *Eur Heart J*. 28(11):1358-1365.
- Mosterd A, Hoes AW (2007) Clinical epidemiology of heart failure. *Heart*. 93(9):1137-1146.
- Nashef SAM, Roques F, Michel P, Gauducheau E, Lemeshow S, Salamon R, the EuroSCORE study group (1999) European system for cardiac operative risk evaluation (Euro SCORE). *Eur J Cardiothorac Surg*. 16:9-13.
- Naveiro-Rilo JC, Diez-Juárez DM, Blanco AR, Rebollo-Gutiérrez F, Rodríguez-Martínez A, Rodríguez-García MA (2010) Validation of the Minnesota living

- with heart failure questionnaire in primary care. *Rev Esp Cardiol.* 63(12):1419-1427.
- Ngaage DL, Schaff HV, Mullany CJ, Barnes S, Dearani JA, Daly RC, Orszulak TA, Sundt TS (2007) Influence of preoperative atrial fibrillation on late results of mitral repair: Is concomitant ablation justified? *Ann Thorac Surg.* 84(2):434-443.
- Nickenig G, Mohr FW, Kelm M, Kuck KH, Boekstegers P, Hausleiter J, Schillinger W, Brachmann J, Lange R, Reichenspurner H (2013) Konsensus der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung - und der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie zur Behandlung der Mitralklappeninsuffizienz. *Kardiologe.* 7(2):76-90.
- Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Fleisher LA, Jneid H, Mack MJ, McLeod CJ, O’Gara PT, Rigolin VH, Sundt TM, Thompson A (2017) 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the management of patients with valvular heart disease: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on clinical practice guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 70(2):252-289.
- Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M (2006) Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet.* 368:1005-1011.
- O’Brien EC, Simon DN, Thomas LE, Hylek EM, Gersh BJ, Ansell JE, Kowey PR, Mahaffey KW, Chang P, Fonarow GC, Pencina MJ, Piccini JP, Peterson ED (2015) The ORBIT bleeding score: a simple bedside score to assess bleeding risk in atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 36:3258-3264.
- Obadia JF, Messika-Zeitoun D, Leurent G, Iung B, Bonnet G, Piriou N, Lefèvre T, Piot C, Rouleau F, Carrié D, Nejjarri M, Ohlmann P, Leclercq F, Saint Etienne C, Teiger E, Leroux L, Karam N, Michel N, Gilard M, Donal E, Trochu JN, Cormier B, Armoiry X, Boutitie F, Maucort-Boulch D, Barnel C, Samson G, Guerin P, Vahanian Alec, Mewton N for the MITRA-FR Investigators (2018) Percutaneous repair or medical treatment for secondary mitral regurgitation. *N Engl J Med.* 379(24):2297-2306.
- Paranskaya L, Kische S, Bozdog-Turan I, Nienaber C, Ince H (2012) Mitral valve with three orifices after percutaneous repair with the MitraClip system: The triple-orifice technique. *Clin Res Cardiol.* 101(10):847-849.
- Pibarot P, Delgado V, Bax JJ (2019) MITRA-FR vs. COAPT: lessons from two trials with diametrically opposed results. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 20(6):620-624.
- Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJGM, Lip GYH (2010) A Novel User-Friendly Score (HAS-BLED) To Assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation. *Chest.* 138(5):1093-1100.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, Falk V, González-Juanatey JR, Harjola V-P, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GMC, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, Van der Meer P (2016) 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 37(27):2129-2200.
- Puls M, Lubos E, Boekstegers P, von Bardeleben RS, Ouarrak T, Butter C, Zuern CS,

