



Deutsches Herzzentrum München
Klinik für Herz- und Kreislauferkrankungen im Erwachsenenalter

RETROSPEKTIVE SINGLE-CENTER STUDIE
ZUR BEURTEILUNG DES LANGZEIT OUTCOMES NACH
MITRACLIP®-IMPLANTATION
GEMÄSS DER EINSCHLUSSKRITERIEN DER
EVEREST II STUDIE

Michael Andreas KARL

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. Ernst J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. Priv.-Doz. Dr. Carolin Sonne
2. Prof. Dr. Karl-Ludwig Laugwitz

Die Dissertation wurde am 26.07.2016 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 09.08.2017 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

I Abkürzungsverzeichnis

II Dissertation

1	Einleitung	1
1.1	Einführung	1
1.2	Anatomie	4
1.3	Einteilung der Mitralklappeninsuffizienz	5
1.3.1	Primäre/Degenerative Mitralklappeninsuffizienz	5
1.3.2	Sekundäre/Funktionelle Mitralklappeninsuffizienz	7
1.4	Pathophysiologie der MI	8
1.5	Diagnostik	9
1.5.1	Anamnese/körperliche Untersuchung	9
1.5.2	Ruhe-EKG	10
1.5.3	Laboruntersuchung	11
1.5.4	Röntgen-Thorax	11
1.5.5	Echokardiographie	11
1.5.6	Herzkatheteruntersuchung	13
1.6	Prognose	15
1.7	Therapie der MI	17
1.7.1	Konservative Therapie	17
1.7.2	Defibrillator und Resynchronisationstherapie	19
1.7.3	Konventionelle Verfahren	19
1.7.3.1	Chirurgischer Mitralklappenersatz/-rekonstruktion	19
1.7.3.2	Alfieri-naht	21
1.7.4	Minimalinvasive Verfahren	22
1.7.4.1	Carillon Device	22
1.7.4.2	MitraClip®	24
1.7.4.2.1	MitraClip®-Prozedur	24
1.7.4.2.1.1	Venöse und transseptale Punktion	24
1.7.4.2.1.2	MitraClip®-Implantation	25
1.8	Indikationsstellung MitraClip®	29
1.9	Mitralklappenregister	31
2	Fragestellung	33
3	Material und Methodik	36
3.1	Studiendesign	36
3.2	Technisches Vorgehen	37
3.3	Endpunkte	37
3.4	Komplikationen	38
3.5	Statistische Analyse	38

4 Ergebnisse	39
4.1 Patientencharakteristika	39
4.2 Klinische Ergebnisse	42
5 Diskussion	53
6 Limitationen	57
7 Zusammenfassung	58
III Anhang	60
8 Abbildungsverzeichnis	61
9 Tabellenverzeichnis	62
10 Literaturverzeichnis	63
11 Eidesstattliche Erklärung	73
12 Danksagung	75
13 Curriculum vitae	76

Teil I

Abkürzungsverzeichnis

3D-TEE	Drei-Dimensionale-Transösophageale Echokardiographie
3D-TTE	Drei-Dimensionale-Transthorakale Echokardiographie
6-MWT	Sechs Minuten Gehstest (six-minute walking test)
A1/A3	Anteriores Mitralklappensegel - laterales/mediales Segment
ACB	Aortokoronarer Bypass
ASD	Atrialer Septumdefekt
AV	Atrioventrikulär (zwischen Vorhof und Ventrikel)
BMI	Body mass index
BNP	bone natriuretic peptide
CABG	Coronary artery bypass grafting
CI	Konfidenzintervall
CRT	Kardiale Resynchronisationstherapie (cardiac resynchronisation therapy)
CW	Continuous wave
CX	A. circumflexa
EF	Ejektionsfraktion
EVEREST conform	den EVEREST-Einschlusskriterien konform
EVEREST non-conform	den EVEREST-Einschlusskriterien nicht konform
EKG	Elektrokardiogramm
EROA	Effective regurgitant orifice area
EuroSCORE	European System for Cardiac Operatiav Risk Evaluaion I
EVEREST	Endovascular Valve Edge-to-Edge Repair Study
fail	Durchschlagen der Segel in den linken Vorhof während der Systole
fail gap/height	Flail Höhe
fail width	Flail Breite
HMV	Herzminutenvolumen
ICD	Defibrillator (Implantable Cardioverter Defibrillator)
ICM	Ischämische Kardiomyopathie
KÖF	Klappenöffnungsfläche
LAD	A. Left anterior decending
LA	Left atrial
LV	Linksventrikulär
LVEDD	Linksventrikulärer enddiastolischer Diameter
LVEDV	Linksventrikuläres enddiastolisches Volumen
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVESD	Linksventrikulärer endsystolischer Diameter
LVESV	Linksventrikuläres endsystolisches Volumen
MI	Mitralklappeninsuffizienz
MPG	Mittlerer Druckgradient
MR	Mitral valve regurgitation (Mitralklappeninsuffizienz)
MV	Mitralklappe (Mitral valve)
MVOA	Mitral valve orifice area
NYHA	Klinische Einteilung der Herzinsuffizienz nach der New York Heart Association
P1/P3	Posteriores Mitralklappensegel - laterales/mediales Segment
PCI	Percutaneous coronary intervention
PM	Pacemaker
PMI	Primäre Mitralklappeninsuffizienz
RCA	Right coronary arterie
SMI	Sekundäre Mitralklappeninsuffizienz
STS Score	Society of Thoracic Surgery Score
TDI	Gewebedoppler Echokardiographie (tissue Doppler imaging)
TEE	Transösophageale Echokardiographie
TTE	Transthorakale Echokardiographie
VC	Vena contracta
VTI	Velocity time integral

