

**Universitätsklinikum Ulm
Zentrum für Innere Medizin
Klinik für Innere Medizin II**

Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. Wolfgang Rottbauer

**Vergleich der perkutanen Mitralklappenreparatur mittels MitraClip
bei degenerativer und funktioneller Mitralklappeninsuffizienz**

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin der Medizinischen Fakultät der
Universität Ulm

vorgelegt von:
Patrick Müller
Marktrechwitz

2018

Amtierender Dekan: Prof. Dr. rer. nat. Thomas Wirth

1. Berichterstatter: PD Dr. med. Julia Seeger

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Wolfgang Kratzer

Tag der Promotion: 10.01.2019

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	III
1 Einleitung.....	1
1.1 Epidemiologie der Mitralklappeninsuffizienz.....	1
1.2 Anatomie des Mitralklappenapparats	2
1.3 Pathogenese der Mitralklappeninsuffizienz.....	5
1.4 Therapie der Mitralklappeninsuffizienz.....	7
2 Material und Methoden.....	11
2.1 Patienten	11
2.2 Präinterventionelle Diagnostik	11
2.3 Prozedur	14
2.4 Postinterventionelle Diagnostik	16
2.5 Mitral Valve Academic Research Consortium	17
2.6 Statistik.....	22
2.7 Ethikantrag.....	23
3 Ergebnisse.....	24
3.1 Ausgangsparameter und Patientencharakteristika	24
3.2 Ergebnisse der Prozedur	27
3.3 Periprozedurale Komplikationen	27
3.4 Ergebnisse im Krankenhaus und nach 30 Tagen	29
4 Diskussion	34
4.1 Bisheriger Stand der Literatur	34

4.2 Vergleich der Patientencharakteristika verschiedener Studien	36
4.3 Periprozedurale Daten	36
4.4 Vergleich der Ergebnisse nach 30 Tagen	37
4.5 Einordnung in den Stand der Literatur	38
5 Zusammenfassung	41
6 Literaturverzeichnis	43
Danksagung	51
Lebenslauf	52

Abkürzungsverzeichnis

ACCESS-EU: ACCESS-Europe

ACE: Angiotensin converting enzyme

CCS: Canadian Cardiac Society

CK-MB: Muscle-brain-type Kreatinkinase

CRT: Cardiac Resynchronisation Therapy

EKG: Elektrokardiogramm

EROA: Fläche der effektiven Regurgitationsöffnung (Effective regurgitation orifice area)

EVEREST: Endovascular Valve Edge-to-Edge-REpair STudy

F: French

GRASP: Getting Reduction of Mitral Insufficiency by Percutaneous Clip Implantation Registry

ICD: Implantierter Kardioverter-Defibrillator

LA: Linkes Atrium

LV: Linker Ventrikel

LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion

MARS: Mitraclip in the Asia-Pacific Registry

MI: Mitralklappeninsuffizienz

MRG: Mittlerer transmitraler Druckgradient

MVARC: Mitral Valve Academic Research Consortium

NYHA: New York Heart Association

PISA: Proximal Isovelocity Surface Area

RV: Rechter Ventrikel

sCr: Serumkreatinin

STS: Society of Thoracic Surgeons

STS/ACC TVT: Society of Thoracic Surgeons/American College of Cardiology Transcatheter Valve Therapy

TEE: Transösophageale Echokardiographie

TTE: Transthorakale Echokardiographie

TIA: Transitorische ischämische Attacke

1 Einleitung

Die hochgradige Mitralklappeninsuffizienz (MI) ist die zweithäufigste Herzklappenerkrankung in Europa und bringt eine erhebliche Morbidität und Mortalität mit sich (Vahanian et al. 2012). Es werden zwei Formen der MI, die funktionelle und die degenerative MI, unterschieden, wobei auch Mischformen möglich sind.

Zur Behandlung stehen mehrere Strategien zur Verfügung: als bisheriger Standard die reparativ-erhaltende Operation, Alternativen sind die ersetzende Operation, die medikamentös-konservative Therapie und mehrere neue interventionelle Verfahren. Bei inoperablen Patienten wird seit einigen Jahren vermehrt auf interventionelle Strategien zurückgegriffen. Die Intervention, deren Nutzen bisher am besten untersucht ist, ist die Implantation eines MitraClip®-Systems (Abbott Vascular, Santa Clara, CA, USA) (Vahanian et al., 2012). Es gibt bisher nur wenige Daten zum Vergleich der MitraClip®-Implantation bei degenerativer und bei funktioneller MI. Aus diesem Grund wird in der vorliegenden Arbeit folgende Fragestellung beantwortet: Vergleich der perkutanen Mitralklappenreparatur mittels Mitraclip unter Verwendung der MVARC-Kriterien bei funktioneller im Vergleich zur degenerativer Mitralklappeninsuffizienz

Zur besseren Vergleichbarkeit unterschiedlicher Publikationen zu Therapien der MI hat das Mitral Valve Academic Research Consortium (MVARC) unterschiedliche Studienendpunkte einheitlich definiert. (Stone et al. 2015 a, Stone et al. 2015 b).

1.1 Epidemiologie der Mitralklappeninsuffizienz

Nach der Aortenklappenstenose ist die Mitralklappeninsuffizienz der in Europa am zweithäufigsten operierte Herzklappenfehler (Vahanian et al. 2012). Die Prävalenz der MI liegt bei etwa 1,0% und steigt bis zu 7,1% bei Patienten, die 75 Jahre oder älter sind. (Vuyisike et al. 2006). Durch die Änderung der Altersstruktur nimmt ihre Bedeutung stetig weiter zu. Eine schwere MI ist mit zunehmender linksventrikulärer Dysfunktion und Herzinsuffizienz assoziiert (Trichon et al. 2003). Sind die Patienten symptomatisch, liegt die jährliche Mortalität bei mindestens 5% (Trichon et al. 2003, Carabello 2008, Carabello 2009). Asymptomatische Patienten haben bei degenerativer MI eine mittlere 5-Jahres-Sterblichkeit von 22±3%, bei 14±3% ist der Tod kardial bedingt (Enriquez-Sarano et al. 2009). Bei Patienten mit funktioneller MI aufgrund einer koronaren Herzkrankheit ist die Prognose schlecht

(Grigioni et al. 2001), auch wenn bislang unklar ist, welche Wertigkeit hier die MI im Vergleich zur Grunderkrankung hat.

Neben dem Auftreten von Symptomen haben sich bei der degenerativen MI Alter, Schwere der MI, Vorhofflimmern, pulmonaler Hypertonus, Dilatation des linken Atriums (LA), erhöhter linksventrikulärer Durchmesser und eine niedrige linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) als eigenständige Risikofaktoren gezeigt (Haan et al. 2004, Enriquez-Sarano et al. 1994, Enriquez-Sarano et al. 2005, Barbieri et al. 2011, Tribouilloy et al. 2009, Le Tourneau et al. 2010, Grigioni et al. 2008, Enriquez-Sarano et al. 2009).

1.2 Anatomie des Mitralklappenapparats

Der Mitralklappenapparat, der den linken Ventrikel (LV) hämodynamisch vom LA trennt, ist eine komplizierte anatomische und funktionelle Einheit (Perloff u. Roberts 1972). Im Wesentlichen besteht er aus den Klappensegeln, dem Klappenring, Chordae tendineae, und den Papillarmuskeln. Funktionell besteht ein enger Zusammenhang zum LV und zum LA, da diese in enger Beziehung zu dem Klappenring stehen. Funktionelle oder strukturelle Störungen jedes dieser Bestandteile können zur Insuffizienz der Mitralklappe führen (Perloff u. Roberts 1972, Van Mieghem et al. 2010, Zamorano et al. 2010).

Eine Darstellung der offenen und geschlossenen Mitralklappe findet sich in Abbildungen 1 und 2.

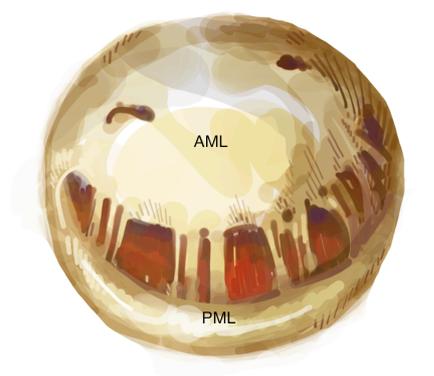


Abbildung 1

Mitralklappe in offenem Zustand, von atrial gesehen

Abbildung von Ann-Kathrin Müller

AML: Anteriores Mitralklappensegel, PML: Posteriores Mitralklappensegel

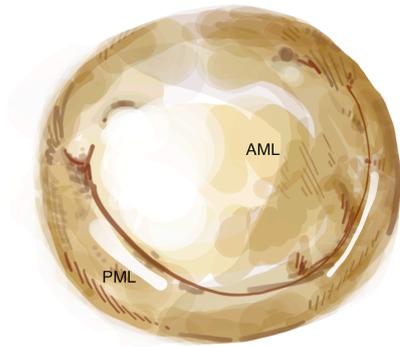


Abbildung 2

Mitralklappe in geschlossenem Zustand, von atrial gesehen

Abbildung von Ann-Kathrin Müller

AML: Anteriores Mitralklappensegel, PML: Posteriores Mitralklappensegel

1.2.1 Die Mitralklappensegel

Die Mitralklappe hat zwei Segel, die beide in etwa die gleiche Fläche, aber unterschiedliche Form haben. Zusammen haben sie etwa die zweieinhalbfache Fläche der Mitralklappenöffnung (Perloff u. Roberts 1972, Ho 2002). Die Segel sind dünn, weich und durchscheinend (Ho 2002).

Das anteriore Segel hat eine direkte fibröse Verbindung zu zwei Taschen der Aortenklappe (Van Mieghem et al. 2010). Es ist an etwa einem Drittel des Klappenrings befestigt, ragt aber weiter in die Klappenöffnung als das posteriore Segel. Es ist daher beweglicher (Perloff u. Roberts 1972). Das anteriore Segel wird ohne klare anatomische Abgrenzungen in einen lateralen, einen zentralen und einen medialen Anteil oder A1, A2 und A3 unterteilt (Zamorano et al. 2010). Außerdem trennt das anteriore Segel den linksventrikulären Ein- und Ausflusstrakt (Ho 2002).

Das posteriore oder murale (Ho 2002) Segel ist an etwa zwei Dritteln des Rings befestigt und damit weniger mobil. Es erfüllt damit eine eher sekundärunterstützende Rolle (Brock 1952). Das posteriore Segel hat zwei Einschnitte in seiner freien Kante, die es in einen lateralen, einen zentralen und einen medialen Teil oder P1, P2 und P3 unterteilen (Zamorano et al. 2010).

An den Übergängen A1/P1 und A3/P3 findet sich kommissurales oder junktionales Segelmaterial, dass vom Annulus fünf bis zehn Millimeter in die Klappenöffnung ragt (Dal-Bianco 2013).

Die freien Kanten der Segel sind über die Chordae tendineae mit den Papillarmuskeln verbunden (Zamorano et al. 2010).

Von atrial gesehen sind die Segel glatt, etwa einen Zentimeter vor der freien Kante beginnt aber eine raue Zone, die während der Systole für einen dichteren Klappenschluss sorgt (Dal-Bianco 2013).

Die Segel überlappen beim Klappenschluss etwa acht Millimeter; diese Zone kann als Koadaptationsreserve betrachtet werden, die den Klappenschluss auch bei leichter Ringdilatation ermöglicht (Van Mieghem et al. 2010). Die Koadaptation findet größtenteils unterhalb der Klappenebene im LV statt (Ho 2002).

1.2.2 Der Klappenring

Der Mitralklappenring oder Annulus ist als Grenze zwischen dem LA und dem LV keine eigenständige Struktur (Perloff u. Roberts 1972, Ho 2002, Muresian 2009). Er besteht nicht nur aus myokardialem Gewebe, sondern auch aus einem fibrösen Anteil zwischen Mitralklappe und Aortenklappe (Van Mieghem et al. 2010). An den Enden dieses fibrösen Anteils, des aorto-mitralen Vorhangs, befinden sich die Trigona fibrosa dextrum und sinistrum (Zamorano et al. 2010). Der posteriore Anteil des Rings besteht aus myokardialem Gewebe (Zamorano et al. 2010). Epimyokardial wird der Ring vom Sinus coronarius umgeben, bei starker Annulusdilatation entfernt er sich aber von der Mitralklappe (Zamorano et al. 2010).

1.2.3 Chordae tendineae und Papillarmuskeln

Die Segel der Mitralklappe sind über die Chordae tendineae und die Papillarmuskeln mit der freien Wand des LV verbunden (Perloff u. Roberts 1972). Die Chordae tendineae bestehen aus fibrokollagenem Material. Sie entspringen aus den Papillarmuskeln, verzweigen sich mehrmals und sind an der dem Ventrikel zugewandten Seite der Segel befestigt (Van Mieghem et al. 2010). Es gibt etwa 8–12 Chordae tendineae. Sie sind 15–20 mm lang und haben an den Papillarmuskeln einen Durchmesser von etwa 0,45mm, der sich mit den Verzweigungen bis zur Klappe verkleinert (Millington-Sanders et al. 1998). Die Chordae tendineae werden abhängig vom Ort ihrer Insertion in marginale, intermediale und basale Chordae eingeteilt. Die marginalen Chordae inserieren am freien Ende der Segel und sind dünner und starrer, um einen Prolaps der Segel zu verhindern. Basale Chordae finden sich nur am posterioren Segel. Sie sind dicker und elastischer (Liao J, Vesely 2003, Perloff u. Roberts 1972) und entspringen direkt der Wand des LV (Van Mieghem et al. 2010).

Die Papillarmuskeln entspringen aus dem apikalen Teil des LV und spalten sich in unterschiedlich viele Köpfe auf (Van Mieghem et al. 2010). Man unterscheidet, abhängig von der Beziehung zur Mitralklappe, einen anterolateralen und einen posteromedialen Muskel, wobei beide bei vielen Patienten auch aus einer Gruppe eng beieinander stehender, aber einzelner Muskeln bestehen können (Ho 2002). Während der anterolaterale Muskel meist vom Ramus interventricularis anterior und dem Ramus circumflexus gemeinsam versorgt wird, erhält der posteromediale Muskel seine arteriellen Zuflüsse gewöhnlich entweder nur aus dem Ramus circumflexus oder nur aus der Arteria coronaria dextra, was ihn empfindlicher für Ischämien macht (Zamorano et al. 2010).

Gemeinsam sind Chordae tendineae und Papillarmuskeln für einen effektiven Klappenschluss während der Systole verantwortlich, indem sie den Prolaps der Segel in das LA verhindern (Zamorano et al. 2010).

1.2.4 Linkes Atrium

Das LA ist selbst kein Teil der Mitralklappe, hat jedoch funktionell eine enge Beziehung zu ihr. Das posteriore Segel ist in seiner Funktion besonders von der korrekten Geometrie des LA abhängig und wird bei Veränderungen dieser Geometrie, wie beispielsweise Dilatation des Atriums, verschoben. Durch die Fixation an die Aortenwurzel kann das anteriore Segel vom LA weniger stark disloziert werden (Perloff u. Roberts 1972).

Andererseits sind aber auch Funktion und Anatomie des LA von der Funktion der Mitralklappe abhängig: durch die MI steigt die v-Druckkurve in unterschiedlichem Maß – abhängig von Volumen und Compliance des LA – an (Kern u. Dellgonul 1991). Diese Druckbelastung führt bei chronischer MI zu Vergrößerung und erhöhter Compliance des LA (Enriquez-Sarano 2009).

1.2.5 Linker Ventrikel

Auch der LV ist trotz seiner engen Beziehung zur Mitralklappe selbst kein Teil von ihr. Die Funktion der Papillarmuskeln ist direkt von der Geometrie des LV abhängig; sowohl globale als auch regionale Störungen der Form oder der Funktion des LV können dadurch den Klappenschluss deutlich beeinträchtigen (Ho 2002).