- Bekeredjian R, Sievert H, Nickenig G, Eggebrecht H, Senges J, Schillinger W (2015) One-year outcomes and predictors of mortality after MitraClip therapy in contemporary clinical practice: results from the German transcatheter mitral valve interventions registry. *Eur Heart J.* 37(8):703-712.
- Renz-Polster H, Krautzig S, Braun J (2004) *Basislehrbuch Innere Medizin*. 3. Auflage, Elsevier GmbH, München. 111-114, 164-166.
- Rudolph V, Knap M, Franzen O, Schlüter M, de Vries T, Conradi L, Schirmer J, Treede H, Wegscheider K, Costard-Jäckle A, Meinertz T, Reichenspurner H, Baldus S (2011) Echocardiographic and clinical outcomes of MitraClip therapy in patients not amenable to surgery. *J Am Coll Cardiol.* 58(21):2190-2195.
- Saji M, Katz MR, Ailawadi G, Welch TS, Fowler DE, Kennedy JLW, Bergin JD, Kuntjoro I, Dent JM, Ragosta M, Lim DS (2018) 6-minute walk test predicts prolonged hospitalization in patients undergoing transcatheter mitral valve repair by MitraClip. *Catheter Cardiovasc Interv.* 92(3):566-573.
- Schelhase T. (2019) *Statistische Krankenhausdaten: Diagnosedaten der Krankenhauspatienten 2017*. In: *Krankenhaus-Report 2019*. Klauber J, Geraedts M, Friedrich J, Wasem J. Springer, Berlin, Heidelberg, 271-296.
- Schillinger PW (2012) Die Patientenselektion für MitraClip ist altersabhängig, die Akutergebnisse dagegen sind es nicht – Vorläufige Ergebnisse aus dem Deutschen Mitralklappenregister (TRAMI-Register). Göttingen [Online im Internet] URL: https://dkg.org/daten/32_Schillinger.pdf [Stand: 09.06.2020, 22:54].
- Schillinger W, Senges J (2013) TRAMI (Transcatheter Mitral Valve Interventions)-Register. *Herz.* 38(5):453-459.
- Schlitt A, Lubos E, Guha M, Hegeler-Molkewehrum C, Sudau M, Schmidt H (2017) Die Nachsorge von Patienten nach MitraClip®-Implantation. *Herz.* 42(2):176-185.
- Schueler R, Nickenig G, May AE, Schillinger W, Bekeredjian R, Ouarrak T, Schofer J, Hehrlein C, Sievert H, Boekstegers P, Lubos E, Hoffmann R, Baldus S, Senges J, Hammerstingl C (2016) Predictors for short-term outcomes of patients undergoing transcatheter mitral valve interventions: analysis of 778 prospective patients from the German TRAMI registry focusing on baseline renal function. *EuroIntervention.* 12(4):508-514.
- Scrucca L, Santucci A, Aversa F (2007) Competing risk analysis using R: An easy guide for clinicians. *Bone Marrow Transplant.* 40(4):381-387.
- Scrucca L, Santucci A, Aversa F (2010) Regression modeling of competing risk using R: An in depth guide for clinicians. *Bone Marrow Transplant.* 45(9):1388-1395.
- Sinning J-M, Werner N (2010) Minimalinvasive Rekonstruktion auf dem Vormarsch. *Cardio Vasc.* 4:40-45.
- Smith PK, Puskas JD, Ascheim DD, Voisine P, Gelijns AC, Moskowitz AJ, Hung JW, Parides MK, Ailawadi G, Perrault LP, Acker MA, Argenziano M, Thourani V, Gammie JS, Miller MA, Pagé P, Overbey JR, Bagiella E, Dagenais F, Blackstone EH, Kron IL, Rose EA, Moquete EG, Jeffries N, Gardner TJ, O'Gara PT, Alexander JH, Michler RE for the Cardiothoracic Surgical Trials Network Investigators (2014) Surgical treatment of moderate ischemic mitral