Teil II

Dissertation

1 Einleitung

1.1 Einführung

Die Mitralklappeninsuffizienz (MI) stellt neben der Aortenklappenstenose (AS) den zweithäufigsten Herzklappenfehler in Europa dar [Klein et al., 1990]. Derzeit leiden in Deutschland ca. 800 000 bis 1 Mio. Menschen an einer therapierelevanten MI [G. Nickenig, 2013, S.76]. In der Gesamtbevölkerung liegt die Prävalenz ungefähr bei 1-2% und steigt altersabhängig auf fast 10% bei Patienten über dem 75 Lebensjahr an (Nkomo et al. [2006]; [Iung B. et al., 2003]; [Fedak et al., 2008]; [Bonow et al., 2008]; [Vahanian et al., 2012]). Vor der Entdeckung des Antibiotikums durch Alexander Flemming stellte die rheumatische Endokarditis die häufigste Ätiologie der MI dar. Heutzutage hat diese Art der Genese an Bedeutung verloren.

Die höhergradige MI wurde anfänglich nur operativ behandelt, zunächst mittels totalen Klappenersatz mit mechanischen oder biologischen Prothesen. In der Folge gewann die chirurgische Rekonstruktion als Behandlungsmethode immer mehr an Bedeutung [Aupart, 2004]. Heutzutage werden auch minimalinvasive Verfahren zur Sanierung der MI eingesetzt.

Diese Entwicklung ist nicht zuletzt dem stetigen Bestreben in der Medizin zu verdanken, Operationsrisiken so weit wie möglich zu reduzieren. Bereits die Bevorzugung klappenrekonstruktiver Operationsverfahren führte zu einer signifikanten Reduktion peri- und postoperativer thromboembolischer Ereignisse und Endokarditiden ([Grossi et al., 2001]; [Ott, 1995]) sowie einer Verlängerung der postoperativen Überlebenszeit ([Bonow et al., 1998]; [Aoyagi et al., 1995]; [Galloway et al., 1989]; [Mohty et al., 2001]). Zusätzlich positive Effekte erbrachte eine Reduktion der Operationszeit und damit eine Verkürzung der myokardialen Ischämiezeit. Durch die Anwendung minimalinvasiver Techniken wie dem MitraClip® kann die Ischämiezeit weitestgehend vermieden werden. [Seeburger et al., 2011]

Interventionelle, katheterbasierte Techniken zur Mitralklappenbehandlung können derzeit die komplexe operative Versorgung nur partiell ersetzen. Dabei werden unterschiedliche minimalinvasive Ansätze verfolgt, die eine Mitralringraffung vergleichbar zur operativen Implantation eines Carpentier-Rings erzielen sollen. Hierzu gehören z.B. der MitraClip® sowie das Carillon Device [Schofer et al., 2009]. Das bisher einzige minimalinvasive Verfahren, das sowohl eine Beeinflussung