1.3 Pathogenese der Mitralklappeninsuffizienz

Die Ursachen und Mechanismen, die zur Entstehung einer MI führen, sind heterogen. Die Ursache wird unterschieden in ischämische und nicht-ischämische MI, erstere ist eine Folge einer koronaren Herzkrankheit, letztere umfasst alle anderen Gründe, wie beispielsweise primär myxomatöse Erkrankungen oder Endokarditis. Anhand der Mechanismen unterscheidet man grundsätzlich in degenerative und funktionelle MI. Beide Ursachen können über unterschiedliche Mechanismen zu einer MI führen (Enriquez-Sarano et al. 2009).

Weiter wird die MI nach Carpentier unterteilt in MI mit normaler Beweglichkeit der Klappensegel (Typ I), MI mit überschießender Beweglichkeit (Typ II) und MI mit eingeschränkter Beweglichkeit (Typ III). Typ III wird weiter unterteilt in IIIa, diastolische Einschränkung der Beweglichkeit und IIIb, systolische Einschränkung der Beweglichkeit (Enriquez-Sarano et al. 2009). Eine Zuordnung unterschiedlicher Ursachen und Mechanismen findet sich in Tabelle 1.

1.3.1 Degenerative Mitralklappeninsuffizienz

Bei der degenerativen (oder organischen oder primären) MI ist direkt einer der Bestandteile der Mitralklappe, also Segel oder Halteapparat, betroffen. Mögliche Mechanismen, die zu einer organischen MI Typ I nach Carpentier führen, sind die Segelperforation, Risse im Segel oder Verkalkung des Mitralklappenrings (Enriquez-Sarano et al. 2009). Segelprolaps beschreibt Typ-II-Läsionen nach Carpentier (Chikwe u. Adams 2009) bzw. die pathologische Bewegung von Segeln bis in das LA (Enriquez-Sarano et al. 2009). Segelprolaps tritt beispielsweise bei Ruptur oder Elongation der Chordae tendineae oder bei Ruptur der Papillarmuskeln auf (Chikwe u. Adams 2009). Organische Typ-IIIa-Läsionen entstehen vor allem im Rahmen von inflammatorischen Prozessen durch Verdickung und Verkalkung der Segel (Enriquez-Sarano et al. 2009, Chikwe u. Adams 2009).

1.3.2 Funktionelle Mitralklappeninsuffizienz

Die funktionelle (oder sekundäre) MI entsteht immer als Folge einer anderen Erkrankung, durch Dilatation, Dysfunktion oder veränderte Geometrie des LV oder des LA. Sie kann zu Typ-I- oder Typ-IIIb-Läsionen nach Carpentier führen (Enriquez-Sarano et al. 2009). Zwei unterschiedliche Mechanismen führen zu funktioneller MI: Bei einer eher globalen Dysfunktion und Dilatation des LV werden die Segel durch die Chordae tendineae und die Papillarmuskeln nach apikal

Tabelle 1:

Zuordnung einiger Ursachen der Mitralklappeninsuffizienz zu unterschiedlichen Mechanismen nach: Enriquez-Sarano M, Akins CW, Vahanian A: Mitral regurgitation. Lancet 373: 1382-94 (2009)

	Degenerativ			Funktionell
Typ nach Carpentier	I	II	IIIa	I/IIIb
Nichtischämisch	<ul style="list-style-type: none"> • Endokarditis mit Perforation • Ringkalzifizierung • Kongenitale Clefts 	<ul style="list-style-type: none"> • Degenerativ vergrößerte Segel • Endokarditis mit Chordaruptur • Traumatische Chorda-/ Papillarmuskeldruptur • Akutes rheumatisches Fieber 	<ul style="list-style-type: none"> • Chronisches rheumatisches Fieber • Iatrogen • Entzündlich 	<ul style="list-style-type: none"> • Kardiomyopathie • Myokarditis • Linksventrikuläre Dysfunktion
Ischämisch		<ul style="list-style-type: none"> • Papillarmuskeldruptur 		<ul style="list-style-type: none"> • Linksventrikuläre Dysfunktion

gezogen, der Klappenschluss wird folglich erschwert oder unmöglich gemacht (Van Mieghem et al. 2010). Auch die veränderte Zugrichtung der Chordae tendineae – von vertikalem zu mehr lateralem Zug – spielt eine Rolle (Perloff u. Roberts 1972).

Zum anderen wird durch die veränderte Form des LV und des LA auch die Geometrie des Annulus verändert. Dilatation oder Abflachung des Annulus führen ebenfalls zu MI (Levine et al. 1987, Perloff u. Roberts 1972, Enriquez-Sarano et al. 2009). Die Vergrößerung des Durchmessers des Annulus findet vor allem an der posterioren Seite statt (Enriquez-Sarano et al. 2009).

1.4 Therapie der Mitralklappeninsuffizienz

Zur Behandlung einer MI stehen unterschiedliche Methoden zur Verfügung. Zur Entscheidung über das Vorgehen werden unter anderem Ätiologie der Erkrankung, Komorbiditäten, Verfügbarkeit und der Patientenwunsch berücksichtigt.

1.4.1 Operation

Den größten Stellenwert nimmt die operative Klappenversorgung ein. Während bei der degenerativen MI die Operation bislang klar die Therapie der ersten Wahl ist (Klasse-I-Empfehlung, Evidenzgrad B), ist ihre Rolle in der funktionellen MI weniger eindeutig (Vahanian et al. 2012). Die aktuellen Leitlinien der European Society for Cardiology und der European Association for Cardio-Thoracic Surgery empfehlen hier die Operation bei Patienten mit schwerer MI und einer LVEF von mindestens 30%, die einen Koronararterienbypass erhalten (Klasse-I-Empfehlung, Evidenzgrad B). Wenn möglich sollte ein Klappenersatz vermieden und eine Klappenreparatur angestrebt werden (Vahanian et al. 2012).

1.4.2 Intervention

Bei Patienten, die ein hohes operatives Risiko bei degenerativer MI haben, kann als Alternative eine interventionelle Klappenreparatur erwogen werden. Aufgrund der heterogenen Ätiologie der MI werden unterschiedliche interventionelle Ansätze benötigt. Anhand der anatomischen Zielstruktur kann man unterscheiden in Segel- und Chordaereparaturen, indirekte und direkte Annuloplastiken und LV-Remodelling (Taramasso et al. 2015).

1.4.2.1 MitraClip

Die besten Ergebnisse werden bisher mit dem MitraClip®-System erzielt, für das es auch die beste Studienlage gibt. Seit 2008 hat der MitraClip® das europäische CE-Zeichen (Taramasso et al. 2015). Das Ziel der Intervention ist, die beiden Segel der MK an einem Punkt miteinander zu verbinden, um so nach dem Vorbild der Operationstechnik nach Alfieri eine Doppelöffnung zu erhalten (Feldman et al. 2011).

Die EVEREST-I und -II-Studien vergleichen die Ergebnisse der operativen Mitralklappenreparatur mit dem MitraClip und zeigen eine größere Effektivität der Operation (Primary end point for efficacy, definiert als Freiheit von Tod, Reoperation oder MI Grad 3+ oder 4+ 73% vs. 55% nach 12 Monaten, p=0,007)

bei vergleichbarer Sicherheit (Tod: 6% vs. 6%, operative Eingriffe wegen MI: 2% vs. 20%, MI Grad 3+ oder 4+ 21% vs. 20% nach 12 Monaten) (Feldman et al. 2011).

Die Effektivität des MitraClips® bei funktioneller MI im Vergleich zu rein medikamentöser Therapie ist noch nicht ausreichend geklärt, zu diesem Zweck ist eine randomisierte Studie geplant (Feldman et al. 2016).

Aktuell wird der Einsatz eines MitraClips® bei Patienten empfohlen, die die trotz leitliniengerechter medikamentöser Therapie eine symptomatische schwere MI haben, von einem interdisziplinärem Heart-Team als inoperabel eingestuft werden und eine Lebenserwartung von mehr als einem Jahr haben (IIb-Empfehlung, Evidenzgrad C) (Vahanian et al. 2012).

1.4.2.2 Carillon Ring

Das Carillon® Mitral Contour System™ (Cardiac Dimension Inc., Kirkland, WA, USA) ist eine indirekte Annuloplastik. Auch dieses System hat das CE-Zeichen (Klein et al. 2016). Es wird in den Koronarsinus eingeführt und rafft diesen, wodurch auch eine Raffung des Klappenrings erreicht wird. Er wird vor allem bei funktioneller MI eingesetzt. Die Vorteile dieses Systems liegen in der einer technisch einfacheren Prozedur, die größten Einschränkungen für seine Verwendung ergeben sich durch die Gefahr der Kompression einer Koronararterie und anatomische Abweichungen von MK und Koronarsinus (Taramasso et al. 2015, Siminiak et al. 2012).

Die Transcatheter Implantation of Carillon Mitral Annuloplasty Device Studie schloss 53 Patienten ein. Bei 36 Patienten (68%) konnte dauerhaft ein Carillon-System implantiert werden, bei 17 Patienten musste es wegen ungenügender Reduktion der MI oder relevanter Kompression einer Koronararterie explantiert werden. Bei den Patienten mit erfolgreich implantiertem Carillon-Ring konnte eine Verbesserung der MI, des funktionellen Status und des LV-Volumens gezeigt werden (Siminiak et al. 2012).

1.4.3 Konservative Therapie

Medikamentöse Therapie bei degenerativer MI ist der Operation und der Intervention in den meisten Fällen unterlegen (Vahanian et al. 2012). In akuten Fällen kann eine hämodynamische Verbesserung mit Nitraten und Diuretika erreicht werden, für den Einsatz von Angiotensin-converting-enzyme (ACE)-Inhibitoren gibt es bei Patienten ohne Herzinsuffizienz derzeit keine empirische Grundlage, bei Patienten mit Herzinsuffizienz konnte allerdings ein Benefit von ACE-Inhibitoren gezeigt werden (Vahanian et al. 2012). Bei funktioneller MI sind Medikamente ein elementarer Bestandteil der Therapie. Die Wahl des Wirkstoffs richtet sich vor allem nach der Grunderkrankung und den aktuellen Leitlinien, es kommen unter anderem ACE-Inhibitoren, Angiotensin-Rezeptor-Blocker oder Beta-Blocker in Frage. (Ponikowsky et al. 2016).

2 Material und Methoden

2.1 Patienten

Es wurden 210 Patienten mit schwerer (MI-Grad $\geq 3+$) funktioneller (N=105) oder degenerativer (N=105) MI eingeschlossen. Bei diesen Patienten war aufgrund von hohem operativem Risiko nach Society of Thoracic Surgeons (STS) Score, Gebrechlichkeit, Insuffizienz von Organsystemen oder Behinderungen des operativen Vorgehens die Operation kontraindiziert. Alle Patienten wurden vom interdisziplinären Heart-Team des Universitätsklinikums Ulm gesehen und die Indikation zur Mitraclip-Implantation wurde von diesem gestellt. Alle Patienten erhielten vor der Intervention leitliniengerechte medikamentöse Herzinsuffizienztherapie.

2.2 Präinterventionelle Diagnostik

Alle Patienten wurden vor der Intervention für den Eingriff ausführlich evaluiert. Dazu wurde ein Anamnesegegespräch und mindestens die Diagnostik mit Elektrokardiogramm (EKG), Labor, Echokardiogramm und Herzkatheteruntersuchung durchgeführt.

2.2.1 Anamnese

Bei Aufnahme wurde von allen Patienten vom aufnehmenden Arzt eine ausführliche Anamnese erhoben. Besonderer Wert wurde auf die kardialen Leitsymptome, vor allem Dyspnoe und Angina pectoris, Komorbiditäten, bisherige kardiale Operationen und Interventionen, Risikofaktoren für kardiale Erkrankungen, Faktoren für ein erhöhtes operatives Risiko und bisherige Medikation gelegt. Eine Dyspnoe wurde nach der Einteilung der New York Heart Association (NYHA), die Angina pectoris nach der Einteilung der Canadian Cardiac Society (CCS) quantifiziert.

2.2.2 Elektrokardiogramm

Bei allen Patienten wurde bei Aufnahme ein EKG geschrieben. Erfasst wurden Rhythmus, Herzfrequenz, QRS-Dauer und Schenkel- oder atrioventrikuläre Blöcke.

2.2.3 Labordiagnostik

Eine Labordiagnostik wurde bei allen Patienten durchgeführt. Insbesondere wurden Serumkreatinin, Troponin T, NT-pro-BNP, Gerinnungsstatus und Blutbild erfasst. Für die Erfassung eines potentiellen periprozeduralem Herzinfarkt oder einer akuter Nierenschädigung nach MVARC-Kriterien wurde als Baseline der letzte präinterventionell gemessene Wert von Troponin T beziehungsweise Serumkreatinin (sCr) verwendet.

2.2.4 Echokardiographie

Eine zentrale Rolle bei der Diagnosesicherung und der Quantifizierung der MI spielt die Echokardiographie. Sie wurde stets von qualifiziertem und erfahrenem Fachpersonal ausgeführt. Zur Bewertung einer Klappeninsuffizienz werden unterschiedliche Kriterien herangezogen. Qualitative Merkmale sind Klappenmorphologie, Farbfluss, Continuos-wave Signale des Regurgitationsjets und eine große Flusskonvergenzzone; semiquantitative Merkmale sind die Breite der Vena contracta und systolische Flussumkehr in den Pulmonalvenen; quantitative Merkmale sind die Fläche der effektiven Regurgitationsöffnung (EROA), das Regurgitationsvolumen und die Vergrößerung von LV und LA (Vahanian et al. 2012). Wenn durchführbar, wurden zur Quantifizierung vorrangig das Proximal Isovelocity Surface Area (PISA) und das daraus berechnete EROA und Regurgitationsvolumen oder die Breite der Vena contracta verwendet. Der Farbfluss wurde nur zur Diagnose einer MI, nicht aber zu deren Quantifizierung verwendet (Lancellotti et al. 2010).

PISA und Breite der Vena contracta haben allerdings unter einigen Umständen eine deutlich eingeschränkte Aussagekraft, beispielsweise bei exzentrischen oder multiplen Jets, wie nach dem Einsetzen eines oder mehrerer Mitraclips. Auch Änderungen der PISA während der Systole oder Schwierigkeiten bei der Identifikation der Regurgitationsöffnung können die Messung verfälschen (Stone et al. 2015 a).

Die MI kann in drei oder vier Grade eingeteilt werden, wobei bei der Drei-Grad-Einteilung in milde, mittelgradige und schwere MI unterschieden wird. Bei der hier verwendeten Vier-Grad-Einteilung wird die mittelgradige MI weiter in leicht- bis mittelgradig und mittel- bis schwergradig unterschieden. Zur Definition der unterschiedlichen Grade siehe Tabelle 2 (Lancellotti et al. 2012).

Tabelle 2:

Einteilung der Schweregrade der Mitralklappeninsuffizienz

Nach: Lancellotti P, Moura L, Pierard LA, Agricola E, Popescu BA, Tribouilloy C, Hagendorff A, Monin JL, Badano L, Zamorano JL; the European Association of Echocardiography: European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation: Part 2: mitral and tricuspid regurgitation (native valve disease). Eur J Echocardiogr 11: 307-32 (2010) und Stone GW, Vahanian AS, Adams DH, Abraham WT, Borer JS, Bax JJ, Schofer J, Cutlip DE, Krucoff MW, Blackstone EH, Génèreux P, Mack MJ, Siegel RJ, Grayburn PA, Enriquez-Sarano M, Lancellotti P, Filippatos G, Kappetein AP; Mitral Valve Academic Research Consortium (MVARC). Clinical Trial Design Principles and Endpoint Definitions for Transcatheter Mitral Valve Repair and Replacement: Part 1: Clinical Trial Design Principles: A Consensus Document From the Mitral Valve Academic Research Consortium. J Am Coll Cardiol.66: 278-307 (2015 a)

Parameter	Leichtgradig	Mittelgradig		Hochgradig
		Leicht bis mittelgradig	Mittelgradig bis schwer	
Qualitativ				
Mitralklappenmorphologie	Normal oder abnormal	Normal oder abnormal		Segelprolaps, Papillarmuskelruptur
Farbfluss	Klein, zentral	Intermediär		Sehr großer zentraler Jet, exzentrischer Jet, erreicht die posteriore Wand des LA
Flusskonvergenzzone	Keine oder klein	Intermediär		Groß
CW-Signal des Jets	Schwach/parabelförmig	Dicht/parabelförmig		Dicht/dreieckig
Semiquantitativ				
VC-Breite	< 3 mm	Intermediär		≥ 7 mm, > 8mm biplan
Pulmonalvenenfluss	Systolisch dominiert	systolische Abstumpfung		Systolische Flussumkehr
Quantitativ				
EROA	< 20 mm ²	20–29 mm ² ^a	30–39 mm ² ^a	≥ 40 mm ² ^a ≥ 20 mm ² ^b
Regurgitationsvolumen	< 30 mL	30–44 mL ^a	45–49 mL ^a	≥ 50 mL ^a ≥ 30 mL ^b

Zusätzlich sollten Volumen von LA und LV und der systolische Pulmonaldruck berücksichtigt werden.

CW = Continuous wave, VC = Vena contracta, EROA = Effectvie regurgitant orifice area, LA = Linkes Atrium, LV = Linker Ventrikel

^a = bei degenerativer Mitralklappeninsuffizienz

^b = bei funktioneller Mitralklappeninsuffizienz

Bei allen Patienten wurde vor dem Eingriff eine transthorakale (TTE) und eine transösophageale Echokardiographie (TEE) durchgeführt um LA, Dimensionen

und Funktion des LV und Grad und Ätiologie der MI zu evaluieren und Thromben, besonders im linken Vorhof, auszuschließen. Außerdem wurde der Status der anderen Herzklappen und des rechten Ventrikels (RV) erfasst. Zum Ausschluss einer Mitralklappenstenose wurde außer der Klappenöffnungsfläche vor allem der mittlere transmitrale Druckgradient (MPG) gemessen. Bei einer Klappenöffnungsfläche von weniger als 1,5 cm² oder einem MPG von mehr als 5 mmHg sind die echokardiographischen Kriterien für eine Mitralklappenstenose erfüllt (Baumgartner et al. 2009) und es wurde bei der Intervention darauf geachtet, dass der Gradient nicht noch weiter ansteigt. Der Nachweis intrakardialer Thromben führte ebenfalls zum Ausschluss des Patienten von der Prozedur, es erfolgte dann Antikoagulation für 4 Wochen und danach eine Reevaluation.

Das TEE wurde mit einer multiplanen, phased-array 4–7 MHz-TEE-Sonde und einem CX50 (Philips Medical Systems, Best, Niederlande) durchgeführt.

2.2.5 Herzkatheter

Alle Patienten erhielten vor der Intervention eine Rechts-Links-Herzkatheteruntersuchung mit transseptaler Punktion. Es wurden eine Koronarangiographie, eine Lävokardiographie, eine hämodynamische Untersuchung mit Messung der Drücke in rechtem und linkem Herz und von Herzzeitvolumen, Herzindex und systemischem und pulmonalem vaskulärem Widerstand sowie eine Beurteilung der Mitralklappenfunktion durchgeführt. Außerdem wurde zum Ausschluss von Vitien an unterschiedlichen Stellen die Sauerstoffsättigung gemessen.

Zur Messung der Drücke im LA wurde eine transseptale Punktion durchgeführt, zur Messung der pulmonalkapillären Drücke wurde die Wedge-Methode verwendet. Da die hier gemessenen v-Welle neben dem Ausmaß der MI auch von der Funktion und Geometrie des LA und anderen Faktoren abhängig ist, sind Sensitivität und Spezifität einer vergrößerten v-Welle nicht zur Diagnose der MI geeignet (Fuchs et al. 1982). Andere Verfahren zur Diagnostik der MI anhand der v-Welle wurden vorgeschlagen, bringen aber noch keine ausreichende Sensitivität und Spezifität. (Kern u. Dellgonul 1991)

2.3 Prozedur

2.3.1 Mitralklappenreparatur nach Alfieri

Die Mitraclip-Prozedur ist stark von der „Edge-to-edge“-Mitralklappenreparatur nach Ottavio Alfieri inspiriert (Feldmann et al. 2011)

Bei dieser Operation werden nach einer medianen Sternotomie zunächst ein bikaval-aortaler kardiopulmonaler Bypass und eine kardioplege Lösung installiert. Durch einen Einschnitt im interatrialen Sulcus in das LA wird ein Zugang zur Mitralklappe geschaffen (Alfieri et al. 2001). Die freie Kante des prolabierenden Mitralklappensegels wird an der Stelle des Prolaps mit einer „Figure-of-eight“-Naht an das freie Ende des anderen Mitralklappensegels genäht, so dass – wenn die Naht nicht direkt an einer Kommissur durchgeführt wird (Fucci et al. 1999) – die Öffnungsfläche in zwei kleinere Öffnungen geteilt wird. Es wird ein 4-0 oder 5-0 Polypropylen-Faden verwendet. Sind die Segel sehr dünn werden die Nahtstellen zusätzlich mit Perikardflicken verstärkt (Malsano et al., 1999). Es wird überprüft, ob die Segel ohne Verziehungen schließen, dann werden die Segel mit einer laufenden Naht endgültig fixiert. Mit Ausnahme von sehr kleinen Klappen wird das gesamte P2-Segment vernäht (Malsano et al. 2000).

In den meisten Fällen wird die Reparatur nach Alfieri mit einer Anuloplastie kombiniert, bei Bedarf ist auch die Kombination mit anderen Reparaturverfahren möglich. Die Ergebnisse der Operation sind meist gut (Glower et al. 2009, Da Rocha et al. 2015, Bhudia et al. 2004), die Vorteile im Vergleich zu anderen Techniken liegen vor allem in der sehr einfachen Technik, die auch in anatomisch komplexen Situationen angewandt werden kann und eine im Vergleich zu anderen Techniken geringere Bypass- und Aortenklammzeit.

2.3.2 Mitraclipsystem

Das Mitraclipsystem besteht aus einem Führungskatheter, einem Führungssystem und dem Mitraclip. Der Führungskatheter hat am proximalen Ende einen Durchmesser von 24 French (F) und verjüngt sich bis auf 22 F. In seiner endgültigen Lage kann er mittels Steuerelemente gebeugt und in der lateralen Ebene bewegt werden.

Das Führungssystem kann durch den Führungskatheter mit befestigtem Mitraclip transseptal in das LA vorgebracht werden. Mit zwei Steuerungselementen kann es in medio-lateraler und anterior-posteriorer Ebene gesteuert werden. Außerdem kann mit dem Führungssystem der Mitraclip geöffnet und geschlossen werden.

Der Mitraclip ist mit Polyester beschichtet und hat zwei Arme, die in geöffnetem Zustand eine Spannweite von etwa zwei Zentimetern haben; er ist vier Millimeter breit. An der Innenseite befinden sich zwei „Greifer“, die die Klappensegel beim Schluss des Mitraclips von der atrialen Seite stabilisieren (Feldmann et al. 2005).

2.3.3 Mitraclipimplantation

Alle Patienten wurden über die Prozedur und die damit verbundenen Risiken aufgeklärt und gaben ihre informierte Zustimmung zum Eingriff.

Die Implantation eines oder mehrerer Mitraclips erfolgt im Herzkatheterlabor in Vollnarkose; zur Darstellung des Fortschrittes werden Durchleuchtung und TEE verwendet. Nach der Punktion einer Femoralvene wird ein Katheter ins rechte Atrium vorgebracht. Das Septum wird inferior-posterior mit einem Abstand von 4,0–4,5 cm von der Klappenebene punktiert. Der Patient wird mit einer Ziel-activated-clotting-time von 250 Sekunden heparinisiert. Ein Führungsdraht wird in das LA eingebracht und das Septumpunktionsbesteck wird durch den Führungsdraht ausgetauscht. Der Mitraclip wird mit dem Führungssystem in das LA eingebracht und über dem größten Regurgitationsjet platziert. Der Mitraclip wird geschlossen und in den LV geschoben, bis er hinter der Klappe liegt. Hier werden die Arme geöffnet und der Clip wird zurückgezogen, bis die Klappensegel auf den Armen liegen. Die Greifer werden auf die Arme abgesenkt und der Mitraclip wird partiell geschlossen. Nach Kontrolle der korrekten Lage wird der Clip komplett geschlossen und das Ergebnis wird – vor allem mit Blick auf die erreichte Reduktion der Mitralklappeninsuffizienz und eine eventuell entstandene Mitralklappenstenose – kontrolliert. Bei Bedarf kann der Clip wieder geöffnet und erneut platziert werden. Schließlich wird der Clip vom Führungssystem gelöst.

Wenn keine ausreichende Reduktion der MI erreicht werden konnte und eine Mitralklappenstenose vermieden werden kann, ist auch die Implantation weiterer Clips möglich (Feldmann et al. 2005).

Nach der Intervention wird der venöse Zugang mit einer „Figure-of-eight“-Naht für sechs Stunden verschlossen, zudem wird für zwölf Stunden ein Druckverband angebracht. Die Patienten wurden postprozedural auf der Intensivstation überwacht.

2.4 Postinterventionelle Diagnostik

Bei allen Patienten wurde peri- und für 48 Stunden postprozedural das EKG überwacht. Vor Entlassung des Patienten wurde ein TTE durchgeführt. Peri- und postinterventionelle Komplikationen wurden erfasst. Die Patienten wurden aufgefordert, sich nach einem, drei, sechs und zwölf Monaten, danach jährlich zur kardiologischen Verlaufskontrolle vorzustellen. Bei diesen Follow-up-Vorstellungen

wurde eine ausführliche Anamnese mit besonderem Augenmerk auf Dyspnoe, Angina pectoris, Komplikationen, Komorbiditäten und Medikation erhoben. Bei allen Patienten wurde ein EKG geschrieben und ein TTE durchgeführt.

2.5 Mitral Valve Academic Research Consortium

Da sich unterschiedliche Studien bei unterschiedlich definierten Endpunkten nur sehr schlecht vergleichen lassen, haben sich im MVARC nach dem Vorbild des Valv Academic Research Consortium, das standardisierte Endpunkte für Studien zu interventionellen Aortenklappenreparaturen vorgeschlagen hat, Experten in unterschiedlichen Aspekten zur Therapie der MI zusammengeschlossen. Das Ziel dieser Vereinigung ist die Definition standardisierter Endpunkte, um eine bessere Vergleichbarkeit unterschiedlicher Studien zu ermöglichen (Stone et al. 2015 a) Im Folgenden sollen die verwendeten Variablen kurz beschrieben werden.

2.5.1 Tod

Es wird unterschieden in Tod an kardiovaskulärem Grund und anderen Ursachen. Bei unklarer oder unbekannter Todesursache wird ein kardiovaskulärer Tod angenommen. Weiter wird unterschieden zwischen periprozeduralem und nicht-periprozeduralem Tod, wobei alle Todesfälle, die innerhalb von 30 Tagen oder vor Entlassung aus dem Krankenhaus auftreten, als periprozedural gewertet werden (Stone et al. 2015 b).

2.5.2 Rehospitalisierung

Krankenhausaufenthalte von mehr als 24 Stunden werden als Rehospitalisierung gewertet, auch wenn sich der Patient nur in einer Notaufnahme befand. Ausgeschlossen werden elektive stationäre Aufenthalte, wenn der Grund für den Aufenthalt schon vor der Prozedur bestand und sich nicht verschlechtert hat.

Nach der Ursache des Krankenhausaufenthalts wird unterschieden in primäres und sekundäres Herzversagen, andere kardiovaskuläre Gründe und nicht-kardiovaskuläre Gründe.

Als Rehospitalisierung wegen Herzversagen werden alle Patienten gewertet, bei denen sowohl Symptome oder körperliche oder instrumentelle Untersuchungen Hinweise auf ein Herzversagen liefern als auch eine intravenöse oder mechanische Therapie für Herzversagen angewandt wurde. Ein primäres Herzversagen liegt vor, wenn die aktuelle Episode auf eine kardiale Ursache

zurückzuführen ist, ein sekundäres, wenn andere Grunderkrankungen zu der aktuellen Situation führen (Stone et al. 2015 b).

2.5.3 Schlaganfall und transitorische ischämische Attacke

Als Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacke (TIA) werden alle Situationen gewertet, in denen ein Patient entweder eine quantitative Änderung des Bewusstseins oder ein neurologisches Herddefizit erfährt, ohne dass ein anderer Grund diese Symptomatik erklärt. Des Weiteren ist zur Klassifikation entweder die Konsultation eines Neurologen oder Neurochirurgen oder eine cerebrale Bildgebung notwendig.

Das Ereignis wird als Schlaganfall bezeichnet, wenn entweder die Symptome länger als 24 Stunden dauern, Infarkte oder Hämorrhagien in der Bildgebung nachgewiesen werden oder das Ereignis mit dem Tod des Patienten endet. Alle anderen Ereignisse werden als TIA klassifiziert.

Das Ereignis wird als unverzüglich bezeichnet, wenn es maximal 24 Stunden nach der Prozedur bzw. nach Erwachen aus der Anästhesie auftritt und als periprozedural, wenn es innerhalb von 30 Tagen nach der Intervention oder vor Entlassung aus dem Krankenhaus stattfindet (Stone et al. 2015 b).

2.5.4 Herzinfarkt

Es wird unterschieden in periprozeduralen Herzinfarkt (maximal 48 Stunden nach der Intervention) und spontanen Herzinfarkt.

Die Kriterien für einen periprozeduralen Herzinfarkt erfüllen alle Patienten, auf die mindestens einer der folgenden Punkte zutrifft:

- Präinterventionell normale muscle-brain-type Kreatinkinase (CK-MB) und Anstieg zum Zehnfachen der Obergrenze des Normalwertes und neue ST-Hebung oder -Senkung um mindestens 0,1mV in zwei benachbarten Ableitungen
- Präinterventionell normales CK-MB und Anstieg zum Fünffachen der Obergrenze des Normalwertes und neue pathologische Q-Wellen in zwei benachbarten Ableitungen oder neuer Linksschenkelblock
- Präinterventionell normales kardiales Troponin (cTn) und Anstieg zum 70-fachen der Obergrenze des Normalwertes und neue ST-Hebung oder -Senkung um mindestens 0,1mV in zwei benachbarten Ableitungen

- Präinterventionell normales cTn und Anstieg zum 35-fachen der Obergrenze des Normalwertes und neue pathologische Q-Wellen in zwei benachbarten Ableitungen oder neuer Linksschenkelblock
- Präinterventionell erhöhtes CK-MB oder cTn und Anstieg um die in den letzten Punkten genannten Werte mit entsprechenden EKG-Änderungen

Ein spontaner Herzinfarkt liegt vor bei Dynamik der kardialen Biomarker mit mindestens einem Wert oberhalb der 99. Perzentile oder der oberen Grenze des Normalbereichs und zusätzlich Ischämiesymptomen oder typischen neuen EKG-Veränderungen oder Nachweis von neuem Verlust von funktionsfähigem Myokard oder neuen Wandbewegungsstörungen.

Verstirbt der Patient, bevor die kardialen Biomarker gemessen werden oder im Blut ansteigen, wird ein Herzinfarkt ebenfalls angenommen, wenn sich entsprechende EKG-Änderungen zeigen oder ein frischer Thrombus in Koronarangiographie oder Autopsie nachgewiesen wird oder die pathologischen Ergebnisse auf einen Herzinfarkt hindeuten (Stone et al. 2015 b).

2.5.5 Zugang und Gefäße

Komplikationen, die sich an der Punktionsstelle, den Gefäßen oder bei der transseptalen Punktion ergaben, werden aufgezeichnet. Nach der Schwere der Komplikationen und ihrer Folgen wird in größere und kleinere Ereignisse unterschieden (Stone et al. 2015 b).

2.5.6 Blutungen

Zur Evaluation aufgetretener Blutungen werden zwei Skalen herangezogen, zum einen die MVARC primary bleeding scale, zum anderen eine modifizierte Skala des Bleeding Academic Research Councils. Beide Skalen klassifizieren Blutungen nach ihrer Schwere in unterschiedliche Kategorien. Zur genauen Aufschlüsselung der unterschiedlichen Kategorien siehe Tabelle 3 und Tabelle 4.

2.5.7 Akute Nierenschädigung

Die Nierenschädigung wird anhand der Änderung des sCr des Patienten bewertet und in drei Stadien eingeteilt. 24 Stunden und 48–72 Stunden nach der Intervention wird der sCr-Wert bestimmt. Wenn er um mehr als 25% im Vergleich zum Ausgangswert gestiegen ist, werden weitere Werte bis zum erneuten Fallen des Wertes und ein Wert nach 5–7 Tagen gemessen. Die Stadien werden nach

Tabelle 3:

Mitral Valve Academic Research Council primary bleeding scale

Nach: Stone GW, Adams DH, Abraham WT, Kappetein AP, Génèreux P, Vranckx P, Mehran R, Kuck KH, Leon MB, Piazza N, Head SJ, Filippatos G, Vahanian AS; Mitral Valve Academic Research Consortium (MVARC). Clinical Trial Design Principles and Endpoint Definitions for Transcatheter Mitral Valve Repair and Replacement: Part 2: Endpoint Definitions: A Consensus Document From the Mitral Valve Academic Research Consortium. J Am Coll Cardiol. 66: 308-21 (2015)

I	Kleinere Blutung
	Jedes Anzeichen einer Blutung, das mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt und gleichzeitig nicht die Bedingungen für eine höhergradige Blutung erfüllt <ul style="list-style-type: none"> • Nichtchirurgische Intervention durch ärztliches oder pflegerisches Personal • Führt zu Hospitalisierung oder erhöhtem Pflegebedarf • Veranlasst Untersuchung • Transfusion von ein oder zwei Einheiten EK oder Vollblut
II	Größere Blutung
	Jede Blutung, die eines der folgenden Kriterien erfüllt und gleichzeitig nicht die Bedingungen für eine höhergradige Blutung erfüllt <ul style="list-style-type: none"> • Hb-Abfall um $\geq 3,0$ g/dL • Transfusion von ≥ 3 Einheiten EK oder Vollblut
III	Erhebliche Blutung
	<ul style="list-style-type: none"> • Hb/Abfall um ≥ 4 g/dL oder Transfusion von ≥ 4 Einheiten EK oder Vollblut innerhalb von 24 h oder • Hb-Abfall um ≥ 6 g/dL oder Transfusion von ≥ 4 Einheiten EK oder Vollblut innerhalb von 30 Tagen nach der Prozedur
IV	Lebensbedrohliche Blutung
	<ul style="list-style-type: none"> • Blutung in ein kritisches Organ (z.B. intracranial, intraspinal, intraocular, pericardial), die operative oder interventionelle Versorgung benötigt oder intramuskuläre Blutung mit Kompartmentsyndrom oder • Hypovolämer Schock oder Hypotension mit systolischem Blutdruck < 90 mmHg für > 30 min ohne Ansprechen auf Volumengabe oder Bedarf nach erheblichen Dosen Vasopressoren oder Operation
V	Fatale Blutung
	Blutung, die als Todesursache gewertet wird oder zu einer fatalen Komplikation führt

EK = Erythrozytenkonzentrat, Hb = Hämoglobin

Tabelle 4:

Modifizierte Bleeding Academic Research Council Bleeding Scale

Nach: Stone GW, Adams DH, Abraham WT, Kappetein AP, Généreux P, Vranckx P, Mehran R, Kuck KH, Leon MB, Piazza N, Head SJ, Filippatos G, Vahanian AS; Mitral Valve Academic Research Consortium (MVARC). Clinical Trial Design Principles and Endpoint Definitions for Transcatheter Mitral Valve Repair and Replacement: Part 2: Endpoint Definitions: A Consensus Document From the Mitral Valve Academic Research Consortium. J Am Coll Cardiol. 66: 308-21 (2015)

0	Keine Blutung
1	Blutung, die nicht zu Wunsch nach außerplanmäßigen Untersuchungen, Hospitalisierungen oder Behandlung durch ärztliches oder pflegerisches Fachpersonal durch den Patienten führt
2	Jedes Anzeichen einer Blutung, das mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt und gleichzeitig nicht die Bedingungen für eine höhergradige Blutung erfüllt <ul style="list-style-type: none"> • Nichtchirurgische Intervention durch ärztliches oder pflegerisches Personal • Führt zu Hospitalisierung oder erhöhtem Pflegebedarf • Veranlasst Untersuchung
3a	<ul style="list-style-type: none"> • Blutung mit assoziiertem Hb-Abfall um 3–5 g/dL oder • Transfusion bei Blutung
b	<ul style="list-style-type: none"> • Blutung mit assoziiertem Hb-Abfall um ≥ 5 g/dL • Kardiale Tamponade • Notwendigkeit von chirurgischer Kontrolle (außer dental, nasal, dermatologisch oder hämorrhoidal) • Notwendigkeit intravenöser vasoaktiver Substanzen
c	<ul style="list-style-type: none"> • Intracranielle oder intraspinale Blutung (keine Mikroblutungen) • Bestimmte Blutungen, die durch Autopsie, Bildgebung oder Lumbalpunktion nachgewiesen werden • Intraoculare Blutungen mit Visuseinschränkung
4	<ul style="list-style-type: none"> • Perioperative intracranielle Blutung nach ≤ 48 Stunden • Reoperation nach Verschluss der Inzisionsstelle zur Blutungsstillung • Transfusion von ≥ 5 Einheiten EK oder Vollblut ≤ 48 Stunden nach der Prozedur
5a	Vermutlich fatale Blutung ohne Nachweis durch Autopsie oder Bildgebung
b	Sicher fatale Blutung. Offene Blutung oder Nachweis durch Autopsie oder Bildgebung

Hb = Hämoglobin

dem Anstieg vom Ausgangswert zum höchsten gemessenen Wert angegeben.

- Stadium eins: Anstieg auf das 1,5–1,99-fache des Ausgangswerts mit Steigerung um $\geq 0,3$ mg/dL in 48 Stunden
- Stadium zwei: Anstieg auf das 2–2,99-fache des Ausgangswertes

- Stadium drei: Anstieg auf mehr als das Dreifache des Ausgangswertes oder Nierenersatztherapie

Das MVARC zeigt ebenfalls eine Möglichkeit zur Bestimmung der Nierenschädigung durch die Bestimmung der Urinmenge auf, diese wurde hier jedoch nicht verwendet (Stone et al. 2015 b).

2.5.8 Erregungsbildung und -weiterleitung

Es werden neue Blockbilder (komplette und inkomplette Links- und Rechtsschenkelblöcke und Atrioventrikularblöcke), neu aufgetretenes Vorhofflimmern oder -flattern, ventrikuläre Tachykardien, Kammerflimmern und Deplazierungen von Schrittmacher- oder implantierter Kardioverter-Defibrillatoren (ICD)-Kabeln erfasst. Ebenfalls erfasst wird die Neuimplantation von Schrittmachern, CRT-Geräten oder ICD (Stone et al. 2015 b).

2.5.9 Erfolg und Endpunkte

„Technischer Erfolg“ wird definiert als Abwesenheit von periprozeduralem Tod, erfolgreichem Vorbringen, Positionieren und Implantieren des Mitraclips und Abwesenheit notfallmäßiger Operationen oder Interventionen. Er wird nach dem Eingriff gemessen.

„Erfolgreich platziertes System“ wird definiert als Abwesenheit von prozeduralem Tod oder Schlaganfall, korrektem Vorbringen und Platzieren des Mitraclips, Abwesenheit ungeplanter Operationen oder Interventionen und durchgehender Sicherheit und Funktion des Implantats ohne funktionelles oder strukturelles Versagen bei Reduktion der MI auf \leq Grad 2+ ohne Auftreten von Mitralklappenstenose. Nach 30 Tagen wird beurteilt, ob das System erfolgreich platziert wurde.

„Prozedurerfolg“ wird definiert als erfolgreich platziertes System und Freiheit von lebensbedrohlichen Blutungen oder größeren vaskulären oder kardialen Komplikationen.

Der Sicherheitsendpunkt wird als Tod inklusive nichtkardialen Tod, Schlaganfall mit oder ohne bleibender Beeinträchtigung und akuter Nierenschädigung Grad zwei oder drei definiert (Stone et al. 2015 b).

2.6 Statistik

Kategoriale Parameter sind als Zählung und als Prozentangabe dargestellt und werden mittels Pearsons Chi-Quadratstest verglichen. Kontinuierliche Variablen sind als Durchschnitt \pm Standardabweichung dargestellt. Unterschiedliche Gruppen werden mittels zwei-Proben-Test oder Mann-Whitney-U-Test verglichen. Primäres Ergebnis ist ein erfolgreich platziertes System nach MVARC-Kriterien, sekundäres Ergebnis der Sicherheitsendpunkt nach 30 Tagen. Ein p-Wert $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant angesehen. Statistische Analysen wurden mit Statistika Version 7.1 (StatSoft, Tulsa, Oklahoma) durchgeführt.

2.7 Ethikantrag

Die Zustimmung durch die zuständige Ethikkommission wurde gegeben (Ethikantrag Nummer 435/16).

3 Ergebnisse

3.1 Ausgangsparameter und Patientencharakteristika

105 konsekutive Patienten mit degenerativer MI wurden mit 105 konsekutiven Patienten mit funktioneller MI verglichen.

Das Durchschnittsalter der Patienten mit degenerativer MI war signifikant höher als bei Patienten mit funktioneller MI ($79,3 \pm 7,1$ vs. $73,6 \pm 10,3$ Jahre, $p < 0,001$). Patienten mit funktioneller MI waren häufiger männlich ($N = 76$ vs. $N = 62$, $72,4\%$ vs. $59,1\%$, $p = 0,04$). Die durchschnittliche NYHA-Klasse war bei Patienten mit degenerativer MI signifikant höher ($3,2 \pm 0,7$ vs. $3,0 \pm 0,8$, $p = 0,03$), auch wenn die Zahl der Patienten mit NYHA III/IV sich nicht signifikant unterschied (83 vs. 92 , 79% vs. $87,6\%$, $p = 0,1$). Signifikante Unterschiede bei den Komorbiditäten bestanden nur bei der Zahl der Patienten, die einen Herzinfarkt erlitten hatten, diese war bei den Patienten mit funktioneller MI höher (30 vs. 18 , $28,6\%$ vs. $17,1\%$, $p = 0,05$). Bei Vorhofflimmern (71 vs. 76 , $67,6\%$ vs. $70,4\%$, $p = 0,65$), chronischer Lungenerkrankung, Diabetes mellitus, arteriellem Hypertonus, Hyperlipidämie und Niereninsuffizienz zeigten sich keine signifikanten Unterschiede, ebenso unterschieden sich die Zahlen der Patienten, die einen koronararteriellen Bypass oder eine perkutane Koronarintervention erhalten hatten, nicht. Zur Darstellung der Patientencharakteristika bei Studieneinschluss siehe auch Tabelle 5.

Ein Linksschenkelblock war signifikant häufiger bei Patienten mit funktioneller MI (35 vs. 21 , $42,2\%$ vs. $23,9\%$, $p = 0,01$). Diese Patienten hatten auch häufiger CRT Systeme (19 vs. 3 , $18,1\%$ vs. $2,9\%$, $p < 0,001$) und ICD (35 vs. 8 , $33,3\%$ vs. $7,6\%$, $p < 0,001$). Bei der Zahl der Schrittmacherimplantate zeigte sich kein Unterschied. In der echokardiographischen Darstellung zeigte sich, dass der linksventrikuläre enddiastolische Diameter ($64,0 \pm 10,3$ mm vs. $57,8 \pm 12,5$ mm, $p = 0,003$) und der endsystolische Diameter ($51,3 \pm 12,8$ mm vs. $40,4 \pm 12,6$ mm, $p < 0,001$) bei Patienten mit funktioneller MI signifikant vergrößert waren, beim Diameter des LA zeigte sich kein signifikanter Unterschied ($54,4 \pm 7,9$ mm vs. $56,2 \pm 9,5$ mm, $p = 0,2$). Die LVEF war bei Patienten mit funktioneller MI signifikant kleiner ($36,4\% \pm 17,3$ vs. $50,0\% \pm 15,6$, $p < 0,001$). Der mittlere präinterventionelle Grad der MI war

Tabelle 5

Charakteristika der Patienten vor MitraClip-Implantation am Universitätsklinikum Ulm, Oktober 2010 bis Mai 2015

	Funktionelle MI	Degenerative MI	p
Anzahl der Patienten	105	105	
Männlich, n (%)	76 (72,4%)	62 (59,1%)	0,04
Weiblich, n (%)	29 (27,6%)	43 (40,9%)	0,04
Durchschnittliches Alter, Jahre	73,6 ± 10,3	79,3 ± 7,1	< 0,001
Durchschnittliche NYHA-Klasse	3,0 ± 0,8	3,2 ± 0,7	0,03
NYHA-Klasse III/IV, n (%)	83 (79%)	92 (87,6%)	0,1
Komorbiditäten			
Vorangegangener Myokardinfarkt, n (%)	30 (28,6%)	18 (17,1%)	0,05
Zustand nach koronare Bypassoperation, n (%)	25 (23,8%)	15 (14,2%)	0,12
Zustand nach perkutaner Koronarintervention, n (%)	50 (47,6%)	37 (35,6%)	0,08
Vorhofflimmern, n (%)	71 (67,6%)	76 (72,4%)	0,65
Chronische Lungenerkrankung, n (%)	15 (14,3%)	13 (12,5%)	0,7
Diabetes mellitus, n (%)	34 (32,4%)	26 (24,8%)	0,22
Arterieller Hyertonus, n (%)	90 (85,7%)	85 (81%)	0,35
Hyperlipidämie, n (%)	70 (66,7%)	58 (55,2%)	0,08
Niereninsuffizienz, n (%)	60 (57,1%)	49 (46,7%)	0,13
Herzinsuffizienzmedikation			
Betablocker, n (%)	97 (92,4%)	84 (80,0%)	0,01
ACE-Hemmer/ARB, n (%)	86 (81,9%)	70 (66,7%)	0,01
Schleifendiuretika, n (%)	86 (81,9%)	70 (66,7%)	0,01
Aldosteronantagonisten, n (%)	55 (52,4%)	31 (30,4%)	0,001

MI = Mitralklappeninsuffizienz, NYHA = New York Heart Association, ACE = Angiotensin converting enzyme, ARB = Angiotensinrezeptorblocker

bei den Patienten mit degenerativer MI mit $3,7 \pm 0,4$ höher als bei den Patienten mit funktioneller MI, hier war er $3,4 \pm 0,5$ ($p < 0.001$). Der durchschnittliche MPG

Tabelle 6

Resultate apparativer Untersuchungen an Patienten vor MitraClip-Implantation am
Universitätsklinikum Ulm, Oktober 2010 bis Mai 2015

	Funktionelle MI	Degenerative MI	p
Anzahl der Patienten	105	105	
Echokardiographisch			
LVEDD (mm)	64,0 ± 10,3	57,9 ± 12,5	0,003
LVESD (mm)	51,3 ± 12,8	40,4 ± 12,6	< 0,001
LA Durchmesser (mm)	54,4 ± 7,9	56,2 ± 9,5	0,20
Durchschnittliche LVEF (%)	36,4 ± 17,3	50,0 ± 15,6	< 0,001
LVEF < 35%, n (%)	45 (62,5%)	10 (20,8%)	< 0,001
Schwere der MI, Durchschnitt	3,4 ± 0,5	3,7 ± 0,4	< 0,001
1, n (%)	0 (0%)	0 (0%)	
2, n (%)	0 (0%)	0 (0%)	
3, n (%)	59 (56,2%)	28 (26,7%)	
4, n (%)	46 (43,8%)	77 (73,3%)	
Maximaler Transtrikuspidaler Druckgradient (mmHg)	44,6 ± 12,9	49,7 ± 15,1	0,05
Transmitraler MPG (mmHg)	1,6 ± 0,9	2,3 ± 1,3	< 0,001
Direkte Hämodynamische Messungen			
Systolischer pulmonalarterieller Druck (mmHg)	49,2 ± 15,6	51,9 ± 16,5	0,35
Mittlerer pulmonalarterieller Druck (mmHg)	31,9 ± 10,2	33,8 ± 12,2	0,35
Mittlerer pulmonalkapillärer Wedge-Druck (mmHg)	22,2 ± 8,9	23,0 ± 10,5	0,68
Elektrokardiographische Messungen			
Vorhofflimmern, n (%)	71 (67,6%)	76 (70,4%)	0,65
Linksschenkelblock, n (%)	35 (42,2%)	21 (23,9%)	0,01
CRT-Gerät, n (%)	19 (18,1%)	3 (2,9%)	< 0,001
ICD-Gerät, n (%)	35 (33,3%)	8 (7,6%)	< 0,001
Schrittmacher, n (%)	9 (8,6%)	9 (8,6%)	0,61

MI = Mitralklappeninsuffizienz, LVEDD = Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser, LVESD = Linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser, LA = Linkes Atrium, LVEF = Linksventrikuläre Ejektionsfraktion, MPG = Mittlerer Druckgradient, CRT = Cardiac resynchronisation therapy, ICD =

war bei Patienten mit degenerativer MI signifikant höher (1,6 ± 0,9 mmHg vs. 2,3 ±

1,3 mmHg, $p < 0,001$).

Die invasive Messung von systolischem pulmonalarteriellen Druck, mittlerem pulmonalarteriellen Druck und mittlerem pulmonalkapillärem Wedge-Druck zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen.

Zur genauen Aufstellung der Ergebnisse der apparativen Untersuchungen siehe Tabelle 6.

3.2 Ergebnisse der Prozedur

In beiden Gruppen konnte bei 103 Patienten (98,1%) ein technischer Erfolg erreicht werden. In jeder Gruppe konnte bei zwei Patienten kein Mitraclip platziert werden, in jeweils einem Fall wegen schwerer Mitralklappenstenose trotz mehrmaliger Repositionierung. Bei einem Patienten mit degenerativer MI zeigte sich ein Thrombus in der Vena cava inferior, bei einem Patienten mit funktioneller MI konnte wegen massiver Annulusdilatation keine Segelkoadaptation erreicht werden.

Die Zahl der implantierten Clips unterschied sich mit $1,4 \pm 0,6$ bei funktionaler MI und $1,3 \pm 0,5$ bei degenerativer MI nicht signifikant ($p = 0,14$). Bei 39 Patienten mit funktioneller (37,1%) und bei 30 Patienten mit degenerativer MI (28,9%) wurde mehr als ein Clip gesetzt ($p = 0,32$). Bei funktioneller MI wurden dabei maximal drei, bei degenerativer MI maximal zwei Clips gesetzt.

Direkt nach der Intervention unterschied sich der mittlere Grad der verbliebenen MI nicht signifikant ($1,3 \pm 0,6$ vs. $1,4 \pm 0,7$, $p = 0,59$). Bei den Patienten mit degenerativer MI ließ sich eine signifikant stärkere Verminderung der MI erzielen ($2,0 \pm 0,7$ vs. $2,3 \pm 0,6$, $p = 0,001$). Ein MI-Grad $\leq 2+$ postinterventionell konnte bei 100 Patienten mit funktioneller MI (95,2%) und 101 Patienten mit degenerativer MI (96,2%) erreicht werden ($p = 0,73$). Der mittlere MPG direkt nach der Intervention war in der Gruppe mit degenerativer MI signifikant höher ($3,1 \pm 1,1$ mmHg vs. $3,9 \pm 1,4$ mmHg, $p = 0,003$), wobei sich in der relativen Änderung des MPG kein signifikanter Unterschied zeigte ($1,5 \pm 1,2$ vs. $1,5 \pm 1,4$, $p = 0,93$). Zur genauen Darstellung der prozeduralen Daten siehe Tabelle 7.

3.3 Periprozedurale Komplikationen

Bei einem Patienten mit degenerativer MI löste sich ein Clip postprozedural partiell, die Situation wurde mit einer zweiten Intervention und der Implantation zweier weiterer Clips stabilisiert. Die Komplikationsrate war insgesamt niedrig und

Tabelle 7

Prozedurale Daten während MitraClip-Implantation am Universitätsklinikum Ulm, Oktober 2010 bis Mai 2015

	Funktionelle MI	Degenerative MI	p
Anzahl der Patienten	105	105	
Anzahl der implantierten Clips	1,4 ± 0,6	1,3 ± 0,5	0,14
Zahl der implantierten Clips, Intervall	1–3	1–2	
Technischer Erfolg, n (%)	103 (98,1%)	103 (98,1%)	0,99
Kein Clip implantiert, n (%)	2 (1,9%)	2 (1,9%)	0,99
Ein Clip implantiert, n (%)	62 (60,2%)	72 (69,2%)	0,32
Mehrere Clips implantiert, n (%)	39 (37,1%)	30 (28,9%)	0,32
MI-Klasse nach Implantation	1,3 ± 0,6	1,4 ± 0,7	0,59
Reduktion der MI-Klasse	2,0 ± 0,7	2,3 ± 0,6	0,001
MI-Klasse um ≥ 1 reduziert, n (%)	101 (96,2%)	104 (99,1%)	0,17
MI-Klasse 0–2+ postprozedural, n (%)	100 (95,2%)	101 (96,2%)	0,73
Postprozeduraler transmitraler MPG (mmHg)	3,1 ± 1,1	3,9 ± 1,4	0,003
Transmitraler MPG, Unterschied zum Ausgangswert (mmHg)	1,5 ± 1,2	1,5 ± 1,4	0,93

unterschied sich nicht zwischen funktioneller und degenerativer MI. Am häufigsten traten kleinere vaskuläre Komplikationen auf (11 für funktionelle vs. 19 für degenerative MI, 10,4% vs. 18,1%, $p = 0,28$), hierunter waren vor allem Hämatome, zwei Aneurysmata, eine arteriovenöse Fistel und eine Notwendigkeit zum operativen Verschluss des Zugangsweges zu verzeichnen. Es traten keine größeren vaskulären Komplikationen, größeren Blutungen, Clip-Embolisationen oder Perikardergüsse auf. Bei keinem Patienten ergab sich die Notwendigkeit zur Implantation eines Left ventricular assist devices oder zur Konversion zur offenen Operation. In beiden Gruppen wurde bei drei Patienten (2,9%) nach der Intervention ein Vorhofflimmern erstdiagnostiziert. Zur Darstellung der periprozeduralen Komplikationen siehe auch Tabelle 8.

Tabelle 8

Komplikationen nach Implantation eines MitraClips am Universitätsklinikum Ulm, Oktober 2010 bis Mai 2015

	Funktionelle MI	Degenerative MI	
Kleinere Gefäßkomplikationen, n (%)	11 (10,4%)	19 (18,1%)	0,28
Größere Gefäßkomplikationen , n (%)	0 (0%)	0 (0%)	
Größere Blutungen, n (%)	0 (0%)	0 (0%)	
Partielles Clip-detachment, n (%)	0 (0%)	1 (0,9%)	0,67
• periprozedural	0 (0%)	0 (0%)	
• postprozedural	0 (0%)	1 (0,9%)	0,67
Clip-Embolisation, n (%)	0 (0%)	0 (0%)	
Reintervention, n (%)	0 (0%)	1 (0,9%)	0,1
Übergang zur Operation, n (%)	0 (0%)	0 (0%)	
LVAD-Implantation notwendig, n (%)	0 (0%)	0 (0%)	
Relevanter Perikarderguss, n (%)	0 (0%)	0 (0%)	
Neuaufgetretenes Vorhofflimmern, n (%)	3 (2,9%)	3 (2,9%)	1,0

3.4 Ergebnisse im Krankenhaus und nach 30 Tagen

Es gab keine signifikanten Unterschiede in der Dauer des Aufenthalts auf der Intensivstation ($0,6 \pm 1,5$ vs. $1,0 \pm 1,4$ Tage, $p = 0,16$) und der Zeit bis zur Entlassung ($7,1 \pm 4,3$ vs. $8,6 \pm 10,0$ Tage, $p = 0,15$).

Die Dauer des Aufenthalts im Krankenhaus und auf der Intensivstation sind zusammengefasst in Tabelle 9 wiedergegeben. Ebenfalls zeigten sich keine signifikanten Unterschiede im Erreichen von erfolgreicher Platzierung des Systems, Prozedurerfolg oder dem Sicherheitsendpunkt nach 30 Tagen.

Erfolgreiche Platzierung des Systems wurde in 93,3% bzw. 94,3% erreicht, dabei gab es keinen periprozeduralen Tod oder Schlaganfall. Die Clipimplantation gelang, wie oben dargestellt, in jeweils zwei Fällen nicht. Die Reduktion der MI auf Grad $\leq 2+$ gelang in 100 (95,2%) Fällen bei funktioneller bzw. 101 (96,2%) Fällen bei degenerativer MI.

Tabelle 9

Liegedauer im Krankenhaus und auf der Intensivstation nach MitraClip-Implantation am Universitätsklinikum Ulm, Oktober 2010 bis Mai 2015

	Funktionelle MI	Degenerative MI	p
Anzahl der Patienten	105	105	
Krankenhausaufenthalt nach der Prozedur (Tage)	7,1 ± 4,3	8,6 ± 10,0	0,15
Aufenthalt in der Intensivstation (Tage)	0,6 ± 1,5	1,0 ± 1,4	0,16

Ein Prozedurerfolg war in 88,6% vs. 87,8% zu verzeichnen. Es traten keine lebensbedrohlichen Blutungen, keine größeren vaskulären oder kardiostrukturellen Komplikationen, Herzinfarkte, schweren Hypotensionen, Herzversagen oder respiratorische Insuffizienz auf. Bei einem Patienten mit degenerativer MI war ein erneuter Eingriff nötig, da postprozedural eine partielle Lösung des Clips diagnostiziert wurde und zwei neue Clips zur Stabilisierung der Situation implantiert werden mussten.

Der Sicherheitsendpunkt wurde nach 30 Tagen von 5 Patienten mit funktioneller MI (4,8%) und 6 Patienten mit degenerativer MI (5,7%) erreicht. Dabei starben 3 Patienten (2,9%) aus der Gruppe mit funktioneller MI und 4 Patienten (3,8%) aus der Gruppe mit degenerativer MI. Von den Patienten mit funktioneller MI starb einer im septischen und zwei im kardiogenen Schock, diese Patienten werden nach den Kriterien des MVARC als kardiovaskulär beurteilt. Von den Patienten mit degenerativer MI starb einer an einer Urosepsis, einer starb nach Aspiration an hypoxischem Lungenversagen, einer erlitt trotz oraler Antikoagulation eine fulminante pulmonalarterielle Embolie und ein Patient starb im kardiogenen Schock. Die letzten beiden Patienten werden nach den Kriterien des MVARC als kardiovaskulär beurteilt. Ein Patient (0,9%) mit funktioneller MI erlitt einen postprozeduralen Schlaganfall. Bei einem Patienten (0,9%) mit funktioneller und zwei Patienten mit degenerativer (1,8%) MI trat Nierenversagen auf.

3.4.1 Funktioneller Status nach 30 Tagen

Der funktionelle Status nach 30 Tagen unter Verwendung der NYHA-Klassifikation war signifikant besser bei Patienten mit degenerativer MI ($1,4 \pm 1,1$ vs. $1,1 \pm 1,0$, $p = 0,01$), bei diesen Patienten gelang auch eine stärkere Reduktion der NYHA-

Klasse im Vergleich zum Status vor der Intervention ($1,7 \pm 1,1$ vs. $2,2 \pm 1,2$). NYHA-Klasse I konnte in 65 (64,4%) vs. 49 (49%) Fällen erreicht werden, NYHA-Klasse II bei 27 (27%) vs. 34 (33,7%) und NYHA-Klasse III bei 8 (8%) vs. 17 (16,8%). NYHA-Klasse IV lag bei einem Patienten mit funktioneller MI vor (siehe auch Abbildungen 3 und 4). Die 30-Tages-Ergebnisse nach MVARC-Kriterien sind in Tabelle 10 zusammengefasst.

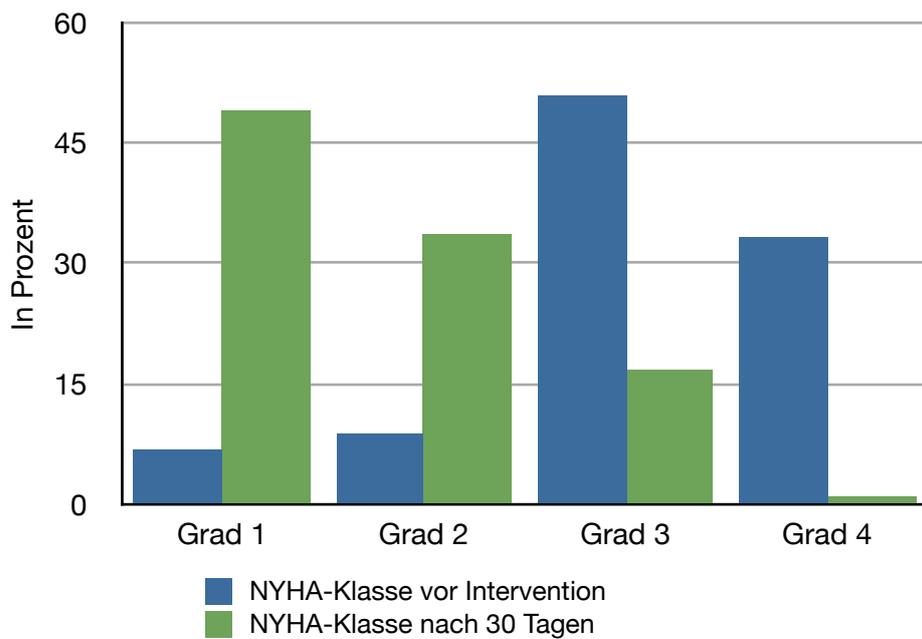


Abbildung 3

Vergleich der NYHA-Klasse vor Intervention und nach 30 Tagen bei funktioneller Mitralklappeninsuffizienz am Universitätsklinikum Ulm, Oktober 2010 bis Mai 2015
 NYHA = New York Heart Association

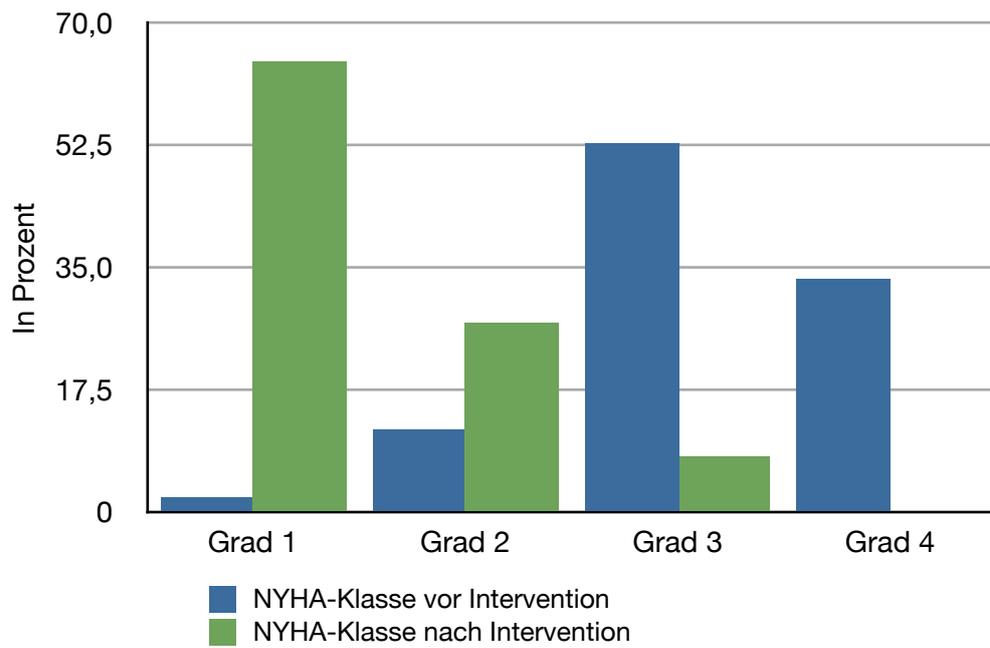


Abbildung 4

Vergleich der NYHA-Klasse vor Intervention und nach 30 Tagen bei degenerativer Mitralklappeninsuffizienz am Universitätsklinikum Ulm, Oktober 2010 bis Mai 2015
 NYHA = New York Heart Association

Tabelle 10

Vergleich der Ergebnisse 30 Tage nach MitraClip-Implantation nach Kriterien des Mitral Valve Academic Research Councils am Universitätsklinikum Ulm, Oktober 2010 bis Mai 2015

	Funktionelle MI	Degenerative MI	p
Anzahl der Patienten	105	105	
Erfolgreich platziertes System, %	93,3 %	94,3 %	
Periprozedurale Sterblichkeit, n (%)	0 (0%)	0 (0%)	
Periinterventioneller Apoplex, n (%)	0 (0%)	0 (0%)	
Kein Clip implantiert, n (%)	2 (1,9%)	2 (1,9%)	
Reduktion der MI-Klasse auf 0–2+, n (%)	100 (95,2%)	101 (96,2%)	
Prozedurerfolg %	88,6 %	87,8 %	
Tod, n (%)	3 (2,9%)	4 (3,8%)	0,70
Apoplex (mit und ohne bleibender Behinderung), n (%)	1 (0,9%)	0 (0%)	0,32
Lebensbedrohliche Blutung, n (%)	0 (0%)	0 (0%)	
Größere Gefäßkomplikationen, n (%)	0 (0%)	0 (0%)	
Größere kardiostrukturelle Komplikationen, n (%)	0 (0%)	0 (0%)	
Nierenversagen, n (%)	1 (0,9%)	2 (1,8%)	
Myokardinfarkt, n (%)	0 (0%)	0 (0%)	
Schwere Hypotension, Herzversagen, respiratorisches Versagen, n (%)	0 (0%)	0 (0%)	
Operation oder Wiederholte Intervention wegen Klappendysfunktion, n (%)	0 (0%)	1 (0,9%)	
Sicherheitsendpunkt, n (%)	5 (4,8%)	6 (5,7%)	
Tod, n (%)	3 (2,9%)	4 (3,8%)	0,70
Apoplex (mit und ohne bleibender Behinderung), n (%)	1 (0,9%)	0 (0%)	0,32
Periprozedural	0 (0%)	0 (0%)	
Postprozedural	1 (0,9%)	0 (0%)	
Nierenversagen, n (%)	1 (0,9%)	2 (1,9%)	0,61
NYHA-Klasse			
Durchschnittliche NYHA-Klasse	1,4 ± 1,1	1,1 ± 1,0	0,01
Reduktion der NYHA-Klasse	1,7 ± 1,1	2,2 ± 1,2	0,002
NYHA I, n (%)	49 (49%)	65 (64,4%)	
NYHA II, n (%)	34 (33,7%)	27 (27%)	
NYHA III, n (%)	17 (16,8%)	8 (8%)	
NYHA IV, n (%)	1 (1,0%)	0 (0%)	

MI = Mitralklappeninsuffizienz, NYHA = New York Heart Association

4 Diskussion

In der hier vorgelegten Arbeit wurden die Ergebnisse der perkutaner Mitralklappenreparatur mittels des Mitraclip-Systems bei funktioneller gegenüber einer degenerativer MI unter Verwendung der MVARC-Kriterien analysiert. Insgesamt 210 konsekutive Patienten wurden untersucht; dabei handelt es sich um die größte bislang publizierte monozentrische Kohorte. Neben den periprozeduralen Ergebnissen und Komplikationen wurden auch die Verlaufsdaten nach 30 Tagen postinterventionell hinzugezogen. Es konnte gezeigt werden, dass bei beiden Gruppen hohe Raten an erfolgreich platzierten Systemen bei geringer Rate an Sicherheitsendpunkten erreicht wurde. Signifikante Unterschiede im Ergebnis der Prozedur gab es zwischen beiden Gruppen nur in der erreichten NYHA-Klasse; hier zeigte sich ein besseres Ergebnis bei Patienten mit degenerativer MI.

4.1 Bisheriger Stand der Literatur

Bislang sind nur wenige Daten zum Vergleich der Ergebnisse einer Mitraclipimplantation bei funktioneller und degenerativer MI publiziert. In den vorliegenden größeren multizentrischen Studien sind die Lernkurven aller Zentren mit eingeschlossen, was eine Vergleichbarkeit von degenerativer und funktioneller MI erschwert, da der Eingriff bei degenerativer MI aufgrund der hohen Komplexität und Variabilität der Klappenanatomie technisch anspruchsvoller ist (Van Mieghem et al. 2010). Vermutlich aus diesem Grund sind in den meisten veröffentlichten Studien Patienten mit degenerativer MI unterrepräsentiert.

Die multizentrische randomisierte EVEREST II Studie schloss 184 Patienten ein, davon litten 27% an funktioneller MI. Für diese Patienten konnte ein größeres Benefit gezeigt werden, als für Patienten mit degenerativer MI im Hinblick auf das Erreichen des primären Endpunktes gezeigt werden (primärer Endpunkt definiert als Freiheit von Tod, Mitralklappenoperation und MI-Grad $\geq 3+$, bei funktioneller MI 54% Erreichen des primären Endpunktes vs. 50% bei der Operation, bei degenerativer MI 56% Erreichen des primären Endpunktes vs. 82% bei der Operation, für einen Unterschied zwischen funktioneller und degenerativer MI $p = 0,02$). Allerdings ist das größere Benefit für Patienten mit funktioneller MI vermutlich vor allem auf den deutlich besseren Erfolg der Operation bei degenerativer MI zurückzuführen. In dieser Studie wurden zum einen ebenfalls die Lernkurven der beteiligten Zentren mit eingeschlossen, zum anderen waren die

Patienten jünger als unser Kollektiv und ebenfalls potentiell für eine chirurgische Mitralklappenreparatur geeignet (Feldman et al. 2011, Feldmann et al. 2015).

Das multizentrische europäische GRASP-Register beinhaltet 118 Patienten, darunter 28 (24%) mit degenerativer MI. Es zeigte sich kein Unterschied im primären Wirksamkeitsendpunkt zwischen degenerativer und funktioneller MI. Interessanterweise war in diesem Register die Zahl der implantierten Clips bei degenerativer MI höher als bei funktioneller. Das steht im Kontrast zu unseren Ergebnissen. Auch das GRASP-Register schließt Lernkurven mit ein (Grasso et al. 2013).

In der ACCESS-EU-Studie (Maisano et al. 2013) mit insgesamt 567 Patienten hatten nur 20,6% der Patienten eine degenerative MI, im Mitra-Swiss-Register (100 Patienten) waren es 38% (Sürder et al. 2013). Das Transcatheter-Valve-Treatment-Sentinel-Pilot-Register beinhaltet 628 Patienten aus 25 Zentren, darunter lediglich 28% mit degenerativer MI (Nickenig et al. 2014). Prozeduraler Erfolg, Reduktion der MI und Sicherheit waren vergleichbar, nach einem Jahr war allerdings die NYHA-Klasse in degenerativer MI niedriger.

Im Mitraclip in the Asia-Pacific Registry (MARS) sind 165 Patienten aus acht Zentren in fünf Ländern eingeschlossen. 75 (46%) davon hatten eine degenerative MI. Erfolg und Sicherheit waren hier in beiden Gruppen ähnlich (akuter Prozedurerfolg 95,5% bei funktioneller vs. 92% bei degenerativer MI, $p = 0,515$, Tod nach 30 Tagen 4,5% bei funktioneller vs. 6,7% bei degenerativer MI, $p = 0,555$, größere Zwischenfälle nach 30 Tagen 9,2% bei funktioneller und 14,7% bei degenerativer MI, $p = 0,281$), es wurde die gleiche Verbesserung in der NYHA-Klasse erzielt. Wie im GRASP-Register wurden hier ein Trend zu mehr benötigten Clips bei Patienten mit degenerativer MI beobachtet (≥ 2 Clips bei 45% vs. 60%, $p = 0,64$). Bei diesen Patienten dauerte außerdem die Prozedur länger und es gab weniger erfolgreiche Fälle, unter anderem wegen partieller Lösung von Clips oder Schwierigkeiten beim Greifen der Segel (Tay et al. 2016).

Im Society of Thoracic Surgeons/American College of Cardiology Transcatheter Valve Therapy (STS/ACC TVT) Register werden erste Ergebnisse aus den USA vorgestellt. Es handelt sich um eine multizentrische Studie mit Einschluss der Lernkurve. Es sind 564 Patienten im Register enthalten. Da der MitraClip® in den USA nur für degenerative MI zugelassen ist werden in diesem Register 90,8% der Fälle als degenerative MI und 14,4% als funktionelle MI (bei 5,1% gemischter MI) eingestuft. Die Autoren geben an, dass es zwischen beiden Gruppen keinen

signifikanten Unterschied in postprozeduralem MI-Grad ≤ 2 gibt (Sorajja et al. 2016).

Die einzige größere monozentrische Studie stammt von Braun et al. Sie beinhaltet 118 Patienten, davon 72 (60,5%) mit degenerativer MI. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied in primärem Erfolg und funktionellem Status nach der Prozedur, das Überleben nach 12 Monaten war besser bei Patienten mit degenerativer MI (80,9% vs. 93,1%, $p = 0,04$). Bei Patienten mit funktioneller MI konnte die MI häufiger auf Grad $\leq 2+$ reduziert werden (87,1% vs. 83,3%) (Braun et al. 2014).

Die aktuelle Arbeit stellt eine große Patientengruppe ($n = 210$, davon 50% mit degenerativer MI) vor, bei denen außerdem zur besseren Vergleichbarkeit die Patienten aus der Lernkurve ausgeschlossen wurden. Nach unserem Wissen handelt es sich um die bislang größte publizierte Patientengruppe mit degenerativer MI aus einem einzelnen Zentrum.

4.2 Vergleich der Patientencharakteristika verschiedener Studien

Die Patienten der hier vorgestellten Kohorte hatten ein hohes operatives Risiko und waren trotz optimaler medikamentöser Therapie der Herzinsuffizienz hochsymptomatisch.

Sie waren im Durchschnitt älter ($73,6 \pm 10,3$ Jahre bei funktioneller und $79,3 \pm 7,1$ Jahre bei degenerativer MI) als in bisherigen Registern. Vor der Prozedur hatten Patienten mit degenerativer MI einen schlechteren funktionellen Status (NYHA-Klasse $3,2 \pm 0,7$ vs. $3,0 \pm 0,8$, $p = 0,03$) und einen höheren Grad der MI ($3,7 \pm 0,4$ vs. $3,4 \pm 0,5$, $p = 0,001$) als die Patienten mit funktioneller MI.

Andere Unterschiede unserer Patienten im Vergleich zu bislang publizierten Studien, wie die höhere Rate an Myokardinfarkten, die schlechtere echo- und elektrokardiographische Performance und die höhere Rate implantierter ICD- und CRT-Geräte waren aufgrund der unterschiedlichen Ätiologie zu erwarten.

Der höhere MPG bei Patienten mit degenerativer MI ($2,3 \pm 1,3$ vs. $1,6 \pm 0,9$, $p < 0,001$) lässt sich vermutlich auf die unterschiedliche Klappenmorphologie zurückführen, da sich bei der funktionellen MI durch die Annulusdilataion auch die Klappenfläche erhöht.

4.3 Periprozedurale Daten

Der technische Erfolg war in beiden Gruppen hoch und unterschied sich nicht. Im Gegensatz zur früheren Studien wurden in unserem Zentrum bei Patienten mit degenerativer MI trotz der eigentlich komplizierteren Klappenmorphologie nicht-signifikant weniger Mitraclips gesetzt um ein vergleichbares Ergebnis zu erhalten ($1,3 \pm 0,5$ vs. $1,4 \pm 0,6$, $p = 0,14$). Der technische Erfolg war in beiden Gruppen gleich, in beiden Gruppen konnte bei jeweils zwei Patienten kein Clip gesetzt werden. Dabei war in der Gruppe mit funktioneller MI der Grund in beiden Fällen unmittelbar mit der Klappenmorphologie verknüpft (ein Fall von signifikanter Mitralklappenstenose, ein Fall von massiver Ringdilatation), in der Gruppe mit degenerativer MI war dies einmal der Fall (ein Fall von signifikanter Mitralklappenstenose, eine Thrombusbildung in der Vena cava inferior).

Bei Patienten mit degenerativer MI konnte eine signifikant größere Reduktion des MI-Grades erreicht werden ($2,0 \pm 0,7$ vs. $2,3 \pm 0,6$, $p = 0,001$), es zeigten sich jedoch keine signifikanten Unterschiede in der Komplikationsrate.

Der MPG war in der Gruppe mit degenerativer MI signifikant höher ($3,1 \pm 1,1$ vs. $3,9 \pm 1,4$, $p = 0,003$), da sich die Differenz zum präprozeduralen MPG ($1,5 \pm 1,2$ vs. $1,5 \pm 1,4$) aber nicht unterscheidet ist dies auf die unterschiedliche Klappenmorphologie zurückzuführen. Die Dauer des Aufenthalts im Krankenhaus und in der Intensivstation unterschied sich nicht signifikant mit einem Trend zu kürzeren Aufenthalten bei Patienten mit funktioneller MI..

4.4 Vergleich der Ergebnisse nach 30 Tagen

In beiden Gruppen gab es wenige Todesfälle oder Schlaganfälle, die Rate an Komplikationen war insgesamt niedrig und unterschied sich nicht zwischen den beiden Gruppen. Die erfolgreiche Systemplatzierung unterschied sich zwischen den beiden Gruppen nicht und konnte bei einer großen Zahl von Patienten erreicht werden (93,3% vs. 94,3%).

Der Prozedurerfolg war ebenfalls hoch ohne Unterschiede (88,6% vs. 87,8%). Drei der Patienten mit funktioneller MI starben, davon einer an septischem, zwei an kardiogenem Schock, von den Patienten mit degenerativer MI starben vier, davon einer an kardiogenen Schock und einer mit pulmonalarterieller Embolie trotz oraler Antikoagulation. In der Gruppe mit funktionellen MI starben drei, in der Gruppe mit degenerativer MI zwei an kardiovaskulären Ursachen. Es gab wenige Fälle von Nierenversagen ohne Unterschied zwischen beiden Gruppen. Der

Sicherheitsendpunkt wurde in wenigen Fällen erreicht, hier zeigte sich ebenfalls kein Unterschied zwischen beiden Gruppen.