- regurgitation. *N Engl J Med.* 371:2178-2188.
- Stone GW, Lindenfeld JA, Abraham WT, Kar S, Lim DS, Mishell JM, Whisenant B, Grayburn PA, Rinaldi M, Kapadia SR, Rajagopal V, Sarembock IJ, Brieke A, Marx SO, Cohen DJ, Weissman NJ, Mack MJ for the COAPT Investigators (2018) Transcatheter mitral-valve repair in patients with heart failure. *N Engl J Med.* 379(24):2307-2318.
- Suri RM, Schaff HV, Dearani JA, Sundt TM, Daly RC, Mullany CJ, Sarano ME, Orszulak TA (2008) Determinants of early decline in ejection fraction after surgical correction of mitral regurgitation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 136(2):442-447.
- Troosters T, Gosselink R, Decramer M (1999) Six minute walking distance in healthy elderly subjects. *Eur Respir J.* 14(2):270-274.
- Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Barón-Esquivias G, Baumgartner H, Borger MA, Carrel TP, De Bonis M, Evangelista A, Falk V, Iung B, Lancellotti P, Pierard L, Price S, Schäfers H-J, Schuler G, Stepinska J, Swedberg K, Takkenberg J, Von Oppell UO, Windecker S, Zamorano JL, Zembala M (2012) Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J.* 33(19):2451-2496.
- Vaquero M, Calvo D, Jalife J (2008) Cardiac fibrillation: From ion channels to rotors in the human heart. *Heart Rhythm.* 5(6):872-879.
- Vasan R, Larson MG, Levy D, Evans JC, Benjamin EJ (1997) Distribution and categorization of echocardiographic measurements in relation to reference limits: The Framingham Heart Study: Formulation of a height- and sex-specific classification and its prospective validation. *Circulation.* 96(6):1863-1873.
- Vaziri SM, Larson MG, Benjamin EJ, Levy D (1994) Echocardiographic predictors of nonrheumatic atrial fibrillation. The Framingham Heart Study. *Circulation.* 89(2):724-730.
- Wan B, Rahnavardi M, Tian DH, Phan K, Munkholm-Larsen S, Bannon PG, Yan TD (2013) A meta-analysis of MitraClip system versus surgery for treatment of severe mitral regurgitation. *Ann Cardiothorac Surg.* 2(6):683-692.
- Wendt D, Osswald BR, 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(2):468-475.
- Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB (1991) Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: The Framingham Study. *Stroke.* 22(8):983-988.
- Yasue H, Yoshimura M, Sumida H, Kikuta K, Kugiyama K, Jougasaki M, Ogawa H, Okumura K, Mukoyama M, Nakao K (1994) Localization and mechanism of secretion of B-type natriuretic peptide in comparison with those of A-type natriuretic peptide in normal subjects and patients with heart failure. *Circulation.* 90:195-203.
- Zoghbi WA, Enriquez-Sarano M, Foster E, Grayburn PA, Kraft CD, Levine RA, Nihoyannopoulos P, Otto CM, Quinones MA, Rakowski H, Stewart WJ, Waggoner A, Weissmann NJ (2003) Recommendations for evaluation of the severity of native valvular regurgitation with two-dimensional and doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 16(7):777-802.

Zugck C, Krüger C, Dürr S, Gerber SH, Haunstetter A, Hornig K, Kübler W, Haass M (2000) Is the 6-minute walk test a reliable substitute for peak oxygen uptake in patients with dilated cardiomyopathy? *Eur Heart J.* 21(7):540-549.

11. Danksagung

Ich danke herzlich Frau PD Dr. med. Edith Lubos für die Möglichkeit zur Erstellung der Promotion unter ihrer Leitung. Ich danke sehr für die hervorragende wissenschaftliche Beratung und Betreuung. Ihre vorgelebte Begeisterung für die Medizin und ihre Zielstrebigkeit sind mir eine große Motivation.

Die direkte Betreuung meines Promotionsvorhabens wurde von Frau Dr. med. Christina Thomas durchgeführt. Ich danke Sie für die ausdauernde und hervorragende Unterstützung.

Dem gesamten MitraClip-Team danke ich für die gute kollegiale Zusammenarbeit mit vielen Erfahrungen und einer guten Arbeitsatmosphäre.

Ich danke Frau Nicole Rübsamen M. Sc. und Jessica Weimann für die statistischen Analysen.

Ich danke meinen Eltern und Geschwistern für den Glauben an mich, der mich sowohl in meiner beruflichen Laufbahn als auch in meinem gesamten Leben stützt.

Ich danke Leo für die Unterstützung in allen Lebenslagen.

12. Lebenslauf

Lebenslauf wurde aus datenschutzrechtlichen Gründen entfernt

13. Eidesstaatliche Erklärung

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

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

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

Unterschrift: