

# **UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF**

Klinik für Herz - und Gefäßchirurgie  
Universitäres Herz- und Gefäßzentrum Hamburg

Direktor: Prof. Dr. Dr. Hermann Reichenspurner

## **Echokardiographische Analyse von Patienten mit funktioneller Mitralklappeninsuffizienz vor und nach MitraClip-Therapie**

### **Dissertation**

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

vorgelegt von:

Herbert Christian Willig  
aus Hamburg

Hamburg, 18. September 2021

**Angenommen von der  
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 05.04.2022**

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

**Prüfungsausschuss, der Vorsitzende: Dr. Mahir Karakas**

**Prüfungsausschuss, zweiter Gutachter: Prof. Volker Döring**

## Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung .....	7
1.1 Mitralklappeninsuffizienz.....	9
1.1.1 Anatomie, Epidemiologie und Klinik .....	9
1.1.2 Klassifikation und Pathogenese .....	11
1.1.3 Die funktionelle Mitralklappeninsuffizienz.....	12
1.1.4 Der Circulus vitiosus der Mitralklappeninsuffizienz .....	14
1.1.5 Definition der Mitralklappeninsuffizienz nach Carpentier .....	15
1.1.6 Quantifizierung .....	16
1.1.7 Diagnostik der Mitralklappeninsuffizienz .....	17
1.1.9 Durchführung der Echokardiographie .....	20
1.1.10 Tenting-Parameter .....	21
1.1.11 Prognose der Mitralklappeninsuffizienz .....	21
1.2 Therapiemöglichkeiten .....	21
1.2.1 Konservativer Ansatz.....	21
1.2.2 Chirurgischer Ansatz .....	23
1.2.3 MitraClip-Verfahren .....	24
1.3 Theoretische Einbettung in die aktuelle Studienlage .....	28
2. Ziele der Arbeit.....	32
3. Material und Methodik.....	34
3.1 Studiendesign und Studienpopulation .....	34
3.2 Ein- und Ausschlusskriterien .....	34
3.3 Ablauf der Studie .....	35
3.4 Messwerte .....	36
3.4.1 Echokardiographische Bestimmung des Schweregrades .....	36
3.4.2 Linksventrikuläre Ejektionsfraktion .....	37
3.4.3 Echokardiographische Bestimmung der Tenting-Parameter .....	37
3.5.1 Logistischer EuroSCORE.....	38
3.5.2 STS-Score.....	39

3.5.3 NYHA-Klassifikation .....	39
3.6 Statistische Auswertung .....	39
4. Resultate .....	41
4.1 Basisdaten aufgliedert in die drei Behandlungsgruppen rMR ≤ 1+, rMR = 2+ und rMR 3+ .....	41
4.2 Prozedurale Resultate .....	46
4.3 Post-prozedurale Resultate .....	48
4.2 Studienendpunkte.....	50
4.2.1 Vergleich der Entitäten Typ I und Typ IIIb nach Carpentier .....	50
4.2.2 Analyse der Tenting-Parameter anhand des Schweregrades der funk- tionellen Mitralkappeninsuffizienz bei Entlassung.....	53
4.2.3 Bestimmung des Cut-off-Wertes der Tenting-Fläche.....	55
4.2.4 Prädiktoren für ein Ergebnis über dem Cut-off-Wert .....	56
4.2.5 Einfluss der Tenting-Fläche auf die kardial-bedingte Rehospitalisie- rung .....	57
4.2.6 Analyse des Gesamtüberlebens.....	58
4.2.7 Kombiniertes Endpunkt aus Tod und kardial-bedingter Rehospitalisie- rung .....	61
5. Diskussion.....	63
5.1 Typ I im Vergleich zu Typ IIIB nach Carpentier.....	64
5.2 Warum kann die Quantifizierung von Tenting-Parametern hilfreich sein? ....	64
5.3 Gesamtüberleben .....	67
5.4 Rehospitalisierungsrate .....	67
5.5 Vergleich der Resultate mit der aktuellen Studienlage .....	68
6. Limitationen.....	71
7. Zusammenfassung .....	72
8. Literaturverzeichnis .....	74
9. Abbildungsverzeichnis .....	82
10. Tabellenverzeichnis.....	84
9. Anhang.....	85

10. Danksagung.....	91
11. Lebenslauf.....	92
Der Lebenslauf entfällt aus datenschutzrechtlichen Gründen. ....	92
12. Eidesstaatliche Erklärung .....	93

## **Abkürzungsverzeichnis**

- AML - Vorderes Mitralsegel
- CI - Konfidenzintervall
- CNI - Chronische Nierenerkrankung
- COPD - Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung
- CRT - Kardiale Resynchronisationstherapie
- DCM - Dilatative Kardiomyopathie
- DM - Diabetes mellitus
- EROA - Effektiver Regurgitationssöffnungsbereich
- FDA - Food and Drug Agency
- FED - Fibroelastic deficiency
- FMR - Funktionelle Mitralklappeninsuffizienz
- GFR - Glomeruläre Filtrationsrate
- ICM - Ischämische Kardiomyopathie
- ICU - Intensivstation
- KHK - Koronare Herzkrankheit
- LA - Linker Vorhof
- LV - Linker Ventrikel
- LVEDD - Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser
- LVEDV - Linksventrikuläres enddiastolisches Volumen
- LVEF - Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
- LVESD - Linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser
- LVESV - Linksventrikuläres endsystolisches Volumen
- MMG - Mittlerer Mitralklappengradient
- MR - Mitralklappeninsuffizienz
- NT-proBNP - N-terminales B-Type natriuretisches Peptid
- OP - Operation
- OR - Odds ratio
- PAH - Pulmonal-arterielle Hypertonie
- PCI - Perkutane Koronarintervention
- PML - Hinteres Mitralsegel
- rMR - Residuelle Mitralklappeninsuffizienz
- SD - Standardabweichung
- TEE - Transösophageale Echokardiographie
- TTE - Transthorakale Echokardiographie
- UHZ - Universitäres Herzzentrum Hamburg

- VHF - Vorhofflimmern

## 1. Einleitung

Die Mitralklappeninsuffizienz beschreibt das zweithäufigste Herzklappenvitium in Deutschland. Sie wird in eine degenerative und in eine funktionelle Variante unterteilt. In der vorliegenden Arbeit wird der Fokus auf die funktionelle Mitralklappeninsuffizienz gesetzt. Diese entsteht aufgrund eines nachteiligen Remodelings des linken Ventrikels (LV). Hierbei treten Veränderungen im Bereich des Mitralklappenapparats als Folge einer fortgeschrittenen linksventrikulären, systolischen Dysfunktion auf. Dies führt zu einem unvollständigem Klappenschluss (Nickenig *et al.* 2013).

Es besteht weiterhin Uneinigkeit darüber, welches die bestmögliche Therapieoption der funktionellen Mitralklappeninsuffizienz ist. Die Langzeit-Ergebnisse der medikamentösen, interventionellen und operativen Behandlungsmöglichkeiten zeigen sich dahingehend verbesserungsfähig (Nickenig *et al.* 2013). Das seit 2003 verwendete MitraClip-Verfahren der Firma Abbott Vascular hat sich dabei als interventionelle Therapieoption für Hochrisikopatienten etabliert (Boekstegers *et al.* 2013). Dennoch bleiben die prognostischen Auswirkungen des MitraClip-Verfahrens bei Patienten mit funktioneller Mitralklappeninsuffizienz weiterhin umstritten. Die Veröffentlichung zweier randomisierter Studien im Jahre 2019 - COAPT und MITRA-FR - führte dabei aufgrund ihrer gegenteiligen Schlussfolgerungen zu einer neuen Diskussionsbasis hinsichtlich der Therapie dieser Patientenkohorte (Pibarot *et al.* 2019). Worin könnte dies begründet sein? Zum einen sind Patienten mit funktioneller Mitralklappeninsuffizienz sehr heterogen hinsichtlich der Pathogenese. Weiterhin profitierten vor allem Patienten mit einer weniger dilatierten, linken Herzkammer und einer schwereren Mitralklappeninsuffizienz vom MitraClip-Verfahren. Dies wird als eine sogenannte „unverhältnismäßige Mitralklappeninsuffizienz“ beschrieben. Man fand dieses Patientenkollektiv vor allem in der COAPT-Studie. Hierbei kommen folgende Fragen auf: Warum sollten Patienten, welche sich durch ein kleineres linksventrikuläres enddiastolisches Volumen auszeichneten, eine schwerere funktionelle Mitralklappeninsuffizienz haben? Welchen pathophysiologischen Hintergrund hat eine „unverhältnismäßige“ funktionelle Mitralklappeninsuffizienz?

Alain Carpentier klassifizierte im Jahre 1983 die funktionelle Mitralklappeninsuffizienz anhand primärer Parameter in Typ I (anulär) oder Typ IIIb (ventrikulär) (Carpentier 1983). Diese Einteilung der Entitäten erfolgt nur anhand von qualitativen Parametern. Es existieren jedoch keine quantitativen Parameter oder *Cut-off*-Werte zur Unterscheidung der beiden Entitäten. Dies könnte beispielsweise mit Hilfe der Tenting-Parameter erfolgen. Als Tenting-Parameter werden dabei die Mitralklappen-Tenting-Höhe, die Mitralklappen-Tenting-Fläche, sowie die Tenting-Winkel des vorderen Mitralklappense-

gels (AML) und des hinteren Mitralklappensegels (PML) zusammengefasst. Sie können quantitativ mit Hilfe der Echokardiographie bestimmt werden.

In der vorliegenden Arbeit wird zunächst die Hypothese aufgestellt, dass die Ergebnisse der MitraClip-Therapie, sowie die prognostischen Auswirkungen dieser perkutanen Mitralklappenintervention bei Typ I und Typ IIIb nach Carpentier unterschiedlich sein könnten. Ferner wird angenommen, dass Tenting-Parameter ein quantitatives Instrument sein können, um Patienten mit funktioneller Mitralklappeninsuffizienz systematisch zu stratifizieren. Die Ergebnisse verschiedener Therapiestrategien bei der funktionellen Mitralklappeninsuffizienz könnten so mit Hilfe der Tenting-Parameter verbessert werden.

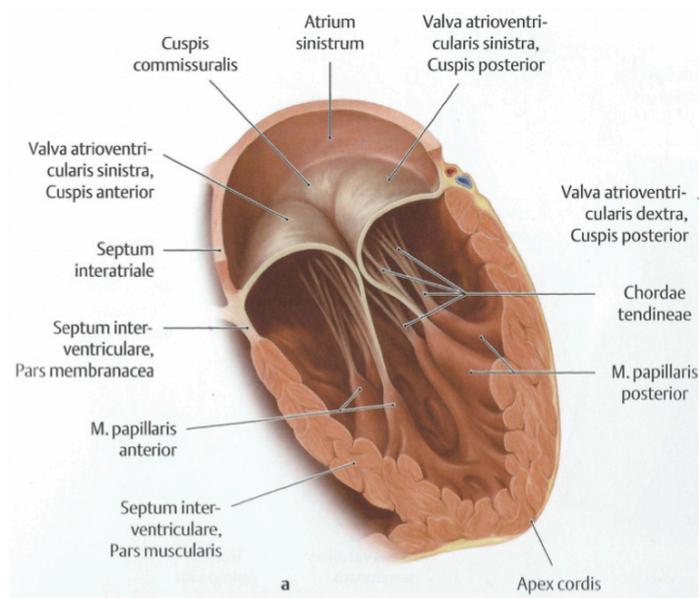
Daher sollen zum einen die Ergebnisse des MitraClip-Verfahrens bei Patienten mit funktioneller Mitralklappeninsuffizienz (FMR) vom Typ I im Vergleich zu FMR-Patienten vom Typ IIIb nach Carpentier bewertet werden. Zum anderen soll der Einfluss von Tenting-Parametern auf das Ergebnis nach dem MitraClip-Verfahren in einer aufeinanderfolgenden Kohorte von FMR-Patienten analysiert werden. Hierbei wird die Hypothese aufgestellt, dass das Ausmaß des Mitralklappen-Tentings mit der Prognose der Patienten mit funktioneller Mitralklappeninsuffizienz korreliert.

Im letzten Schritt der Arbeit soll der Frage nachgegangen werden, ob der Grad der erreichten Verminderung der funktionellen Mitralklappeninsuffizienz bei Entlassung aus dem stationären Rahmen nach erfolgter MitraClip-Prozedur mit der Überlebenszeit korreliert. In zwei Studien aus den Jahren 2016 und 2017 konnte dargestellt werden, dass der Schweregrad der funktionellen Mitralklappeninsuffizienz einen signifikanten Einfluss auf das Langzeitüberleben nach MitraClip-Verfahren hat (Kaneko *et al.* 2017 und Buzzati *et al.* 2016). Es wird hierbei hypothetisiert, dass Patienten mit einer residuellen Mitralklappeninsuffizienz ( $rMR \leq 1+$ ) bei Entlassung im Bezug auf das Gesamtüberleben im Vergleich zu Patienten mit einer  $rMR = 2+$  oder  $rMR \geq 3+$  besser abschneiden.

## 1.1 Mitralklappeninsuffizienz

### 1.1.1 Anatomie, Epidemiologie und Klinik

Die Mitralklappe ist eine der vier Herzklappen. Sie ist zwischen dem linken Ventrikel und dem linken Atrium lokalisiert und setzt sich zusammen aus einem anterioren und einem posterioren Segel. Die *Valvae* sind im sattelförmigen Mitralklappenannulus verankert. Die sattelförmige Form des Mitralklappenannulus ist vonnöten, damit eine physiologische Spannung der Mitralklappensegel gewährleistet werden kann (Dao-Bianco und Levine 2013). Abgesichert werden die zwei *Valvae* weiterhin durch einen subvalvulären Apparat. Dieser wird aus den anterolateralen und posteromedialen Papillarmuskeln, sowie den Sehnenfäden gebildet (Dao-Bianco und Levine 2013).

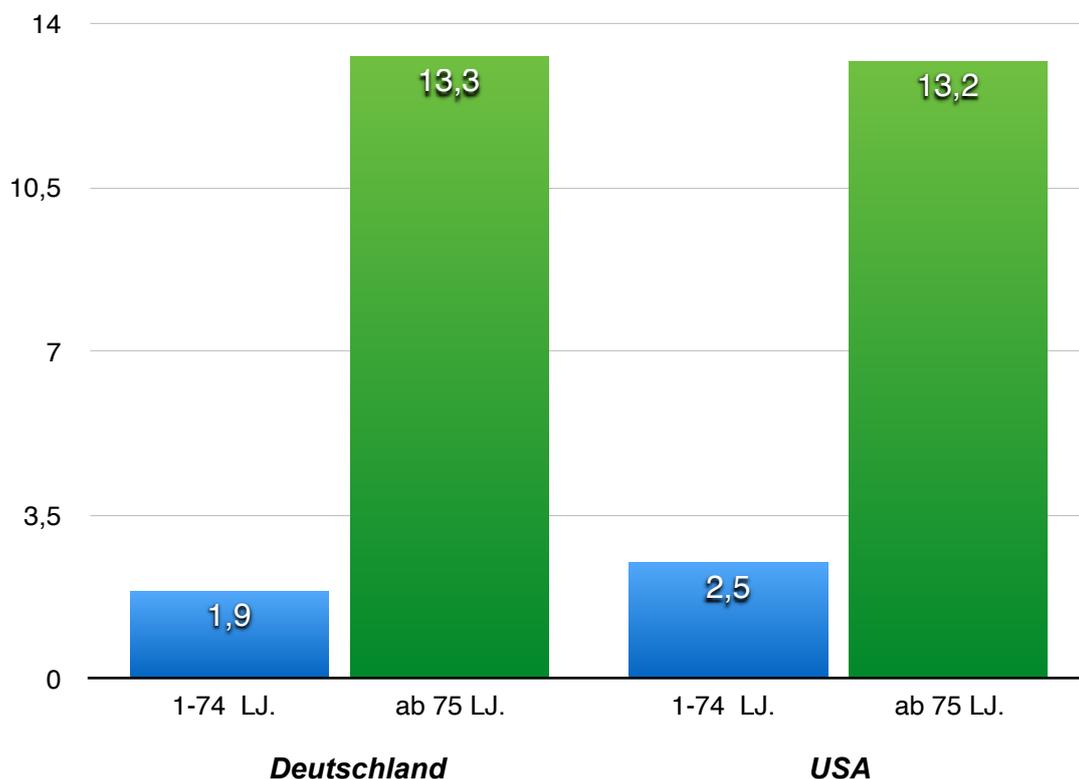


**Abbildung 1:** Anatomie der Mitralklappe. Dargestellt in einer frühen Phase der Kammerkontraktion. Die Mitralklappe ist geschlossen (Schünke et al. 2009).

Als Mitralklappeninsuffizienz wird eine akute oder chronische Verschlussunfähigkeit der Mitralklappe bezeichnet. Als ursächlich angesehen werden dabei Umgestaltungen, welche im Bereich des Mitralklappenannulus, dem hinteren und vorderen Mitralsegel, der *Chordae tendinae* oder der Papillarmuskeln auftreten können. Die Mitralklappeninsuffizienz ist mit einer Inzidenz von 2 % pro Jahr das zweithäufigste Herzklappenvitium des Erwachsenenalters (Herold et al. 2017).

Die Prävalenz der Mitralklappeninsuffizienz zeigt sich altersabhängig. Aufgrund des demographischen Wandels mit einer alternden Gesellschaft manifestiert sich eine gesteigerte Prävalenz der Mitralklappeninsuffizienz. Diese beinhaltet dabei die degenera-

tive und die funktionelle Variante (Nickenig *et al.* 2013). In der Normalbevölkerung der westlichen Länder beträgt die Prävalenz für das Auftreten einer leichten Mitralklappeninsuffizienz 1,9 %. Ab dem 75. Lebensjahr steigt diese auf 13,3 % an (Blazer und Kelm 2015). Derzeit leiden circa 800.000 bis 1.000.000 Menschen in Deutschland an einer therapierlevanten, degenerativen oder funktionellen Mitralklappeninsuffizienz. In den Vereinigten Staaten von Amerika finden sich diesbezüglich vergleichbare Daten. Patienten der Altersklassen 65-74 weisen einen Durchschnittswert von 2,5 % auf. Auch hier steigt der Wert ab dem 75. Lebensjahr auf 13,2 % an (Nickenig *et al.* 2017). Im Bezug auf die Häufigkeit der degenerativen und funktionellen Mitralklappeninsuffizienz zeigte sich in einer Studie aus dem Jahre 2015 ein deutlich erhöhtes Auftreten der degenerativen Variante im Vergleich zur funktionellen Form (n = 39.855, degenerativ: 58,8 %, funktionell: 23,5 %, kombinierte Variante: 17,8 %) (Zamorano *et al.* 2016).



**Abbildung 2:** Deutlicher Anstieg der Prävalenz nach Lebensjahren (LJ.) in Deutschland (links) und den USA (rechts) (Nickenig *et al.* 2013).

Die bezifferte Prävalenz in der Normalbevölkerung, vor allem der funktionellen Mitralklappeninsuffizienz, wird in den kommenden Jahren voraussichtlich noch weiter ansteigen. Dies stellt die Patientenversorgung vor eine große Herausforderung. Begründet liegt dies in der steigenden Lebenserwartung und dem Zunehmen von kardiovaskulären Risikofaktoren und Komorbiditäten, wie beispielsweise Adipositas, Diabetes melli-

tus, Hyperlipoproteinämie, arterieller Hypertonie und der peripheren, arteriellen Verschlusskrankheit (Mozaffarian *et al.* 2015). Hierbei kommt es zu Veränderungen auf den Mitralklappensegeln arteriosklerotischer Genese. Schlussfolgernd führen diese Mechanismen zu einer verminderten Koaptation der Mitralklappen (Libby *et al.* 2008). Des Weiteren konnte in einer Studie der Arbeitsgruppe von Dr. Kazem Rahimi aus dem Jahre 2017 eine Assoziation von erhöhten Blutdruckwerten und dem Risiko einer funktionellen Mitralklappeninsuffizienz aufgezeigt werden. Ein Blutdruckwert von 121 bis 140 mmHg wies eine Zunahme der Mitralklappeninsuffizienz um 23 % im Vergleich zu einem normalen systolischen Blutdruck (unter 120 mmHg) auf. Ab einem systolischen Blutdruck von 141 bis 160 mmHg erkrankten Patienten bis zu 44 % häufiger an einer funktionellen Mitralklappeninsuffizienz. Erhöhte Blutdruckwerte lassen eine Mitralklappeninsuffizienz direkt über bisher unbekannte Pathomechanismen entstehen, welche sich unabhängig von der Ventrikeldilatation darstellen (Rahimi *et al.* 2017).

Der menschliche Organismus ist im Stande, eine chronische, langsam entstehende Mitralklappeninsuffizienz, durch adaptive Mechanismen zu tolerieren. Folglich können solche Patienten bei leichter bis erheblicher Mitralklappeninsuffizienz über längere Zeit symptomarm sein. Es kann sich aber auch das Bild einer symptomatischen Herzinsuffizienz zeigen (Bonow *et al.* 2006). Klinisch präsentiert sich bei einer manifesten Mitralklappeninsuffizienz eine Abnahme der Leistungsfähigkeit. Weitere klinische Symptome, wie Dyspnoe, nächtliche Hustenanfälle und Herzklopfen, können sich erst bei einer weiter reichenden Funktionsstörung des linken Ventrikels (Herold *et al.* 2017) entwickeln. Bei linksventrikulärer Dekompensation kann sich ein Lungenödem ausbilden, welches im Folgestadium mit einer Rechtsherzinsuffizienz einhergeht. Hinzu können *Tachyarrhythmia absoluta* und Vorhofflimmern als Folgestörungen kommen. Dadurch wird das Risiko des Auftretens von Thromben im linken Atrium gefördert (Hoppe *et al.* 2005).

### **1.1.2 Klassifikation und Pathogenese**

Die Klassifizierung der Mitralklappeninsuffizienz stellt sich als vielfältig dar und erfolgt anhand degenerativer beziehungsweise primärer und funktioneller beziehungsweise sekundärer Merkmale (Blazer und Kelm 2015). Man orientiert sich dabei an den Ursachen, an der Mechanik und am zeitlichen Verlauf der Erkrankung, welcher akut oder chronisch erfolgen kann.

Die akute Mitralklappeninsuffizienz tritt vergleichsweise selten auf. Sie ist meist das Resultat eines rasant fortschreitenden, destruierenden Prozesses. Dies kann im Zusammenhang mit einer akuten Myokardischämie, einer bakteriellen Endokarditis oder

eines Chordaabrisses am Klappenhalteapparat auftreten (Fässlera *et al.* 2015, Olsen *et al.* 1987 und Enriquez-Saran *et al.* 1999).

Ursächlich für die primäre Mitralklappeninsuffizienz sind Erkrankungen der Mitralklappe selbst und des Mitralklappenhalteapparats. Das Spektrum der degenerativen Ursachen reicht dabei von der „fibroelastic deficiency“ (FED) bis hin zum Morbus Barlow, der durch eine myxomatöse Degeneration bedingt ist. Die FED, die von Carpentier *et al.* (1983) klassifiziert wurde, ist durch eine Ausdünnung der Segel und einen milden, meist singulären Prolaps, sowie schließlich einen Sehnenfadenabriss gekennzeichnet (Fässlera *et al.* 2015). Statistisch am häufigsten betrifft dies dabei das mittlere P2-Segment des hinteren Segels (Olsen *et al.* 1987).

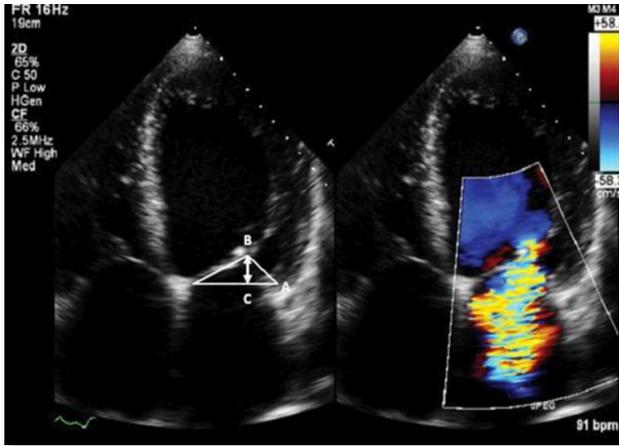
Thema dieser Arbeit ist die funktionelle Mitralklappeninsuffizienz. Im weiteren Textverlauf soll daher nicht mehr auf die degenerative Mitralklappeninsuffizienz eingegangen werden.

### **1.1.3 Die funktionelle Mitralklappeninsuffizienz**

Die funktionelle Mitralklappeninsuffizienz ist durch zwei zentrale Pathomechanismen gekennzeichnet, wodurch es zu Veränderungen der Geometrie des Klappenapparats kommt. Sie entsteht zum einen durch eine Dilatation des Mitralklappenannulus. Weitere pathologische Zustände gelten als ursächlich. Hierzu zählt zum einen eine Restriktion der Mobilität der Klappensegel. Diese Einschränkungen können beispielsweise im Rahmen einer dilatativen Kardiomyopathie, durch die Fibrose eines infarzierten Papillarmuskels nach einem Hinterwandinfarkt oder durch eine regionale oder globale Dilatation des linken Ventrikels entstehen. (Ansgar *et al.* 2015 und Carpentier, 1983).

Zunächst kommt es zu einer Veränderung der Klappenapparatsgeometrie, welche sich als eine Erweiterung des Mitralklappenannulus präsentiert. Dies bedingt eine ungenügende Koaptation der beiden Mitralsegel, was letztendlich zur Insuffizienz führt. Das Blut strömt dadurch während der Systole zurück in die linke Vorhofkammer. Die mitralklappeninsuffizienzbedingte Volumenbelastung führt dabei schlussendlich im Ergebnis zu einer Dilatation des linken Atriums, sowie des linken Ventrikels. Dies bedingt eine verstärkte, zeltartige Aufspannung der Mitralklappensegel. Ein vollständiger Klappenschluss wird verhindert. Dieser Sachverhalt wird als „tenting“ bezeichnet. Der Adaptationspunkt wandert dabei von der Klappenebene weiter in Richtung des Apex. Wie in der echokardiographischen Abbildung 3 dargestellt, nehmen die Klappensegel dabei die geometrische Form eines zeltähnlichen Dreiecks an. Dieses ist über dem Mitralklappenring lokalisiert (Olsen *et al.* 1987). Des Weiteren entsteht durch eine regionale oder

globale Dilatation des linken Ventrikels ein teils asymmetrischer Zug auf die Papillarmuskeln und *Chordae tendineae*. Dadurch wird die Beweglichkeit der Klappensegel in der Systole empfindlich eingeschränkt. Dies wird als „tethering“ bezeichnet (Nickenig *et al.* 2013) und nach Carpentier Typ IIIb eingeteilt. Im Kapitel 1.2.5. wird auf die Klassifikation nach Carpentier näher eingegangen.

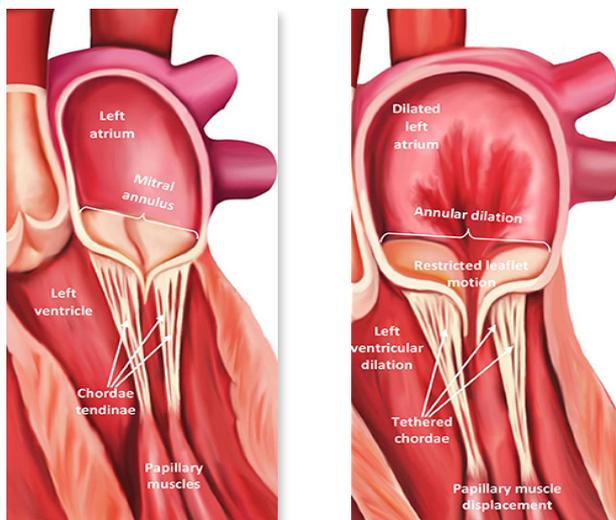


**Abbildung 3:** Funktionelle Mitralklappeninsuffizienz in der Echokardiographie, modifiziert nach Ray (2010).

Im weiteren Krankheitsverlauf steigen die Drücke im linken Atrium und linken Ventrikel chronisch an. Dies kann eine pulmonale Hypertonie als Begleiterkrankung resultieren. (Nickenig *et al.* 2013 und Marwick *et al.* 2009).

Zusammengefasst wird die funktionelle Mitralklappeninsuffizienz durch die folgenden zwei wichtigen Mechanismen bedingt:

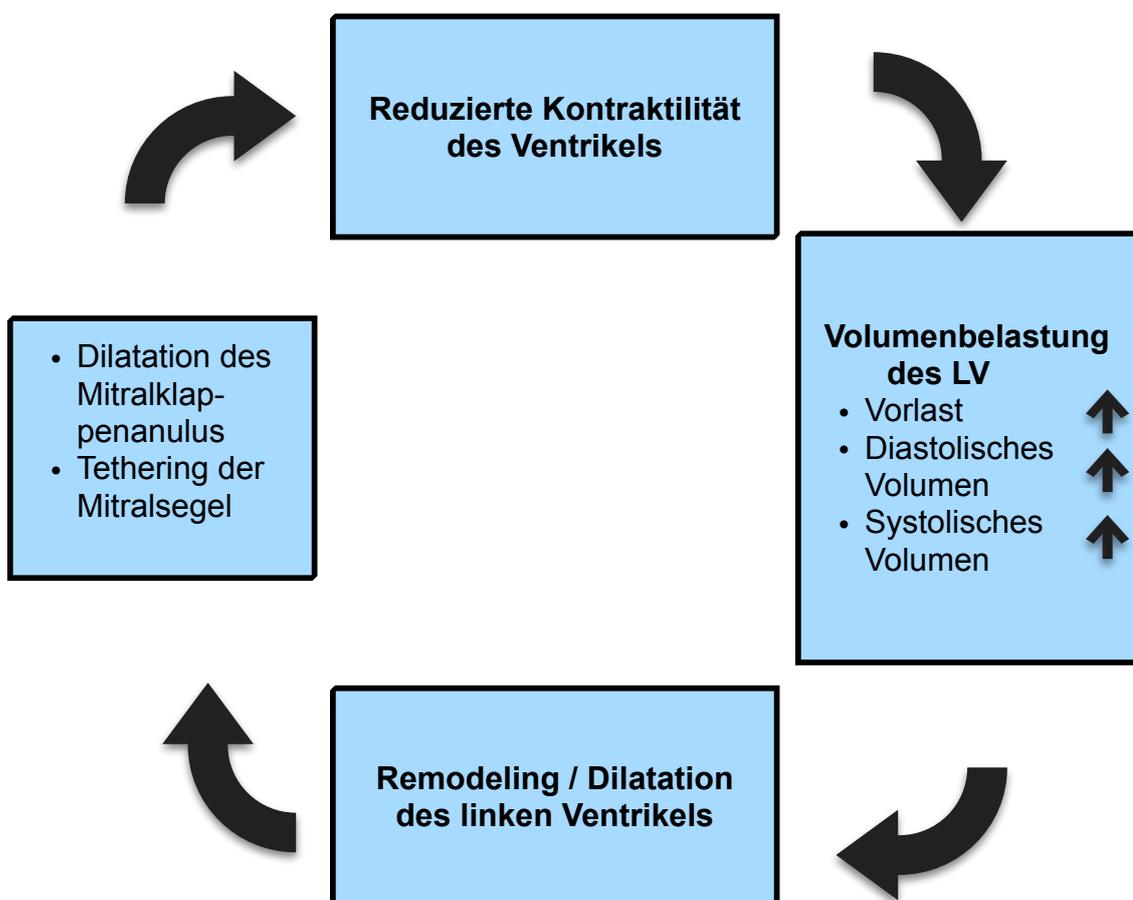
- Dilatation des Mitralklappenannulus. Die Klappensegel werden auseinandergezogen.
- Restriktion der Beweglichkeit der Klappensegel bedingt durch einen ausgeprägten Zug der Papillarmuskeln und *Chordae tendineae*.