Bei Patienten mit degenerativer MI konnte eine größere Reduktion der NYHA-Klasse erreicht werden ($1,7 \pm 1,1$ vs. $2,2 \pm 1,2$, $p = 0,002$), es waren nach dem Eingriff mehr Patienten in NYHA-Klasse I (49 vs. 65, 49% vs. 64,4%), obwohl diese Patienten vor der Intervention höhere NYHA-Klassen hatten. Das lässt sich vermutlich damit erklären, dass es sich bei der degenerativen MI um eine primäre Klappenerkrankung handelt und die Mitraclip-Implantation eine kausale Therapie darstellt. Bei der funktionellen MI handelt es sich um eine Erkrankung des LA oder des LV mit sekundärer MI, hier wird nur eine Folge der Grunderkrankung therapiert.

4.5 Einordnung in den Stand der Literatur

Diese Arbeit stützt sich auf die Ergebnisse eines Zentrums mit einem hohen Anteil von Patienten mit degenerativer MI unter Ausschluss der Lernkurve, was vermutlich auf die positiven Ergebnisse bei degenerativer MI wegen der komplexeren Klappenmorphologie einen größeren Einfluss hat.

4.5.1 Vergleich von degenerativer und funktioneller MI

Die meisten bisherigen Publikationen zeigen keinen signifikanten Unterschied bei den Ergebnissen der MitraClip®-Implantation bei funktioneller und degenerativer MI, die Autoren der EVEREST-II-Studie geben einen Vorteil für die funktionelle MI beim Erreichen des primären Endpunktes nach 12 Monaten im Vergleich zur Operation an, dieser ist aber auf den deutlich besseren Erfolg der Operation bei degenerativer MI zurückzuführen (Feldman et al. 2011). Im GRASP treten alle größeren Zwischenfälle in der Gruppe mit funktioneller MI auf (ein Todesfall, ein Schlaganfall, ein neu aufgetretenes Vorhofflimmern und einmal Transfusion von ≥ 2 Einheiten Blutprodukte bei 89 Patienten), allerdings ist die Gruppe mit funktioneller MI auch deutlich größer (72%) (Grasso et al. 2013). Braun et al. zeigen eine bessere Reduktion des MI-Grades bei degenerativer MI (Reduktion um ≥ 2 Grade 63,9% vs. 16,7%, $p = 0,001$) ohne Unterschiede in der Reduktion des NYHA-Grades (Reduktion um ≥ 1 Grad bei 80% bei degenerativer vs. 75% bei funktioneller MI, $p = 0,75$ und Reduktion um ≥ 2 Grade bei 52,8% bei degenerativer vs. 44,4% bei funktioneller MI, $p = 0,77$) (Braun et al. 2014). Die Resultate der vorliegenden Arbeit zeigten ebenfalls eine bessere Reduktion des

Grades der MI bei degenerativer MI ($2,3 \pm 0,6$ bei degenerativer vs. $2,0 \pm 0,7$ bei funktioneller MI, $p = 0,001$).

4.5.2 Zahl der implantierten Clips

In unserem Zentrum wurden bei degenerativer MI vergleichbar viele Clips pro Patient benötigt ($1,4 \pm 0,6$ vs. $1,3 \pm 0,5$, $p = 0,14$), im Gegensatz dazu wurden im GRASP und im MARS bei degenerativer MI häufiger mehr als ein Clip benötigt (64% vs. 34% , $p = 0,005$ im GRASP, 45% vs. 60% , $p = 0,064$ im MARS) (Grasso et al. 2013, Tay et al. 2016). Eine mögliche Erklärung für diesen Unterschied wäre die unterschiedliche Erfahrung der Interventionsteams. Sowohl GRASP als auch MARS sind multizentrische Studien, bei denen auch Lernkurven eingeschlossen sind. Es wäre denkbar, dass die degenerative MI wegen ihrer komplexeren Klappenmorphologie zu Beginn der Lernkurve mehr Clips braucht. Auf der anderen Seite wäre ein höherer Bedarf an Clips bei funktioneller MI wegen der tendenziell größeren Klappe denkbar, der aber erst bei größerer Erfahrung zum Vorschein tritt. Allerdings darf nicht übersehen werden, dass bei unseren Ergebnissen der Trend zu mehr Clips bei degenerativer MI nicht signifikant war.

4.5.3 Nicht erfolgreiche Implantation

Bei dem hier dargestellten Patientenkollektiv misslang die Clipimplantation in 2% der Fälle, das entspricht etwa den Ergebnissen in anderen Publikationen. In zwei Fällen hätte die Implantation zu schwerer Mitralklappenstenose geführt, ein Patient hatte einen herznahen Thrombus und in einem Fall konnte wegen massiver Annulusdilatation keine Segelkoadaption erreicht werden. Adamo et al. zeigen allerdings, dass auch bei fehlender Segelkoadaption und funktioneller MI gute Ergebnisse erzielt werden können (Adamo et al 2016). Beispiele für andere Studien sind die ACCESS-EU-Studie, die eine Implantationsrate von 99,6% erreichen konnte, das entspricht zwei misslungenen Implantationsversuchen. In einem Fall entwickelte ein Patient bei stark vergrößertem LA periinterventionell einen großen atrialen Septumdefekt, für den eine Operationsindikation gestellt wurde, in einem Fall konnte keine Reduktion der MI erreicht werden (Maisano et al. 2013). Ein möglicher Grund für die etwas höhere Erfolgsrate in der ACCESS-EU-Study wäre die dort deutlich geringere Rate an Patienten mit degenerativer MI ($20,6\%$ vs. 50% in dieser Arbeit), die oft zu technisch einfacheren Eingriffen führen könnte. In diese Richtung deuten auch die Ergebnisse des STS/ACC TVT

Registry, in dem eine die Implantationsrate bei 96,8% der Patienten lag und 90,8% der Patienten eine rein degenerative oder gemischte MI hatten. Allerdings beinhaltet dieses Register auch Lernkurven unterschiedlicher Zentren. Hier geben die Autoren keinen Grund für die misslungenen Implantationsversuche an (Sorajja et al. 2016).

4.5.4 Reduktion des Grades der MI

Wir erreichten MI-Grad $\leq 2+$ bei 95,2% der Patienten mit funktioneller MI und 96,2% der Patienten mit degenerativer MI, in der ACCESS-EU-Studie konnten dies bei funktioneller MI bei 91,7% und bei degenerativer MI bei 88,7% erreicht werden (Maisano et al. 2013). Ein möglicher Grund für die unterschiedlichen Ergebnisse wäre der Einschluss der Lernkurve in der ACCESS-EU-Studie oder die unterschiedlichen Ausgangscharakteristika der Patienten, so hatten in der ACCESS-EU-Studie mehr Patienten vor der Intervention einen Myokardinfarkt (35,0% vs. 28,6% bei funktioneller und 21,6% vs. 17,1% bei degenerativer MI), eine Bypassoperation (33,3% vs. 23,8% bei funktioneller und 17,1% vs. 14,2% bei degenerativer MI) oder eine chronische Lungenerkrankung (20,3% vs. 14,3% bei funktioneller und 14,7% vs. 12,5% bei degenerativer MI) (Maisano et al. 2013). Im GRASP-Register wurde MI-Grad $\leq 2+$ in 93,5% erreicht, allerdings unterschieden sich auch die Ausgangswerte vom hier vorgestellten Patientenkollektiv: die Patienten hatten eine höhere Rate an Myokardinfarkten (33,9% vs. 28,6% bei funktioneller/17,1% bei degenerativer MI) und an chronischer Lungenerkrankung (21,6% vs. 14,3% bei funktioneller/12,5% bei degenerativer MI) (Attizzani et al. 2015).

4.5.5 NYHA-Klasse nach 30 Tagen

Wir erreichten in 82,2% bei funktioneller MI und 92% bei degenerativer MI eine NYHA-Klasse ≤ 2 nach 30 Tagen, vor der Prozedur lagen diese Werte bei 21% für funktionelle und 12,4% für degenerative MI. Braun et al. zeigen nach 30 Tagen 67,9% NYHA-Grad ≤ 2 bei funktioneller (Ausgangswert 2,6%) und 90,2% bei degenerativer (Ausgangswert 18,6%) MI, die Unterschiede lassen sich gut mit den unterschiedlichen Ausgangswerten erklären. (Braun et al. 2014).

5 Zusammenfassung

Einleitung: Die Mitralklappeninsuffizienz (MI) ist ein häufiges Krankheitsbild, welches mit einer hohen Mortalität und Morbidität einhergeht. Sie entsteht entweder durch einen strukturellen Schaden am Klappenapparat (degenerative MI) oder durch eine veränderte Geometrie und Strömungseigenschaften des linken Herzens aufgrund einer reduzierte linksventrikulären Pumpfunktion (funktionelle MI).

Ist die MI konservativ nicht beherrschbar und besteht ein hohes Operationsrisiko steht mit der Mitraclip-Implantation eine neue und sehr sinnvolle Therapiealternative zur Verfügung. Hierbei werden die beiden Segel der Mitralklappe transluminal und kathetergestützt aneinander fixiert, so dass die Klappe nun zwei Öffnungen hat und die MI reduziert ist.

Bisherige Publikationen zu diesem Thema haben meist ein Patientengut mit überwiegend funktioneller MI beschrieben; die Datenlage bei Patienten mit degenerativer MI war weniger eindeutig.

Fragestellung: In dieser Arbeit werden die Ergebnisse der Mitraclip-Implantation bei funktioneller mit denen bei degenerativer MI verglichen.

Material und Methoden: Anhand von jeweils 105 konsekutiven Patienten werden die Ergebnisse der Mitraclip-Implantation bei funktioneller mit denen bei degenerativer MI verglichen. Nach 30 Tagen erfolgte eine Nachbeobachtung. Es werden erstmals die Kriterien des Mitral Valve Academic Research Consortiums herangezogen.

Ergebnisse: Bei 95,2% der Patienten mit funktioneller MI und 96,2% der Patienten mit degenerativer MI gelang die Reduktion auf einen MI-Grad $\leq 2+$. Bei Patienten mit degenerativer MI konnte sowohl eine größere Reduktion des MI-Grades nach der Intervention ($2,0 \pm 0,7$ vs. $2,3 \pm 0,6$, $p = 0,001$) als auch eine größere Reduktion der New-York-Heart-Association-Klasse nach 30 Tagen ($1,7 \pm 1,1$ vs. $2,2 \pm 1,2$, $p = 0,002$) erreicht werden. Die Zahl der implantierten Clips ($1,4 \pm 0,6$ bei funktionaler vs. $1,3 \pm 0,5$ bei degenerativer MI, $p = 0,14$) und die Zeit bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus unterschieden sich nicht ($7,1 \pm 4,3$ vs. $8,6 \pm 10,0$ Tage, $p = 0,15$).

Es traten trotz multimorbidem Patientengut insgesamt wenig Komplikationen auf, am häufigsten waren kleinere vaskuläre Komplikationen (10,4% für funktionelle vs. 18,1% für degenerative MI, $p = 0,28$). In den 30 Tagen nach der Intervention

verstarben vier Patienten mit degenerativer MI, davon zwei an kardialer Ursache und drei Patienten mit funktioneller MI an kardialer Genese.

Schlussfolgerung: Im Vergleich zu anderen Publikationen zeigten sich im hier vorgestellten Patientenkollektiv bessere Resultate bei der degenerativen MI. Dies ist vermutlich auf den Ausschluss der Lernkurve und die relativ große Erfahrung des hier vorgestellten Zentrums mit Patienten mit degenerativer MI zurückzuführen. Anhand der hier vorgelegten Ergebnisse ist die interventionelle Therapie der hochgradigen Mitralklappeninsuffizienz mittels Mitraclip sowohl bei degenerativer als auch bei funktioneller Ätiologie eine effektive und sichere Methode.

6 Literaturverzeichnis

1. Adamo M, Chiari E, Curello S, Maiandi C, Chizzola G, Fiorina C, Frontini M, Cuminetti G, Pezzotti E, Rovetta R, Lombardi CM, Manzato A, Metra M, Etori F: Mitraclip therapy in patients with functional mitral regurgitation and missing leaflet coaptation: is it still an exclusion criterion? *Eur J Heart Fail* 18: 1278-86 (2016)
2. Alfieri O, Malsano F, De Bonis M, Stefano PL, Torracca L, Oppizzi M, La Canna G: The double-orifice technique in mitral valve repair: A simple solution for complex problems. *J Thorac Cardiovasc Surg* 122: 674-81 (2001)
3. Attizzani GF, Ohno Y, Capodanno D, Cannata S, Dipasqua F, Immé S, Mangiafico S, Barbanti M, Ministeri M, Caggegi A, Pistrutto AM, Giaquinta S, Farruggio S, Chiarandà M, Ronsivalle G, Schnell A, Scandura S, Tamburino C, Capranzano P, Grasso C: Extended use of percutaneous edge-to-edge mitral valve repair beyond EVEREST (Endovascular Valve Edge-to-Edge Repair) criteria: 30-day and 12-month clinical and echocardiographic outcomes from the GRASP (Getting Reduction of Mitral Insufficiency by Percutaneous Clip Implantation) registry. *JACC Cardiovasc Interv* 8: 74-82 (2015)
4. Barbieri A, Bursi F, Grigioni F, Tribouilloy C, Avierinos JF, Michelina HI, Rusinaru D, Szymansky C, Russo A, Suri R, Bacchi-Regiani ML, Branzi A, Modena MG, Enriquez-Sarano M; Mitral Regurgitation International Database (MIDA) Investigators: Prognostic and therapeutic implications of pulmonary hypertension complicating degenerative mitral regurgitation due to flail leaflet: a multicenter long-term international study. *Eur Heart J* 32: 751-59 (2011)
5. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, Chambers JB, Evangelista A, Griffin BP, Lung B, Otto CM, Pellikka PA, Quiñones M; American Society of Echocardiography; European Association of Echocardiography: Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice. *Eur J Echocardiogr* 10: 1-25 (2009)
6. Bhudia SK, McCarthy PM, Smedira NG, Lam BK, Rajeswaran J, Blackstone EH: Edge-to-edge (Alfieri) mitral repair: results in diverse clinical settings. *Ann Thorac Surg* 77: 1596-606 (2004)
7. Braun D, Lesevic H, Orban M, Michalk F, Barthel P, Hoppe K, Sonne C, Pache J, Mehilli J, Kastrati A, Hausleiter J, Massberg S: Percutaneous edge-to-edge

- repair of the mitral valve in patients with degenerative versus functional mitral regurgitation. *Catheter Cardiovasc Interv* 84: 137-46 (2014)
8. Brock RC: The surgical and pathological anatomy of the mitral valve. *Brit Heart J* 14: 489-513 (1952)
 9. Carabello BA: The current therapy for mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 52: 319-26 (2008)
 10. Carabello BA: Mitral valve repair in the treatment of mitral regurgitation. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 11: 419-25 (2009)
 11. Cheung A, Webb JG, Barbanti M, Freeman M, Binder RK, Thompson C, Wood DA, Ye J: 5-Year Experience With Transcatheter Transapical Mitral Valve-in-Valve Implantation for Bioprosthetic Valve Dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 61: 1759-66 (2013)
 12. Chikwe J, Adams DH: State of the art: Degenerative mitral valve disease. *Heart Lung Circ* 18: 319-29 (2009)
 13. Colli A, Manzan E, Zucchetta F, Bizzotto E, Besola L, Bagozzi L, Bellu R, Sarais C, Pittarello D, Gerosa G: Transapical off-pump mitral valve repair with Neochord implantation: Early clinical results. *Int J Cardiol* 204: 23-8 (2016)
 14. Da Rocha E Silva JG, Spampinato R, Misfeld M, Seeburger J, Pfanmüller B, Eifert S, Mohr FW, Borger MA: Barlow's mitral valve disease: A comparison of neochordal (loop) and edge-to-edge (Alfieri) minimally invasive repair techniques. *Ann Thorac Surg* 100: 2127-35 (2015)
 15. Dal-Bianco JP, Levine RA: Anatomy of the Mitral Valve Apparatus – Role of 2D and 3D Echocardiography. *Cardiol Clin* 31: 151-64 (2013)
 16. Enriquez-Sarano M, Tajik AJ, Schaff HV, Orszulak TA, McGoon MD, Bailey KR, Frye RL: Echocardiographic prediction of left ventricular function after correction of mitral regurgitation: results and clinical implications. *J Am Coll Cardiol* 24: 1536 – 43 (1994)
 17. Enriquez-Sarano M, Avierinos JF, Messika-Zeitoun D, Detaint D, Capps M, Nkomo V, Scott C, Schaff HV, Tajik AJ: Quantitative determinants of the outcome of asymptomatic mitral regurgitation. *N Engl J Med* 352: 875-83 (2005)
 18. Enriquez-Sarano M, Akins CW, Vahanian A: Mitral regurgitation. *Lancet* 373: 1382-94 (2009)
 19. Feldmann T, Wasserman HS, Hermann HC, Gray W, Block PC, Whitlow P, St Goar f, Rodrivuez L, Silvestry F, Schwantz A, Sanborn TA, Condado JA, Foster

- E: Percutaneous mitral valve repair using the edge-to-edge technique: six-month results of the EVEREST phase I clinical trial. *J Am Coll Cardiol* 46: 2134-40 (2005)
20. Feldman T, Foster E, Glower DD, Kar S, Rinaldi MJ, Fail PS, Smailing RW, Siegel R, Rose GA, Engeron E, Loghin C, Trento A, Skipper ER, Fudge T, Letsou GV, Massaro JM, Mauri L; EVEREST II Investigators: Percutaneous repair or surgery for mitral regurgitation. *N Engl J Med* 364: 1395-406 (2011)
21. Feldman T, Kar S, Elmariah S, Smart SC, Trento A, Siegel RJ, Apruzzese P, Fail P, Rinaldi MJ, Smailing RW, Hermiller JB, Heimansohn D, Gray WA, Grayburn PA, Mack MJ, Lim DS, Ailawadi G, Herrmann HC, Acker MA, Silvestry FE, Foster E, Wang A, Glower DD, Mauri L; EVEREST II Investigators: Randomized Comparison of Percutaneous Repair and Surgery for Mitral Regurgitation: 5-Year Results of EVEREST II. *J Am Coll Cardiol* 66: 2944-54 (2015)
22. Feldman T, Mehta A, Guerrero M, Levisay JP, Salinger MH: MitraClip Therapy for Mitral Regurgitation: Secondary Mitral Regurgitation. *Interv Cardiol Clin* 5: 83-91 (2016)
23. Fucci C, Sandrelli L, Pardini A, Torracca L, Ferrari M, Alfieri O: Improved results with mitral valve repair using new surgical techniques. *Eur J Cardiothorac Surg* 9: 621-6 (1995)
24. Fuchs RM, Heuser RR, Yin FC, Brinker JA: Limitations of pulmonary wedge V waves in diagnosing mitral regurgitation. *Am J Cardiol* 49: 849-54 (1982)
25. Glower DD, Desai B, Mackensen GB: Early Results of Edge-to-Edge Alfieri Mitral Repair Via Right Mini-Thoracotomy in 68 Consecutive Patients. *Innovations (Phila)* 4: 256-60 (2009)
26. Grasso C, Capodanno D, Scandura S, Cannata S, Immè S, Mangiafico S, Pistrutto A, Ministeri M, Barbanti M, Caggiagi A, Chiarandà M, Dipasqua F, Giaquinta S, Occhipinti M, Ussia G, Tamburino C: One- and twelve-month safety and efficacy outcomes of patients undergoing edge-to-edge percutaneous mitral valve repair (from the GRASP Registry). *Am J Cardiol* 111: 1482-7 (2013)
27. Grigioni F, Enriquez-Sarano M, Zehr KJ, Bailey KR, Tajik AJ: Ischemic mitral regurgitation: long-term outcome and prognostic implications with quantitative Doppler assessment. *Circulation* 103: 1759-64 (2001)

28. Grigioni F, Tribouilloy C, Avierinos JF, Barbieri A, Ferlito M, Trojette F, Tafanelli L, Branzi A, Szymanski C, Habib G, Modena MG, Enriquez-Sarano M: Outcomes in mitral regurgitation to flail leaflets: a multicenter European study. *JACC: Cardiovasc Imaging* 1: 133-41 (2008)
29. Haan CK, Cabral CI, Conetta DA, Coombs LP, Edwards FH: Selecting patients with mitral regurgitation and left ventricular dysfunction for isolated mitral valve surgery. *Ann Thorac Surg* 78: 820-25 (2004)
30. Ho SY: Anatomy of the mitral valve. *Heart* 88 (Suppl IV): iv5-10 (2002)
31. Klein N, Pfeiffer D, Goldberg S, Klein M: Mitral Annuloplasty Device Implantation for Non-Surgical Treatment of Mitral Regurgitation: Clinical Experience After the Approval Studies. *J Invasive Cardiol* 28: 115-20 (2016)
32. Lancellotti P, Moura L, Pierard LA, Agricola E, Popescu BA, Tribouilloy C, Hagendorff A, Monin JL, Badano L, Zamorano JL; the European Association of Echocardiography: European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation: Part 2: mitral and tricuspid regurgitation (native valve disease). *Eur J Echocardiogr* 11: 307-32 (2010)
33. Lauterbach M, Sontag B, Paraforos A, Friedrich I, Hauptmann KE: Transcatheter Valve-in-Ring Implantation of a Repositionable Valve System for Treatment of Severe Mitral Regurgitation. *Catheter Cardiovasc Interv* 00: 00-00 (2015) [epub ahead of print]
34. Le Tourneau T, Messika-Zeitoun D, Russo A, Detaint D, Topilsky Y, Mahoney DW, Suri R, Enriquez-Sarano M: Impact of left atrial volume on clinical outcome in organic mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 56: 570-8 (2010)
35. Levine RA, Triulzi MO, Harrigan P, Weyman AE: The relationship of mitral annular shape to the diagnosis of mitral valve prolapse. *Circulation* 75: 756-67 (1987)
36. Liao J, Vesely I: A structural basis for the size-related mechanical properties of mitral valve chordae tendineae. *J Biomech* 36: 1125-33 (2003)
37. Malsano F, Torracca L, Oppizzi M, Stefano PL, D'Addario G, La Canna G, Zogno M, Alfieri O: The edge-to-edge technique: A simplified method to correct mitral insufficiency. *Eur J Cardiothorac Surg* 13: 240-5 (1999)
38. Maisano F, Schreuder JJ, Oppizzi M, Florani B, Fino C, Alfieri O: The double-orifice technique as a standardized approach to treat mitral regurgitation due to

- severe myxomatous disease: Surgical technique. *Eur J Cardiothorac Surg* 17: 201-5 (2000)
39. Maisano F, Franzen O, Baldus S, Schäfer U, Hausleiter J, Butter C, Ussia GP, Sievert H, Richardt G, Widder JD, Moccetti T, Schillinger W: Percutaneous mitral valve interventions in the real world: early and 1-year results from the ACCESS- EU, a prospective, multicenter, nonrandomized post-approval study of the MitraClip therapy in Europe. *J Am Coll Cardiol* 62: 1052-61 (2013)
40. Malsano F, Taramasso M, Nickenig G, Hammerstingl C, Vahanian A, Messika-Zeitoun D, Baldus S, Huntgeburth M, Alfieri O, Colombo A, La Canna G, Agrocola E, Zuber M, Tanner FC, Topilsky Y, Kreidel F, Kuck KH: Cardioband, a transcatheter surgical-like direct mitral valve annuloplasty system: early results of the feasibility trial. *Eur Heart J* 37: 817-25 (2016)
41. Millington-Sanders C, Meir A, Lawrenve L, Stolinski C: Structure of chordae tendineae in the left ventricle of the human heart. *J Anat* 192: 573-61 (1998)
42. Kern MJ, Dellgonul U: Interpretation of Cardiac Pathophysiology From Pressure Waveform Analysis: The Left-Sided V Wave. *Cathet Cardiovasc Diagn* 23: 211-8 (1991)
43. Muresian H: The clinical anatomy of the mitral valve. *Clin Anat* 22: 85-98 (2009)
44. Nickenig G, Estevez-Loureiro R, Franzen O, Tamburino C, Vanderheyden M, Lüscher TF, Moat N, Price S, Dall'Ara G, Winter R, Corti R, Grasso C, Snow TM, Jeger R, Blankenberg S, Settergren M, Tiroch K, Balzer J, Petronio AS, Büttner HJ, Etori F, Sievert H, Fiorino MG, Claeys M, Ussia GP, Baumgartner H, Scandura S, Alamgir F, Keshavarzi F, Colombo A, Maisano F, Ebelt H, Aruta P, Lubos E, Plicht B, Schueler R, Pighi M, Di Mario C; Transcatheter Valve Treatment Sentinel Registry Investigators of the EURObservational Research Programme of the European Society of Cardiology: Percutaneous mitral valve edge-to-edge repair: in-hospital results and 1-year follow-up of 628 patients of the 2011-2012 Pilot European Sentinel Registry. *J Am Coll Cardiol* 64: 875-84 (2014)
45. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M: Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet* 368: 1005-11 (2006)
46. Ohno Y, Attizzani GF, Capodanno D, Cannata S, Dipasqua F, Imme S, Barbanti M, Ministeri M, Caggi A, Pistritto AM, Chiaranda M, Ronsivalle G, Giaquinta

- S, Farruggio S, Mangiafico S, Scandura S, Tamburino C, Capranzano P, Grasso C: Association of tricuspid regurgitation with clinical and echocardiographic outcomes after percutaneous mitral valve repair with the MitraClip System: 30-day and 12-month follow-up from the GRASP Registry. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 15: 1246-55 (2014)
47. Perloff JK, Roberts WC: The mitral apparatus. Functional anatomy of mitral regurgitation. *Circulation* 46: 227-39 (1972)
48. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, Falk V, González-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GMC, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, Van der Meer P: 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *S Eur Heart J* 128: 2129-200 (2016)
49. Siminiak T, Wu JC, Haude M, Hoppe UC, Sadowski J, Lipiecki J, Fajadet J, Shah AM, Feldman T, Kaye DM, Goldberg SL, Levy WC, Solomon SD, Reuter DG: Treatment of functional mitral regurgitation by percutaneous annuloplasty: results of the TITAN Trial. *Eur J Heart Fail* 14: 931-8 (2012)
50. Sorajja P, Mack M, Vemulapalli S, Holmes DR Jr, Stebbins A, Kar S, Lim DS, Thourani V, McCarthy P, Kapadia S, Grayburn P, Pedersen WA, Ailawadi G: Initial Experience With Commercial Transcatheter Mitral Valve Repair in the United States. *J Am Coll Cardiol* 67: 1129-40 (2016)
51. Stone GW, Vahanian AS, Adams DH, Abraham WT, Borer JS, Bax JJ, Schofer J, Cutlip DE, Krucoff MW, Blackstone EH, Généreux P, Mack MJ, Siegel RJ, Grayburn PA, Enriquez-Sarano M, Lancellotti P, Filippatos G, Kappetein AP; Mitral Valve Academic Research Consortium (MVARC). Clinical Trial Design Principles and Endpoint Definitions for Transcatheter Mitral Valve Repair and Replacement: Part 1: Clinical Trial Design Principles: A Consensus Document From the Mitral Valve Academic Research Consortium. *J Am Coll Cardiol* 66: 278-307 (2015 a)
52. Stone GW, Adams DH, Abraham WT, Kappetein AP, Généreux P, Vranckx P, Mehran R, Kuck KH, Leon MB, Piazza N, Head SJ, Filippatos G, Vahanian AS; Mitral Valve Academic Research Consortium (MVARC). Clinical Trial Design Principles and Endpoint Definitions for Transcatheter Mitral Valve Repair and Replacement: Part 2: Endpoint Definitions: A Consensus Document From the

- Mitral Valve Academic Research Consortium. *J Am Coll Cardiol*. 66: 308-21 (2015 b)
53. Sürder D, Pedrazzini G, Gaemperli O, Biaggi P, Felix C, Rufibach K, der Maur CA, Jeger R, Buser P, Kaufmann BA, Moccetti M, Hürlimann D, Bühler I, Bettex D, Scherman J, Pasotti E, Faletra FF, Zuber M, Moccetti T, Lüscher TF, Erne P, Grünenfelder J, Corti R: Predictors for efficacy of percutaneous mitral valve repair using the MitraClip system: the results of the MitraSwiss registry. *Heart* 99: 1034-40 (2013)
54. Tada N, Enta Y, Sakurai M, Ootomo T, Hata M: Transcatheter valve-in-valve implantation for failed mitral prosthesis: the first experience in Japan. *Cardiovasc Interv Ther* 28 (2015) [epub ahead of print]
55. Taramasso M, Candreva A, Pozzoli A, Guidotti A, Gaemperli O, Nietlispach F, Barthelmes J, Emmert MY, Weber A, Benussi S, Alfieri O, Maisano F: Current challenges in interventional mitral valve treatment. *J Thorac Dis* 7: 1536-42 (2015)
56. Tay E, Muda N, Yap J, Muller DW, Santoso T, Walters DL, Liu X, Yamen E, Jansz P, Yip J, Zambahari R, Passage J, Ding ZP, Wang J, Scalia G, Soesanto AM, Yeo KK: The MitraClip Asia-Pacific registry: Differences in outcomes between functional and degenerative mitral regurgitation. *Catheter Cardiovasc Interv* 28. (2016)
57. Tribouilloy C, Grigioni F, Avierinos JF, Barbieri A, Rusinaru D, Szymanski C, Ferlito M, Tafanelli L, Bursi F, Trojette F, Branzi A, Habib G, Modena MG, Enriquez-Sarano M; MIDA Investigators: Survival implication of left ventricular end-systolic diameter in mitral regurgitation due to flail leaflets: a long-term follow-up multicenter study. *J Am Coll Cardiol* 54: 1961-68 (2009)
58. Trichon BH, Felker GM, Shaw LK, Cabell CH, O'Connor CM: Relation of frequency and severity of mitral regurgitation to survival among patients with left ventricular systolic dysfunction and heart failure. *Am J Cardiol* 9: 538-43 (2003)
59. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Barón-Esquivias G, Baumgartner H, Borger MA, Carrel TP, De Bonis M, Evangelista A, Falk V, Lung B, Lancellotti P, Pierard L, Price S, Schäfers HJ, Schuler G, Stepinska J, Swedberg K, Takkenberg J, Von Oppell UO, Windecker S, Zamorano JL, Zembala M; The Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European

Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012),. Eur Heart J 33: 2451-96 (2012)

60. Van Mieghem NM, Piazza N, Anderson RH, Tzikas A, Nieman K, De Laet LE, McGhie JS, Geleijnse ML, Feldman T, Serruys PW, De Jaegere PP: Anatomy of the Mitral Valvular Complex and Its Implications for Transcatheter Interventions for Mitral Regurgitation. J Am Coll Cardiol 56: 617-26 (2010)
61. Zamorano JL, González-Gómez A, Lancellotti P: Mitral valve anatomy: implications for transcatheter mitral valve interventions. Eurointervention U106-11 (2010)

Danksagung

Danken möchte ich den folgenden Personen, ohne denen diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre:

Dem Team der Klinik für Innere Medizin II, insbesondere Herrn Professor Wöhrle und Frau PD Dr. Julia Seeger

Meiner Familie, besonders meinem Vater und Lotta

Michaela

Der Inhalt dieser Seite wurde aus Gründen des Datenschutzes entfernt

Der Inhalt dieser Seite wurde aus Gründen des Datenschutzes entfernt