**Abbildung 4:** Normale Mitralklappe (links) und funktionelle Mitralklappeninsuffizienz (rechts) (Shah und Jorde 2019).

### 1.1.4 Der Circulus vitiosus der Mitralklappeninsuffizienz

Die Mitralklappeninsuffizienz ist weiterhin durch einen sogenannten *Circulus vitiosus* von Ventrikel-, Vorhof und Mitralingdilataion gekennzeichnet. Dieser kann sowohl bei der funktionellen, als auch im Langzeitverlauf bei der degenerativen Variante auftreten. Bedingt durch die Abnahme der Kontraktilität des Ventrikels erfolgt eine Zunahme des enddiastolischen Volumens. Die entstandene Volumenbelastung führt einerseits zu einer Vergrößerung des linken Ventrikels, andererseits aber auch zu einer Dilatation des Mitralklappenannulus (Bolling *et al.* 2017 und Silbiger, 2012). Die Klappenkoaptation wird weiter herabgesetzt und verschlechtert die bestehende Mitralklappeninsuffizienz, was wiederum zu einer Zunahme des enddiastolischen Volumens führt (Enriquez-Sarano *et al.* 2009, Perkowski und Baumann 2006). Hinzu kann bei schwerer Mitralklappeninsuffizienz paroxysmales und später permanentes Vorhofflimmern aufgrund einer weiteren Dilatation des Atriums auftreten. In der Abbildung 5 ist der *Circulus vitiosus* graphisch dargestellt.

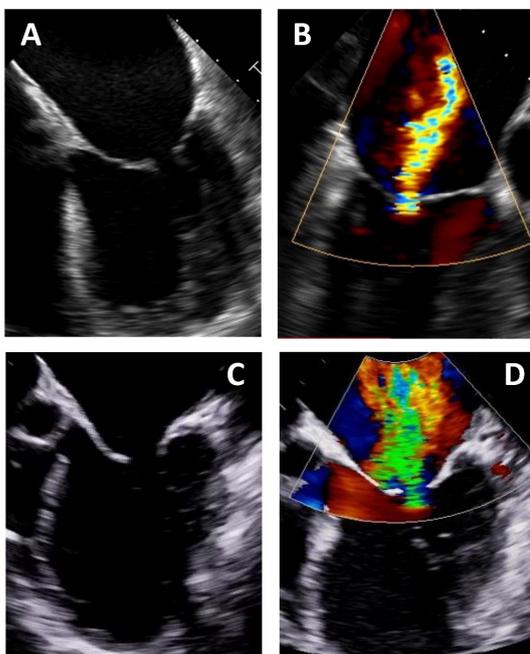


**Abbildung 5:** Graphische Darstellung des Circulus vitiosus der funktionellen Mitralklappeninsuffizienz.

Der *Circulus vitiosus* kann weiterhin rückgängig gemacht werden, worunter man das *reverse leftventricular remodeling* versteht. Ziel ist dabei die Reduktion der Mitralklappeninsuffizienz und somit ein Umbauprozess im linken Ventrikel. Klinische Studien zur kardialen Resynchronisationstherapie (CRT) und pharmakologische Studien zu Carvedilol, einem beta Blocker der dritten Generation, zeigten ein nachhaltiges *reverse remodeling*, in dem sie linksventrikuläre Volumina reduzierten und die systolische Funktion nachhaltig stärkten. Bei guter Therapieansprache nach CRT findet das *reverse remodeling* demnach wohl im ersten Jahr statt und scheint dann konstant zu bleiben (Frey *et al.* 2013, Khattar 2003).

### 1.1.5 Definition der Mitralklappeninsuffizienz nach Carpentier

Der französische Herzchirurg Alain Carpentier teilte die Pathologie der Mitralklappeninsuffizienz 1983 anhand der Morphologie in verschiedene Gruppen ein. In Bezug auf die funktionelle Mitralklappeninsuffizienz, welche Gegenstand dieser Arbeit ist, sind dies Typ I (anulär) und Typ IIIb (ventrikulär). Typ I zeichnet sich durch eine normale Beweglichkeit der Klappensegel und eine Dilatation des Mitralklappenannulus aus. Typ IIIb ist durch eine eingeschränkte Beweglichkeit der Mitralsegel gekennzeichnet (Pfanmüller und Borger 2018). Dies kann in einer Fibrose der Papillarmuskel oder einer asymmetrischen Dilatation des linken Ventrikels begründet sein, was zu mehreren Regurgitationsjets führen kann. Die funktionelle Mitralklappeninsuffizienz erscheint in der Regel vom Typ IIIb. Sie findet sich nicht ganz so häufig als Typ I (Carpentier 1983). Es handelt sich hierbei um qualitative Beschreibungen der Pathologien. Ferner existieren keine quantitativen Parameter, um beide Entitäten voneinander zu unterscheiden (Badhwar *et al.* 2019). Abbildung 6 demonstriert die beiden Entitäten (anulär versus ventrikulär) echokardiographisch.



**Abbildung 6:** Zwei verschiedene Entitäten (anulär versus ventrikulär) der funktionellen Mitralklappeninsuffizienz.

**A und B:** "Anuläre" Form der funktionellen Mitralklappeninsuffizienz mit einer isolierten Dilatation des Mitralklappenannulus und einer erhaltenen Geometrie des linken Ventrikels, welcher einen isolierten, zentralen Regurgitationsjet verursacht.

**C und D:** "Ventrikuläre" Form der funktionellen Mitralklappeninsuffizienz, welche eine asymmetrische Dilatation des linken Ventrikels und eine sekundäre Dilatation des Mitralklappenannulus inkludiert und zu mehreren Regurgitationsjets führt.

### 1.1.6 Quantifizierung

Die Quantifizierung der Mitralklappeninsuffizienz stellt sich generell als schwierig dar. Sie hat allerdings eine große Bedeutung in der Entscheidungsgrundlage der Therapieoptionen für den Patienten.

Eine morphologische Quantifizierung der Mitralklappeninsuffizienz kann nach Carpentier in drei Stadien erfolgen. Diese drei Stadien sind folgende:

- **Stadium 1:** Keine Dilatation des Mitralklappenapparats.
- **Stadium 2:** Mitralklappensegelprolaps während der Systole.
- **Stadium 3:** Dauerhafte Vorwölbung der Klappensegel in das linke Atrium (Carpentier, 1983).

Weiterhin kann eine Zuordnung der Mitralklappeninsuffizienz anhand einer invasiv-diagnostischen Untersuchung erfolgen. Die Einteilung orientiert sich dabei an den folgenden vier Schweregraden (I-IV). Die Schweregrade werden während einer Herzkatheteruntersuchung nach Einbringen von Kontrastmittels anhand des linken atrialen Füllverhaltens ermittelt.

- **Grad I:** Regurgitationsfraktion < 20 %. Minimal ausgeprägte Mitralklappeninsuffizienz. Keine vollständige Kontrastierung des linken Atriums.
- **Grad II:** Regurgitationsfraktion zwischen 20-40 %. Nach Gabe von Kontrastmittel komplette Kontrastierung des linken Atriums nach wenigen Herzaktionen.
- **Grad III:** Regurgitationsfraktion zwischen 40-60 %. Nach Gabe von Kontrastmittel gleich starke Kontrastierung von linkem Atrium und linker Herzkammer nach wenigen Herzaktionen.
- **Grad IV:** Regurgitationsfraktion bis zu 80 %. Nach Gabe von Kontrastmittel vollständige Kontrastierung des linken Atrium bis in die Pulmonalvenen bei der ersten Herzaktion (Hamm *et al.* 2008).

Die bevorzugte Methode der Wahl zur weitergehenden Beurteilung der Mitralklappe ist dabei die Echokardiographie, mit der quantitative Parameter, wie die Weite der *vena*

*contracta*, die effektive Regurgitationsöffnungsfläche (EROA) und das Regurgitationsvolumen gemessen werden können (Lancellotti *et al.* 2010). Mithilfe des Regurgitationsvolumen kann die Schwere einer symptomatischen Mitralklappeninsuffizienz evaluiert werden. Man spricht bei einem Regurgitationsvolumen (ml) < 30 von einer leichten, bei 30-59 von einer mittleren und bei > 60 von einer schweren Mitralklappeninsuffizienz. Die echokardiographische Beurteilung bildet dabei aber nur eine Momentaufnahme ab und hängt von einigen Einschränkungen, wie beispielsweise der Dynamik des Regurgitationsjets und der Echokardiographiequalität, ab. Zusätzlich kann mittels Farbdoppler-Echokardiographie der Pulmonalvenenfluss und der Color-Doppler-Jet bestimmt werden (Baldus *et al.* 2018). Qualitative Kriterien beinhalten weiterhin den Farbfluss, die Klappenmorphologie, Continuos-wave-Signale des Regurgitationsjets und die Flusskonvergenzzone. Wichtig für die Gesamtbeurteilung der Insuffizienz ist, dass Einzelwerte alleine nicht aussagekräftig sind. Vielmehr müssen sämtliche Parameter in der unten aufgeführten Abbildung 7 berücksichtigt werden, um eine genaue Einschätzung über den Schweregrad der Mitralklappeninsuffizienz zu erhalten (Vahanian *et al.* 2012, Bonow *et al.* 2006). Auch mit Hilfe der echokardiographisch bestimmten Tenting-Parameter können nachweislich genaue Schweregrade der funktionellen Mitralklappeninsuffizienz bestimmt werden (Luk *et al.* 2009).

	Leicht	Mittel	Schwer
Linksatriales Volumen (indexiert auf Körperoberfläche)	29–33	34–40	>40 ml/m <sup>2</sup>
Color Doppler Jet			>40% der LA-Fläche, oder erreicht LA-Hinterwand, oder Wand-deformierend“
E Welle, Mitralklappeneinstrom			>1.5 m/s (native Klappen)
Vena contracta, cm (@ Ny 60–70cm/s)	< 0.3	0.4–0.6	≥ 0.7
EROA (cm <sup>2</sup> ), nach PISA, primäre Mitralinsuffizienz	<0.2	0.2–0.39	≥0.40
EROA (cm <sup>2</sup> ), nach PISA, sekundäre Mitralinsuffizienz			>0.2
Rvol (ml), nach PISA, primäre Mitralinsuffizienz	<30	30–59	≥60
Rvol (ml), nach PISA, sekundäre Mitralinsuffizienz			>30
Regurgitationsfraktion (%)	<30	30–49	≥50

Abkürzungen: LA, linkes Atrium; Ny, Nyquist aliasing velocity; EROA, effective regurgitant orifice area; Rvol, Regurgitant volume, PISA, proximal isovelocity surface area.

**Abbildung 7:** Echokardiographisch erhobene Werte zur Ermittlung des Schweregrades der primären und sekundären Mitralklappeninsuffizienz. Tabelle nach Grayburn *et al.*

### 1.1.7 Diagnostik der Mitralklappeninsuffizienz

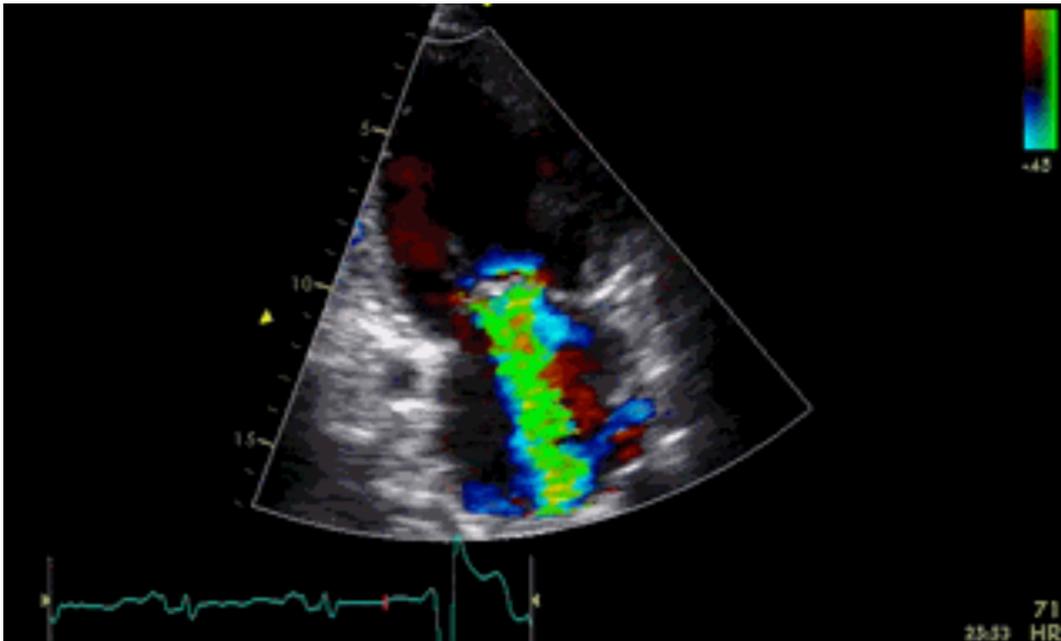
Zur Diagnostik der Mitralklappeninsuffizienz existieren diverse Untersuchungsmöglichkeiten. Zunächst erfolgt dabei die Anamnese des Patienten. Durch diese ist es möglich, bestehende Symptome in das klinische Gesamtbild einzuordnen. Einen ersten Anhaltspunkt für eine Pathologie am Herzen kann bei der Inspektion des Patienten eine periphere Zyanose mit rötlichen Gesichtswangen liefern. Dieses wird als *Facies mitralis*

bezeichnet. Zusätzlich können Symptome wie Schwindel, nächtlich-betonter Husten und Dyspnoe hinzukommen. Diese entsprechen dem Stadium einer beginnenden Linksherzinsuffizienz (Roskamm *et al.* 2004). Während der Herzauskultation, welche bevorzugterweise in der Linksseitenlage erfolgt, zeigen sich holosystolische Herzgeräusche mit *Punctum maximum* über der Herzspitze. Diese erscheinen von fortdauernder Intensität in unterschiedlichen Lautstärkestufen (Grad I bis Grad VI). Eine Fortleitung der Herzgeräusche zeigt sich dabei in die linke Axilla. Auch kann bei Verdacht auf eine Mitralklappeninsuffizienz ein Thorax-Röntgenbild hinweisgebend sein. In diesem stellt sich das Herz häufig linksbetont vergrößert dar - mit einem linken Vorhof in Form eines Dreiecks („Mitralsdreieck“) nach kaudo-dorsal. In der lateralen Aufnahme stellt sich der Retrokardialraum verengt und der Ösophagus nach dorsal verdrängt dar (Balduş *et al.* 2018).

Die Echokardiographie bildet nach heutiger Ansicht der deutschen Gesellschaft für Kardiologie den Goldstandard zur Diagnostik der Mitralklappeninsuffizienz. Die Echokardiographie erlaubt eine Quantifizierung und eine Verlaufsbeurteilung des Klappenvitiums (Baumgärtner *et al.* 2006).

Mit Hilfe der Echokardiographie kann die linksventrikuläre Funktion anhand des endsystolischen und enddiastolischen Volumens, sowie der Ejektionsfraktion bestimmt werden. Diese Parameter geben zusätzlichen Aufschluss über den Schweregrad der Mitralklappeninsuffizienz und können bei der Frage, wann operiert werden soll, herangezogen werden. Ferner können die Segelstruktur und ihre Funktion, die Integrität der Sehnenfäden, Ringverkalkungen sowie die regionale und globale systolische, linksventrikuläre Funktion beurteilt werden (Lancellotti *et al.* 2010)

Mit Hilfe der Farbdoppler-Echokardiographie kann weiterhin eine existierende Mitralklappeninsuffizienz im linken Vorhof angezeigt werden. Dies geschieht in Form einer Farbwolke, welche Regurgitationsjet oder Insuffizienzjet genannt wird. Zusätzlich lässt sich durch die Bestimmung der Ausdehnung und der Breite des Insuffizienzjets abschätzen, wie weit die Insuffizienz fortgeschritten ist. Weiterhin zeigt sich bei der funktionellen Mitralklappeninsuffizienz eine typische zeltförmige Konfiguration der Mitralklappe. Dies wird als „Tenting“ bezeichnet. Ausserdem lässt sich mit Hilfe der Echokardiographie der verursachende Mechanismus und die Lokalisationen vorhandener Vitien aufdecken. Hinter diesen Mechanismen können sich beispielsweise ein inkompletter Klappenschluss, eine Ringdilatation, eine Endokarditis oder ein Prolaps verbergen (Voelker 2004). Die transthorakale Echokardiographie ist auch zur Verlaufsbeurteilung bei chronischer Mitralklappeninsuffizienz indiziert, um rasch etwaige Veränderungen zu erkennen.



**Abbildung 8:** Funktionelle Mitralklappeninsuffizienz im 2-Kammerblick (aus: Homepage der Immanuel Klinikum Bernau Herzzentrum Brandenburg, 2021. URL siehe Abbildungsverzeichnis).

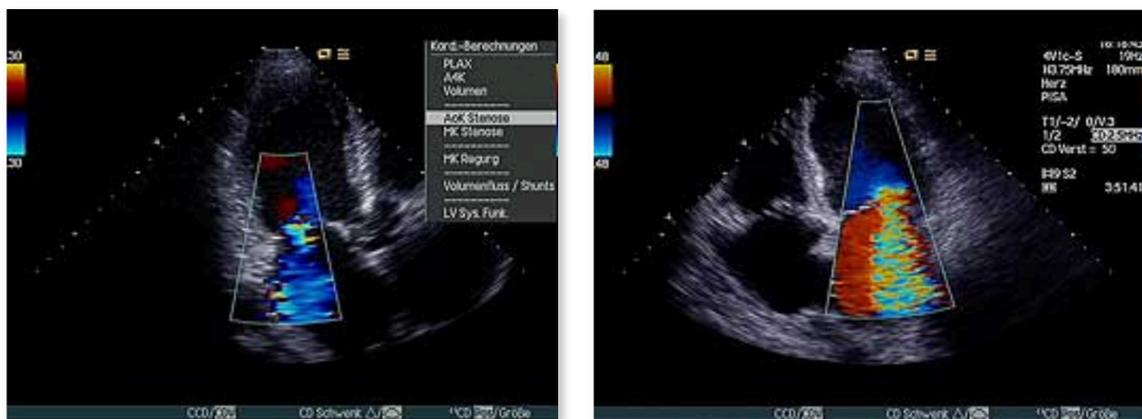
### 1.1.8 Kardiale Biomarker

Neben der körperlichen und apparativen Untersuchung sollte auch eine Laboruntersuchung zur Detektion einer Herzinsuffizienz erfolgen. Hierbei hat sich in den letzten Jahren das NT-pro-BNP als Herzinsuffizienz-Marker etabliert (Detaint *et al.* 2005). Kommt es zu einer gesteigerten, mechanischen Wanddehnung im Herzmuskel, wird das Prohormon aufgrund des Dehnungsreizes freigesetzt. Das aktive BNP wird vom Prohormon abgespalten und führt zu einer Vasodilatation der glatten Gefäßmuskulatur. Es fungiert als Antagonist des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems, wodurch eine Blutdruck- und Vorlastsenkung erzeugt wird. Die Aktivierung von pro-NT-BNP korreliert mit dem Schweregrad der Mitralklappeninsuffizienz. Umgekehrt kann eine signifikante Senkung des pro-NT-BNP-Spiegels zu einer Reduktion der Mitralklappeninsuffizienz (Sutton *et al.* 2003) führen. Weiterhin kann für die laborchemische Analyse der Kreatininwert mit einbezogen werden. Dieser ist ein Abbauprodukt des Kreatins, welches über die Nieren ausgeschieden wird. Der Wert dient zur Detektion des renalen Funktionsstatus. Die Nierenfunktion kann sich im Rahmen einer Herzinsuffizienz verschlechtert darstellen (Levey *et al.* 1999).

### 1.1.9 Durchführung der Echokardiographie

Zur Durchführung der Echokardiographie werden mehrere Verfahren angewendet. In der vorliegenden Arbeit soll auf die transthorakale Echokardiographie eingegangen werden. Ferner existieren noch die transösophageale Echokardiographie und die Kontrast-Echokardiographie (Buck *et al.* 2009).

Das Instrumentarium der Echokardiographie besteht zum einem aus einem Schallkopf, welcher Ultraschallwellen abgibt und diese im Verlauf wieder auffängt. Man bezeichnet den Schallkopf als Transducer. Bei der nicht-invasiven und schmerzlosen transthorakalen Echokardiographie wird dieser auf verschiedene Stellen von außen auf den Brustkorb angelegt. Mithilfe eines Gels wird die Übertragung der Ultraschallwellen in die Brust des Patienten unterstützt. Idealerweise sollte der Patient dabei in einem Winkel von 30 bis 90° auf der linken Körperseite liegen, sodass das Herz näher an der Brustwand liegt. Der Schallkopf ist mit einem Computer verbunden, welcher das Bild auf einem Monitor anzeigt, dieses ausdrucken und archivieren kann. Um die Bildqualität zu verbessern, sollte der Patient während der Untersuchung angehalten werden, für einige Sekunden den Atem anzuhalten und dann auszuatmen. Die Verfälschung durch Luft, welche sich in der Lunge befindet und ein Hindernis für die Schallwellen darstellt, wird dadurch vermindert. Der Untersucher kann durch Lage- und Winkelveränderungen des Transducers unterschiedliche Bereiche des Herzens und der umliegenden großen Blutgefäße darstellen. Dadurch ist es dem Untersucher möglich, die Herzfunktion- und struktur zu beurteilen und Pathologien festzustellen (Hagendorff und Stöbe 2017).



**Abbildung 9:** Mitralklappeninsuffizienz im 3-Kammerblick (links) und 4-Kammerblick (rechts) (Donhauser 2021, URL siehe Abbildungsverzeichnis).

### **1.1.10 Tenting-Parameter**

Die Tenting-Parameter spiegeln die geometrischen Veränderungen im Mitralklappenapparat wider. Im Gegensatz zu den komplexen Methoden zur Berechnung des Schweregrads der Mitralklappeninsuffizienz, sind diese einfachen, zweidimensionalen echokardiografischen Indizes leicht zu erhalten und liefern nachweislich genaue Schätzungen des Schweregrades der funktionellen Mitralklappeninsuffizienz (Dudzinski und Hung 2014). Die Bestimmung der Tenting-Parameter erfolgt retrospektiv anhand der transthorakalen Echokardiographie während der späten Systole und vor der MitraClip-Implantation. Die Tenting-Parameter setzen sich aus fünf erst kürzlich eingeführten Parametern zusammen, welche den Umfang des „Mitralklappen-Tentings“ bestimmen. Diese Parameter umfassen die Tenting-Höhe der Mitralklappe (mm), die Tenting-Fläche (cm<sup>2</sup>), den endsystolischen Winkel des vorderen Mitrablattes (AML,  $\alpha$ ), den endsystolischen Winkel des hinteren Mitrablattes (PML,  $\beta$ ) sowie die Länge der Mitralklappenkoaptation (Abbildung 16, Seite 38).

### **1.1.11 Prognose der Mitralklappeninsuffizienz**

Die Prognose nach einer Mitralklappeninsuffizienz ist vor allem durch die Schwere der Klappenschwäche und Begleiterkrankungen gekennzeichnet. Sie ist auch davon abhängig, ob bereits eine medikamentöse, operative oder interventionelle Therapie erfolgt ist. Bei asymptomatischen Patienten mit einer leichten Mitralklappeninsuffizienz ohne weitere strukturelle Veränderungen ist eine gute Prognose zu beobachten. Besteht hingegen eine mittelschwere Mitralklappeninsuffizienz, weisen Patienten eine jährliche Sterblichkeitsrate von 3 % auf. Kommen schwerwiegende Symptome, andere Risikofaktoren und strukturelle Veränderungen (LV-Dilatation) hinzu, kann die jährliche Sterblichkeitsrate auf 10 % ansteigen. Dies zeigt, dass frühzeitig eine operative oder interventionelle Therapie erwogen werden sollte, um eine bessere Prognose der Patienten zu generieren (Nickenig *et al.* 2013, Enriquez- Sarano *et al.* 2009).

## **1.2 Therapiemöglichkeiten**

### **1.2.1 Konservativer Ansatz**

Wie bereits im obigen Abschnitt „Die funktionelle Mitralklappeninsuffizienz“ beschrieben kann die Pathologieursache in einer Limitation der linksventrikulären Pumpfunktion liegen. Ferner kann die funktionelle Mitralklappeninsuffizienz alleinstehend oder in Kombination mit einer Limitation der linksventrikulären Pumpfunktion durch eine Dilatation des linken Ventrikels bedingt sein. Die Primärziele einer medikamentösen Therapie bei vorhandener funktioneller Mitralklappeninsuffizienz stellen daher eine Verbesserung einer existenten Herzinsuffizienz, eine Verhinderung möglicher Komplikationen

wie z.B einer Thrombembolieprophylaxe mit Antikoagulantien bei Vorhofflimmern oder eine körperliche Schonung dar (Ponikowski *et al.* 2016).

Bei Patienten mit funktioneller Mitralklappeninsuffizienz und existenter linksventrikulärer Dysfunktion wird der Einsatz von ACE-Hemmern oder Beta-Blockern (insbesondere Carvedilol) als primäre Therapie empfohlen. ACE-Hemmer senken die Nachlast und haben einen hemmenden Einfluss auf das kardiale *Remodeling* nach Myokardinfarkt (Schulz und Laufs 2019). Alternativ kommt auch eine Behandlung mit Entresto® (Sacubitril/Valsartan) in Frage. In der PIONEER-HF-Studie aus dem Jahre 2019 konnte aufgezeigt werden, dass der Einsatz von Entresto® (Sacubitril/Valsartan) zu einem deutlichen Überlebensvorteil im Vergleich zum ACE-Hemmer Enalapril führt (Velazquez *et al.* 2019). Beim Auftreten von Vorhofflimmern sollte eine Frequenzkontrolle durch den Einsatz von Beta-Blockern, Digoxin, Calcium-Kanal-Blockern erfolgen. Zusätzlich sollte durch eine niedrig-dosierte Antikoagulation ein Ziel-INR von zwei bis drei angestrebt werden (Bonow *et al.* 2006). In der 2020 vorgestellten EAST-AFNET 4-Studie konnte ferner die Wirksamkeit der frühen Rhythmuskontrolle aufgezeigt werden. Eine frühe Einleitung von Antiarrhythmika reduziert die kardiovaskulären Ergebnisse der Patienten im Vergleich zur gegenwärtigen, evidenzbasierten Basisversorgung (Kirchhof, 2020). Eine weitere Medikamentenklasse, welche ein großes kardioprotektives Potential innehat, stellen die SGLT2-Hemmer dar. Dies wurde in einer Reihe von kürzlich veröffentlichten Studien (DAPA-HF-Studie 2019, EMPEROR-Reduced-Studie 2020) aufgezeigt. Zum aktuellen Zeitpunkt haben Dapagliflozin und Empagliflozin keine Zulassung in der Europäischen Union für die Behandlung einer Herzinsuffizienz (Stand März 2021). Dies wird aber anhand neuester wissenschaftlicher Erkenntnisse zur Wirksamkeit von SGLT2-Hemmern hinsichtlich einer Herzinsuffizienz von den Verfassern von HFA/ESC-Statements (2020) empfohlen (Overbeck 2021). Ein bedeutender Aspekt der konservativen Therapie ist weiterhin die Behandlung einer arteriellen Hypertonie, da ein hoher peripherer Widerstand die Regurgitation erhöht (Vahanian *et al.* 2012).

Bei symptomatischen Patienten führt eine alleinige medikamentöse Therapie trotz moderner Medikation nicht zu einer persistierenden Verbesserung der klinischen Symptome. Die jährliche Sterblichkeitsrate bei einer hochgradigen, funktionellen Mitralklappeninsuffizienz beträgt circa 6-7 % (Enriquez-Sarano *et al.* 2005). Diese Patienten gelten weiterhin als Hochrisikopatienten und sollten nach Möglichkeit operativ versorgt werden.

### 1.2.2 Chirurgischer Ansatz

Patienten mit klinisch relevanter Mitralklappeninsuffizienz haben aufgrund von bestehenden Komorbiditäten und einer hochgradigen Einschränkung der linksventrikulären Ejektionsfraktion ein weitaus höheres Operationsrisiko. Eine Operation wird daher primär für Patienten mit hochgradiger Mitralklappeninsuffizienz und gleichzeitig bestehender Indikation für eine aortokoronare Bypassoperation mit einer linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) > 30 % empfohlen (Nickenig *et al.* 2013). Eine Operation kann ferner auch für eine mittelgradige Mitralklappeninsuffizienz empfohlen werden, wenn weitere Begleitsymptome oder morphologische Veränderungen auftreten. Eine Abnahme der linksventrikulären Ejektionsfraktion, eine Steigerung der Herzgröße, eine Verringerung der Funktion des Myokards sowie ein neu aufgetretenes Vorhofflimmern stellen beispielsweise solche Veränderungen dar. Für die chronische Mitralklappeninsuffizienz mit den Schweregraden NYHA I-II bei geringer Symptomatik besteht im selteneren Fall eine Operationsindikation. Daher ist hier eine engmaschige Kontrolle wichtig, bei der der Patient je nach Schweregrad alle 6-12 Monate klinisch untersucht wird. Somit kann zügig eine Indikation gestellt werden, bevor eine irreversible Ventrikeldysfunktion eintritt (Nickenig *et al.* 2013).

Heutzutage werden zwei verschiedene Operationsverfahren zur Behandlung der Mitralklappeninsuffizienz angewandt. Zum einen existiert die Mitralklappenrekonstruktion mit Erhalt eines Teils oder des gesamten Halteapparates und einer Wiederherstellung der Ventrikelfunktion. Zum anderen kann ein Mitralklappenersatz unter Entfernung der umliegenden Strukturen und Ersetzen durch eine Endoprothese erfolgen (Bonow *et al.* 2006).

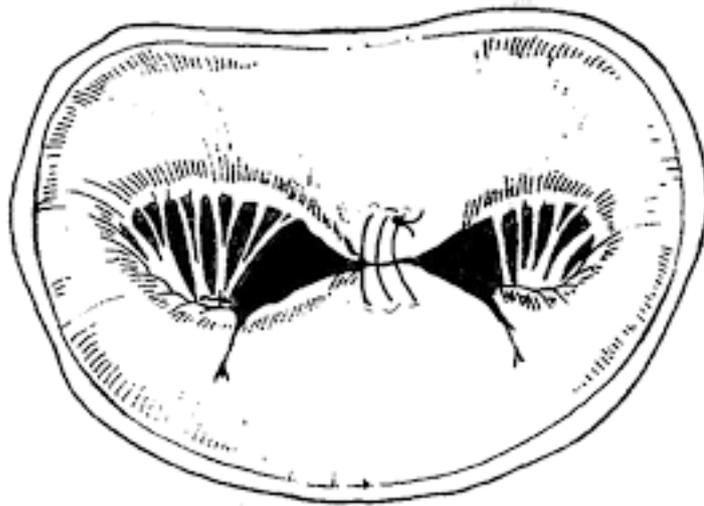
Die Mitralklappenrekonstruktion mit Erhalt der nativen Klappe und des subvalvulären Halteapparats ist das hierbei bevorzugte Therapieverfahren. In der Folgebehandlung sind dann keine gerinnungshemmenden Medikamente - abhängig vom Herzrhythmus - nötig. Die Mitralklappenrekonstruktion geht einher mit einer besseren Überlebensrate, einem geringeren perioperativen Risiko und einem besseren Erhalt der linksventrikulären Pumpfunktion (Vahanian *et al.* 2012, Enriquez-Sarano *et al.* 2009, Adams *et al.* 2010). Sie bedingt weiterhin eine Reduktion des ventrikulären *Remodelings* (Acker *et al.* 2011). Allerdings konnte in Studien nach erfolgter Operation kein Überlebensvorteil nachgewiesen werden (Bax *et al.* 2004). Die Re-Operationsrate nach Mitralklappenrekonstruktion ist vergleichbar mit der nach Mitralklappenersatz und liegt bei 7-10 % innerhalb von zehn Jahren (Siri *et al.* 2006). Die erfolgreiche Rekonstruktion der Herzklappe setzt gute anatomische Kenntnisse der verschiedenen Anteile der Mitralklappe voraus. Zu den Methoden der Rekonstruktion gehören die Ringstabilisierung mit Anuloplastie-Ring und die Sehnenfaden- und Papillarmuskelkorrektur, welche bei Patienten

mit hochgradiger Mitralklappeninsuffizienz gemäß internationaler Leitlinie als Therapie der Wahl angesehen werden. Mithilfe einer rechten anterolateralen Thorakotomie oder einer medialen Sternotomie können operative Sanierungen an der Mitralklappe erfolgen (Nickenig *et al.* 2013).

Beim Mitralklappenersatz kommen grundsätzlich mechanische oder biologische Klappenprothesen zum Einsatz. Welches Material ausgewählt wird, sollte anhand verschiedener Einflussfaktoren des einzelnen Patienten ausgemacht werden. Biologische Klappen erfordern keine medikamentöse Antikoagulation, besitzen allerdings auch nur eine eingeschränkte Lebensdauer, da sie einem beschleunigten Alterungsprozess (Verkalkung) unterliegen. Diese beläuft sich bei 30 - jährigen auf fünf bis sechs Jahre, bei 50 - jährigen sieben bis acht Jahre und bei 70 - jährigen neun bis zehn Jahre. Je jünger der Patient ist, desto eher wird daher eine mechanische Klappe eingebaut, um eine Re-Operation zu umgehen. Mechanische Klappen kennzeichnen eine deutlich höhere Lebensdauer. Jedoch besitzen sie eine gerinnungsaktivierende Metalloberfläche, was Thrombembolien nach sich ziehen kann und eine lebenslange medikamentöse Antikoagulation notwendig macht. Klassische Komplikationen beider Prothesenarten können Klappenthrombosen und Thrombembolien, sowie eine postoperative Prothesenendokarditis und paravalvuläre Lecks sein (Noack und Mohr 2016).

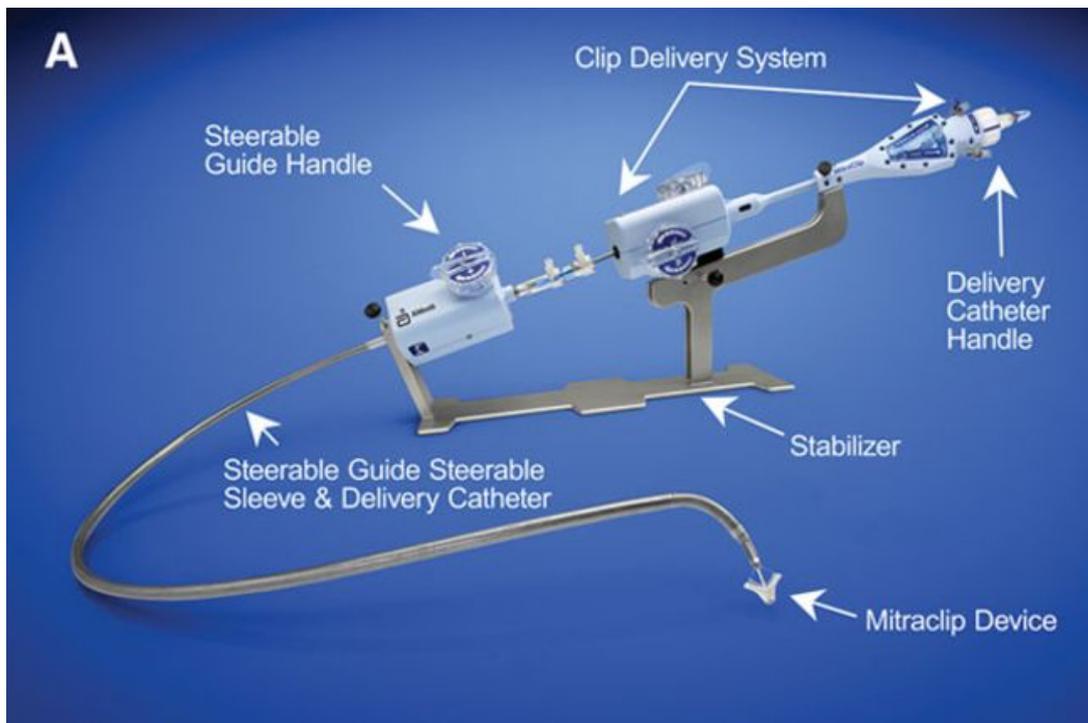
### **1.2.3 MitraClip-Verfahren**

Das MitraClip-Verfahren ist ein minimal-invasives Verfahren zur Behandlung der Mitralklappeninsuffizienz von Hochrisikopatienten, die einer herzchirurgischen Operation aufgrund von Kontraindikationen nicht zugeführt werden können. Das Verfahren entstand in Anlehnung an die sogenannte „Double-orifice“-Technik des italienischen Herzchirurgen Alfieri, der diese *edge-to-edge*-Technik im Jahre 1991 beschrieb. Das Konzept basiert auf einer Matratzennaht des mittleren Segments (AML und PML) der beiden Mitralsegel, wodurch eine Doppelöffnung in Form einer acht entsteht. Der Operateur kann die Matratzennaht so an die jeweilige Stelle der vorhandenen Leckage setzen. Auch kommissurennahe Leckagen können so vermindert werden. Hierfür wird die Matratzennaht nach weiter lateral verlagert wird. Daraus resultiert eine verkleinerte Öffnungsfläche (Alfieri *et al.* 2001). Das Resultat dieser Prozedur bildet eine signifikante Verminderung der abermals existenten Mitralklappeninsuffizienz (Maisano *et al.* 1998). Das MitraClip-System ahmt diese Methode perkutan nach.



**Abbildung 10:** *Kardiochirurgische Behandlungsmöglichkeit der Mitralklappeninsuffizienz mit Hilfe der „Double-orifice“-Technik nach Alfieri et al. (2001).*

Das MitraClip-System ist ein Katheter-basiertes System, das aus einem steuerbaren 24-French- Führungskatheter und einem Clip Delivery System besteht, welches den Clip an seinem distalen Ende enthält. Der Führungskatheter setzt sich zusammen aus einem proximal befindlichen Steuerungsrad, durch den sich der Katheter distal strecken und beugen lässt. Das Clip Delivery System wird über eine Steuereinheit bedient und kann in anterior-mediale und posterior-laterale Lage ausgerichtet werden. Der Clip selbst setzt sich zusammen aus einer Kobalt/Chrom Zusammenstellung. Er verfügt über zwei Arme und einen sogenannten Gripper an jedem der großen Arme. Am Clip Delivery System befindet sich ein Hebel, durch welchen die Clip-Arme geöffnet und geschlossen werden können. Arme und Gripper können getrennt voneinander bedient werden, was ein besseres Erfassen der einzelnen Mitralklappensegel ermöglicht. Nach Clip-Implantation wird so eine Verbindung von anteriorem und posteriorem Mitralsegel nach Alfieri-Technik hergestellt. Weiterhin erreicht man durch diese Technik eine Raffung des in seiner Funktion limitierten Mitralsrings.



**Abbildung 11:** Das MitraClip-System mit 3 Hauptkomponenten:

1. Das Clip-Trägersystem (Clip Delivery System)
2. Der Führungskatheter (Steerable Guide Catheter)
3. Das MitraClip-Implantat (MitraClip Device) (Feldman et al. 2013).

Die MitraClip-Prozedur erfolgt unter einer Vollnarkose. Die Steuerung des Verfahrens benötigt dabei eine kontinuierliche transösophageale Echokardiographie. Zunächst wird eine transeptale Funktionsnadel durch einen venösen Zugang über die *vena femoralis* in den Körper zum Herzen eingeführt. Das Vorhofseptum wird punktiert und ein Katheter vom rechten in den linken Vorhof vorgeschoben. Ein 24-French-Führungskatheter mit Dilatator wird über den transeptalen Zugang in den linken Vorhof eingeführt. Das Clip Delivery System wird in den Führungskatheter eingebracht und das MitraClip-Device wird in den linken Vorhof vorgeschoben. Unter echokardiographischer und fluoroskopischer Anleitung wird der Clip axial über den Ursprung des Jets zentriert. Der Clip wird geöffnet, um die beiden Arme auszuweiten und in den linken Ventrikel unterhalb der Klappersegel vorzuschieben. Der Clip wird solange zurückgezogen, bis beide Segel erfasst sind und dann geschlossen, um die Segel zu koaptieren.

Durch die MitraClip-Implantation soll eine bestmögliche Verringerung der Mitralklappeninsuffizienz erreicht werden. Eine mehrmalige Reposition des Clips für ein optimales Resultat ist möglich. Auch kann in Abhängigkeit des Ausprägungsgrades der Insuffizienz ein zweiter oder dritter Clip eingebracht werden. Vor und nach Implantation des ersten MitraClips und, wenn notwendig, des zweiten und dritten Clips, sollte der

Schweregrad der Mitralklappeninsuffizienz ermittelt werden. Weiterhin sollte das morphologische Resultat nach Clip-Implantation echokardiographisch erhoben werden (Feldman *et al.* 2011 und Seeburger *et al.* 2011). Hierbei kann auch eine potentiell neu aufgetretene Mitralklappenstenose nach MitraClip-Implantation detektiert werden. Stellt sich unter hämodynamischer Belastung eine Reduktion der Regurgitation ein, kann der Clip vom Führungskatheter losgelöst werden und sowohl der Katheter, als auch das Clip-Delivery -System aus dem Körper entfernt werden.

Nach circa zwölf Wochen hat sich eine Endothelschicht um den Clip gebildet, was durch die mit Polyester bezogenen Clip-und Greifarme unterstützt wird (Luk *et al.* 2009). Definitionsgemäß zeigt sich die Intervention als erfolgreich, wenn ein Clip implantiert wurde, man eine residuelle Mitralklappeninsuffizienz von Schweregrad < II nach Implantation erhält, sowie keine Konversion in eine offene Operation erfolgt (Balduş *et al.* 2018). Ein Schweregrad II entspricht hier einer Regurgitationsfraktion von 20-40 %.

Des weiteren ist es unabdingbar, dass bei der MitraClip-Prozedur in Allgemeinanästhesie (Feldman *et al.* 2005) ein Kardiochirurg zugegen ist, sollte bei Komplikationen eine Konversion der Operation erfolgen. Dies wurde auch von Holmes *et al.* (2011) und Lutschbach *et al.* (2012) gefordert.



**Abbildung 12:** Der Führungskatheter mit einem MitraClip (aus „Diagnostic and Interventional Cardiology“, 2013).

### 1.3 Theoretische Einbettung in die aktuelle Studienlage

In den letzten Jahren wurden einige Studien zum MitraClip-Verfahren veröffentlicht, welche die Wirksamkeit und die Sicherheit des Verfahrens belegen. Besonders hervorgetan hat sich dabei die Endovascular Valve Edge-to-Edge Repair Study I und II (EVEREST). In die EVEREST-Studien wurden Patienten mit eingeschlossen, die unter einer hochgradigen Mitralklappeninsuffizienz (Grad III oder IV) litten und somit eine Operationsindikation bestand. Es wurden dabei morphologische Ausschlusskriterien festgelegt. Diese Ausschlusskriterien beinhalteten unter anderem eine Mitralklappenöffnungsfläche  $<4,0\text{cm}^2$ , eine linksventrikuläre Ejektionsfraktion  $<25\%$  und ein linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser von mehr als 55mm (Feldman *et al.* 2005).

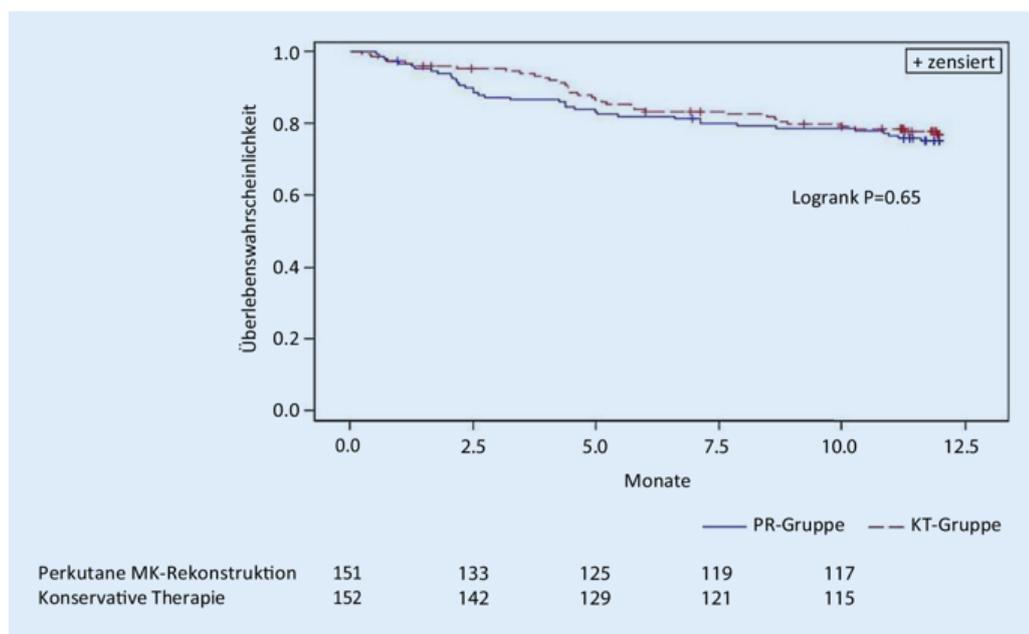
In der EVEREST-I-Studie konnte die Sicherheit und Praktikabilität des MitraClip-Verfahrens aufgezeigt werden. T. Feldmann *et al.* publizierten 2005 und 2009 (Feldman *et al.* 2011) die Ergebnisse aus 31 Zentren mit 107 Patienten in den Vereinigten Staaten von Amerika. In der EVEREST-I-Studie konnte gezeigt werden, dass in 74 % der Fälle ein Schweregrad  $\leq 2+$  erreicht werden konnte, was zu einer Reduktion der Mortalität führte. Während der Intervention verstarb dabei keiner der Patienten - post-interventionell nur ein Patient (Feldman *et al.* 2009).

In der EVEREST-II-Studie erfolgte zum ersten Mal ein randomisierter 2:1 Vergleich der perkutanen Mitralklappenreparatur mit der chirurgischen Korrektur, wobei sich der Operateur jeweils für eine Mitralklappenrekonstruktion oder den Mitralklappenersatz entscheiden konnte (Mauri *et al.* 2010). Hierfür rekrutierten 37 Studienzentren in den USA und Kanada 279 Patienten. Aus der EVEREST-II-Studie konnte entnommen werden, dass das Katheterverfahren eine Alternative für bestimmte Patientenpopulationen sein kann. Diese Populationen beinhalten ältere ( $> 70$  Jahre) und komorbide Patienten mit - vorwiegend funktioneller - Mitralklappeninsuffizienz, sowie Patienten mit einer LVEF  $<60\%$ . Die Operation reduziert zwar den Insuffizienzgrad deutlich, die Clip-Implantation führt jedoch zu einer signifikanten Verbesserung der Symptome, wovon die Patienten stark profitierten (Feldman *et al.* 2011).

Franzen *et al.* publizierten im Jahre 2011 eine europäische Studie, welche sich von den EVEREST-spezifischen Kriterien folgendermaßen unterschied. Sie schlossen auch Patienten mit einer deutlich eingeschränkten linksventrikulären Funktion (EF  $< 25\%$ ) ein, worin ein wichtiger Unterschied hinsichtlich der Studienpopulation besteht. Auch weiteten sie die anatomischen Kriterien der Mitralklappe aus. Das Patientenkollektiv war im Vergleich zur nordamerikanischen Studie deutlich eingeschränkter (Franzen *et al.* 2010).

Zuletzt wurden im Jahre 2018 zwei randomisierte Studien veröffentlicht, welche durch ihre unterschiedlichen Ergebnisse Aufsehen erregt haben.

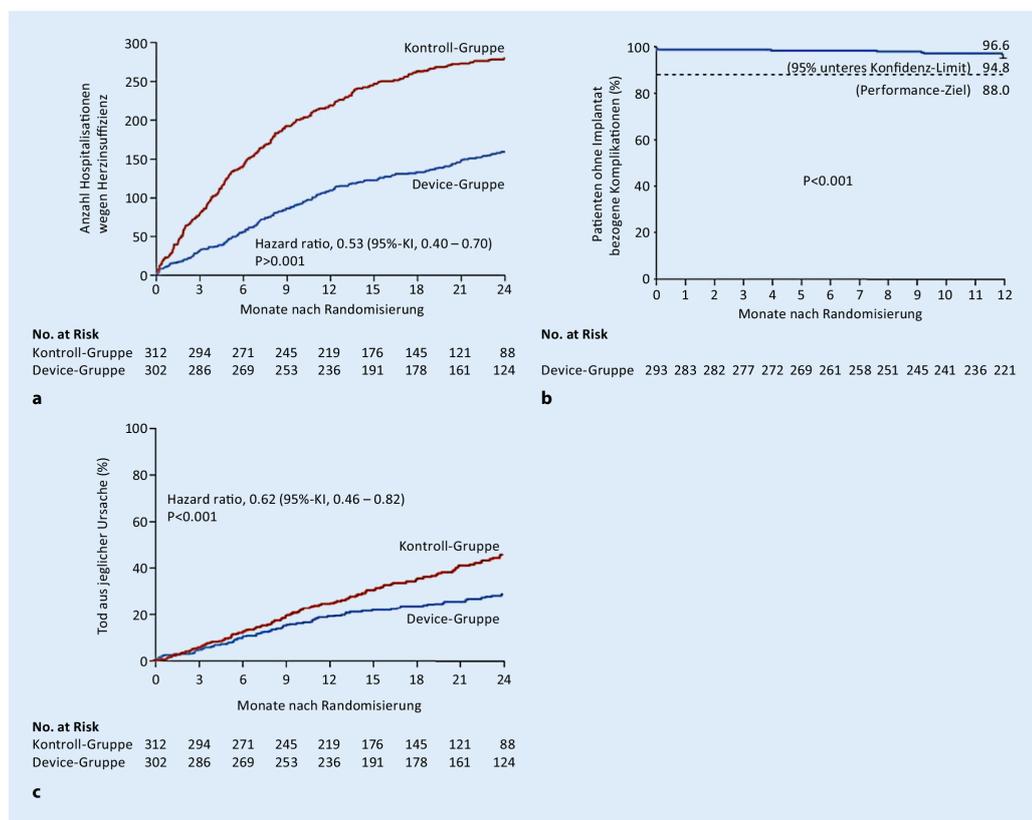
Zunächst wurde im August 2018 die randomisierte MITRA-FR Kontrollstudie (37 Zentren, Frankreich) publiziert. In einem Patientenkollektiv bestehend aus 304 Patienten mit schwerer funktioneller Mitralklappeninsuffizienz zeigte sich nach einem Jahr kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten der medikamentös-behandelten Kontrollgruppe (n = 152, 51,3 %) und der Interventionsgruppe (n = 152, 54,6 %) hinsichtlich der Rehospitalisierung und dem Endpunkt Tod (p = 0,53) (siehe Abbildung 13). Bei 91,9% der Fälle wurde in der Interventionsgruppe eine Reduktion des Schweregrades erreicht. Der Anteil dessen von Patienten mit rMR≤1+ wird mit 76,6 % beziffert (Obadia *et al.* 2018).



**Abbildung 13:** Überlebenswahrscheinlichkeit nach perkutaner Mitralklappen-Rekonstruktion und konservativer Therapie (aus Obadia *et al.* 2018).

Kurz darauf wurde Ende 2018 in den USA eine weitere randomisierte Kontrollstudie namens COAPT veröffentlicht, welche ein gegenteiliges Ergebnis hervorbrachte. Wie in der MITRA-FR-Studie wurde eine suffizient eingestellte, medikamentöse Behandlung mit einer MitraClip-Intervention bei sekundärer Mitralklappeninsuffizienz verglichen. Das Studienkollektiv betrug 614 Patienten mit einer schweren, funktionellen Mitralklappeninsuffizienz in einer 1:1-Verteilung. Die Studie erfolgte an 78 amerikanischen und kanadischen Zentren. Als Ergebnis brachte die Studie einen hochsignifikanten Vorteil zugunsten der MitraClip-Implantation im Vergleich zur medikamentösen Behandlung

hervor. In 95,0 % der Fälle konnte eine Besserung des Schweregrades erreicht werden, wobei eine überwiegende Mehrheit der Teilnehmenden ein sehr gutes Behandlungsergebnis ( $rMR \leq 1$  bei 82,3 %) erzielen konnte. Nach der MitraClip-Intervention mussten 35,8 % der Patienten pro Jahr erneut stationär behandelt werden. Dem gegenüber standen 67,9 % der Patienten mit medikamentöser Behandlung (Kontrollgruppe: 67,9 % pro Patientenjahr; Interventionsgruppe: 35,8 % pro Patientenjahr; Hazard Ratio (HR) 0,53; 95% Konfidenzintervall (CI): 0,4– 0,7;  $p < 0,001$ ). Die Gesamtmortalität betrug nach zwei Jahren 29,1 % in der interventionellen Gruppe gegenüber 46,1% in der Kontrollgruppe (Gesamtsterblichkeit: Kontrollgruppe: 46,1 %, Interventionsgruppe: 29,1%; HR 0,62; 95 % CI 0,46 – 0,82;  $p < 0,001$ ) (Stone *et al.* 2018). Durch die Ergebnisse der COAPT-Studie konnte dargestellt werden, dass durch eine Verminderung der sekundären Mitralklappeninsuffizienz ein gesteigertes Überleben und eine verbesserte Rehospitalisierungsrate dieses Patientenkollektivs erreicht werden kann. Maßgeblich ausschlaggebend scheint das Erkrankungsstadium für den gewünschten Behandlungserfolg zu sein (Grayburn *et al.* 2019).



**Abbildung 14: Ergebnisse der COAPT-Studie: Anzahl der Rehospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz (a), Patienten ohne Implantat-bedingte Komplikationen (b), Tod jeglicher Ursache (c). (aus Stone *et al.* 2018).**

Zwischen den beiden Studien zeigt sich weiterhin eine ausgeprägte Diskrepanz in den Resultaten. COAPT-Patienten, welche der Device-Gruppe angehörten, wiesen in allen klinischen *Outcome*-Parametern ein signifikant unterschiedliches Ergebnis im Vergleich zur MITRA-FR-Kohorte auf (siehe Abbildung 14). Dies lässt sich womöglich in der Auswahl des Patientenkollektivs erklären. Zum einen war die Schwere der Mitralkappeninsuffizienz in der COAPT-Studie im Mittel weitaus größer als in der MITRA-FR-Studie. Die Klappenöffnungsfläche betrug im Mittel 41 mm<sup>2</sup> gegenüber 31 mm<sup>2</sup> in der MITRA-FR-Studie. Zum anderen zeichnete sich das Patientenkollektiv in der COAPT-Studie durch ein deutlich geringeres linksventrikuläres enddiastolisches Volumen mit 101 ml/m<sup>2</sup> aus. In der MITRA-FR-Studie betrug dieses 135 ml/m<sup>2</sup>. Des Weiteren hatten Patienten der COAPT-Studie zu Beginn eine Ejektionsfraktion zwischen 20 % und 50 %. In der MITRA-FR-Studie lag diese bei 15 % bis 40 %. Weiterhin liegen die weniger erfreulichen Ergebnisse der MITRA-FR-Studie darin begründet, dass man zum einen eine insgesamt kürzere Nachbeobachtungszeit ohne gleichzeitige Medikationskontrolle hatte. Weiterhin zeichnete sich die Studie durch eine geringere Patientenanzahl aus, wodurch sich eine niedrigere statistische Aussagekraft ergibt. Die Patienten der COAPT-Studie zeichneten sich schlussendlich durch eine ausgeprägtere Mitralkappeninsuffizienz mit einer moderateren Herzinsuffizienz aus (Pibarot *et al.* 2019).

Abschließend lässt sich sagen, dass die beschriebenen Studien und klinischen Erfahrungen der letzten Jahre aufzeigen, dass das MitraClip-Verfahren insbesondere für Patienten mit einem höheren Operationsrisiko und einer funktionellen Mitralklappeninsuffizienz ein erfolgsversprechender Therapieansatz darstellen kann. Die Wirksamkeit und die Sicherheit des MitraClip-Verfahrens konnte ferner belegt werden. Durch das Verfahren kann die Rehospitalisierungsrate und das Überleben des Patienten durch eine Verringerung der funktionellen Mitralklappeninsuffizienz verbessert werden. Das Stadium der Erkrankung ist hierbei entscheidend für das Behandlungsergebnis (Grayburn *et al.* 2019). Entsprechend der aktuellen Daten- und Ergebnislage wurde das MitraClip-Verfahren nach seiner EU-Zulassung im Jahre 2008 auch im März 2019 von der Food and Drug Agency (FDA) zur Behandlung der funktionellen Mitralklappeninsuffizienz bei symptomatischen Patienten zugelassen (Nashef *et al.* 2019).

## 2. Ziele der Arbeit

Das MitraClip-Verfahren hat sich in den letzten Jahren als wirkungsvolle Alternative für Patienten etabliert, welche aufgrund von Komorbiditäten einer chirurgischen Intervention nicht zugänglich gemacht werden können. Einige kürzlich veröffentlichte Studien zeigten jedoch, dass der Schweregrad der funktionellen Mitralklappeninsuffizienz bei der Entlassung einen signifikanten Einfluss auf das Ergebnis nach dem MitraClip-Verfahren hat. Patienten mit einer höheren funktionellen Mitralklappeninsuffizienz wiesen bei der Entlassung ein schlechtes Langzeitüberleben auf (Kaneko *et al.* 2017 und Buzati *et al.* 2016).

In der vorliegenden Arbeit erfolgte eine echokardiographische Analyse von 395 Patienten mit einer funktionellen Mitralklappeninsuffizienz, welche sich im Zeitraum von 09/2008 bis 01/2017 einer MitraClip-Implantation am Universitären Herzzentrum Hamburg unterzogen haben. Ziel der Arbeit ist eine Analyse, ob Variablen existieren, welche mit dem Schweregrad der Mitralklappeninsuffizienz nach MitraClip assoziiert sind. Zum einen erfolgte ein Vergleich der Resultate der perkutanen Mitralklappenintervention anhand der Einteilung Typ I und Typ IIIb nach Carpentier. Hierbei wird die Hypothese aufgestellt, dass die Ergebnisse der MitraClip-Therapie und die prognostischen Auswirkungen der beiden Entitäten unterschiedlich ausfallen. Des weiteren erfolgte eine Analyse des Einflusses von Tenting-Parametern als potenzielle Prädiktoren für die funktionelle Mitralklappeninsuffizienz. Es wird die Hypothese aufgestellt, dass die verschiedenen Tenting-Parameter ein quantitatives Instrument sein können, um Patienten systematisch zu stratifizieren und um die Ergebnisse verschiedener therapeutischer Strategien bei der funktionellen Mitralklappeninsuffizienz zu vergleichen. Es wird weiterhin die Hypothese aufgestellt, dass die Mitralklappen-Tenting-Fläche einen direkten Einfluss auf den Grad der funktionellen Mitralklappeninsuffizienz nach Entlassung des Patienten aus der stationären Behandlung hat. Im letzten Schritt der Untersuchung soll der Frage nachgegangen werden, ob der Grad der erreichten Verringerung der funktionellen Mitralklappeninsuffizienz bei Entlassung aus dem stationären Rahmen nach erfolgter MitraClip-Prozedur eine Signifikanz auf den Endpunkt Gesamtüberleben der Patienten hat. Hierbei wird angenommen, dass MitraClip-Patienten mit einem Schweregrad  $rMR \leq 1+$  bei Entlassung ein signifikant besseres Behandlungsergebnis hinsichtlich des Endpunktes Gesamtüberleben im Vergleich zu den Behandlungsgruppen  $rMR = 2+$  oder  $rMR \geq 3+$  haben.

## **Arbeitshypothesen**

Zusammengefasst werden in der Arbeit folgende Hypothesen aufgestellt und weiter erarbeitet.

### **Hypothese 1**

Die MitraClip-Ergebnisse und die prognostischen Auswirkungen der Entitäten Typ I und Typ IIIB fallen unterschiedlich aus.

### **Hypothese 2**

Tenting-Parameter können ein quantitatives Instrument zur systematischen Stratifikation von FMR-Patienten sein.

### **Hypothese 3**

Die Tenting-Fläche hat einen direkten Einfluss auf den Grad der funktionellen Mitralklappeninsuffizienz nach MitraClip-Prozedur.

### **Hypothese 4**

Eine  $rMR \leq 1+$  bei Entlassung führt zu einem signifikant besseren Behandlungsergebnis hinsichtlich des Gesamtüberlebens im Vergleich zu  $rMR = 2+$  oder  $rMR \geq 3+$ .

### **3. Material und Methodik**

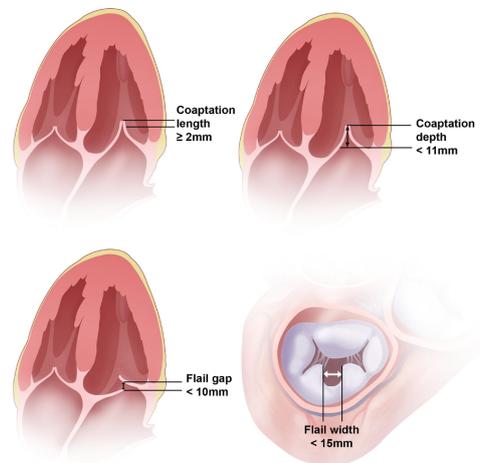
#### **3.1 Studiendesign und Studienpopulation**

Die dargebotene stellt bildet eine monozentrische, retrospektive Beobachtungsstudie dar. Im Zeitraum von 09/2008 bis 01/2017 erfolgte die MitraClip-Implantation bei 395 Patienten mit einer funktionellen Mitralklappeninsuffizienz am Universitären Herz- und Gefäßzentrum (UHZ) des Universitätsklinikums Hamburg Eppendorf. Dieses Patientenkollektiv entsprach einer Hochrisikogruppe, welche aufgrund der jeweiligen Komorbiditäten keiner operativen Sanierung mittels Mitralklappenkonstruktion/ -ersatz unterzogen werden konnte. Die Auswahl dieser Patienten erfolgte durch ein interdisziplinäres Team bestehend aus Kardiochirurgen und Kardiologen. Alle 395 Patienten haben bei der stationären Aufnahme zur Stuserhebung ein präoperatives, transthorakales Echokardiogramm erhalten. An 384 Patienten konnte postoperativ eine transthorakale Echokardiographie durchgeführt werden. Insgesamt starben 11 Patienten im Krankenhaus, so dass bei Entlassung keine weitere echokardiographische Erhebung möglich war. Der Mittelwert des Nachuntersuchungszeitraums betrug fünf Jahre. Die maximale Folge-Untersuchungszeit betrug 10,02 Jahre. In der Studie wurde der maximale Folge-Untersuchungszeitpunkt auf fünf Jahre begrenzt, da die Zahl der *Patients at risk* ab dem sechsten Jahr stark sank. Weiterhin wurden die Patienten gemäß ihrer jeweiligen Basisdaten zunächst nach Carpentier in Typ I und Typ IIIb, sowie in die drei Behandlungsgruppen  $rMR \leq 1+$ ,  $rMR = 2+$  und  $rMR \geq 3+$  eingeteilt.

#### **3.2 Ein- und Ausschlusskriterien**

Um einer MitraClip-Prozedur herangeführt zu werden, wurden gewisse Ein- und Ausschlusskriterien definiert. Zunächst wurden Patienten mit einer symptomatischen, hochgradigen funktionellen Mitralklappeninsuffizienz (Grad III-IV/IV) in die Studie mit eingeschlossen. Zur Schweregrad-Beurteilung der funktionellen Mitralklappeninsuffizienz erfolgte bei jedem Patienten vorab eine transthorakale Echokardiographie. Zur Einschätzung der jeweiligen Operabilität wurden gewisse Parameter in die Evaluation miteinbezogen. Diese beinhalteten die Risiko-Scores, etwaige Vorerkrankungen und Komorbiditäten, die linksventrikuläre Auswurffraktion, die psychische und physische Verfassung, sowie das Alter. Ferner lag bei den Patienten eine Herzinsuffizienz von NYHA III oder IV bedingt durch beispielsweise eine funktionelle Mitralklappeninsuffizienz oder eine reduzierte Pumpfunktion vor. Des Weiteren waren anatomische Voraussetzungen vonnöten, um eine erfolgreiche MitraClip-Prozedur zu gewährleisten. Feldman et al. postulierten im Jahre 2009 anatomische Voraussetzungen zur Clip-Implantation. Zum einen beinhalteten diese eine Assoziation des Regurgitationsjets-Ursprungs in den Segmenten A2-P2 der Mitralklappe, eine Koaptationslänge von mindestens 2mm und eine Koaptationstiefe, welche 11mm nicht überschreiten sollte. Ferner sollte ein

Prolapsspalt von kleiner 10mm und eine Prolapsweite von kleiner 15mm vorliegen. Weiterhin sollte eine Mitralklappenfläche von  $\geq 4.0 \text{ cm}^2$  bestehen, um das Risiko einer postprozeduralen Mitralklappenstenose zu vermindern (Feldman et al. 2009). Abbildung 15 stellt diese Einschlusskriterien zur MitraClip-Implantation graphisch dar.



**Abbildung 15:** Einschlusskriterien zur Clip-Implantation nach Feldman et al. 2009.

### 3.3 Ablauf der Studie

Zunächst fand eine MitraClip-Evaluation der potentiellen Patienten mit funktioneller Mitralklappeninsuffizienz statt. Nach Entschluss des Patienten zur MitraClip-Prozedur erfolgte eine schriftliche Einwilligung in die Studienaufnahme. Weiterhin wurde eine venöse Blutentnahme (inklusive der Bestimmung des Kreatinin-Wertes und des NT-proBNP-Wertes), sowie eine körperliche Untersuchung der Patienten durchgeführt. Ferner wurde die NYHA-Klasse erhoben. Der Basisdatensatz wurde weiterhin um das Alter, Geschlecht, sowie therapierrelevante Nebenerkrankung und die aktuelle Medikation ergänzt.

Nach stattgefundener MitraClip-Prozedur wurde dem Patienten im stationären Rahmen eine weitere Blutprobe zur Verlaufsbestimmung der Laborwerte entnommen und dokumentiert. Auch wurden dem Basisdatensatz weitere prozedurale Ergebnisse, wie die Anzahl der implantierten Clips, die rMR und eventuelle periprozedurale Komplikationen, hinzugefügt.

Nach erfolgreicher MitraClip-Implantation und Entlassung des Patienten erfolgte eine standardisierte Verlaufskontrolle der Patienten in festgelegten Zeitabständen. Die erste dieser Folge-Untersuchungen fand nach sechs und nach zwölf Monaten nach Clip-Im-

plantation statt. Im Anschluss wurden die Patienten einmal jährlich untersucht. Die Untersuchung der Patienten erfolgte präferentiell durch ambulante Vorstellungen am Universitären Herzzentrum Hamburg. Die Folge-Untersuchung der Patienten inkludierte eine Blutabnahme für das Routinelabor, eine körperliche Untersuchung, sowie eine transthorakale Echokardiographie. In der Blutprobe wurde der Serumspiegel des BNP bestimmt. Die transthorakale Echokardiographie dient der objektiven Reevaluation der Mitralklappeninsuffizienz. War es dem Patienten nicht möglich ambulant vorstellig zu werden, zum Beispiel aufgrund der Entfernung des Wohnorts oder Komorbiditäten, erfolgte eine standardisierte telefonische Befragung und eine regelmäßige Rücksprache mit einem niedergelassenen Arzt vor Ort. Die Anamnese des Patienten beinhaltete dabei auch eine ständige Reevaluation der Herzinsuffizienz-Medikation.

### **3.4 Messwerte**

#### **3.4.1 Echokardiographische Bestimmung des Schweregrades**

In den Untersuchungen wurde eine Reduktion der Mitralklappeninsuffizienz  $<2+$  als kongruent zur EVEREST-II-Studie als erfolgreich gewertet (Mauri *et al.* 2010). Die Untersuchungen wurden gemäß der Leitlinien der *American Society of Echocardiography* von zwei verblindeten Kardiologen am UHZ vorgenommen. Die Ermittlung des Schweregrades der Mitralklappeninsuffizienz erfolgte zu allen Zeitpunkten mittels Echokardiographie.

Eine genaue Bestimmung des Schweregrades der Mitralklappeninsuffizienz ist essenziell für die klinische Entscheidungsfindung der geeigneten Therapie (Zeng *et al.* 2014). Zunächst wurden die einzelnen Volumina des linken Atriums und des linken Ventrikels ermittelt. Dabei ergab sich schon ein erster Hinweis auf den Schweregrad der Mitralklappeninsuffizienz. Weiterhin wurde der Regurgitationsjet quantifiziert und dopplerechokardiographisch in drei Zonen unterteilt (Zeng *et al.* 2014). Die drei Zonen dienen der Berechnung weiterer aussagefähiger Parameter. Die erste Zone, die distale *jet area*, ist im distalen Anteil des Regurgitationsjets gelegen und ein aussagekräftiger Indikator für den Ausprägungsgrad der Mitralklappeninsuffizienz. Sie wird als absolute oder als Ratio-Fläche gebildet. Die *jet area ratio* wird aus dem Quotienten des Vorhofdiameter und der distalen Regurgitationsjetfläche gebildet. Nachteilig an der „jet area ratio“ ist, dass sie abhängig vom Füllzustand ist (Zeng *et al.* 2014). Die zweite Zone bildet die *vena contracta*, mit welcher sich die Regurgitationsöffnung bestimmen lässt. Sie wird in der parasternalen Längsachsenebene ermittelt und ist unabhängig von Belastungsbedingungen. Ferner gibt sie Hinweise über den Schweregrad der Mitralklappeninsuffizienz. (Zeng *et al.* 2014, Lancellotti *et al.* 2013). Die dritte Zone wird als Flusskonvergenzzone oder *proximal isovelocity surface area* (PISA) definiert. Mithilfe dieser kann

unter Berücksichtigung der maximalen Regurgitationsgeschwindigkeit die effektive Regurgitationsfläche (EROA) und das Regurgitationsvolumen bestimmt werden. Sie ist weniger von hämodynamischen Druckbedingungen abhängig (Boeksteger et al. 2013).

### 3.4.2 Linksventrikuläre Ejektionsfraktion

Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion als Maß für die Herzfunktion wurde während der echokardiographischen Untersuchung quantitativ bestimmt. Hierfür wurde die modifizierte Volumetrie nach Simpson angewendet. Dabei wurden das linksventrikuläre end-systolische Volumen und das linksventrikuläre enddiastolische Volumen biplan ermittelt (Ponikowski *et al.* 2016).

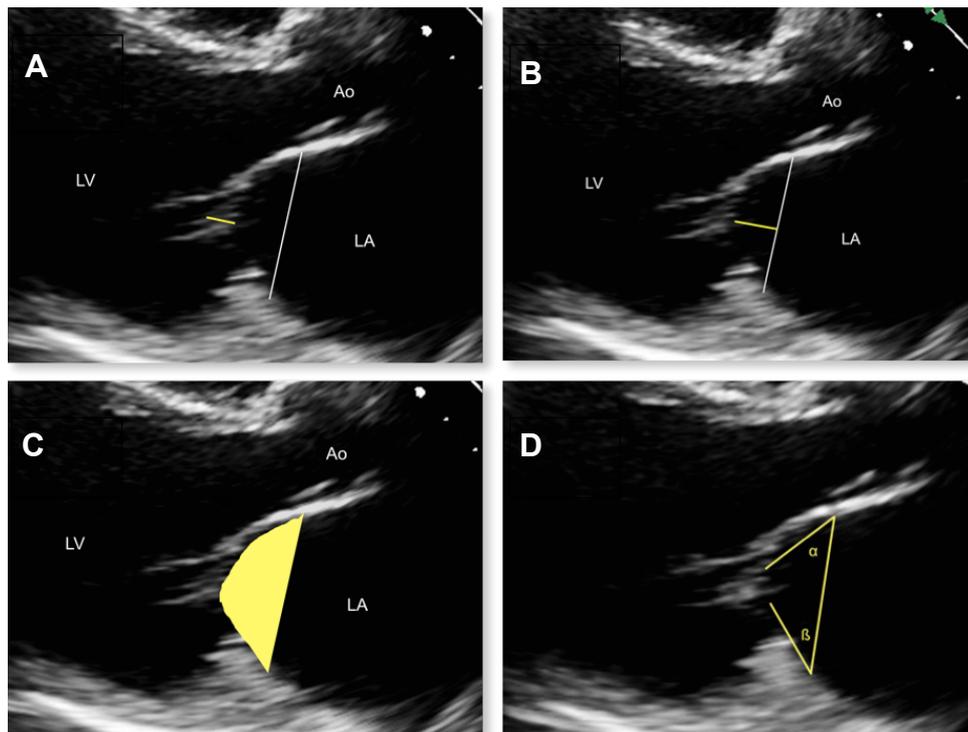
Zur Berechnung der linksventrikulären Ejektionsfraktion wurde folgende Formel nach Simpson verwendet:

$$EF = \frac{EDV - ESV}{EDV} \cdot 100 \% = \left( 1 - \frac{ESV}{EDV} \right) \cdot 100 \%$$

### 3.4.3 Echokardiographische Bestimmung der Tenting-Parameter

Die Ermittlung der Tenting-Parameter erfolgte echokardiographisch in der späten Systole und vor der MitraClip-Implantation. Die Bewertung der Tenting-Höhe der Mitralklappe (auch als Koaptationshöhe oder -tiefe bezeichnet) erfolgte in der parasternalen Längsachsenansicht. Sie wurde als der Abstand zwischen dem Mitralklappen-Koaptationspunkt und der Anulusebene der Mitralklappe definiert. Um die Tenting-Fläche der Mitralklappe zu quantifizieren, wurde die Fläche gemessen, welche zwischen den Mitralklappenblättern und der Anulusebene der Mitralklappe eingeschlossen ist. Aus dieser Ansicht wurde der Tenting-Winkel berechnet: AML stellt den Winkel zwischen der Anulusebene der Mitralklappe und AML dar. PML stellt den Winkel zwischen Anulusebene der Mitralklappe und PML dar. Der Grad des *Leaflet tethering* wurde gemessen durch Bestimmung des Winkels zwischen jedem *Leaflet* und der Mitralanulusebene. Die Länge der Koaptation beider Mitralklappenflügel wurde in der parasternalen Längsachsenansicht gemessen. Die Länge der Mitralklappenkoaptation musste jedoch aufgrund einer unzureichenden Beurteilung unter Verwendung des transthorakalen Echokardiogramms von weiteren Analysen ausgeschlossen werden. Weiterhin wurde der interpapilläre Muskelabstand (mm) in der parasternalen Kurzachsenansicht bestimmt. Zusätzlich wurden die funktionelle Mitralklappeninsuffizienz -und Standard-Echokardiographie-Messungen nach Foster *et al.* zu Studienbeginn und vor der Entlassung aus dem Krankenhaus ermittelt (Foster *et al.* 2013). Wie auch bei den Mes-

sungen des Mitralklappen-Schweregrades wurden die Bestimmungen unabhängig voneinander von zwei verblindeten Kardiologen durchgeführt.



**Abbildung 16:** Bestimmungen der Tenting-Parameter mit Hilfe der transthorakalen Echokardiographie: Mitralklappen-Koaptations-Länge (A), Mitralklappen-Tenting-Höhe (B), Mitralklappen-Tenting-Fläche (C), Mitralklappen-Tenting-Winkel von AML und PML (D).

### 3.5 Operationsrisiko

Zur Bestimmung des Operationsrisikos durch das oben beschriebene, interdisziplinäre ärztliche Team wurde zum einen der logistische EuroSCORE und zum anderen der STS-Score verwendet. Im folgenden Abschnitt werden die beiden Risiko-Scores weiter erläutert.

#### 3.5.1 Logistischer EuroSCORE

Im Jahre 1995 wurde anhand von 19.030 Patientendatensätzen aus acht europäischen Ländern der EuroScore (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation) entwickelt, aus welchem der logistische EuroScore entstammt. Der Score zieht seine Daten aus herzchirurgischen Eingriffen. Er beinhaltet 17 Risikofaktoren (beispielsweise Geschlecht, Alter, Begleiterkrankungen oder kardiale Risikofaktoren). Diese Parameter haben einen erkennbaren Einfluss auf die 30-Tage-Letalität nach einem kardiochirurgischen Eingriff. Anhand der errechneten Summe erfolgt eine genaue Einschätzung des

postoperativen Risikos. Einem jedem Risikofaktor wird dabei mittels einer logarithmischen Formel ein Score-Wert zugewiesen (Nashef *et al.* 1999 und Roques *et al.* 1999). Ab einem Wert von 6 % wird der Patient als ein Hochrisikopatient eingeschätzt. Ein Wert von > 20 % stellt für den Patienten ein nicht vertretbares Operationsrisiko dar (Metzler 2011).

### 3.5.2 STS-Score

Ein weiteres in Amerika und Europa verbreitetes Mortalitäts-Risikoprofilsystem ist der STS-Score. Der Score enthält aktuell 58 klinische Parameter. Diese schließen u.a. die Mortalität, Morbidität, Wahrscheinlichkeitsvorhersagen für eine Re-Operation oder Dauer des Krankenhausaufenthaltes mit ein. Der STS-Score ist frei im Internet zugänglich, sodass ein jeder nach Eingabe seiner persönlichen Risikofaktoren sein individuelles Risikoprofil erstellen kann (Anderson *et al.* 1994 und Clark 1994).

### 3.5.3 NYHA-Klassifikation

Während der Nachkontrollen wurde die NYHA-Klassifikation zur Einschätzung herangezogen.

Die NYHA-Klassifikation basiert auf Empfehlungen der New York Heart Association. Sie ist ein etabliertes System zur Klassifikation der Herzinsuffizienz und unterscheidet verschiedene Stadien, die die Leistungsfähigkeit des Patienten beschreiben. Es werden folgende vier Schweregrade unterschieden:

**Stadium I:** Asymptomatisch. Die Herzinsuffizienz wurde echokardiographisch diagnostiziert.

**Stadium II:** Herzerkrankung mit einer leichten Einschränkung. Eine Symptomatik entsteht bei ausgeprägter Belastung.

**Stadium III:** Herzerkrankung mit einer höhergradigen Einschränkung. Beschwerden entstehen bei minimaler Belastung.

**Stadium IV:** Herzinsuffizienz mit einer Symptomatik bei sämtlichen körperlichen Aktivitäten. Ruhebeschwerden, Bettlägerigkeit. Dyspnoe. (Hoppe *et al.* 2005)

## 3.6 Statistische Auswertung

Zunächst wurden die Ausgangsdaten analysiert. Die Vergleiche der kontinuierlichen Variablen zwischen den Patientengruppen wurden unter Verwendung des t-Tests oder des Mann-Whitney-U-Tests durchgeführt. Die Vergleiche von kategorialen Variablen wurden durch Chi-Quadrat-Tests durchgeführt. Bland-Altman-Diagramme wurden verwendet, um die Übereinstimmung und Konsistenz aller echokardiographischen Mes-

sungen zu bewerten (s. Anhang „Bland-Altman-Diagramme“). Die Tenting-Höhe der Mitralklappe (mm), die Tenting-Fläche der Mitralklappe (cm<sup>2</sup>), der endsystolische Winkel des vorderen Mitralsegels ( $\alpha$ ), der endsystolische Winkel des hinteren Mitralsegels ( $\beta$ ) und der Abstand der interpapillären Muskeln zeigten eine ausreichende Konsistenz (s. Anhang „Bland-Altman-Diagramme“). Daher wurden die Mittelwerte der zwei unabhängigen Messungen für alle eingeschlossenen Tenting-Parameter weiter verwendet. Die Mitralklappen-Koaptationslänge wurde aufgrund einer unzureichenden Beurteilung mittels transthorakalem Echokardiogramm von weiteren Untersuchungen ausgeschlossen. Zur Bestimmung des Gesamtüberlebens, sowie des kombinierten Endpunktes aus Gesamtüberleben und kardial-bedingter Rehospitalisierung wurde das Kaplan-Meier-Verfahren verwendet.

Der verbleibende Schweregrad der Mitralklappeninsuffizienz nach MitraClip-Prozedur wurde als kontinuierliche *Outcome*-Variable in linearen Regressionsmodellen verwendet, um den Zusammenhang der Mitralklappen-Tenting-Parametern vor der MitraClip-Prozedur zu untersuchen. Weiterhin wurden fraktionelle Polynome angewendet, um nichtlineare Formen der Assoziation zu ermöglichen. Die Werte der Tenting-Parameter wurden gemäß der Methode von Royston *et al.* (2007) berechnet. Es wurde dann eine hierarchische Gruppierung von Mitralklappen-Tenting-Parametern durchgeführt, welche signifikant mit der rMR assoziiert waren, um Grenzwerte für sehr niedrige und niedrige rMR-Grade (rMR  $\leq 1+$ ), sowie höhere rMR-Grade (rMR  $\geq 2+$ ) bei der Entlassung zu detektieren. Um Prädiktoren für einen höheren Cluster (oberhalb des *Cut-offs*) zu finden, wurde ein Algorithmus für ein Elastic Net mit  $\alpha = 0,94$  und  $\lambda = 0,0225$  (wobei  $\alpha$  und  $\lambda$  durch Kreuzvalidierung bestimmt wurden) mit den folgenden potenziellen Prädiktoren durchgeführt: linksventrikulärer-enddiastolischer Durchmesser, linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser, effektiver Regurgitationsöffnungsbereich (EROA), mittlerer Mitralgradient (MMG), Alter, männliches Geschlecht, logistischer EuroSCORE, linksventrikuläre Ejektionsfraktion  $<30\%$ , glomeruläre Filtrationsrate (GFR)  $<60$  ml / min, MR = 4+ und log (NT-proBNP). Der sogenannte Elastic-Net-Algorithmus kann gleichzeitig Variablen auswählen und die Regressionskoeffizienten korrelierter Prädiktoren zusammenschrumpfen lassen (Hastie *et al.* 2009). Es werden jedoch keine p-Werte für die Koeffizienten angegeben. Er wurde verwendet, um korrelierte Variablen unter den möglichen Prädiktoren zu berücksichtigen. Weiterhin wurde ein zweiseitiger p-Wert  $<0,05$  als statistisch signifikant angesehen. Alle Analysen wurden mit Hilfe der R Software, Version 3.5.1 ([www.R-project.org](http://www.R-project.org)) durchgeführt.

#### 4. Resultate

Im Zeitraum vom 17.09.2008 bis zum 01.01.2017 wurde bei einer 395 Patienten umfassenden Kohorte am UHZ eine MitraClip-Prozedur vollzogen. Die erhobenen Patientendaten wurden anhand des Schweregrades der funktionellen Mitralklappeninsuffizienz bei Entlassung aus dem stationären Rahmen in die Behandlungsgruppen rMR ≤ 1+ (n = 220), rMR = 2+ (n = 146) und rMR 3+ (n = 29) und anhand von Carpentier Typ I und Typ IIIb eingeteilt. Im folgenden Abschnitt werden die Resultate dargelegt.

##### 4.1 Basisdaten aufgliedert in die drei Behandlungsgruppen rMR ≤ 1+, rMR = 2+ und rMR 3+

In der vorliegenden retrospektiven Beobachtungsstudie betrug das durchschnittliche Populationsalter 74,0 ± 9,0 Jahre. Patienten mit rMR ≥ 3+ zeichneten sich dabei als signifikant am jüngsten aus. Weiterhin waren 250 Patienten (63,3 %) männlichen Geschlechts ohne signifikante Unterschiede innerhalb der drei Behandlungsgruppen. Die Berechnung der perioperativen Risikobewertungen ergab einen mittleren logistischen EuroSCORE- und STS-Wert von 21,6 % (12,3, 33,5) bzw. 3,7 % (2,2, 5,8). Hinsichtlich der Variablen „männliches Geschlecht“, „BMI“, „EuroScore“ und „STS-Score“ fanden sich keine signifikanten Differenzen innerhalb der drei Kohortengruppen rMR ≤ 1+, rMR = 2+ und rMR 3+. Der Tabelle 1 können die allgemeinen Patienteninformationen der Kohorte entnommen werden.

**Tabelle 1:** Basisdaten - Allgemeine Patientencharakteristika

Allgemeine Patientencharakteristika					
Variable	n = 395	rMR ≤ 1+	rMR = 2+	rMR ≥ 3+	p-Wert
Alter (Jahre)	74 ± 9	74,4 ± 8,7	74,6 ± 8,5	68,6 ± 11,9	0,0033
Männliches Geschlecht	250 (63,3)	141 (64,1)	90 (61,6)	19 (65,5)	0,86
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	24,8 (23, 27,2)	24,8 (23, 27,7)	24,7 (22,9, 26,8)	24 (21,3, 28,2)	0,63
Euro- Score, %	21,6 (12,3, 33,5)	20,1 (12,2, 32,1)	23 (12,7, 37,9)	21,6 (12,3, 31,3)	0,54
STS-Score	3,7 (2,2, 5,8)	3,5 (2,1, 5,8)	3,9 (2,5, 5,8)	3,5 (2, 7,2)	0,4

Hinsichtlich der kardialen Anamnese fand sich ein großes Patientenkollektiv, welches an einer koronaren Herzkrankheit (279 Patienten, 70,4 %) litt. Weiterhin fand sich ein großer Anteil von Patienten mit einer ischämischer Kardiomyopathie aufgrund einer koronarer Herzerkrankung (219 Patienten, 55,4 %) auf. Vorhofflimmern war die häufigste Begleiterkrankung mit 259 betroffenen Patienten (65,7 %). Tabelle 2 liefert darüber Aufschlüsse. Innerhalb der einzelnen Behandlungsgruppen zeigten sich, abgesehen von den Patienten, die mit CRT-Schrittmacher ( $p = 0,066$ ) und perkutaner Koronarintervention behandelt wurden ( $p = 0,068$ ), keine signifikanten Unterschiede. Die Behandlungsgruppe  $rMR = 2+$  wies hier die geringste Prävalenz auf.

**Tabelle 2:** Basisdaten - Kardiale Vorgeschichte

Kardiale Vorgeschichte					
Variable	n = 395	rMR ≤ 1+	rMR = 2+	rMR ≥ 3+	p-Wert
KHK (%)	279 (70,6)	160 (72,7)	98 (67,1)	21 (72,4)	0,50
DCM (%)	121 (30,7)	60 (27,4)	53 (36,3)	8 (27,6)	0,18
ICM (%)	219 (55,6)	123 (56,2)	78 (53,4)	18 (62,1)	0,67
VHF (%)	259 (65,7)	149 (68)	91 (62,3)	19 (65,5)	0,53
CRT (%)	116 (29,4)	72 (32,7)	33 (22,6)	11 (37,9)	0,066
Bypass-OP (%)	115 (29,1)	67 (30,5)	38 (26)	10 (34,5)	0,53
PCI (%)	182 (46,4)	113 (51,6)	57 (39,6)	12 (41,4)	0,068
Herzinsuffizienz (%)	155 (84,7)	68 (89,5)	75 (82,4)	12 (75)	0,24

*Abkürzungen: KHK = Koronare Herzkrankheit; PCI = Perkutane Koronarintervention; CRT = Kardiale Resynchronisationstherapie; OP = Operation; DCM = Dilatative Kardiomyopathie; ICM = Ischämische Kardiomyopathie; VHF = Vorhofflimmern, rMR = residuelle Mitralklappeninsuffizienz.*

In Tabelle 3 werden die kardiovaskulären Risikofaktoren und die klinische Präsentation der Patienten vorgestellt. Bezüglich der kardiovaskulären Risikofaktoren wiesen 276 Patienten (69,9 %) am häufigsten eine arterielle Hypertension auf. Dahingehend ließ sich eine signifikante Abweichung innerhalb der drei Behandlungsgruppen  $rMR \leq 1+$ ,  $rMR = 2+$  und  $rMR 3+$  ( $p = 0,022$ ) feststellen. Die Gruppe mit  $rMR \geq 3+$  wies die geringste Prävalenz auf. Ferner fand sich ein signifikanter Unterschied beim Risikofaktor

Hyperlipidämie. Hierbei litten Patienten aus der Behandlungsgruppe mit rMR ≤ 1+ am seltensten an einer Hyperlipidämie (p = 0,023). Die Patienten wurden im Median mit NYHA-Klasse III (68,6 %) oder IV (26,7 %) eingestuft. Hierbei ergaben sich keine signifikanten Differenzen im Vergleich der Häufigkeiten innerhalb der drei Behandlungsgruppen.

**Tabelle 3: Basisdaten - Kardiovaskuläre Risikofaktoren und klinische Präsentation**

<b>Kardiovaskuläre Risikofaktoren und klinische Präsentation</b>					
Variable	n = 395	rMR ≤ 1+	rMR = 2+	rMR ≥ 3+	p-Wert
Arterielle Hypertonie	276 (69,9)	174 (70)	108 (74)	14 (48,3)	0,022
Diabetes (%)	122 (31)	60 (27,4)	53 (36,3)	8 (27,6)	0,42
Hyperlipidämie (%)	167 (42,6)	80 (36,9)	75 (51,4)	12 (41,4)	0,023
NYHA III (%)	267 (68,6)	150 (69,4)	100 (69)	17 (60,7)	0,64
NYHA IV (%)	104 (26,7)	55 (25,5)	39 (26,9)	10 (35,7)	0,51

Die am häufigsten erfasste Nebenerkrankung stellte die chronische Nierenerkrankung mit 58,6 % dar. Ferner litten die Patienten an einer pulmonalen Hypertonie (26 %) und an einer relevanten chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung (18,1 %). 16 % der Patienten hatten einen Apoplex in der Vorgeschichte. Zwischen den einzelnen Subgruppen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede im Vergleich der jeweiligen Komorbiditäten (siehe Tabelle 4).

**Tabelle 4: Basisdaten - Komorbiditäten**

<b>Komorbiditäten</b>					
Variable	n = 395	rMR ≤ 1+	rMR = 2+	rMR ≥ 3+	p-Wert
COPD (%)	71 (18,1)	42 (19,2)	23 (15,8)	6 (21,4)	0,63
Apoplex (%)	63 (16)	34 (15,5)	24 (16,4)	5 (17,2)	0,96

Variable	n = 395	rMR ≤ 1+	rMR = 2+	rMR ≥ 3+	p-Wert
CNI (%)	231 (58,6)	133 (60,7)	84 (57,5)	14 (48,3)	0,42
PAH (%)	102 (26)	57 (26,1)	41 (28,1)	4 (13,8)	0,28

Abkürzungen: COPD = Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung, CNI = Chronische Nierenerkrankung, PAH = Pulmonale arterielle Hypertonie.

Tabelle 5 zeigt die prä-interventionell erhobenen, echokardiographischen und laborchemischen Werte auf. Vor MitraClip-Prozedur wiesen 200 (50,6 %) und 194 (49,1 %) aller Patienten eine schwere Mitralklappeninsuffizienz von 3+ oder 4+ auf. Zwischen den einzelnen Behandlungsgruppen ergaben sich hier keine signifikanten Unterschiede. Eine Signifikanz weisen die Ergebnisse des LVEDV auf. Die Werte der Behandlungsgruppe rMR ≥ 3+ zeigten sich am ausgeprägtesten im Vergleich zu den anderen Behandlungsgruppen (p = 0,0091). Auch die Ergebnisse des EROA zeigten sich in dieser Behandlungsgruppe signifikant erhöht (p = 0,0021). Patienten der Gruppe rMR = 2+ wiesen weiterhin den höchsten mittleren Mitralklappengradienten auf (p = 0,0018). Laborchemisch zeigte sich bei allen drei Subgruppen eine leichte Erhöhung der Kreatinin-Werte als mögliches Zeichen einer eingeschränkten Nierenfunktion, jedoch ohne signifikante Unterschiede innerhalb der Gruppen. Das NT-proBNP, als kardialer Biomarker, deutet durch seine Erhöhung in allen drei Behandlungsgruppen auf ein Zeichen kardialen Stresses hin. Hier und in den weiteren echokardiographischen Variablen ergaben sich jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Subgruppen.

**Tabelle 5:** Basisdaten - Echokardiographische und laborchemische Parameter

Echokardiographische und laborchemische Parameter					
Variable	n = 395	rMR ≤ 1+	rMR = 2+	rMR ≥ 3+	p-Wert
MI-Grad 3+ (%)	200 (50,6)	118 (53,6)	72 (49,3)	10 (34,5)	0,14
MI-Grad 4+ (%)	194 (49,1)	101 (45,9)	74 (50,7)	19 (65,5)	0,12
LVEF (%)	35,1 ± 12,8	34,6 ± 12,8	36,6 ± 13	31,3 ± 10,1	0,1
LVEDV, mL	198,2 ± 85,3	189,9 ± 82,7	206,2 ± 82	219 ± 114,2	0,091
LVESV, mL	135,1 ± 75,8	130,1 ± 76	137,3 ± 74,1	162,4 ± 80,6	0,12

Variable	n = 395	rMR ≤ 1+	rMR = 2+	rMR ≥ 3+	p-Wert
MMG, mmHg	2,2 ± 1,1	2 ± 1,9	2,5 ± 1,3	2,3 ± 1,1	0,0018
EROA (cm <sup>2</sup> )	39,1 ± 18,1	35 ± 14,2	42,3 ± 19,3	47,6 ± 27,6	0,0021
Kreatinin, mg/dL	1,4 (1,1, 1,8)	1,4 (1,1, 1,8)	1,4 (1,1, 1,8)	1,3 (1,1, 2)	0,93
NT-proBNP, pg/mL	4642 (2161, 8533)	4158 (1924,3 7710)	4996 (2571,1, 10178,8)	4996,5 (1845,9, 7500,1)	0,12

Abkürzungen: MI = Mitralklappeninsuffizienz, LVEF = Linksventrikuläre Ejektionsfraktion, LVEDV = Linksventrikuläres enddiastolisches Volumen, LVESV = Linksventrikuläres endsystolisches Volumen, MMG = Mittlerer Mitralklappengradient, EROA = Effektive Regurgiationsöffnungsfläche.

Tabelle 6 weist die echokardiographisch erhobenen Tenting-Parameter auf. Es wurden dabei folgende Tenting-Parameter bestimmt: Tenting-Höhe (mm), Tenting-Fläche (cm<sup>2</sup>), Tenting-Winkel AML (°), Tenting-Winkel PML (°) und der interpapilläre Muskelabstand (mm). Die Mittelwerte der Parameter der Mitralklappe lauteten: Tenting-Höhe der Mitralklappe von 12,8 ± 2,5 mm, Tenting-Fläche von 3,3 ± 1 cm<sup>2</sup>, Tenting-Winkel AML von 29,8 ± 5,5°, Tenting-Winkel PML von 39 ± 6,3°. interpapillärer Muskelabstand (mm) von 251,1 ± 43,8. Innerhalb der drei Subgruppen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.

**Tabelle 6:** Basisdaten - Tenting-Parameter

Tenting-Parameter					
Variable	n = 395	rMR ≤ 1+	rMR = 2+	rMR ≥ 3+	p-Wert
Tenting-Parameter					
Tenting-Höhe (mm)	12,8 ± 2,5	12,7 ± 2,4	12,7 ± 2,5	13,1 ± 3,2	0,73
Tenting-Fläche (cm <sup>2</sup> )	3,3 ± 1	3,3 ± 0,9	3,2 ± 0,9	3,5 ± 1,5	0,37
Tenting-Winkel AML (°)	9,0 ± 6,3	38,9 ± 6,4	39,3 ± 6,3	38,8 ± 5,6	0,86

Variable	n = 395	rMR ≤ 1+	rMR = 2+	rMR ≥ 3+	p-Wert
Tenting-Winkel PML (°)	29,8 ± 5,5	30 ± 5,7	29,6 ± 5,4	29,6 ± 5,1	0,72
Interpapillärer Muskelabstand (mm)	251,1 ± 43,8	251,1 ± 43,4	249,8 ± 45,5	257 ± 41,2	0,83

Abkürzungen: AML = vorderes Mitralsegel, PML = hinteres Mitralsegel.

Das Patientenkollektiv zeichnete sich zu Studienbeginn größtenteils durch eine optimale medizinische Behandlung aus, wie Tabelle 6 zu entnehmen ist. Die am häufigsten eingenommene Substanzklasse stellten die Diuretika (95,5 %) dar. Weiterhin wurden die Patienten mit  $\beta$ -Blockern (83,5 %) und mit Angiotensin-Converting-Enzym-Inhibitoren / Angiotensin-II-Antagonisten (79,6 %) behandelt. Hinsichtlich der dokumentierten Medikamentenklassen fand sich keine signifikante Abweichung zwischen den drei Behandlungsgruppen rMR ≤ 1+, rMR = 2+ und rMR 3+.

**Tabelle 7: Basisdaten - Medikation**

Medikation					
Variable	n = 395	rMR ≤ 1+	rMR = 2+	rMR ≥ 3+	p-Wert
$\beta$ -Blocker (%)	319 (83,5)	184 (86,4)	114 (79,2)	21 (84)	0,2
ACE-Inhibitor/ATII-Antagonist (%)	301 (79,6)	171 (80,7)	111 (78,2)	19 (79,2)	0,85
Aldosteron-Antagonist (%)	188 (49,9)	112 (53,3)	67 (46,9)	9 (37,5)	0,22
Diuretika (%)	362 (95,5)	203 (96,2)	134 (93,7)	25 (100)	0,29
Digitalis (%)	50 (13,3)	30 (14,2)	17 (12,1)	3 (12,5)	0,85

#### 4.2 Prozedurale Resultate

Der Tabelle 8 kann entnommen werden, dass der Anteil von Komplikationen an der Gesamtanzahl von Eingriffen recht gering ausfällt. Intraprozedural kam es in 36 Fällen (9,1 %) zu Komplikationen. Die Behandlungsgruppe rMR ≥ 3+ wies dabei mit 34,5 % wesentlich häufiger Komplikationen auf (<0,001). Per vorangegangener Definition fin-

det sich ein Behandlungserfolg der Mitraclip-Prozedur, wenn dem Patienten mindestens ein MitraClip implantiert werden konnte. Dies konnte bei 226 (57,2 %) Patienten erreicht werden. Zwei Clips erhielten 125 Patienten (31,6 %), drei Clips 27 Patienten (6,8 %), sowie vier Clips fünf Patienten (1,3 %). Am häufigsten erfolgten weiterhin Komplikationen an der Punktionsstelle mit 30 Fällen (7,7 %). 30 Patienten (7,6 %) erhielten unterstützend Transfusionen. Bei 22 Fällen (5,6 %) kam es zu einem Blutungsereignis. Ferner erhielten die Patienten in 2,3 % der Fälle (n = 9) eine invasive Beatmung, welche einen Zeitraum von 24 Stunden überschritt. Innerhalb der einzelnen Behandlungsgruppen ergaben sich im Blick auf die genannten intra- und periprozeduralen Komplikationen keine signifikanten Unterschiede. Die Behandlungsgruppe  $MR \geq 3+$  wies nach MitraClip-Implantation die längste intensivmedizinische Krankenhausverweildauer mit  $4,3 \pm 11,3$  Tagen im Vergleich zu den übrigen beiden Kohorten  $rMR \leq 1+$  und  $rMR = 2+$  ( $p = 0,0027$ ) auf. Im Gegensatz dazu verbrachten Patienten der Gruppe  $rMR \leq 1+$  nur  $1,7 \pm 3,9$  Tage auf der Intensivstation. Die Patienten wurden durchschnittlich nach  $13,1 \pm 10,3$  Tagen aus der stationären Behandlung entlassen.

**Tabelle 8: Basisdaten - Prozedurale Resultate**

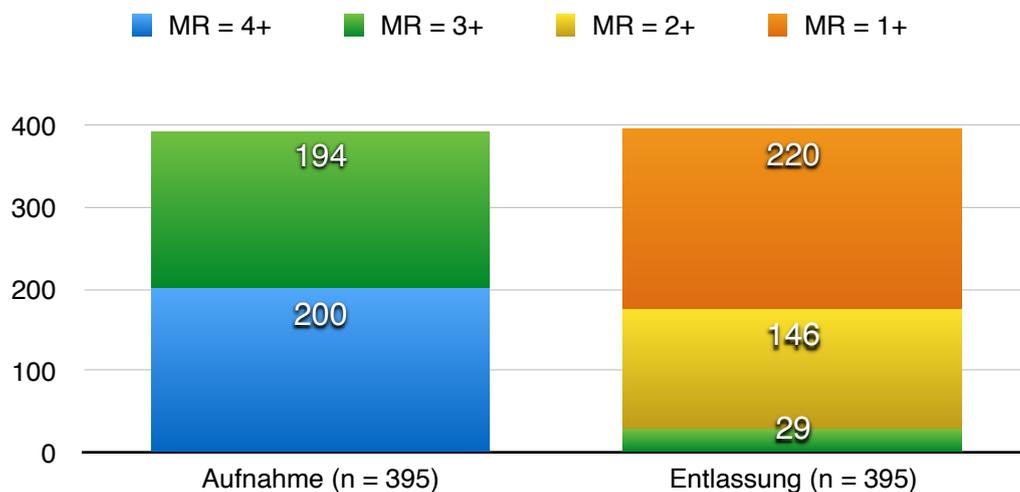
Prozedurale Resultate					
Variable	n = 395	rMR $\leq 1+$	rMR = 2+	rMR $\geq 3+$	p-Wert
Anzahl der implantierten Clips	1 (1, 2)	1 (1, 2)	1 (1, 2)	1 (0, 2)	82
0 Clips implantiert (%)	12 (3)	0 (0)	0 (0)	12 (41,4)	<0,001
1 Clip implantiert (%)	226 (57,2)	134 (60,9)	86 (58,9)	6 (20,7)	<0,001
2 Clips implantiert (%)	125 (31,6)	72 (32,7)	48 (32,9)	5 (17,2)	0,22
3 clips implanted (%)	27 (6,8)	11 (5)	10 (6,8)	6 (20,7)	0,0071
4 Clips implantiert (%)	5 (1,3)	3 (1,4)	2 (1,4)	0 (0)	0,82
MMG (mmHg)	$3,6 \pm 1,9$	$3,3 \pm 1,5$	$4,0 \pm 2,4$	$3,7 \pm 1,3$	0,011
Prozedurdauer (min)	152 (110,7, 200)	140 (103,4, 184,6)	165 (135, 210)	162,5 (119,6, 230,8)	<0,001

Variable	n = 395	rMR ≤ 1+	rMR = 2+	rMR ≥ 3+	p-Wert
Prozedurale Komplikation	36 (9,1)	10 (4,5)	16 (11)	10 (34,5)	<0,001
Komplikation an der Punktionsstelle (%)	30 (7,7)	13 (6)	15 (10,3)	2 (7,1)	0,31
Ventilation > 24h (%)	9 (2,3)	4 (1,8)	3 (2,1)	2 (7,1)	0,21
Transfusion (%)	30 (7,6)	17 (7,7)	9 (6,2)	4 (13,8)	0,36
Blutung im Krankenhaus(%)	22 (5,6)	8 (3,6)	10 (6,8)	4 (13,8)	0,057
Tage auf ICU (days)	1,7 ± 3,9	1,4 ± 1,7	1,6 ± 3,9	4,3 ± 11,3	0,0027
Krankenhausverweildauer (Tage)	13,1 ± 10,3	12,2 ± 8,2	13,9 ± 12,3	13 ± 0	0,88

Abkürzungen: MMG = mittlerer Mitralklappengradient, ICU = Intensivstation.

### 4.3 Post-prozedurale Resultate

Ein Therapieerfolg lag weiterhin vor, wenn der Schweregrad der funktionellen Mitralklappeninsuffizienz rMR = 2+ nach MitraClip-Prozedur nicht überstieg. Bei Entlassung aus dem Krankenhaus wurde bei 220 Patienten (55,7 %) eine rMR ≤ 1+, bei 146 Patienten (37 %) eine rMR = 2+ und bei 29 Patienten (7,3 %) eine rMR ≥ 3+ nach dem MitraClip-Verfahren gemessen. Ein erfolgreiches Ergebnis erreichten somit 92,7 % der behandelten Patienten am UHZ. Lediglich bei 7,3 % wurde kein zufriedenstellendes Ergebnis hinsichtlich einer Reduktion des Schweregrades erreicht. In der Abbildung 17 wird das Ergebnis graphisch dargestellt.



**Abbildung 17:** Graphische Aufstellung des Behandlungserfolges ( $rMR \leq 1+$ ) nach MitraClip-Prozedur am UHZ.  $n=395$ .

Während des fünf - jährigen Nachuntersuchungszeitraums kam es bei einem Teil des Patientenkollektivs zu einem weiteren operativen oder interventionellen Verfahren. 14 Patienten (3,5 %) erhielten eine Mitralklappenrekonstruktion/ Mitralklappenersatz, 24 Patienten (6,1 %) einen neuen/ zusätzlichen MitraClip und 33 Patienten eine Re-prozedur jeglicher anderer Art. Patienten mit  $rMR \geq 3+$  waren dabei signifikant am häufigsten betroffen. Die Re-Interventionsrate hinsichtlich eines neuen/ zusätzlichen MitraClips betrug im ersten Jahr 3,1 % und im zweiten Jahr 4,8 %. Auch hier zeigte sich die Behandlungsgruppe  $rMR \geq 3+$  mit der höchsten Interventionsrate, wie der Tabelle 9 zu entnehmen ist (erstes Jahr  $p = 0,025$ , zweites Jahr  $p = 0,025$ ). Diese Behandlungsgruppe wies auch die größte Interventionsrate im Bezug auf eine Mitralklappenrekonstruktion/ -ersatz im ersten und im zweiten Jahr der Nachbeobachtungszeit aus (erstes Jahr  $p = <0,001$ , zweites Jahr  $p = <0,001$ ). Diese Basisdaten können der Tabelle 9 entnommen werden.

**Tabelle 9:** Basisdaten - Re-prozedur/ Re-Interventionsrate während der fünf - jährigen Nachbeobachtungszeit

Reprozedur/ Re-Interventionsrate					
Reprozedur während des fünf-jährigen Follow-ups	n = 395	$rMR \leq 1+$	$rMR = 2+$	$rMR \geq 3+$	p-Wert
Mitralklappenrekonstruktion/-ersatz (%)	14 (3,5)	1 (0,5)	7 (4,8)	6 (20,7)	<0,001

Reprozedur während des fünf-jährigen Follow-ups	n = 395	rMR ≤ 1+	rMR = 2+	rMR ≥ 3+	p-Wert
Neu/ zusätzlicher MitraClip (%)	24 (6,1)	10 (4,5)	9 (6,2)	5 (17,2)	0,027
Andere Reprozedur	33 (8,4)	10 (4,5)	15 (10,3)	8 (27,6)	<0,001
Re-Interventionsrate					
Neu/ zusätzlicher MitraClip im ersten Jahr (%)	3,1	1,9	3,5	10,3	0,025
Neu/ zusätzlicher MitraClip im zweiten Jahr (%)	4,8	3,4	5	14	0,025
Mitralklappenrekonstruktion/-ersatz im ersten Jahr (%)	2,3	0	2,8	17,2	<0,001
Mitralklappenrekonstruktion/-ersatz im zweiten Jahr (%)	3,4	0,5	4,2	20,9	<0,001

Innerhalb des fünf - jährigen Nachuntersuchungszeitraums starben insgesamt 219 (55,4 %) der 395 Patienten. Die post-operative 30-Tage-Letalität betrug dabei 5,2 % (n = 20). 47 Patienten schieden während des Nachuntersuchungszeitraums aus unbekanntem Gründen aus.

## 4.2 Studienendpunkte

Im nächsten Schritt der Arbeit erfolgt eine Darlegung der Resultate hinsichtlich der Arbeitshypothesen.

### 4.2.1 Vergleich der Entitäten Typ I und Typ IIIb nach Carpentier

Um eine Bewertung der Ergebnisse des MitraClip-Verfahrens bei FMR-Patienten vom Typ I im Vergleich zu FMR-Patienten vom Typ IIIb vorzunehmen, werden im folgenden Abschnitt die erhobenen Daten der Entitäten Typ I und Typ IIIb nach Carpentier verglichen.

Wie der Tabelle 10 zu entnehmen ist, betrug die Gesamtzahl der Patientenkohorte n = 395 Patienten. Die Kohorte setzte sich aus 95 Typ I-Patienten und 300 Typ IIIb-Patienten zusammen. Im Mittel zeigte sich das Patientenkollektiv nahezu gleich alt (Typ I 74,1 Jahre und Typ IIIb 74 Jahre). 43 männliche Patienten entsprachen Carpentier Typ I. 207 männliche Patienten waren Carpentier Typ IIIb.

Die Risiko-Einschätzung nach oben genannten Risiko-Scores (STS-Score, EuroSCORE) zeigte ein erhöhtes Risiko gemäß EuroSCORE für Typ IIIb (22,0 %). Typ I wies ein Risiko von 18,3 % auf. Der STS-Score zeigte nahezu Parität mit Werten von 3,8 % (Typ I) und 3,7 % (Typ IIIb).

**Tabelle 10:** Basisdaten eingeteilt nach Carpentier - Allgemeine Patientencharakteristika

Allgemeine Patientencharakteristika nach Carpentier				
Variable	n = 395	Typ I (n=95))	Typ IIIb (n=300)	p-Wert
Alter (Jahre)	74 ± 9	74,1 ± 10,2	74 ± 8,6	0,93
Männliches Geschlecht	250 (63,3)	43 (45,3)	207 (69)	<0,001
Euro- Score, %	21,6 (12,3, 33,5)	18,3 (10,5, 33,5)	22 (13,2, 33,9)	0,17
STS-Score	3,7 (2,2, 5,8)	3,8 (2,2, 6,1)	3,7 (2,2, 5,7)	0,96

Patienten mit Carpentier Typ IIIb wiesen ein insgesamt deutlich erhöhtes kardiovaskuläres Risiko auf. Patienten mit Carpentier Typ IIIb zeigten dabei in 72 % der Fälle (Typ I 63,2 %) eine arterielle Hypertonie auf. In 34,8 % der Fälle trat bei Carpentier Typ IIIb ein Diabetes mellitus (Typ I 18,9%) und in 43,1 % eine Hyperlipidämie (Typ I 41,1 %) auf.

Klinisch präsentierten 72,3 % der Typ I-Patienten und 67,5 % der Typ IIIb-Patienten NYHA III. NYHA IV wiesen 23 % der Typ I-Patienten und 27,5 % der Typ IIIb-Patienten auf. Tabelle 11 liefert eine Übersicht über die Datenlage hinsichtlich der Patientencharakteristika.

**Tabelle 11:** Basisdaten eingeteilt nach Carpentier - Kardiovaskuläre Risikofaktoren und klinische Präsentation

Kardiovaskuläre Risikofaktoren und klinische Präsentation nach Carpentier				
Variable	n = 395	Typ I (n=95))	Typ IIIb (n=300)	p-Wert
Arterielle Hypertonie	276 (69,9)	60 (63,2)	216 (72)	0,13

Variable	n = 395	Typ I (n=95))	Typ IIIb (n=300)	p-Wert
Diabetes (%)	122 (31)	18 (18,9)	104 (34,8)	0,0054
Hyperlipidämie (%)	167 (42,6)	39 (41,1)	128 (43,1)	0,82
NYHA III (%)	267 (68,6)	68 (72,3)	199 (67,5)	0,45
NYHA IV (%)	104 (26,7)	23 (24,5)	81 (27,5)	0,66

Echokardiographisch zeigte sich ein Schweregrad 3 bei 52,6 % der Patienten mit Carpentier Typ I im Vergleich zu 50,0 % der Patienten mit Carpentier Typ IIIb. Schweregrad 4 wiesen 46,3 % der Patienten mit Carpentier Typ I und 50,0 % der Patienten mit Carpentier Typ IIIb auf. Die Ejektionsfraktion zeigte sich bei Typ I signifikant leicht gebessert (38,6 %) im Vergleich zu Typ IIIb (34 %).

**Tabelle 12:** Basisdaten eingeteilt nach Carpentier - Echokardiographische Parameter

#### Echokardiographische Parameter nach Carpentier

Variable	n = 395	Typ I (n=95))	Typ IIIb (n=300)	p-Wert
MI-Grad 3+ (%)	200 (50,6)	50 (52,6)	150 (50)	0,74
MI-Grad 4+ (%)	194 (49,1)	44 (46,3)	150 (50)	0,61
LVEF (%)	35,1 ± 12,8	38,8 ± 13	34 ± 12,5	0,003
LVEDV, mL	198,2 ± 85,3	166,6 ± 73	208,5 ± 86,6	<0,001
LVESV, mL	135,1 ± 75,8	108 ± 62,8	143,8 ± 77,7	<0,001

Hinsichtlich der Tenting-Parameter ergab sich im Mittel eine Tenting-Höhe von 9,8 mm bei Typ I im Vergleich zu einer ausgeprägteren Höhe von 13,7mm bei Typ IIIb. Auch die Tenting-Fläche zeigte sich bei Typ IIIb (3,5 cm<sup>2</sup>) ausgeprägter als bei Typ I (2,4 cm<sup>2</sup>). Der Tenting-Winkel AML ergab bei Typ I 35,1° und bei IIIb 40,3°. Der Tenting-Winkel PML ergab bei Typ I 27,6° Typ und bei Typ IIIb 30,5°. Die Ergebnisse zeigten sich allesamt signifikant. Lediglich der interpapilläre Muskelabstand wies keine Signifikanz innerhalb der beiden Gruppen auf.

**Tabelle 13:** Basisdaten eingeteilt nach Carpentier - Tenting-Parameter

Tenting-Parameter nach Carpentier				
Variable	n = 395	Typ I (n=95))	Typ IIIb (n=300)	p-Wert
Tenting-Parameter				
Tenting-Höhe (mm)	12,8 ± 2,5	9,8 ± 1,2	13,7 ± 2	<0,001
Tenting-Fläche (cm <sup>2</sup> )	3,3 ± 1	2,4 ± 0,6	3,5 ± 0,9	<0,001
Tenting-Winkel AML (°)	9,0 ± 6,3	35,1 ± 5,3	40,3 ± 6,1	<0,001
Tenting-Winkel PML (°)	29,8 ± 5,5	27,6 ± 6,1	30,5 ± 5,2	<0,001
Interpapillärer Muskelabstand (mm)	251,1 ± 43,8	244,5 ± 36,1	253,6 ± 46,2	0,93

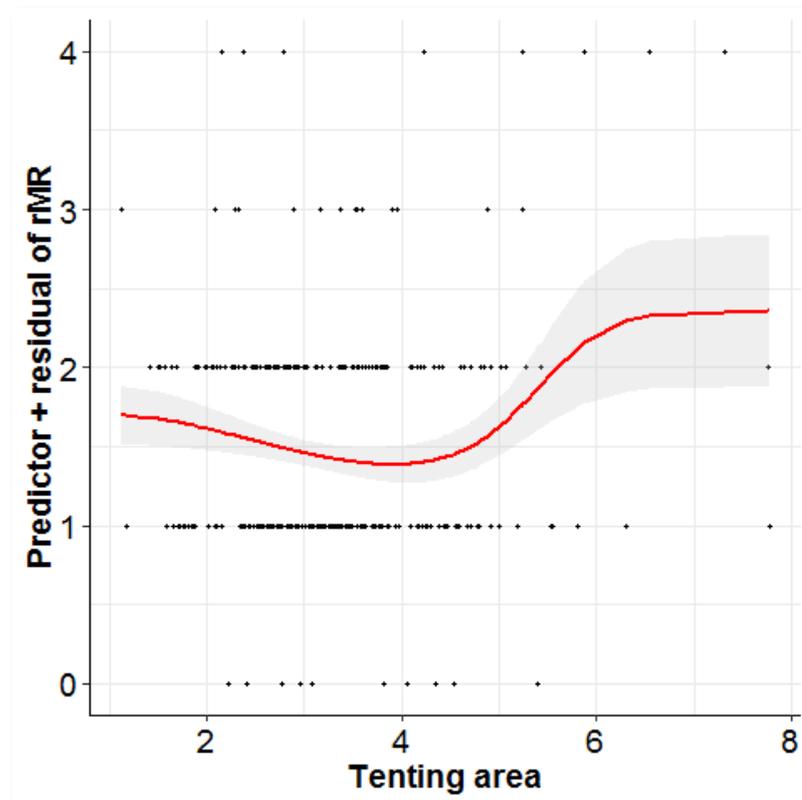
In der weiteren Analyse des Grunddatensatzes fiel auf, dass die Zuordnung der Patienten in Typ I und Typ IIIb nach Carpentier insgesamt stark limitiert ist. Begründet liegt womöglich dies darin, dass es keine akzeptierten *Cut-off*-Werte gibt, welche eine Einteilung in die jeweiligen Entitäten ermöglichen. Die Testung unterschiedlicher, beliebiger Werte von Tenting-Parametern erbrachte keine relevanten Unterschiede zwischen den beiden Entitäten (beispielsweise Tenting-Höhe < 5 mm, klassifiziert als anuläre Mitralklappeninsuffizienz vom Typ I versus Tenting-Höhe > 5 mm, klassifiziert als ventrikuläre Mitralklappeninsuffizienz vom Typ IIIb). Um dennoch die Resultate der Mitra-Clip-Prozedur zu evaluieren, werden im nächsten Arbeitsschritt die Tenting-Parameter zur quantitativen Analyse des Datensatzes herangezogen.

#### **4.2.2 Analyse der Tenting-Parameter anhand des Schweregrades der funktionellen Mitralklappeninsuffizienz bei Entlassung**

Zunächst einmal sollte in der Arbeit die eingangs aufgestellte Hypothese untersucht werden, ob die Mitralklappen-Tenting-Parameter nach MitraClip-Verfahren ( $rMR \leq 1$  + bei Entlassung) mit optimalen Ergebnissen verbunden sind. Hierbei wurde angenommen, das

Mitralklappen-Tenting-Parameter den Schweregrad der funktionellen Mitralklappeninsuffizienz bei Entlassung direkt beeinflussen.

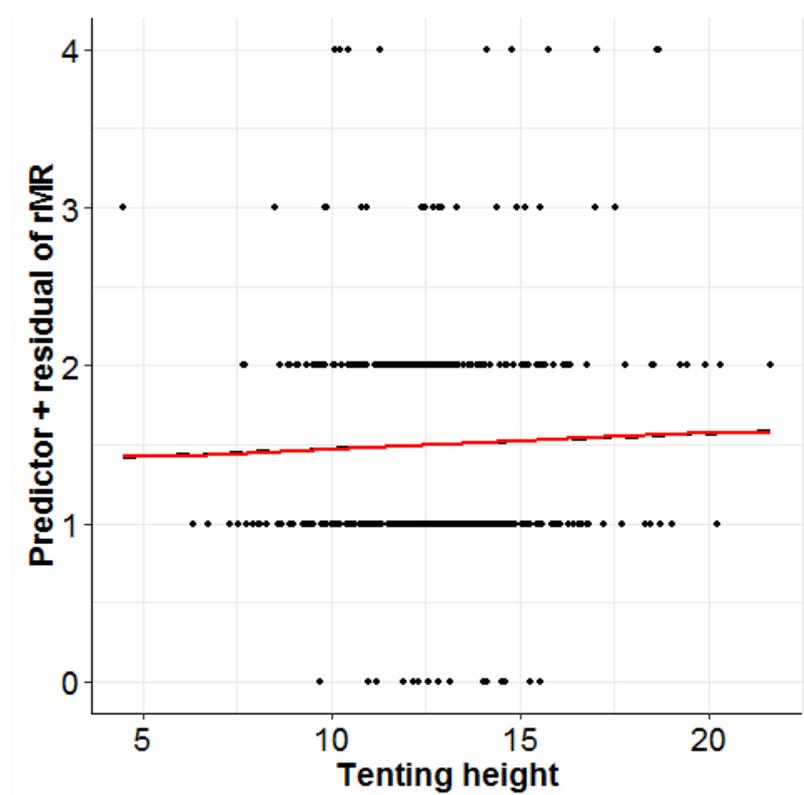
Hierfür wurde eine lineare Regressionsanalyse angefertigt. In dieser konnte eine Assoziation zwischen der Mitralklappen-Tenting-Fläche ( $\text{cm}^2$ ) und der rMR bei Entlassung (rMR 0-4+) nachgewiesen werden. Die Abbildung 18 zeigt auf, dass eine ansteigende Mitralklappen-Tenting-Fläche ( $\text{cm}^2$ ) signifikant mit einem höheren Grad der funktionellen Mitralklappeninsuffizienz bei Entlassung assoziiert ist (rote Linie). Eine Tenting-Fläche von  $7 \text{ cm}^2$  weist demnach einen Grad der funktionellen Mitralklappeninsuffizienz von 2,3 auf. Ebenfalls zeigte die Korrelation, dass kleinere Tenting-Flächen einen höheren Grad der funktionellen Mitralklappeninsuffizienz aufweisen. Eine Tenting-Fläche von  $2 \text{ cm}^2$  korreliert demnach mit einem Grad der funktionellen Mitralklappeninsuffizienz von 1,75, wohingegen eine Tenting-Fläche von  $4 \text{ cm}^2$  einen Grad von 1,4 aufweist. Der graue Bereich markiert dabei das Konfidenzintervall.



**Abbildung 18:** Lineare Regressionsanalyse mit Hilfe von fraktionalen Polynomen der Mitralklappen-Tenting-Fläche. Korrelation zwischen der Tenting-Fläche und dem Grad der funktionellen Mitralklappeninsuffizienz.

Im nächsten Arbeitsschritt wurde untersucht, ob eine Korrelation zwischen der funktionellen Mitralklappeninsuffizienz bei Entlassung und den weiteren Tenting-Parametern be-

steht. Diese Parameter beinhalten die Mitralklappen-Tenting-Höhe (mm), den endsystolischen Winkel von AML ( $\alpha$ ), den endsystolischen Winkel von PML und den interpapillären Muskelabstand (mm). Im Gegenzug zur im vorherigen Absatz gewonnenen Erkenntnis der bestehenden Korrelation, konnte diese nun nicht zwischen dem Grad der funktionellen Mitralklappeninsuffizienz bei Entlassung und den weiteren Tenting-Parametern aufgezeigt werden (siehe Abbildung 1 a.) - d. im Anhang). Aus der Abbildung 19 lässt sich entnehmen, dass keine Korrelation zwischen der Tenting-Höhe (mm) und dem Schweregrad der Mitralklappeninsuffizienz (rMR 0-4+) nachgewiesen werden konnte (siehe rote Linie). Die übrigen untersuchten Tenting-Parameter wiesen ein ähnliches Bild auf, was den Abbildungen im Anhangsverzeichnis zu entnehmen ist (siehe Abbildungszeichnis: Abbildungen 1. a.) - d.)).



**Abbildung 19:** Lineare Regressionsanalyse. Keine Korrelation zwischen der rMR bei Entlassung (rMR 0-4+) und der Mitralklappen-Tenting-Höhe (mm).

#### 4.2.3 Bestimmung des *Cut-off*-Wertes der Tenting-Fläche

Um zu untersuchen, ob es einen sogenannten *Cut-off*-Wert der Mitralklappen-Tenting-Fläche gibt, erfolgte die Erstellung einer hierarchischen Cluster-Analyse. Mit Hilfe des *Cut-off*-Wertes kann ermittelt werden, bis zu welchem Messergebnis ein negativer Be-

fund und ab welchem ein positiver Befund vorliegt (Vidal und Külpmann, 2019). Der Abbildung 18 ist zu entnehmen, dass der *Cut-off*-Wert bei 3,2 cm<sup>2</sup> liegt. Ab diesem Wert scheint es zu schlechteren, prognostischen Ergebnissen nach erfolgter MitraClip-Therapie zu kommen. Ab einer rMR $\geq$ 2+ bei Entlassung aus dem stationären Rahmen ist wohl mit suboptimalen Ergebnissen zu rechnen. Im Gegensatz dazu zeigte sich, dass beim Patientenkollektiv mit einem *Cut-off*-Wert  $\leq$  3,2 cm<sup>2</sup> nach MitraClip-Therapie die Wahrscheinlichkeit für ein besseres Resultat (= rMR  $\leq$  1+) bei Entlassung signifikant gesteigert war.

#### 4.2.4 Prädiktoren für ein Ergebnis über dem *Cut-off*-Wert

Zur Untersuchung von prädiktiven Variablen, welche mit einer vergrößerten Tenting-Fläche von > 3,2 cm<sup>2</sup> an der *Baseline* verbunden sind, erfolgte eine multivariate logistische Regressionsanalyse. Hierbei konnten echokardiographische und klinische Variablen ausgemacht werden, welche mit einer Tenting-Fläche von > 3,2 cm<sup>2</sup> assoziiert sind. Es stellte sich heraus, dass das LVEDD (pro Zunahme SD, OR = 1,96), die EROA (pro Zunahme SD, OR = 1,35), das log (NT-ProBNP) (pro Zunahme SD, OR = 1,16), Alter (OR = 1,18) und ein männliches Geschlecht (OR = 1,15) als unabhängige Faktoren im Zusammenhang mit einer höheren Mitralklappen-Tenting-Fläche (> 3,2 cm<sup>2</sup>) stehen. Tabelle 14 führt die verschiedenen Parameter für eine erhöhte Tenting-Fläche auf.

**Tabelle 14:** Prädiktoren für ein höheres Cluster (univariate und multivariate logistische Regressionsanalyse)

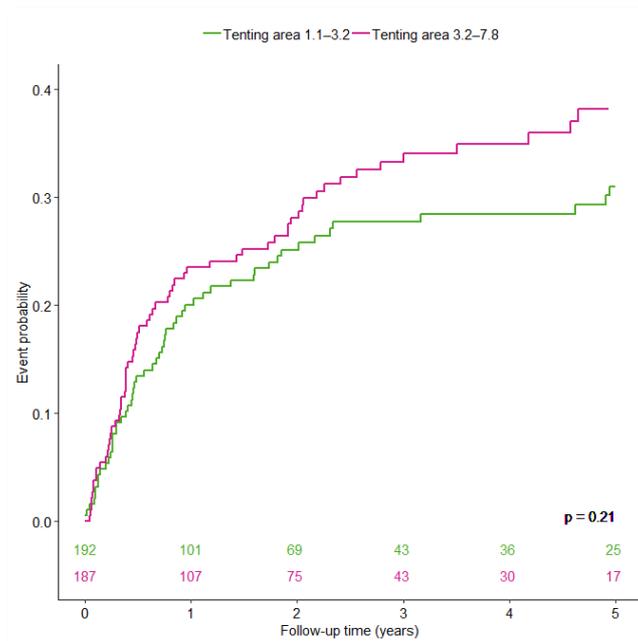
Prädiktoren für ein höheres Cluster			
Prädiktor	Univariate OR (95%-CI)	p-Wert	Multivariate OR
LVEDD (Nach Anstieg der SD)	2,23 (1,57, 3,28)	<0,001	1,96
LVESD (Nach Anstieg der SD)	2,01 (1,44, 2,95)	<0,001	
EROA, mm <sup>2</sup> (Nach Anstieg der SD)	1,68 (1,18, 2,53)	0,007	1,35
log(NT-proBNP) (Nach Anstieg der SD)	1,39 (1,02, 2,03)	0,059	1,16
Alter	0,99 (0,72, 1,35)	0,94	1,18
Männliches Geschlecht	3,04 (1,54, 6,18)	0,002	1,15
EuroSCORE	1,17 (0,86, 1,61)	0,31	

Prädiktor	Univariate OR (95%-CI)	p-Wert	Multivariate OR
LVEF < 30%	1,78 (0,96, 3,34)	0,068	
GFR < 60 mL/min	0,97 (0,48, 1,95)	0,94	
MI 4+	1,43 (0,78, 2,64)	0,25	

Abkürzungen: LVEDD = linksventrikuläres enddiastolisches Volumen, SD = Standardabweichung, LVESD = linksventrikuläres endsystolisches Volumen, EROA = Effektive Regurgiationsöffnungsfläche, LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion, GFR = glomeruläre Filtrationsrate, MI = Mitralklappeninsuffizienz, OR = Odds ratio, CI = Konfidenzintervall, NT-proBNP = N-terminales B-Type natriuretisches Peptid.

#### 4.2.5 Einfluss der Tenting-Fläche auf die kardial-bedingte Rehospitalisierung

Des Weiteren wurde in der Studie der Einfluss der Mitralklappen-Tenting-Fläche  $> 3,2 \text{ cm}^2$  versus  $\leq 3,2 \text{ cm}^2$  auf die kardial-bedingte Rehospitalisierung untersucht. Der Beobachtungszeitraum betrug dabei fünf Jahre. Der folgend aufgeführten Abbildung 20 lässt sich entnehmen, dass kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Grenzwerten der Tenting-Fläche ( $> 3,2 \text{ cm}^2$  versus  $\leq 3,2 \text{ cm}^2$ ) nachgewiesen werden konnte. Es zeigte sich jedoch ab dem dritten Jahr ein Trend zu höheren Rehospitalisierungsraten bei Patienten mit einer Mitralklappen-Tenting-Fläche  $> 3,2 \text{ cm}^2$  ( $p = 0,21$ , Abbildung 20).



**Abbildung 20:** Kumulative Vorfälle – Kardial-bedingte Rehospitalisierung. Kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Grenzwerten ( $> 3,2 \text{ cm}^2$  versus  $\leq 3,2 \text{ cm}^2$ ). Trend zu erhöhter Rehospitalisierung ab dem dritten Jahr bei Tenting-Fläche  $> 3,2 \text{ cm}^2$ .

In der folgend aufgeführten Tabelle 15 wurde die mediane Zeit bis zur Rehospitalisierung in vier verschiedenen Modellen zwischen den beiden Grenzwerten ( $> 3,2 \text{ cm}^2$  versus  $\leq 3,2 \text{ cm}^2$ ) weiter durchleuchtet. Die Daten basieren hierbei auf einer Cluster-Analyse. Das Resultat der Analyse wies dabei keine signifikante Differenz der jeweiligen Grenzwerte und der Rehospitalisierungszeit auf.

**Tabelle 15:** Mediane Zeit bis zur Rehospitalisierung basierend auf einer Cluster-Analyse

Mediane Zeit bis zur Rehospitalisierung				
Variable	n=395	Tenting- Fläche 1,1–2,9 (n=161)	Tenting- Fläche 3–7,8 (n=234)	p-Wert
Zeit bis zur Rehospitalisierung aufgrund einer Dekompensation (Jahre)	1,3 (0,4, 2,8)	1 (0,3, 2,6)	1,5 (0,4, 2,9)	0,39
Zeit bis zur kardial-bedingten Rehospitalisierung exkl. Dekompensation (Jahre)	1,6 (0,5, 3)	1,6 (0,4, 3,0)	1,5 (0,6, 3)	0,95
Zeit bis zur Rehospitalisierung jegl. kardialer Genese (Jahre)	0,9 (0,3, 2,3)	0,8 (0,3, 2,3)	1 (0,3, 2,2)	0,72
Zeit bis zur Rehospitalisierung ohne kardiale Genese (Jahre)	1,9 (0,7, 3,5)	1,8 (0,5, 3,6)	1,9 (0,8, 3,5)	0,39

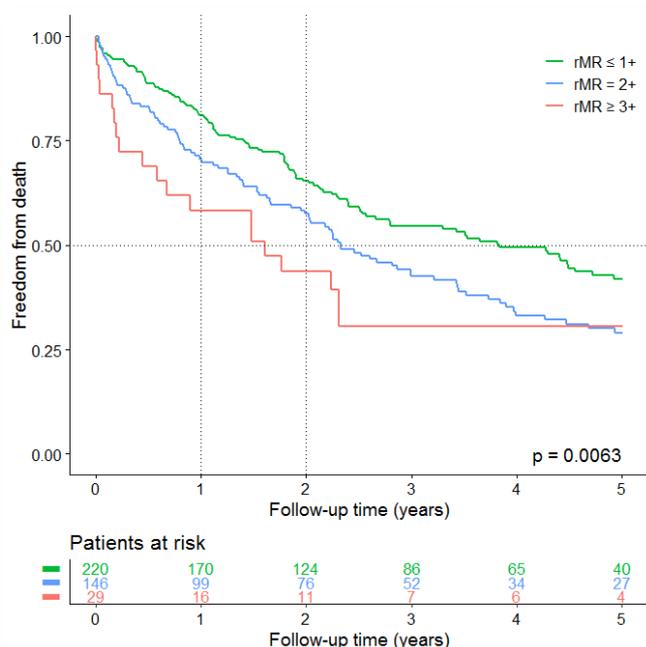
#### 4.2.6 Analyse des Gesamtüberlebens

Im nächsten Schritt der Arbeit wird der Fokus auf das Langzeitüberleben und der folgend formulierten Fragestellung gelegt. Hat das Ausmaß der erreichten Reduktion der funktionellen Mitralklappeninsuffizienz bei Entlassung aus dem stationären Rahmen nach erfolgter MitraClip-Prozedur einen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit der Patienten? Eingangs wurde angenommen, dass die Behandlungsgruppe mit einer  $\text{rMR} \leq 1+$  bei Entlassung aus dem stationären Rahmen im Hinblick auf das Gesamtüberleben die beste Prognose aufweist.

**Tabelle 16:** Paarweiser Vergleich des Gesamtüberlebens der drei Behandlungsgruppen

Paarweiser Vergleich	p-Wert adjustiert an multiples Testen
rMR ≤ 1 versus rMR = 2	0,022
rMR ≤ 1 versus rMR ≥ 3	0,022
rMR = 2 versus rMR ≥ 3	0,31

Während des fünf-jährigen Nachbeobachtungszeitraums starben 219 Patienten (55,4%) einschließlich einer 30-Tage-Gesamtmortalität von 5,2% (n= 20). Im paarweisen Vergleich der Behandlungsgruppen in Tabelle 16 zeigt sich, dass Patienten der Behandlungsgruppe rMR ≤ 1+ bei Entlassung aus dem stationären Rahmen das überlegenste Resultat hinsichtlich des Langzeitüberlebens erzielen. In Abbildung 21 kann mit Hilfe einer Kaplan-Meier-Überbenskurve der Gesamtmortalität das gute Abschneiden der Behandlungsgruppe rMR≤1+ weiter bestätigt werden. (Abbildung 21: Gesamt- p = 0,0063). Patienten mit einer rMR ≥ 3 + wiesen dabei das schlechteste Langzeit-Ergebnis auf. Nach einem Nachbeobachtungszeitraum von fünf Jahren waren nur noch 14 % aller Patienten mit Schweregrad rMR ≥ 3 + am Leben. Weiterhin waren nur noch circa 18,5 % der Patienten mit Schweregrad rMR ≤ 1+ und rMR = 2+ am Leben.



**Abbildung 21:** Kaplan-Meier-Überbenskurve der Gesamtmortalität geschichtet nach dem Schweregrad der FMR (rMR≤1+ versus rMR=2+ versus rMR≥3+) bei Entlassung nach MitraClip-Therapie.

Es wurde weiterhin eine Cox-Regressionsanalyse für die Gesamtmortalität gemäß der Schweregrade der funktionellen Mitralklappeninsuffizienz durchgeführt, um zu eruieren, ob ein erhöhter Schweregrad der Mitralklappeninsuffizienz zu einer gesteigerten Gesamtmortalität führt (siehe Tabelle 17). Hinsichtlich der Gesamtmortalität ohne Anpassung zeigten Patienten, die bei Entlassung mit rMR = 2+ eingestuft wurden, eine Risikoratio (HR) von 1,43 (95 % -Konfidenzintervall (CI) 1,08 bis 1,89; p = 0,012), während Patienten, die bei Entlassung mit rMR ≥ 3+ eingestuft wurden, eine HR von 1,86 aufwiesen (95 % CI 1,14 bis 3,04; p = 0,012) im Vergleich zur Referenzgruppe mit rMR ≤ 1+ bei Entlassung. Patienten mit rMR = 2+ und rMR ≥ 3+ weisen somit ein um 43 % und 86 % erhöhtes Risiko auf. Eine ausgeprägtere rMR führt demnach zu einer gesteigerten Gesamtmortalität. Das Ergebnis zeigte sich sowohl bei rMR = 2+ als auch bei rMR ≥ 3+ signifikant.

**Tabelle 17:** Cox-Regressionsanalyse zur Gesamtmortalität und den drei Behandlungsgruppen

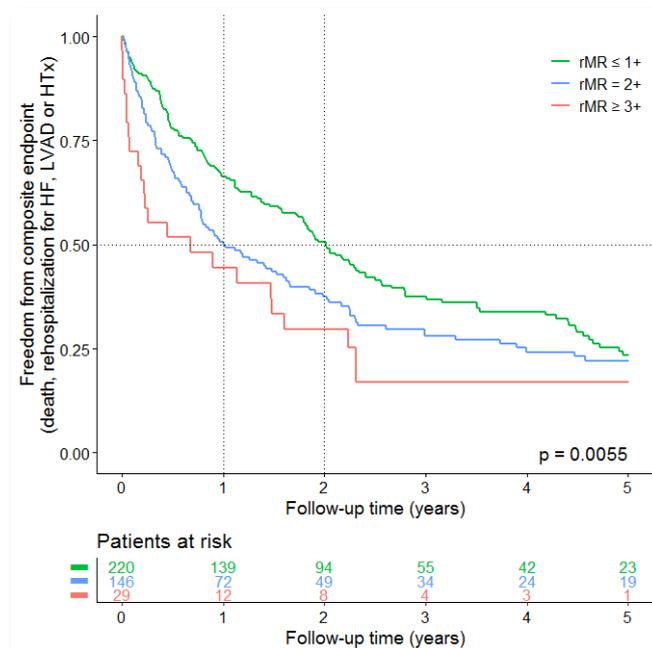
Cox-Regressionsanalyse zur Gesamtmortalität					
Angepasst an	rMR ≤ 1+	rMR = 2+	p-Wert	rMR ≥ 3+	p-Wert
<b>Gesamtmortalität</b>					
Keine Anpassung	1 (ref)	1,43 (1,08, 1,89)	0,012	1,86 (1,14, 3,04)	0,012
Alter, männliches Geschlecht,	1 (ref)	1,43 (1,08, 1,88)	0,012	2 (1,21, 3,31)	0,007
Alter, männliches Geschlecht, log(NT-proBNP)	1 (ref)	1,35 (1,01, 1,82)	0,045	1,99 (1,12, 3,55)	0,019
Alter, männliches Geschlecht, EuroSCORE, LVEF<30%, GFR<60mL/min, MR=4+, log(NT-proBNP), LVEDD	1 (ref)	1,46 (1,07, 2)	0,018	2,17 (1,16, 4,03)	0,015

*Abkürzungen: LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion, GFR = glomeruläre Filtrationsrate, MR = Mitralklappeninsuffizienz, NT-proBNP = N- terminales B-Type natriuretisches Peptid*

Weiterhin wurde eine multivariate Adjustierung angepasst an verschiedene Variablen und die Gesamtmortalität durchgeführt (siehe Tabelle 13). Diese Modelle beinhalteten folgende Parameter: Alter, Geschlecht, EuroSCORE, LVEF<30 %, GFR<60mL/min, MR = 4+, log(NT-proBNP) und LVEDD. Das signifikant überlegene Ergebnis für Patienten, die mit rMR ≤ 1+ entlassen wurden, konnte so in den drei weiteren Modellen bestätigt werden (HR für rMR = 2+: 1,46; 95 % CI 1,07 bis 2, p = 0,018 und HR für rMR ≥ 3+: 2,17; 95% CI 1,16 bis 4,03; p = 0,015;). Ab einem Schweregrad > 1 scheint es in Abhängigkeit von den jeweiligen Risikofaktoren somit zu einer gesteigerten Gesamtmortalität zu kommen. Die Ergebnisse der Anpassungsmodelle zeigten sich höchst signifikant.

#### 4.2.7 Kombiniertes Endpunkt aus Tod und kardial-bedingter Rehospitalisierung

Den kombinierten Endpunkt bestehend aus Tod und kardial-bedingter Rehospitalisierung erreichten insgesamt 272 Patienten (68,9 %) der 395 Patienten umfassenden Kohorte (siehe Abbildung 22). Dies wurde in einer Kaplan-Meier-Kurve weiter analysiert. Die Behandlungsgruppe mit rMR ≤ 1+ wies dahingehend die signifikant besten Resultate (rMR ≤ 1+ p = 0,006, rMR = 2+ p = 0,07 und rMR ≥ 3+ p = 0,008) bei Entlassung aus dem stationären Rahmen. Auch hier zeigten die Patienten mit einer rMR ≥ 3+ das schlechteste Langzeit-Ergebnis auf. Nach fünf Jahren Nachbeobachtungszeit war demnach nur noch ein Patient mit rMR ≥ 3+ nicht vom kombinierten Endpunkt bestehend aus Rehospitalisierung oder Tod betroffen.



**Abbildung 22:** Kombiniertes Endpunkt hinsichtlich des Überlebens und der kardial-bedingten Rehospitalisierungsrate bei funktioneller Mitralklappeninsuffizienz (rMR ≤ 1+ versus rMR=2+ versus rMR ≥ 3+) bei Entlassung nach MitraClip-Behandlung. rMR ≤ 1+ überlegen im Vergleich zu rMR = 2+ und rMR ≥ 3+ hinsichtlich des zusammengesetzten Outcomes.

Die Ergebnisse wurden mit Hilfe einer Cox-Regressionsanalyse weiter bestätigt (siehe Tabelle 18). In einer univariaten Adjustierung wiesen Patienten, welche bei Entlassung mit rMR = 2+ eingestuft wurden, eine Risikoratio (HR) von 1,31 (95 % -Konfidenzintervall (CI) 1,02 bis 1,68; p = 0,038) und Patienten mit rMR ≥ 3+ eine HR von 1,91 (95 % CI 1,23 bis 2,96; p = 0,0042) im Vergleich zur Referenzgruppe mit rMR ≤ 1 + bei Entlassung auf. Sie hatten damit ein um circa 30 % und circa 90 % erhöhtes Risiko. In einem weiteren Schritt erfolgte eine multivariate Adjustierung anhand von laborchemischen und klinischen Merkmalen. In dieser konnte eine signifikante Differenz zwischen der Patientenkohorte mit einem optimalen Behandlungsergebnis gegenüber den beiden anderen Behandlungsgruppen (rMR = 2+ und rMR ≥ 3+) (siehe Tabelle 15) aufgezeigt werden. Letztere beide Gruppen haben demnach ein erhöhtes Risiko. Die letzte multivariate Adjustierung wurde neben den beiden oben genannten Parametern um echokardiographische Parameter erweitert. In dieser konnte allerdings kein signifikanter Unterschied innerhalb der Behandlungsgruppen rMR ≤ 1+, rMR = 2+ und rMR 3+ nachgewiesen werden.

**Tabelle 18:** Cox-Regressionsanalyse zum kombinierten Endpunkt hinsichtlich des Überlebens und der Rehospitalisierungsrate in den drei Behandlungsgruppen

Cox-Regressionsanalyse zum kombinierten Endpunkt					
Kombinierter Endpunkt	rMR≤1+	rMR=2+	p-Wert	rMR≥3+	p-Wert
Keine Anpassung	1 (ref)	1,31 (1,02, 1,68)	0,038	1,91 (1,23, 2,96)	0,004
Alter, männliches Geschlecht,	1 (ref)	1,32 (1,03, 1,7)	0,031	1,86 (1,19, 2,9)	0,006
Alter, männliches Geschlecht, log(NT-proBNP)	1 (ref)	1,30 (1, 1,69)	0,053	1,84 (1,1, 3,07)	0,02
Alter, männliches Geschlecht, EuroSCORE, LVEF<30%, GFR<60mL/min, MR=4+, log(NT-proBNP), LVEDD	1 (ref)	1,44 (1,09, 1,91)	0,011	1,40 (0,78, 2,51)	0,26

Abkürzungen: LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion, GFR = glomeruläre Filtrationsrate, MR = Mitralklappeninsuffizienz, NT-proBNP = N- terminales B-Type natriuretisches Peptid.

## 5. Diskussion

Das MitraClip-Verfahren stellt einen weit verbreiteten perkutanen Therapieansatz für die Behandlung der Mitralklappeninsuffizienz bei chirurgischen Hochrisikopatienten dar (Chiarito *et al.* 2018). Insbesondere bei Patienten mit einer funktionellen Mitralklappeninsuffizienz ist die MitraClip-Therapie ein wesentlicher Bestandteil der Behandlungsrichtlinien für ESC / EACTS-Herzklappenerkrankungen (Baumgartner *et al.* 2017). Basierend auf der aktuellen Daten- und Ergebnislage wurde das MitraClip-Verfahren im März 2019 von der Food and Drug Agency (FDA) in den Vereinigten Staaten von Amerika zur Behandlung der funktionellen Mitralklappeninsuffizienz bei symptomatischen Patienten zugelassen (Nashef *et al.* 2019).

Aber auch nach der Veröffentlichung der beiden randomisierten COAPT- und MITRA-FR-Studien bleibt der prognostische Einfluss des MitraClip-Verfahrens auf das *Outcome* von Patienten mit funktioneller Mitralklappeninsuffizienz bei Experten umstritten (Stone *et al.* 2018, Obadia *et al.* 2018). Inzwischen wurden vergleichende Analysen zu Unterschieden im Studiendesign, Einschlusskriterien von Patienten, echokardiographischen Parametern und Verfahrensaspekten zwischen COAPT und MITRA-FR veröffentlicht (Grayburn *et al.* 2019, Grinberg *et al.* 2019, Pibarot *et al.* 2019). Hierbei kamen die unterschiedlichen Gutachter auf ein ähnliches Ergebnis. Zum einen sind Patienten mit einer funktionellen Mitralklappeninsuffizienz sehr heterogen. Diese umfassen Patienten mit einer vorherrschenden anulären Mitralklappendilatation (das heißt anuläre FMR), sowie Patienten mit einer vorherrschenden linksventrikulären Erkrankung (das heißt ventrikuläre FMR). Zum anderen profitierten vor allem Patienten mit einer weniger dilatierten, linken Herzkammer und einer ausgeprägteren Mitralklappeninsuffizienz von dem MitraClip-Verfahren. Man beschreibt dies als eine sogenannte „unverhältnismäßige Mitralklappeninsuffizienz“. Dieses Patientenkollektiv war vor allem in der COAPT-Studie zu finden, weshalb der Überlebensvorteil des MitraClip-Verfahrens womöglich in dieser Studie nachgewiesen werden konnte. Bei der zweiten Kohorte von FMR-Patienten, mit stark erweiterten linken Ventrikeln und einem möglicherweise geringeren Grad einer Mitralklappeninsuffizienz, der proportional zur linksventrikulären Dilatation ist zeigte sich keine signifikante Besserung nach stattgefundenen MitraClip-Implantation. Daher konnte der Überlebensvorteil des MitraClip-Verfahrens in der MITRA-FR-Studie vermutlich nicht nachgewiesen werden. Hierbei stellen sich folgende Fragen: Warum sollten Patienten, welche ein kleineres linksventrikuläres enddiastolisches Volumen haben, eine schwerere funktionelle Mitralklappeninsuffizienz haben? Welchen pathophysiologischen Hintergrund hat eine „unverhältnismäßige“ funktionelle Mitralklappeninsuffizienz?

Womöglich ist der Unterschied im Schweregrad des „Tentings“ verantwortlich für die unterschiedlichen Ergebnisse der beiden randomisierten Studien MITRA-FR und COAPT. Es zeigt sich, dass größere, linke Ventrikel mit einer stärkeren geometrischen Verzerrung der Papillarmuskeln assoziiert sind. Es resultiert ein ausgeprägteres „Tenting“. Die Konsequenz eines größeren „Tentings“ könnte eine weitreichendere, technische Komplexität der MitraClip-Prozedur sein. Ein ausgeprägteres „Tenting“ könnte weiterhin eine höhere Wahrscheinlichkeit von rMR > 2+ bei der Entlassung bedingen.

### **5.1 Typ I im Vergleich zu Typ IIIb nach Carpentier**

Die primäre Intention der Arbeit sollte zunächst der Vergleich der beiden Entitäten Typ I (anulär) und Typ IIIb (ventrikulär) nach Carpentier sein, welche zwei unterschiedliche Kohorten von funktioneller Mitralklappeninsuffizienz darstellen (Liang und Sylvestry 2017, de Marchena *et al.* 2011). Jedoch fiel nach systematischer Überprüfung des echokardiographischen Datensatzes in der gesamten Studienkohorte auf, dass die Einteilung von Patienten mit funktioneller Mitralklappeninsuffizienz in zwei getrennte Einheiten (Typ I anulär versus Typ IIIb ventrikulär) unter Verwendung qualitativer Kriterien stark eingeschränkt ist. Die meisten Patienten mit funktioneller Mitralklappeninsuffizienz zeichnen sich durch einen bestimmten Grad des „Leaflet Tentings“ (das heißt der ventrikulären Komponente) und der Dilatation des Mitralklappenannulus (das heißt der anulären Komponente) überschneidend aus. Letztendlich verstärkt die Dilatation des Mitralklappenannulus das „Tenting“ der Mitralklappensegel und ein vollständiger Klappenschluss wird verhindert (Olsen *et al.* 1987). Dieser Umstand macht die Unterteilung in die beiden Entitäten Typ I und Typ IIIb nach Carpentier nahezu unmöglich. Darüber hinaus gibt es keine akzeptierten Grenzwerte für Tenting-Parameter, die den jeweiligen Patienten in eine anuläre FMR-Einheit vom Typ I und einen ventrikulären Typ IIIb qualifizieren könnten. Die Testungen unterschiedlicher, beliebiger Werte von Tenting-Parametern erbrachten keine relevanten Unterschiede zwischen den beiden Entitäten (beispielsweise Tenting-Höhe < 5 mm, klassifiziert als anuläre, funktionelle Mitralklappeninsuffizienz vom Typ I versus Tenting-Höhe > 5 mm, klassifiziert als ventrikuläre, funktionelle Mitralklappeninsuffizienz vom Typ IIIb). Dieser Nachteil der qualitativen Carpentier-Klassifikation (das heißt anulärer Typ I versus ventrikulärer Typ IIIb FMR) brachte die Idee der Quantifizierung von Tenting-Parametern bei allen Patienten mit funktioneller Mitralklappeninsuffizienz hervor. Somit kann der Einfluss von Tenting-Parametern auf das Ergebnis nach dem MitraClip-Verfahren bei FMR-Patienten analysiert werden.

### **5.2 Warum kann die Quantifizierung von Tenting-Parametern hilfreich sein?**

Die Verwendung von quantitativen Mitralklappen-Tenting-Parametern zur Bewertung der Ergebnisse einer Mitralklappenreparatur ist nicht neu. In der Literatur wurde in den

letzten Jahren vermehrt über die Rolle der Tenting-Fläche als prognostisches Tool zur Vorhersage des Wiederauftretens der funktionellen Mitralklappeninsuffizienz berichtet. Im Jahr 2011 veröffentlichten Karaca *et al.* eine prospektive Beobachtungsstudie. In dieser wurde der prognostische Wert der Tenting-Fläche in einer Kohorte von 90 Patienten mit einer nicht-ischämischen dilatativen Kardiomyopathie und funktionellen Mitralklappeninsuffizienz, die sich einer optimalen medizinischen Therapie unterzogen, untersucht. Hierbei zeigte sich, dass eine Tenting-Fläche von  $> 3,4 \text{ cm}^2$  mit einem schlechteren Funktionsstatus, mehr Krankenhausaufenthalten und höheren Sterblichkeitsraten im Vergleich zu einer Tenting-Fläche von  $< 3,4 \text{ cm}^2$  nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 15 Monaten verbunden war. Nappi *et al.* zeigten im Jahre 2018, dass eine Tenting-Fläche  $\geq 3,1 \text{ cm}^2$  über einen Follow-up-Zeitraum von 5 Jahren mit einem erhöhten Risiko für wiederkehrende Mitralklappeninsuffizienz assoziiert war. In der Studie von Nappi *et al.* wurden präoperative, echokardiographische Marker im Zusammenhang mit einer rezidivierenden Mitralklappeninsuffizienz nach Mitralklappen-Reparatur in Kombination mit einer papillären Muskelannäherung bei 37 Patienten untersucht. Dudzinski und Hung postulierten einige Jahre zuvor, dass eine präoperative Tenting-Fläche  $> 2,5 \text{ cm}^2$  ein Risikofaktor für eine wiederkehrende Mitralklappeninsuffizienz sei (Dudzinski und Hung 2014). Ferner legten frühere Studien den negativen Einfluss eines sich vergrößernden Winkels des vorderen und hinteren Mitrablattes und einer Tenting-Höhe  $> 11 \text{ mm}$  dar. Diese waren allesamt mit einer verbleibenden oder wiederkehrenden Mitralklappeninsuffizienz bei Patienten mit einer funktionellen Mitralklappeninsuffizienz nach einer isolierten Ringanuloplastik assoziiert (Ciarka *et al.* 2010, Gelsomino *et al.* 2008, Lee *et al.* 2009).

Zuvor wurde dargelegt, dass die Tenting-Parameter signifikant mit dem Schweregrad des linksventrikulären Remodelings und dem Ausmaß der Einschränkung der systolischen *leaflet*-Bewegung bei FMR-Patienten korrelieren. Tenting-Parameter können dabei das Ergebnis von Mitralklappenreparaturen bestimmen (Ciarka *et al.* 2010, Gelsomino *et al.* 2008, Lee *et al.* 2009).

Im Zuge dessen wurde in dieser Arbeit die Hypothese aufgestellt, dass Tenting-Parameter hilfreich bei der Vorhersage des *Outcomes* bei der perkutanen Mitralklappenreparatur, einschließlich des MitraClip-Verfahrens, sein können. Trotz der sich aus den oben genannten monozentrischen Studien mit begrenzter Stichprobengröße ergebenden Erkenntnissen, wurde in diesen prospektiven Längsschnittstudien kein standardisierter Grenzwert für den Mitralklappen-Tenting-Bereich ermittelt. Des Weiteren wurden Tenting-Parameter bisher nicht quantitativ analysiert oder anderweitig verwendet, um die Ergebnisse nach dem MitraClip-Verfahren systematisch zu analysieren.

Der wichtigste Fund der vorliegenden Studie ist, dass die Tenting-Fläche der Mitralklappe mit dem Schweregrad der funktionellen Mitralklappeninsuffizienz nach dem MitraClip-Verfahren korreliert. Darüber hinaus ist eine Tenting-Fläche von  $> 3,2 \text{ cm}^2$  mit einer signifikant höheren Wahrscheinlichkeit von  $\text{rMR} > 2+$  nach MitraClip verbunden. Die verbleibenden Mitralklappen-Tenting-Parameter - Tenting-Winkel und Koaptationshöhe - zeigten keine signifikante Assoziation mit funktionellen Mitralklappeninsuffizienzen. Die Bedeutung der Tenting-Fläche der Mitralklappe scheint insofern logisch zu sein, als das alle verbleibenden Tenting-Parameter (das heißt AML-Winkel, PML-Winkel, Koaptationshöhe) in einer einzigen zusammengesetzten Variabel zusammengefasst werden (Badhwar *et al.* 2019). Darüber hinaus war eine Mitralklappen-Tenting-Fläche von  $> 3,2 \text{ cm}^2$  unabhängig mit LVEDD, EROA- und NT-proBNP-Werten assoziiert. Diese Werte weisen alle auf die Schwere der linksventrikulären Erkrankung hin. Weiterhin konnten so *Confounder* und *Bias* zumindest zu einem Teil ausgeschlossen werden.

Basierend auf diesen Daten kann die Tenting-Fläche der Mitralklappe genutzt werden, um die Schwere der linksventrikulären Erkrankung bei Patienten mit einer funktionellen Mitralklappeninsuffizienz zu quantifizieren und damit das *Outcome* verschiedener Behandlungsmodalitäten bei Patienten mit einer funktionellen Mitralklappeninsuffizienz vorherzusagen. Dadurch könnte eine Optimierung der Behandlung erfolgen. Angesichts dieser Erkenntnisse könnten in einem weiteren Schritt die kontroversen Ergebnisse der COAPT- und MITRA-FR-Studien auf der Grundlage von Mitralklappen-Tenting-Parametern verglichen werden.

Das Behandlungsmanagement von Patienten mit schwerer funktioneller Mitralklappeninsuffizienz stellt sich aufgrund der häufig bestehenden Komorbiditäten, sowie der hochgradigen Einschränkung der linksventrikulären Pumpfunktion als schwierig dar, da die Optimierung der medizinischen Therapie oder der genaue Zeitpunkt der Mitralklappenoperation von mehreren Faktoren abhängt, darunter Funktionsstatus, Grad der Regurgitation und Fortschreiten des unerwünschten, myokardialen *Remodelings* (Nickanig *et al.* 2013). Als einfach zu erhaltender echokardiographischer Index, welcher klinische und prognostische Informationen liefert, kann die Tenting-Fläche daher berücksichtigt werden, bevor therapeutische Entscheidungen getroffen werden. Darüber hinaus wären chirurgische Ansätze, die sich auf die Reduzierung der Tenting-Fläche konzentrieren, aufgrund der gut etablierten Korrelation von Tenting-Fläche mit Mortalität und Morbidität bei Patienten mit funktioneller Mitralklappeninsuffizienz eine weiter zu verfolgende Strategie.

Aufgrund dieser retrospektiven und beobachtenden Analyse sollte der potenziell prognostische Wert der Mitralklappen-Tenting-Fläche  $> 3,2 \text{ cm}^2$  in weiteren prospektiven Längsschnittstudien überprüft werden, um die prognostischen Grenzwerte für das Mitralklappen-Tenting zu bestätigen. Darüber hinausgehend sollten die Ergebnisse in anderen Kohorten, wie beispielsweise einer chirurgischen Mitralklappenrekonstruktions-Kohorte, ausgewertet werden.

### **5.3 Gesamtüberleben**

Anhand der Resultate der Studie kann aufgezeigt werden, dass im Vergleich der drei Behandlungsgruppen  $rMR \leq 1+$  signifikant am überlegensten abschneidet und somit die beste Prognose hat. Dies konnte mit Hilfe von Kaplan-Meier-Überlebenskurven weiter bestätigt werden. Diese wiesen eine schlechtere Prognose der Patientengruppen mit  $rMR = 2+$  oder  $rMR \geq 3+$  bei Entlassung aus dem stationären Rahmen auf. Weiterhin konnten anhand einer multivariaten Adjustierung Risikoparameter für eine gesteigerte Gesamtmortalität ermittelt werden. Somit konnte die eingangs gestellte Arbeitshypothese hinsichtlich der besseren Prognose der Gruppe  $rMR \leq 1+$  bestätigt werden.

In der Literatur finden sich wenige Veröffentlichungen, welche dem prognostischen Einfluss des residuellen Schweregrades nach MitraClip-Prozedur am Gesamtüberleben nachgehen. Bozdog-Turan *et al.* (2014) kamen in ihrer 121 Patienten-umfassenden Studie zu dem Entschluss, dass der Schweregrad der Mitralklappeninsuffizienz der stärkste Prädiktor für die Mortalität nach 12 Monaten war. Die Patienten wiesen bei Studieneinschluss einen Grad der Mitralklappeninsuffizienz von  $MR \geq 3+$  auf. Bozdog-Turan differenzierte dabei jedoch nicht nach  $rMR \leq 1+$  oder  $rMR = 2+$ . Ferner fanden sich Patienten mit primärer und sekundärer Mitralklappeninsuffizienz in der Studie eingeschlossen. Surder *et al.* (2013) kamen in ihrer Studie zu ähnlichen Resultaten mit einem deutlich überlegeneren Abschneiden der Patienten mit  $rMR \leq 1+$  im Vergleich der drei Behandlungsgruppen bei Entlassung aus dem stationären Rahmen ( $p = 0,03$ ). Er bezog seine Daten hierfür aus dem multizentrischen Mitraswiss Register, welche eine Kohorte von 100 Patienten beinhaltet. Ferner konnte in der Analyse dargelegt werden, dass ein weniger stark ausgeprägter Schweregrad bei Entlassung als positiver Prädiktor für das Gesamtüberleben dient ( $p = 0,03$ ).

### **5.4 Rehospitalisierungsrate**

Eine weitere Erkenntnis der Studie ist die Darlegung des besseren Abschneidens der Behandlungsgruppe mit  $rMR \leq 1+$  im Vergleich der drei Behandlungsgruppen bei Entlassung im Bezug auf den kombinierten Endpunkt bestehend aus Tod und kardial-be-

dingter Rehospitalisierung. Die Tenting-Fläche zeigte hierbei jedoch keine Signifikanz hinsichtlich des Einflusses auf die kardial-bedingte Rehospitalisierungsrate ( $p = 0,21$ ) und kann somit nicht als Prädiktor für eine erhöhte Rehospitalisierungsrate herangezogen werden.

## 5.5 Vergleich der Resultate mit der aktuellen Studienlage

Durch einen Vergleich der erhobenen Daten mit denen anderer Untersuchungen kann ein besseres Bild der Repräsentativität der Stichprobe des UHZ gegeben werden. Hierfür wurden die im vorherigen Abschnitt beschriebenen Studien MITRA-FR und COAPT herangezogen. Zur deutlicheren Beurteilbarkeit der Basisdaten finden sich in den beiden Kontrollstudien nur Patienten mit funktioneller Mitralklappeninsuffizienz.

**Tabelle 19:** Datenvergleich des UHZ mit MITRA-FR und COAPT

	UHZ	MITRA-FR	COAPT
Zeitraum	2008-2017	2013-2017	2012-2017
Anzahl	395	152	307
Alter (Jahre)	74 ± 9	70,1 ± 10,1	71,7 ± 11,8
Männlich (%)	63,3	78,9	66,6
MR 3+ (%)	50,6	-	49
MR 4+ (%)	49,1	-	51
Bypass (%)	29,1	46,7	40,1
VHF (%)	65,7	34,5	57,3
DM (%)	31	32,9	35,1
CRT (%)	29,4	30,5	38,1
STS-Risk (%)	3,7 (2,2, 5,8)		7,8 ± 5,5
LVEF (%)	35,1 ± 12,8	33,6 ± 6,5	31,3 ± 9,1
NT-proBNP, pg/ml	4642 (2161-8533)	3407 ± 1948- 6790	5174,3 ± 6566,5

*Abkürzungen: MR = Mitralklappeninsuffizienz, VHF = Vorhofflimmern, DM = Diabetes mellitus, CRT = Kardiale Resynchronisationstherapie, LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion, NT-proBNP = N- terminales B-Type natriuretisches Peptid.*

Innerhalb der Daten des UHZ und der beiden randomisierten Kontrollstudien finden sich selektiv Unterschiede. Das UHZ wies beispielsweise die patientenstärkste ( $n=395$ ) und älteste ( $74 \pm 9$  Jahre) Kohorte auf. Durch die hohe Patientenanzahl ergibt sich eine ausgeprägtere, statistische Aussagekraft. Diese stellt sich aber als retrospektiv dar. Weiterhin fand sich in der Kohorte des Universitären Herzzentrums eine erhöhte Prävalenz an Vorhofflimmern als Komorbidität, welches langfristig mit einer Mitralklappen-

insuffizienz assoziiert ist. Hinsichtlich des Schweregrades der Mitralklappeninsuffizienz und der übrigen Charakteristika fand sich eine ähnliche Datenlage.

In Tabelle 20 findet sich eine Übersicht der Behandlungsergebnisse nach MitraClip-Behandlung. Der Tabelle kann im Vergleich der 3 Kohorten entnommen werden, wie oft ein optimales Behandlungsergebnis  $rMR \leq 1+$  in den einzelnen Studien erreicht wurde. Dies kann einen Ausblick auf die Prognose von MitraClip-Patienten geben. Am UHZ erreichten 55,7 % der Patienten nach MitraClip-Prozedur ein erfolgreiches Ergebnis von  $rMR \leq 1+$  und 37 % der Patienten ein zufriedenstellendes Ergebnis mit  $rMR = 2+$  (E, %). Die Datenlage der Kontrollstudien MITRA-FR (75,6 %) und COAPT (82,3 %) weist dahingehend ein deutlich häufigeres Erreichen auf, wie der Tabelle 16 zu entnehmen ist.

**Tabelle 20:** Behandlungsergebnis nach MitraClip-Therapie vom UHZ und den Kontrollstudien MITRA-FR und COAPT

	UHZ	MITRA-FR	COAPT
$rMR \leq 1+$ (E, %)	55,7	75,6	82,3
$rMR = 2+$ (E, %)	37	16,3	12,7
$rMR \geq 3+$ (E, %)	7,3	8,1	5

Abkürzung: E = Entlassung.

Worin könnte das bessere Abschneiden der Kohorten der beiden Kontrollstudien begründet sein? Das durchschnittlich fortgeschrittenere Alter der Patienten in der UHZ-Kohorte ist gemäß weiterer Studien nicht als ursächlich für ein Ergebnis  $rMR > 1+$  anzusehen. Schillinger postulierte im Jahre 2012 anhand von Daten des TRAMI-Registers, dass ein höheres Patientenalter ( $>75$  Jahre) vergleichbar gute Akut-Ergebnisse erreichen kann wie Patienten  $< 75$  Jahre (Schillinger 2012). Schaut man auf die Erhebungszeiträume der drei Studien, zeigt sich eine eindeutige Diskrepanz. Mitra-FR und COAPT-Studie beziehen ihre Daten aus einem jüngeren Beobachtungszeitraum, wohingegen der Datensatz des UHZ auch Prozedur-Ergebnisse aufweist, welche auf die frühen Anfänge der MitraClip-Prozedur im Jahre 2008 zurückgehen. Es ist zu vermuten, dass die Erfahrungswerte der ausführenden Ärzte im Bezug auf das noch junge Verfahren in den Anfangsjahren geringer war, sodass seltener ein optimales Behandlungsergebnis erreicht werden konnte. Mittlerweile aber hat sich das MitraClip-System zu einem Verfahren mit einer sehr großen, klinischen Erfahrung entwickelt. Baldus *et al.* (2012) postulierte in einer seiner Arbeiten, dass eine gesteigerten Erfahrung im Umgang mit dem MitraClip-Verfahren zu besseren Resultaten führt.

Zusammengefasst zeigt sich:

**Korrelation der Tenting-Fläche und dem Schweregrad der funktionellen Mitralklappeninsuffizienz.**

**Keine Korrelation zwischen den übrigen Tenting-Parametern und der funktionellen Mitralklappeninsuffizienz.**

***Cut-off-Wert* von 3,2 cm<sup>2</sup> für die Tenting-Fläche.  
Tenting-Fläche = Prognosemarker**

**Überlegeneres Gesamtüberleben von Patienten  $rMR \leq 1+$  bei Entlassung im Vergleich zu Patienten mit  $rMR = 2+$  und  $rMR \geq 3+$**

## 6. Limitationen

Die Studie basiert auf den Daten einer unizentrischen Kohorte. Die Studienpopulation wurde retrospektiv analysiert. Dabei wurde keine konservativ-behandelte Kontrollkohorte mit eingeschlossen. Solche retrospektiven Analysen sind explorativer Natur. Nicht gemessene Störfaktoren oder Lernkurven können die Studien-Ergebnisse dabei beeinflusst haben. Darüber hinaus wurden die echokardiographisch-ermittelten Variablen nicht von einem zertifizierten *Core Lab* für Echokardiographie validiert und der Nachbeobachtungszeitraum zeigt sich zeitlich begrenzt. Die Studienpopulation wies nicht bei allen Patienten eine optimale, medikamentöse Behandlung auf. Diese Daten zeigten sich aber vergleichbar mit denen der COAPT-Studie. Eine optimale, medikamentöse Behandlung vor der MitraClip-Prozedur war weiterhin kein Einschlusskriterium in die Studie. Nach der Entlassung wurden die Patienten in der Ambulanz für Herzinsuffizienz / strukturelle Herzkrankheit des Universitären Herzzentrums Hamburg Eppendorf oder von ihrem ambulanten Kardiologen mit laufenden Anpassungen ihrer Medikamente beobachtet. Hierbei wurde kein standardisiertes Protokoll in Bezug auf die optimale medikamentöse Therapie angewendet. Ferner erfolgte bei Patienten, welche aufgrund von körperlichen Faktoren oder wohnortsbezogen an einer Nachbeobachtung am UHZ nicht teilnehmen konnten, eine telefonische Beurteilung nach einem standardisierten Protokoll. Hierbei bietet die telemedizinische Befragung jedoch Einschränkungen, beispielsweise in der objektiven Erhebung des klinischen Zustandes der jeweiligen Patienten. Diese Limitationen implizieren, dass die Ergebnisse in weiteren prospektiven, multizentrischen Studien weiter untersucht werden sollten.

## 7. Zusammenfassung

**Hintergrund:** Das MitraClip-Verfahren ist ein zunehmend verwendeter perkutaner Eingriff für chirurgische Hochrisikopatienten mit Mitralklappeninsuffizienz. In der Arbeit wurde eine echokardiographische Analyse von Patienten mit funktioneller Mitralklappeninsuffizienz vor und nach MitraClip-Therapie mit gesondertem Blick auf den Einfluss von Tenting-Parametern auf die rMR vorgenommen.

**Methodik:** Dem Datensatz einer 395 Patienten (Alter  $74 \pm 9$  Jahre, 63,3 % männlich) umfassenden Kohorte wurde eine retrospektive Untersuchung vollzogen. Die Kohorte wurde im Zeitraum von 09/2008 bis 01/2017 durch eine MitraClip-Prozedur am Universitären Herz- und Gefäßzentrum Hamburg Eppendorf therapiert. Es erfolgte eine Einteilung des echokardiographischen Basisdatensatzes anhand der Entitäten Typ I und Typ IIIb nach Carpentier und gemäß der rMR bei Entlassung in  $rMR \leq 1+$ ,  $rMR = 2+$  und  $rMR \geq 3+$ . Studienendpunkte bildeten der prognostische Einfluss der Tenting-Parameter auf den Schweregrad der Mitralklappeninsuffizienz nach MitraClip-Prozedur, der Einfluss der Tenting-Parameter auf die kardial-bedingte Rehospitalisation, das Gesamtüberleben, sowie ein kombinierter Endpunkt aus Gesamtüberleben und kardial-bedingter Rehospitalisierung.

**Ergebnisse:** Eine Korrelation zwischen der Mitralklappen-Tenting-Fläche und dem Schweregrad der funktionellen Mitralklappeninsuffizienz konnte aufgezeigt werden. Eine größere Tenting-Fläche scheint mit einem ausgeprägteren Schweregrad assoziiert zu sein. Die übrigen Mitralklappen-Tenting-Parameter weisen keine signifikante Assoziation auf. Ein *Cut-off*-Wert für die Tenting-Fläche von  $3,2 \text{ cm}^2$  wurde berechnet. Ein überlegeneres Resultat hinsichtlich des Langzeitüberlebens der Patienten mit  $rMR \leq 1+$  bei Entlassung im Gegensatz zu den Behandlungsgruppen  $rMR = 2+$  ( $p = 0,022$ ) und  $rMR \geq 3+$  ( $p = 0,022$ ) konnte dargelegt werden. Bei der Analyse des kombinierten Endpunktes aus Gesamtüberleben und kardial-bedingter Rehospitalisierung konnte ein deutlich besseres Abschneiden der Behandlungsgruppe  $rMR \leq 1+$  im Vergleich zu den Behandlungsgruppen  $rMR = 2+$  ( $p = 0,070$ ) und  $rMR \geq 3+$  ( $p = 0,008$ ) bei Entlassung ( $p \text{ log rank} = 0,006$ ) aufgezeigt werden.

**Schlussfolgerung:** Die Tenting-Fläche der Mitralklappe kann ein wertvolles quantitatives Instrument sein, um die Ergebnisse verschiedener Therapiestrategien bei FMR-Patienten, einschließlich MitraClip-Verfahren, systematisch zu stratifizieren. Ferner könnten mit ihrer Hilfe Aussagen über das *Outcome* verschiedener Behandlungsmodalitäten bewertet werden. Der potenziell prognostische Wert der Mitralklappen-Tenting-Fläche  $> 3,2 \text{ cm}^2$  sollte weiterhin nachhaltig in prospektiven Längsschnittstudien mit ausreichender Aussagekraft evaluiert werden.

## Abstract

**Background:** The MitraClip-procedure is an increasingly popular percutaneous procedure for high-risk surgical patients with mitral valve regurgitation (MR). In the present work an echocardiographic analysis of patients with functional mitral valve insufficiency was carried out before and after MitraClip therapy. Furthermore the influence of tenting parameters on rMR after a MitraClip procedure in a cohort of FMR patients is to be investigated.

**Methods:** A retrospective study was carried out on the data set of a cohort comprising 395 patients (age  $74 \pm 9$  years, 63.3% male). The cohort was treated at the University Heart and Vascular Center Hamburg Eppendorf in the period of 09/2008 to 01/2017 through MitraClip procedure. The echocardiographic basic data set was classified according to Carpentier's type I and type IIIb entities and according to their course recorded rMR on discharge into three treatment groups  $rMR \leq 1+$ ,  $rMR = 2+$  and  $rMR \geq 3+$ . study endpoint were the prognostic influence of the tenting parameters on the severity of functional mitral valve insufficiency after MitraClip procedure, the influence of the tenting parameters on cardiac-related re-hospitalization, overall survival, and a combined endpoint of overall survival and cardiac-related re-hospitalization.

**Results:** A correlation between the mitral valve tenting area and the severity of the functional mitral valve insufficiency was shown. A larger tenting area seems to be associated with a more pronounced severity of functional mitral regurgitation. The other mitral valve tenting parameters did not show any significant association. Furthermore, a cut-off value for the tenting area of  $3.2 \text{ cm}^2$  was calculated. Furthermore, a superior result with regard to the long-term survival of patients with  $rMR \leq 1+$  on discharge was achieved in contrast to the treatment groups  $rMR = 2+$  ( $p = 0.022$ ) and  $rMR \geq 3+$  ( $p = 0.022$ ). In the analysis of the combined endpoint of overall survival and cardiac-related re-hospitalization, the treatment group  $rMR \leq 1+$  performed significantly better than the treatment groups  $rMR = 2+$  ( $p = 0.070$ ) and  $rMR \geq 3+$  ( $p = 0.008$ ) on discharge ( $p$  log rank = 0.006).

**Conclusion:** Tenting area of the mitral valve can be a valuable quantitative tool to systematically stratify the results of various therapy strategies in FMR patients, including MitraClip-procedure. Furthermore one can evaluate statements about the outcome of various treatment modalities with the help of the tenting area. The potential prognostic value of the mitral valve tenting area  $> 3.2 \text{ cm}^2$  should be evaluated sustainably in prospective longitudinal studies with sufficient informative value. The aim should be to further confirm the prognostic cut-off value of the mitral valve tenting.

## 8. Literaturverzeichnis

- Acker M A, Jessup M, Bolling S F, Oh J, Starling R C, Mann D L, Sabbah H N, Shemin R, Kirklin J, Kubo S H (2011), *Mitral valve repair in heart failure: Five-year follow-up from the mitral valve replacement stratum of the Acorn randomized trial*, The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Vol. 142, Number 3, S. 569 - 574
- Adams D H, Rosenhek R, Falk V (2010), *Degenerative mitral valve regurgitation: best practice revolution*. Eur Heart J 2010; 31: 1958–66.
- Agricola E, Ielasi A, Oppizzi M et al. (2009), *Longterm prognosis of medically treated patients with functional mitral regurgitation and left ventricular dysfunction*. Eur J Heart Fail 2009; 11: 581–7.
- Alfieri O et al. (2001), *The double-orifice technique in mitral valve repair: a simple solution for complex problems*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2001. 122(4), 674-81
- Anderson Richard P et al. (1994), *First Publications From The Society of Thoracic Surgeons National Database*, Ann Thorac Surg 1994;57:6-7
- Autschbach R, Blankenbegg S, Felix S, Kelm M, Lichtenberg A, Nickenig G, Reichenspurner H, Wahlers T (2012), *Therapie der hochgradigen Mitralklappeninsuffizienz*, Empfehlungen der herzchirurgischen und kardiologischen Ordinarien zur interventionellen Therapie der Mitralklappeninsuffizienz. 2012, Der Kardiologe Nr. 3, 2012, Springer Verlag, S. 217 - 218
- Badhwar V, Alkhouli M, Mack M J, Thourani V H, Ailawadi G (2019), *A pathoanatomic approach to secondary functional mitral regurgitation: Evaluating the evidence*. J Thorac Cardiovasc Surg. 2019 Jan 26. doi: 10.1016/j.jtcvs.2018.12.102.
- Baldus S, Kuck H H, Rudolph V et al. (2018), *Interventionelle Therapie von AV-Klappenerkrankungen – Fokus Mitralklappeninsuffizienz*. Positionspapier der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie. Kardiologie; 12: 128-144
- Bax J J, Braun J, Somer S T, Klautz R, Holman E R, Versteegh M I et al. (2004) *Restrictive annuloplasty and coronary revascularization in ischemic mitral regurgitation results in reverse left ventricular remodeling*. Circulation 2004;110:II103-II108.
- Blazer J, Kelm M (2015), *Mitralklappenstruktur und -funktion*, Herz Ausgabe 4/2015 grundlegend
- Bozdag-Turan I, Paranskaya L, Birkemeyer R, Turan R G, Kische S, Akin I, Ince H (2014). Percutaneous mitral repair with the MitraClip system in patients with mild-to-moderate and severe heart failure: a single-centre experience. Cardiovasc Ther, 32(2), 66-73. doi:10.1111/1755-5922.12058
- Boekstegers P, Hausleiter J, Baldus S et al. (2013), *Interventionelle Behandlung der Mitralklappeninsuffizienz mit dem MitraClip®-Verfahren*, Kardiologie 7:91–104

- Bolling S, Smolens I, Pagani F (2001), *Surgical alternatives for heart failure*. The Journal of Heart and Lung Transplantation 20: 729–733
- Bonow R, Carabello B, Chatterjee K, de Leon A, Faxon D, Freed M, Gaasch W, Lytle B, Nishimura R, O'Gara P, O'Rourke R, Otto C, Shah P, Shanewise J. (2008), *Focused Update Incorporated Into the ACC/AHA 2006 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease*. Journal of the American College of Cardiology 52: e1-e142
- Buck T et al. (2006), *Aktuelle Empfehlungen zur echokardiographischen Schweregradbeurteilung der Mitralklappeninsuffizienz*. In: Herz. 31, S. 30–37.
- Buck T et al. (2009), *Manual zur Indikation und Durchführung der Echokardiographie*, Clin Res Cardiol Suppl 4:3–51
- Buzzatti N, De Bonis M, Denti P, Barili F, Schiavi D, Di Giannuario G, La Canna G, Alfieri O (1983), *What is a "good" result after transcatheter mitral repair? Impact of 2+ residual mitral regurgitation*. J Thorac Cardiovasc Surg 2016;151:88-96.
- Carpentier A (1983), *Cardiac valve surgery – the „French Correction“*. J Thor Cardiovasc Surg 86:323–337
- Ciarka A, Braun J, Delgado V, Versteegh M, Boersma E, Klautz R, Dion R, Bax J.J., Van de Veire N (2010), *Predictors of mitral regurgitation recurrence in patients with heart failure undergoing mitral valve annuloplasty*. Am J Cardiol. 2010;106:395-401.
- Chiarito M, Pagnesi M, Martino E A, Pighi M, Scotti A, Biondi-Zoccai G, Latib A, Landoni G, Mario C D, 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.
- Clark R E (1994), *The Society of Thoracic Surgeons National Database status report*. Ann Thorac Surg 1994;57:2M.
- DalBianco J P, Levine R A (2013), *Anatomy of the mitral valve apparatus: role of 2D and 3D echocardiography*. Cardiol Clin 2013; 31: 151–64.
- Daniel W, Baumgartner H, Gohlke-Bärwolf C et al. (2006) *Klappenvitien im Erwachsenenalter*. Clinical Research in Cardiology,. 95:620-641.
- Detaint D, Messika-Zeitoun D, Avierinos J F, Scott C, Chen H, Burnett J C Jr, Enriquez-Sarano M (2014), *B-type natriuretic peptide in organic mitral regurgitation: determinants and impact on outcome*. Circulation 2005; 111: 2391-7.
- Dudzinski D M, Hung J (2014), *Echocardiographic assessment of ischemic mitral regurgitation*. Cardiovascular ultrasound, 12, 46doi:10.1186/1476-7120-12-46
- Edwards F H, Clark R E, Schwartz M (1994), *Coronary artery bypass grafting: The Society of Thoracic Surgeons National Database experience*. Ann Thorac Surg

57:12-9.

Edler I (1956), *Ultrasound cardiogram in mitral valve disease*. Acta Chir Scand; 111: 230.

Enriquez-Sarano M, Freeman W, Tribouilloy C *et al.* (1999), *Functional anatomy of mitral regurgitation: echocardiographic assessment and implications on outcome*. J Am Coll Cardiol 34:1129–1136

Enriquez-Sarano M, Avierinos J F, Messika-Zeitoun D. *et al.* (2005), *Quantitative determinants of the outcome of asymptomatic mitral regurgitation*. N Engl J Med ;352: 875–83.

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

Falteta Francesco F, de Castro S, Kronzon I (2010), *Atlas of 3D Transoesophageal Echocardiography*, grundlegend

Fässlera C, Herzog B A, Tannera F C, Kaufmann P A, Biaggia P (2015), *Differentielle Bildgebung bei der Beurteilung der Mitralklappeninsuffizienz*, grundlegend

Feldman T, Kar, S, Rinaldi M, Fail P, Hermiller J, Smalling R, Whitlow P L, Gray W, Low R, Herrmann H C, Lim S, Foster E, Glower D (2009), *EVEREST Investigators, Percutaneous Mitral Repair with the MitraClip System: Safety and Midterm Durability in the initial EVEREST (Endovascular Valve Edge-to-Edge Repair Study) Cohort*, Journal of the American College of Cardiology, Vol.54, No.8, S.686 – 694

Feldman T, Foster E, Glower D, Kar S, Rinaldi M, Fail P, Smalling R, Siegel R, Rose G, Engeron E, Loghin C, Trento A, Skipper E, Fudge T, Letsou G, Massaro J, Mauri L (2011), *Percutaneous Repair or Surgery for Mitral Regurgitation*, The New England Journal of Medicine, Vol. 364, No.15, S. 1395 - 1406

Foster E, Kwan D, Feldman T (2013), *Percutaneous mitral valve repair in the initial EVEREST cohort: evidence of reverse left ventricular remodeling*. Circ Cardiovasc Imaging 2013;6:522-30.

Franzen O (2010), *MitraClip-Therapie: Technik, Patientenauswahl und bisherige Therapie*; Kardiologie up2date 6, S. 291 – 313

Frey S (2013), *Nachhaltiges „reverse remodeling“ in Patienten mit kardialer Resynchronisationstherapie*: Schweizer Langzeit-Daten 2013, grundlegend

Gelsomino S, Lorusso R, Cacioli S, Capecchi I, Rostagno C, Chioccioli M, De Cicco G, Billè G, Stefàno P, Gensini G F (2008), *Insights on left ventricular and valvular mechanisms of recurrent ischemic mitral regurgitation after restrictive annuloplasty and coronary artery bypass grafting*. J Thorac Cardiovasc Surg. 136:507-18.

Grayburn P A, Sannino A, Packer M (2019), *Proportionate and disproportionate*

- functional mitral regurgitation: a new conceptual framework that reconciles the results of the MITRA-FR and COAPT trials.* JACC Cardiovasc Imaging 12(2):353–362.
- Grinberg D, Donal E, Obadia JF (2019), *What do MITRA-FR and COAPT teach us about the percutaneous treatment of secondary mitral regurgitation.* EuroIntervention. 20;14:1713-15.
- Greim C-A, Roewer N (2011), *Transösophageale Echokardiografie*; Thieme-Verlag; 210ff.
- Hagendorff A, Stöbe S (2017), *Basiswissen Echokardiographie*; Elsevier-Verlag, 211ff.
- Hamm C, Albrecht A, Bonzel T, Kelm M, Lange H, Schächinger V *et al.* (2008) *Diagnostische Herzkatheteruntersuchung.* Clinical Research in Cardiology. 2008;97(8):475-512
- Hastie T, Tibshirani R, Friedman J H (2009), *The elements of statistical learning: data mining, inference, and prediction.* 2nd ed. New York, NY: Springer; 745 p. (Springer series in statistics).
- Herold G (2017), *Innere Medizin*, Auflage 2017, Köln, Seiten 158-160
- Hoppe U C, Böhm M, Dietz R, Hanrath P, Kroemer H K, Osterspey A, Schmaltz A A, Erdmann E (2005), in Zusammenarbeit mit der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft. *Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz.* Z Kardiol; 94:488-509.
- Holmes D R, Mack M J (2011), *Transcatheter Valve Therapy: A Professional Society Overview from the American College of Cardiology Foundation and The Society of Thoracic Surgeons,* Journal of the American College of Cardiology, Vol.58, No.4, 2011, S. 445 - 455
- Kaneko H, Neuss M, Weissenborn J, Butter C (2017), *Impact of residual mitral regurgitation after MitraClip implantation.* Int J Cardiol. ;227:813-9.
- Karaca O, Avci A, Guler GB, Alizade E, Guler E, Gecmen C (2011), *Tenting area reflects disease severity and prognosis in patients with non-ischaemic dilated cardiomyopathy and functional mitral regurgitation.* Eur J Heart Fail 2011;13:284–91.
- Klaar U, Gabriel H, Bergler-Klein J (2011), *Prognostic value of serial B-type natriuretic peptide measurement in asymptomatic organic mitral regurgitation.* Eur J Heart Fail 13:163–169
- Khattar R S (2003), *Effects of ACE-inhibitors and beta-blockers on left ventricular remodeling in chronic heart failure.* Minerva cardioangiologica 51 (2): 143–54.
- Kirchhof P (2020), EAST – AFNET 4: *Effects of Early Rhythm Control Therapy in Patients with Atrial Fibrillation.* Hot Line 1, ESC Congress
- Kubo S, Mizutani Y, Tat E, Hussaini A, Nakamura M, Shiota T, Siegel R, Trento A, Kar S (2015), *TCT-702 Association of Learning Curve with Procedural Results and Recurrence of Mitral Regurgitation After Percutaneous Mitral Valve Repair with*

- MitraClip System*. Journal of the American College of Cardiology. 66(15):B286,
- Lancellotti P, Moura L, Pierard L, Agricola E, Popescu B A, Tribouilloy C, Hagendorff A, Monin J L, Badano L, Zamorano J L (2010), *European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 2: mitral and tricuspid regurgitation (native valve disease)*. Eur J Echocardiography 11(4): 307-332.
- Lee A P, Acker M, Kubo S H, Bolling S F, Park S W, Bruce C J, Oh J K (2009), *Mechanisms of recurrent functional mitral regurgitation after mitral valve repair in nonischemic dilated cardiomyopathy: importance of distal anterior leaflet tethering*. Circulation. 119:2606-14
- Levey A S, Bosch J P, Lewis J B, Greene T, Rogers N, Roth D (1999), *A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group*. Ann Intern Med. 130(6):461-470
- Liang J J, Silvestry F E (2016), *Mechanistic insights into mitral regurgitation due to atrial fibrillation: "Atrial functional mitral regurgitation"*. Trends Cardiovasc Med. 26:681-689.
- Libby P, Mann D L, Zipes D P Mitral Regurgitation: Etiology and Pathology, in Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, B.R.O., Editor. 2008, Saunders Elsevier: Philadelphia. p. 1657-1659.
- Luk A, Butany J, Ahn E, Fann J I, St Goar F, Thornton T (2009), *Mitral repair with the Evalve MitraClip device: histopathologic findings in the porcine model*. Cardiovascular pathology; The official journal of the Society for Cardiovascular Pathology. 18(5):279-85.
- Maisano F (1998), *The edge-to-edge technique: a simplified method to correct mitral insufficiency*. Eur J Cardiothorac Surg; 13(3): 240–5; discussion 245–6.
- de Marchena E, Badiye A, Robalino G (2011), *Respective prevalence of the different carpentier classes of mitral regurgitation: a stepping stone for future therapeutic research and development*, Journal of Cardiac Surgery.
- Marwick, T H, Lancellotti P, and Pierard L (2009), *Ischaemic mitral regurgitation: mechanism and diagnosis*. Heart. 95(20): 1711-8
- Mauri L, Garg P G, Massaro J M, Foster E, Glower D, Mehoudar P, Powell F, Komtebedde J, McDermott E, Feldman T (2010), *The Everest II Trial: Design and rationale for a randomized study of the evalve MitraClip system compared with mitral valve surgery for mitral regurgitation*, American heart journal, Vol. 160, Number 1 S. 23 – 29

- Metzler B, (2011), *SYNTAX-, STS- und EuroSCORE – Wie genau sind sie in der Risikobewertung bei Herzkrankheiten?* J. KARDIOL., 18, (11-12), S. 355 - 361
- Monin J L, Dehant P, Roiron C, Monchi M, Tabet J Y, Clerc P, Fernandez G, Houel R, Garot J, Chauvel C, Gueret P (2005), *Functional assessment of mitral regurgitation by transthoracic echocardiography using standardized imaging planes diagnostic accuracy and outcome implications. In: J Am Coll Cardiol.; 46, S. 302-309.*
- Mozaffarian D, Benjamin E J, Go A S, Arnett D K, Blaha M J, Cushman M, de Ferranti S, Després J P, Fullerton H J, Howard V J, Huffman M D, Judd S E, Kissela B M, Lackland D T, Lichtman J H, Lisabeth L D, Liu S, Mackey R H, Matchar D B, McGuire D K, Mohler E R 3rd, Moy C S, Muntner P, Mussolino M E, Nasir K, Neumar R W, Nichol G, Palaniappan L, Pandey D K, Reeves M J, Rodriguez C J, Sorlie P D, Stein J, Towfighi A, Turan T N, Virani S S, Willey J Z, Woo D, Yeh R W, Turner M B (2015), *Heart disease and stroke statistics--2015 update: a report from the American Heart Association. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee.*  
grundlegend
- Nappi F, Lusini M, Spadaccio C, Nenna A, Covino E, Acar C (2016), *Papillary muscle approximation versus restrictive annuloplasty alone for severe ischemic mitral regurgitation. J Am Coll Cardiol; 67:2334–46.*
- Nashef, S A M, Roques F, Michel P, Gauducheau E, Lemeshow S, Salamon R (1999), *European system for cardiac operative risk-evaluation (EuroSCORE).* European Journal of Cardio-thoracic Surgery, 16, S. 9-13.
- Nikomo V T, Gerdin J M, Skelton T N (2006), *Burden of valvular heart diseases: a population-based study. Lancet 368: 1005-1011*
- Nickenig G, Mohr F W, Kelm M, Kuck K-H, Boekstegers P, Hausleiter J, Schillinger W, Brachmann J, Lang 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; 2013 Kardiologie 7:76–90*
- Noack T, Mohr F-W (2016), Herz Ausgabe 1, Springer-Verlag, grundlegend  
*Neue Studie Pioneer-HF: Entresto vs. Enalapril, Deutsches Ärzteblatt 2019; 116(15). [42]*
- Obadia J-F, Messika-Zeitoun D, Leurent G et al (2018), *Percutaneous repair or medical treatment for secondary mitral regurgitation. N Engl J Med 379:2297–2306.*
- Olsen L, Subramanian R, Ackermann D (1987), *Surgical pathology of the mitral valve: a study of 712 cases spanning 21 years. Mayo Clin Proc 62:22–34*
- Oberbeck P (2020), *ESC-Positionspapier: SGLT2-Hemmer bei Herzinsuffizienz*

- empfohlen*, <https://www.kardiologie.org/herzinsuffizienz/esc-positionspapier-sgl-t2-hemmer-bei-herzinsuffizienz-empfohlen/18524006>
- Pibarot P, Delgado V, Bax J J (2019), *MITRA-FR vs. COAPT: lessons from two trials with diametrically opposed results* *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*, Volume 20, Issue 6, Pages 620–624
- Pfandmüller B, Borger M A (2018), *Perspektiven der Kardiologie, Mitralklappeninsuffizienz: Warum und wann operiert werden sollte*; Deutsches Ärzteblatt; 115
- Ponikowski P, Voors A A, Anker S D, Bueno H, Cleland J G, (2016) *ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC*. *Eur Heart J* 2016; 37: 2129–200.
- Puls M, Lubos E, Boekstegers P, von Bardeleben R S, Ouarrak T, Butter C, Zuern C S, Bekeredjian R, Sievert H, Nickenig G, Eggebrecht H, Senges J, Schillinger W (2016), *One-year outcomes and predictors of mortality after MitraClip therapy in contemporary clinical practice: results from the German transcatheter mitral valve interventions registry*. *Eur Heart J*. Feb 21;37(8):703-12
- Rahimi K (2017), *Elevated blood pressure and risk of mitral regurgitation: a longitudinal cohort study of 5.5 million United Kingdom adults*. *PLOS Med*.
- Roskamm H, Neumann F-J, Kalusche D, Bestehorn H-P (2004), *Herzkrankheiten Pathophysiologie Diagnostik Therapie*, Springer-Verlag; 1201-1210
- Roques F, Nashef S A M, Michel P, Gauducheau E, de Vincentiis C, Baudet Pinna Pintor P (1999), *Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the EuroSCORE multinational database of 19,030 patients*. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*, 15, S. 816-823
- Royston P, Sauerbrei W (2007), *Improving the robustness of fractional polynomial models by preliminary covariate transformation: A pragmatic approach*. *Computational Statistics & Data Analysis*; 51: 4240–53.
- Schillinger W (2012), *Die Patientenselektion für MitraClip ist altersabhängig, die Akutergebnisse dagegen sind es nicht – Vorläufige Ergebnisse aus dem Deutschen Mitralklappenregister (TRAMI-Register)*, Presstext DGK 04/2012
- Schünke M, Schulte E, Schumacher U, Voll M, Wesker K (2009), *Prometheus Innere Organe*, Stuttgart: Thieme Verlag
- Schulz M, Laufs U (2019), *Nationale Versorgungsleitlinie Chronische Herzinsuffizienz*, 3. Auflage, Version 1, grundlegend
- Seebürger J, Kasus H A, Pleger S A, Krummdorf U, Mohr F-W (2011), *Perkutane und*

- chirurgische Therapie der Mitralklappeninsuffizienz*, Deutsches Ärzteblatt Int; 108(48): 816-21; DOI: 10.3238/arztebl.2011.0816
- Silbiger J (2012), *Anatomy, mechanics, and pathophysiology of the mitral annulus*. American Heart Journal 164: 163–176
- Stone G W, Lindenfeld J A, Abraham W T et al. (2018), *Transcatheter mitral-valve repair in patients with heart failure*. N Engl J Med 379:2307–2318.
- Sutton T M, Stewart R A, Gerber I L, West T M, Richards A M, Yandle T G (2003), Kerr A J (2003), *Plasma natriuretic peptide levels increase with symptoms and severity of mitral regurgitation*. Journal of the American College of Cardiology; 41(12): 2280-2287.
- Surder D, Pedrazzini G, Gaemperli O, Biaggi P, Felix C, Rufibach K, Der Maur C A, Jeger R, Buser P, Kaufmann B A, Moccetti M, Hurlimann D, Buhler I, Bettex D, Scherman J, Pasotti E, Faletra F F, Zuber M, Moccetti T, Luscher T F, Erne P, Grunenfelder J, Corti R (2013), *Predictors for efficacy of percutaneous mitral valve repair using the MitraClip system: the results of the MitraSwiss registry*. Heart. 99(14):1034-1040.
- Suri R M, Schaff H V, Dearani J A et al. (2006), *Survival advantage and improved durability of mitral repair for leaflet prolapse subsets in the current era*. Ann Thoac Surg 82:819–826
- Velazquez E J, Morrow D A, Baumwald E, Rocha R, McCague K, Ambrosy A P, Duffy C I. (2019), *Angiotensin–Neprilysin Inhibition in Acute Decompensated Heart Failure*. N Engl J Med 2019; 380:539-548
- Vidal C, Külpmann WR (2019) *Cut-off-Wert*. In: Gressner A M, Arndt T (eds) *Lexikon der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik*. Springer Reference Medizin. Springer, Berlin, Heidelberg. [https://doi.org/10.1007/978-3-662-48986-4\\_806](https://doi.org/10.1007/978-3-662-48986-4_806)
- Voelker W (2004), *Strukturierter Datensatz zur Befunddokumentation in der Echokardiographie – Version 2004*. Zeitschrift für Kardiologie; 93, S. 997. doi:10.1007/s00392-004-0151-8.
- Zerkowski H-R, Baumann G (2006), *HerzAkutMedizin: Ein Manual für die kardiologische, herzchirurgische, anästhesiologische und internistische Praxis*, Steintopf Darmstadt, grundlegend.
- Weil J, Schunkert H (2006), *Pathophysiologie der chronischen Herzinsuffizienz*. Clin Res Cardiol 95:1-17
- Zeng X, Tan T C, Dudzinski D M, Hung J (2014). *Echocardiography of the mitral valve*. Prog Cardiovasc Dis. 57(1):55-73.

## 9. Abbildungsverzeichnis

**Abbildung 1, S. 9:** Anatomie der Mitralklappe. Schünke M, Schulte E, Schumacher U, Voll M, Wesker K (2009), *Prometheus Innere Organe*. Stuttgart: Thieme Verlag.

**Abbildung 2, S. 10:** Deutlicher Anstieg der Prävalenz nach Lebensjahren (LJ.) in Deutschland und den USA. Nickenig G, Mohr F W, Kelm M, Kuck K-H, Boekstegers P, Hausleiter J, Schillinger W, Brachmann J, Lang R, Reichenspurner H (2013), *Konsensus der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie– Herz- und Kreislaufforschung – und der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie zur Behandlung der Mitralklappeninsuffizienz*; *Kardiologie* 7:76–90.

**Abbildung 3, S. 13:** Funktionelle Mitralklappeninsuffizienz in der Echokardiographie, modifiziert nach Ray (2010). Flachskampf F A (2007), *Praxis der Echokardiographie*.

**Abbildung 4, S. 13:** Normale Mitralklappe (links) und funktionelle Mitralklappeninsuffizienz (rechts) Shah M, Jorde U P (2019), *Percutaneous Mitral Valve Interventions (Repair): Current Indications and Future Perspectives*. *Front. Cardiovasc. Med*.

**Abbildung 5, S. 14:** *Circulus vitiosus* der Mitralklappeninsuffizienz.

**Abbildung 6, S. 15:** Zwei verschiedene Entitäten (anulär versus ventrikulär) der funktionellen Mitralklappeninsuffizienz.

**Abbildung 7, S. 17:** Echokardiographisch erhobene Werte zur Ermittlung des Schweregrades der primären und sekundären Mitralklappeninsuffizienz. Tabelle nach Grayburn et al., aus „Differentielle Bildgebung bei der Beurteilung der Mitralklappeninsuffizienz“ (Fässler et al. 2014); *Cardiovascular Medicine* 2014;17(4):105.

**Abbildung 8, S. 19:** Funktionelle Mitralklappeninsuffizienz im 2-Kammerblick. URL <https://herzzentrum.immanuel.de/herzzentrum-brandenburg-bei-berlin-leistungen/krankheitsbilder/mitralklappeninsuffizienz/>. Zuletzt abgerufen am 07.04.2021.

**Abbildung 9, S. 20:** Mitralklappeninsuffizienz im 3-Kammerblick (links) und 4-Kammerblick (rechts), Donhauser C (2021), URL <http://www.ordination-donhauser.at/echokardiographie.html>. Zuletzt abgerufen am 07.04.2021.

**Abbildung 10, S. 25:** Kardiochirurgische Behandlungsmöglichkeit der Mitralklappeninsuffizienz mithilfe der „Double-orifice“-Technik, Alfieri O, Maisano F, De Bonis M et al., *The double-orifice technique in mitral valve repair: a simple solution for complex problems*. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;122:674–81.

**Abbildung 11, S. 26:** Das MitraClip-System mit 3 Hauptkomponenten, Feldman T, Kar S, Rinaldi M, Fail P, Hermiller J, Smalling R, Whitlow P L, Gray W, Low R, Herrmann H C, Lim S, Foster E, Glower D (2013), *Percutaneous Mitral Valve Repair in the Initial EVEREST Cohort Evidence of Reverse Left Ventricular Remodeling*; *Circ Cardiovasc Imaging* S. 523.

**Abbildung 12, S. 27:** Führungskatheter mit MitraClip, URL <https://www.dicardiology.com/content/mitraclip-demonstrates-positive-results-patients-degenerative-mitral-regurgitation>, veröffentlicht am 04.11.2013. Zuletzt abgerufen am 07.08.2021.

**Abbildung 13, S. 29:** Überlebenswahrscheinlichkeit nach perkutaner Mitralklappen-Rekonstruktion und konservativer Therapie. Obadia J-F, Messika-Zeitoun D, Leurent G *et al.* (2018), *Percutaneous repair or medical treatment for secondary mitral regurgitation*. N Engl J Med 379:2297–2306.

**Abbildung 14, S. 30:** Anzahl der Rehospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz (a), Patienten ohne Implantat-bedingte Komplikationen (b), Tod jeglicher Ursache (c)., Stone GW, Lindenfeld JA, Abraham WT *et al.* (2018) Transcatheter mitral-valve repair in patients with heart failure. N Engl J Med 379:2307–2318.

**Abbildung 15, S. 35:** Einschlusskriterien zur Clip-Implantation, Feldman T, Kar S, Rinaldi M, Fail P, Hermiller J, Smalling R, Whitlow P L, Gray W, Low R, Herrmann H C, Lim S, Foster E, Glower D (2009), *EVEREST Investigators, Percutaneous Mitral Repair With the MitraClip System: Safety and Midterm Durability in the Initial EVEREST (Endovascular Valve Edge-to-Edge Repair Study) Cohort*, Journal of the American College of Cardiology, Vol.54, No.8, S.686 – 694.

**Abbildung 16, S. 38:** Bestimmung der Tenting-Parameter mit Hilfe der transthorakalen Echokardiographie: Mitralklappen-Koaptations-Länge (A), Mitralklappen-Tenting-Höhe (B), Mitralklappen-Tenting-Fläche (C), Mitralklappen-Tenting-Winkel von AML und PML (D).

**Abbildung 17, S. 48:** Graphische Aufstellung des Behandlungserfolges ( $rMR \leq 1+$ ) nach MitraClip-Prozedur am UHZ.  $n=395$ .

**Abbildung 18, S. 54:** Lineare Regressionsanalyse mit Hilfe von fraktionalem Polynom der Mitralklappen-Tenting-Fläche.

**Abbildung 19, S. 55:** Lineare Regressionsanalyse. Keine Korrelation zwischen der  $rMR$  bei Entlassung ( $rMR$  0-4+) und der Mitralklappen-Tenting-Höhe (mm).

**Abbildung 20, S. 57:** Kumulative Vorfälle – Rehospitalisation bei Herzinsuffizienz.

**Abbildung 21, S. 59:** Kaplan-Meier-Überlebenskurve der Gesamtmortalität geschichtet nach dem Schweregrad der FMR ( $rMR \leq 1+$  versus  $rMR=2+$  versus  $rMR \geq 3+$ ) bei Entlassung nach MitraClip-Therapie.

**Abbildung 22, S. 61:** Kombiniertes Endpunkt hinsichtlich des Überlebens und der kardial-bedingten Rehospitalisierungsrate bei funktioneller Mitralklappeninsuffizienz ( $rMR \leq 1+$  versus  $rMR=2+$  versus  $rMR \geq 3+$ ) bei Entlassung nach MitraClip-Behandlung.  $rMR \leq 1+$  überlegen im Vergleich zu  $rMR = 2+$  und  $rMR \geq 3+$  hinsichtlich des zusammengesetzten *Outcomes*.

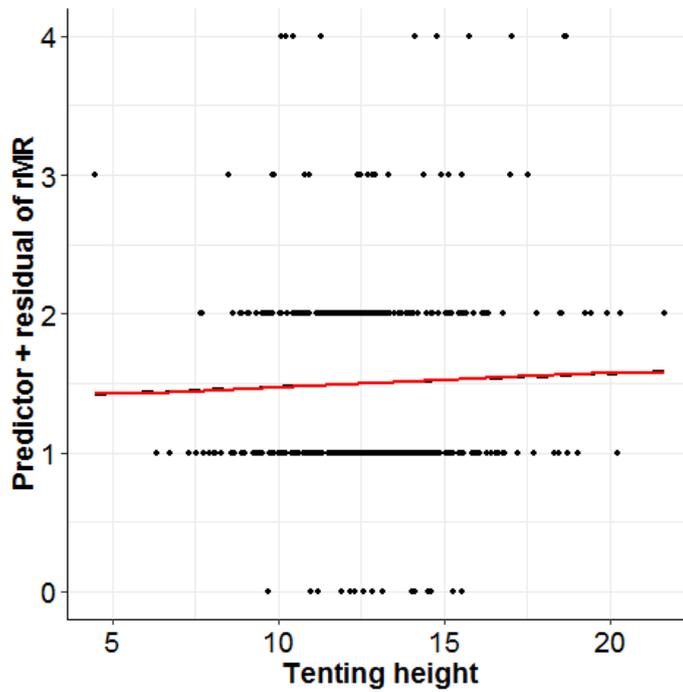
## 10. Tabellenverzeichnis

- Tabelle 1, S. 41:** Basisdaten - Allgemeine Patientencharakteristika
- Tabelle 2, S. 42:** Basisdaten - Kardiale Vorgeschichte
- Tabelle 3, S. 43:** Basisdaten - Kardiovaskuläre Risikofaktoren und klinische Präsentation
- Tabelle 4, S. 43:** Basisdaten - Komorbiditäten
- Tabelle 5, S. 44:** Basisdaten - Echokardiographische und laborchemische Parameter
- Tabelle 6, S. 45:** Basisdaten - Tenting-Parameter
- Tabelle 7, S. 46:** Basisdaten - Medikation
- Tabelle 8, S. 47:** Basisdaten - Prozedurale Resultate
- Tabelle 9, S. 49:** Basisdaten - Repezedur/ Re-Interventionsrate während der fünf-jährigen Nachbeobachtungszeit
- Tabelle 10, S. 51:** Basisdaten eingeteilt nach Carpentier - Allgemeine Patientencharakteristika
- Tabelle 11, S. 51:** Basisdaten eingeteilt nach Carpentier - Kardiovaskuläre Risikofaktoren und klinische Präsentation
- Tabelle 12, S. 52:** Basisdaten eingeteilt nach Carpentier - Echokardiographische Parameter
- Tabelle 13, S. 53:** Basisdaten eingeteilt nach Carpentier - Tenting-Parameter
- Tabelle 14, S. 56:** Prädiktoren für ein höheres Cluster (univariate und multivariate logistisch Regressionsanalyse)
- Tabelle 15, S. 58:** Mediane Zeit bis zur Rehospitalisierung basierend auf einer Cluster-Analyse
- Tabelle 16, S. 59:** Paarweiser Vergleich des Gesamtüberlebens der drei Behandlungsgruppen
- Tabelle 17, S. 60:** Cox-Regressionsanalyse zur Gesamtmortalität und den drei Behandlungsgruppen
- Tabelle 18, S. 62:** Cox-Regressionsanalyse zum kombinierten Endpunkt hinsichtlich des Überlebens und der Rehospitalisierungsrate in den drei Behandlungsgruppen
- Tabelle 19, S. 68:** Vergleich der Daten vom UHZ mit MITRA-FR und COAPT, Daten aus Stone et al. 2018, Obadia et al. 2018.
- Tabelle 20, S. 69:** Behandlungsergebnis nach MitraClip-Therapie vom UHZ und den Kontrollstudien MITRA-FR und COAPT, Daten aus Stone et al. 2018, Obadia et al. 2018.

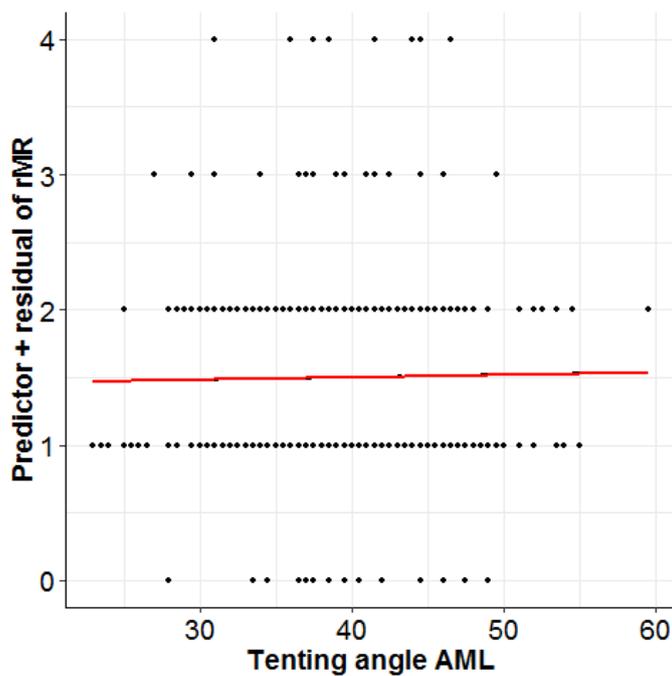
## 9. Anhang

Abbildungen 1 a) - d)

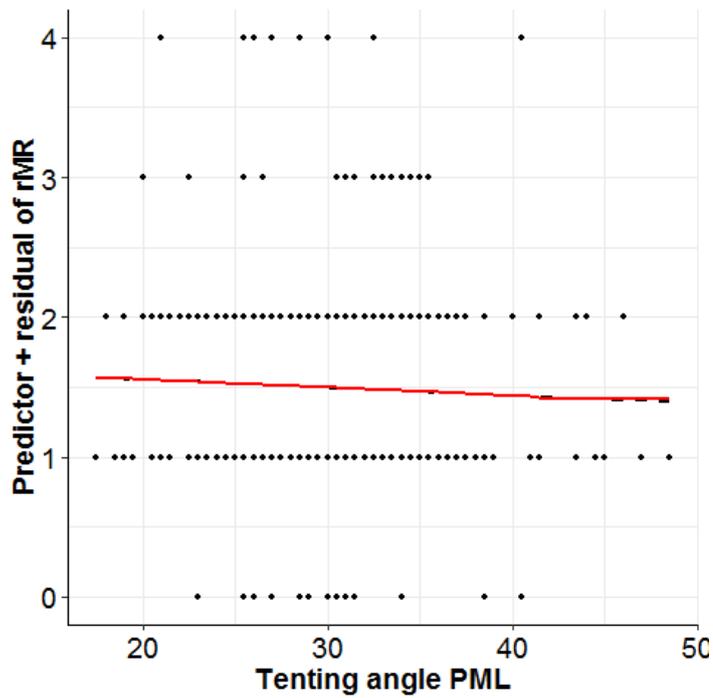
- a) Korrelation zwischen der rMR bei Entlassung (rMR 0 - 4+) und der Mitralklappen-Tenting-Höhe (mm)



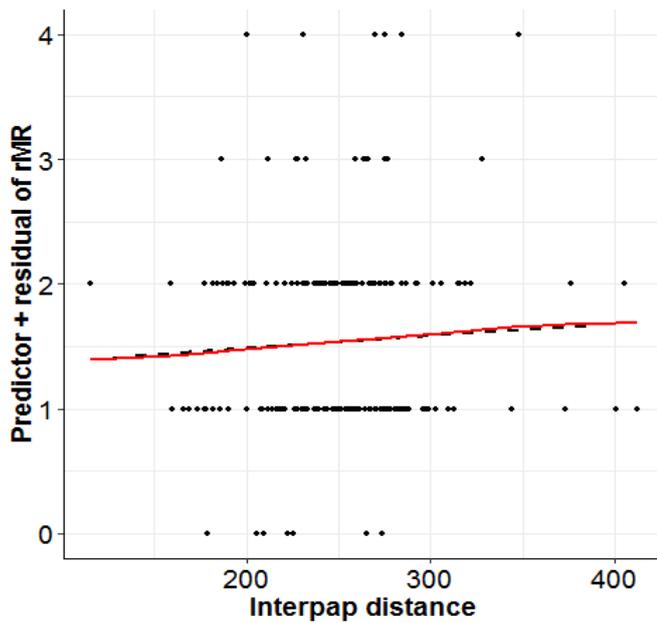
- b) Korrelation zwischen der rMR bei Entlassung (rMR 0 - 4+) und dem Tenting-Winkel AML ( $\alpha$ )



- c) Korrelation zwischen der rMR bei Entlassung (rMR 0 - 4+) und dem Tenting-Winkel PML ( $\beta$ )



- d) Korrelation zwischen der rMR bei Entlassung (rMR 0 - 4+) und dem interpapillären Abstand (mm)



## Baselinedaten der untersuchten Patienten (n = 395)

Age (years)	74.0 ± 9.0
Male gender (%)	250 (63.3)
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	24.8 (23.0, 27.2)
<b>Risk stratification</b>	
Log EuroSCORE (%)	21.6 (12.3, 33.5)
STS score (%)	3.7 (2.2, 5.8)
<b>Cardiovascular risk factors</b>	
Hypertension (%)	276 (69.9)
Diabetes (%)	122 (31.0)
Hyperlipidemia (%)	167 (42.6)
<b>Cardiac history</b>	
Coronary artery disease (%)	279 (70.6)
Dilated cardiomyopathy (%)	121 (30.6)
Ischemic cardiomyopathy (%)	219 (55.4)
Atrial fibrillation (%)	259 (65.7)
Cardiac resynchronization therapy (%)	116 (29.4)
H/o coronary artery bypass graft (%)	115 (29.1)
H/o PCI (%)	182 (46.4)
H/o heart failure (%)	257 (78.4)
<b>Comorbidities</b>	
COPD (%)	71 (18.1)
Prior stroke (%)	63 (16.0)
Chronic kidney disease (%)	231 (58.6)
Pulmonary hypertension (%)	102 (26.0)
<b>Echocardiographic parameters</b>	
Mitral valve regurgitation 3+ (%)	200 (50.6)
Mitral valve regurgitation 4+ (%)	194 (49.1)
LV ejection fraction (%)	35.1 ± 12.8
LV ejection fraction <30% (%)	144 (38.9)
LV end-diastolic diameter (mm)	65.4 ± 11.3
LV end-systolic diameter (mm)	54.0 ± 12.7

<b>LV end-diastolic volume (mL)</b>	198.2 ± 85.3
<b>LV end-systolic volume (mL)</b>	135.1 ± 75.8
<b>Mean mitral gradient (mmHg)</b>	2.2 ± 1.1
<b>EROA (mm<sup>2</sup>)</b>	39.1 ± 18.1
<b>LA volume (mL)</b>	108.3 (87.0, 138.2)
<b>Tricuspid valve regurgitation ≥3+ (%)</b>	107 (28.5)
<b>TAPSE (mm)</b>	16.0 (13.0, 19.0)
<b>sPAP (mmHg)</b>	38.0 (30.0, 50.0)

<b>Tenting height (mm)</b>	12.8 ± 2.5
<b>Tenting area (cm<sup>2</sup>)</b>	3.3 ± 1.0
<b>Tenting angle AML (°)</b>	29.8 ± 5.5
<b>Tenting angle PML (°)</b>	39.0 ± 6.3
<b>Interpapillary distance (mm)</b>	251.1 ± 43.8
<b>NYHA</b>	3.2 ± 0.5
<b>NYHA class 3 (%)</b>	267 (68.6)
<b>NYHA class 4 (%)</b>	104 (26.7)

#### **Medication**

<b>β-blocker (%)</b>	319 (83.5)
<b>ACE-inhibitor/ATII-antagonist (%)</b>	301 (79.6)
<b>Aldosterone antagonist. (%)</b>	188 (49.9)
<b>Diuretics (%)</b>	362 (95.5)
<b>Digitalis (%)</b>	50 (13.3)

#### **Laboratory parameters**

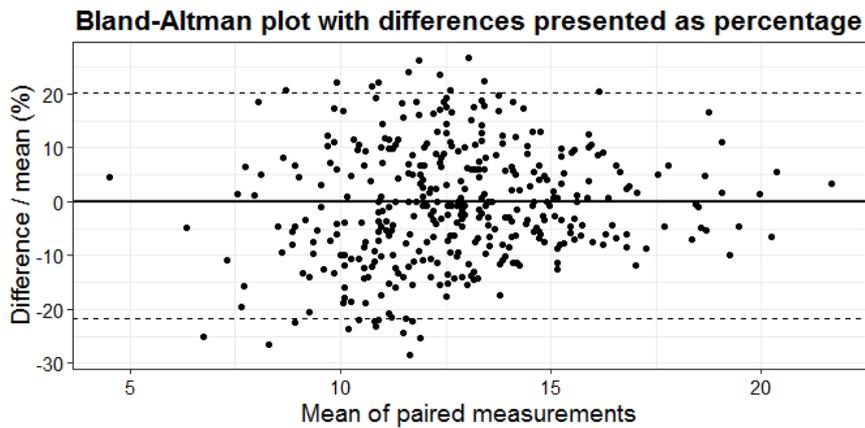
<b>Creatinine (mg/dL)</b>	1.4 (1.1, 1.8)
<b>NT-proBNP (pg/mL)</b>	4642 (2161, 8533)

## Prozedurale und in-Krankenhaus-Daten (n = 395)

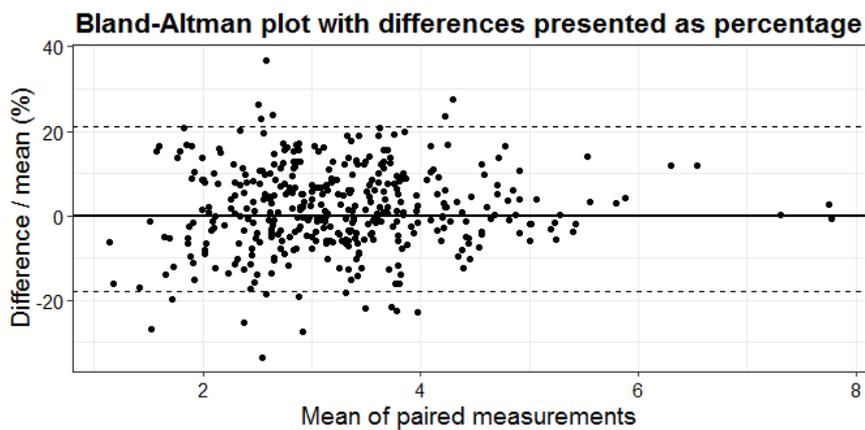
Procedural time (min)	152.0 (110.7, 200.0)
Device time (min)	60.0 (38.0, 99.0)
Radiation time (min)	31.5 (22.0, 47.0)
Procedural complications (%)	36 (9.1)
Complication at puncture site (%)	30 (7.7)
Ventilation > 24h (%)	9 (2.3)
Transfusion (%)	30 (7.6)
Bleeding in hospital (%)	22 (5.6)
Length of hospital stay (days)	13.1 ± 10.3

## Bland-Altman-Diagramme

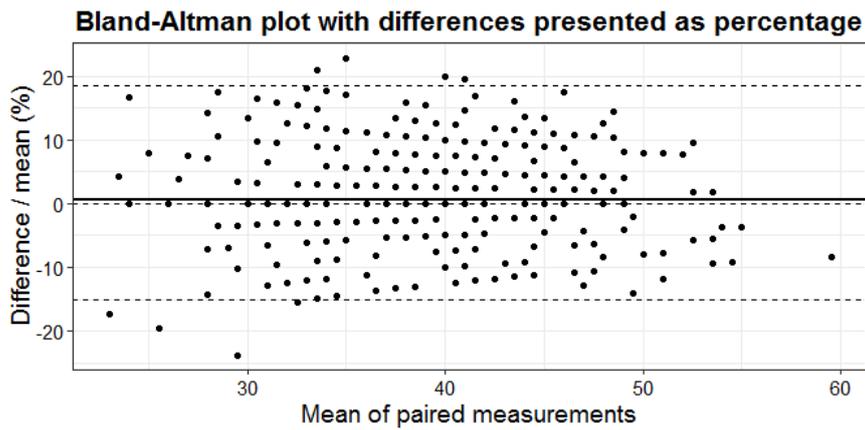
a) Tenting-Höhe



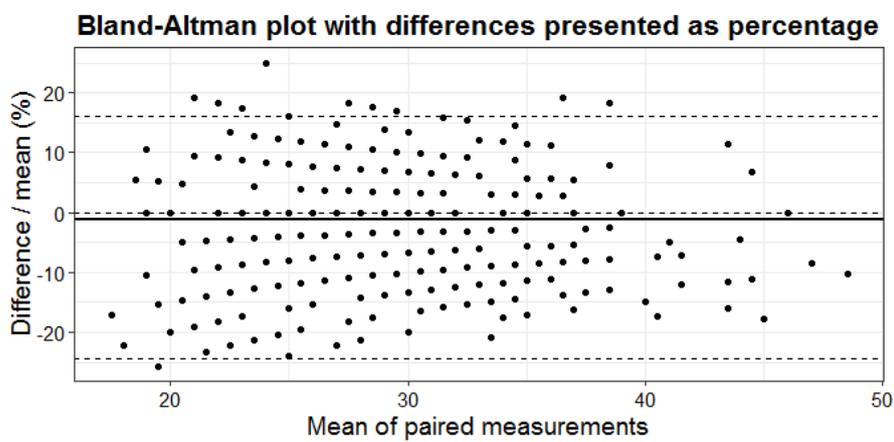
b) Tenting Fläche



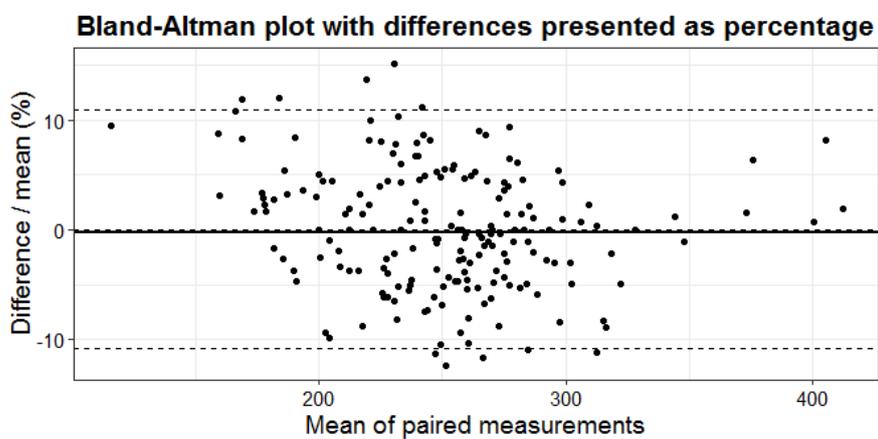
c) Tenting Winkel AML



d) Tenting Winkel PML



e) Interpapillärer Abstand



## 10. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die mich bei der Anfertigung meiner Promotionsschrift unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Dr. Hermann Reichenspurner, Leiter der Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie am Universitären Herzzentrum Hamburg, für die Möglichkeit diese Arbeit unter seiner Leitung durchzuführen. Ausserdem gilt mein Dank dem Team des Universitären Herzzentrum Hamburg.

Weiterhin gilt mein ausserordentlicher Dank Herrn Dr. Daniel Reichart für die Themenstellung und wissenschaftliche Betreuung der Promotionsschrift. Die transatlantische Entfernung zwischen Boston und Frankfurt am Main stellte dabei kein Hindernis dar. Auch für die mühevollen Arbeit des Korrekturlesens möchte ich mich herzlich bedanken. Die mehrfache Durchsicht dieser Dissertation, ihre differenzierten Anmerkungen und kritischen Betrachtungen haben mir Mut zur Vollendung dieser Arbeit gemacht.

Weiterhin möchte ich mich bei meinen Geschwistern Alexa und Adrian, sowie Steven Raffael und Alexander Haghani bedanken, welche mir in guten und in schwierigen Zeiten immer großen Rückhalt gegeben haben.

Diese Arbeit ist meinen Eltern gewidmet.

## **11. Lebenslauf**

Der Lebenslauf entfällt aus datenschutzrechtlichen Gründen.

## **12. 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.

H. Christian Willig