Mitral valve structure

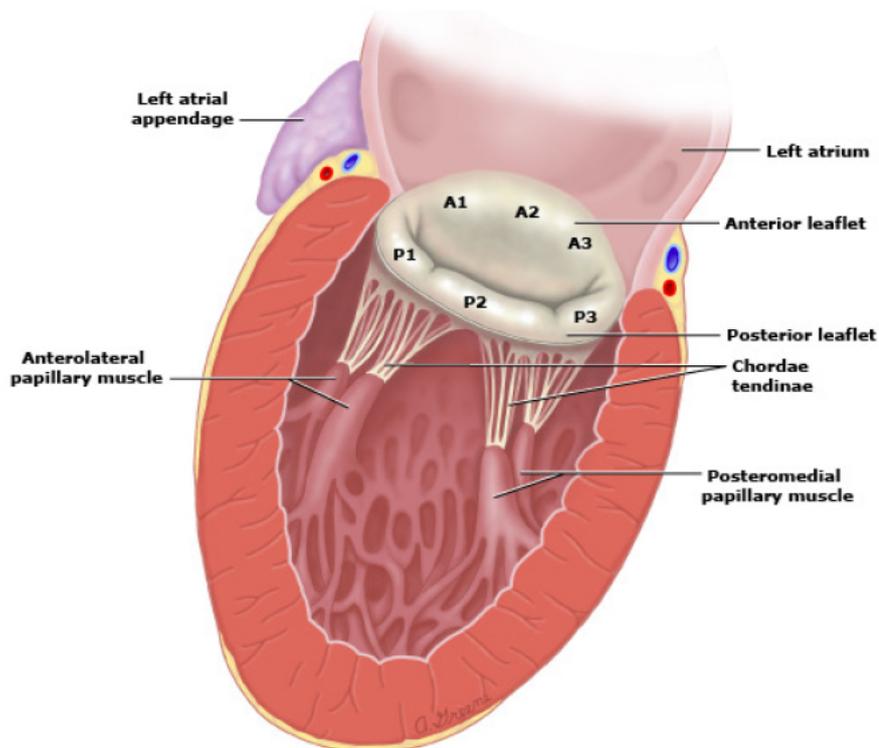


Abbildung 1.1: Anatomie Mitralklappe
aus [Catherine M Otto, 2012]

der Klappenmorphologie als auch der Mitralingkonfiguration bewirken kann, ist das MitraClip®-System ([Feldman et al., 2005]; [Feldman et al., 2009]). Seit 2008 sind laut Angaben des Herstellers Abbott weltweit über 9000 MitraClip® -Implantationen bei Patienten durchgeführt worden [Abbott, 2015]. Diese erfolgten zunächst ausschließlich im Rahmen klinischer Studienprogramme in den USA (EVEREST-Studien, vgl. [Feldman et al., 2009]; [Feldman et al., 2011]; [Mauri et al., 2013]), die zur Prüfung der Sicherheit und Anwendbarkeit bis hin zum prospektiv randomisierten Vergleich mit dem operativen Vorgehen durchgeführt wurden ([Feldman et al., 2009]; [Feldman et al., 2011]). Die FDA Zulassung erfolgte am 24.10.2013 ([FDA, 2015a]; [FDA, 2015b]). Seit CE-Zertifizierung 2008 [Abbott, 2015] wurde in den letzten Jahren auch in Deutschland eine ansteigende Zahl von MitraClip®-Eingriffen vorgenommen [Boekstegers et al., 2014]. Es konnte in mehreren Studien gezeigt werden, dass die Behandlung von Patienten mittels MitraClip®-Verfahren bei multimorbiden Patienten zu einer statistisch signifikanten klinischen Symptombesserung und damit zu einer Steigerung der Lebensqualität bei akzeptabler Haltbarkeit und geringem prozeduralem Komplikations-

tionsrisiko führt ([Feldman et al., 2009]; [Feldman et al., 2011]; [Mauri et al., 2013]). Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich ebenfalls mit dieser Thematik und soll dazu beitragen, den Stellenwert des MitralClip®-Verfahrens als weitere Therapieoption bei multimorbiden Patienten mit symptomatischer MI eingehend zu beleuchten.

1.2 Anatomie

Die Mitralklappe, auch Bikuspidal- oder Atrioventrikularklappe genannt, befindet sich im linken Herzen zwischen Atrium und Ventrikel. Sie dient als Ventil und verhindert während der Systole einen Rückfluss des Blutes aus dem linken Ventrikel in den linken Vorhof. Sie besteht aus zwei Segeln (bikuspide Klappe), den Endokardduplikaturen. Man unterscheidet ein anteriores und posteriores Klappensegel, an deren freien Rändern die beiden Papillarmuskeln über die Chordae tendineae inserieren. Diese verhindern das Rückschlagen der Klappensegel während der Systole in das linke Atrium. Ein weiterer Klappenbestandteil ist der Klappenring (Anulus). Eine optimale Klappenfunktion ist vom exakten Zusammenspiel der Segel, dem linken Vorhof, dem linken Ventrikel, sowie des Anulus und der Sehnenfäden abhängig [Sonne et al., 2009].

Carpentier et al. etablierte folgende Terminologie [Carpentier, 1983]:

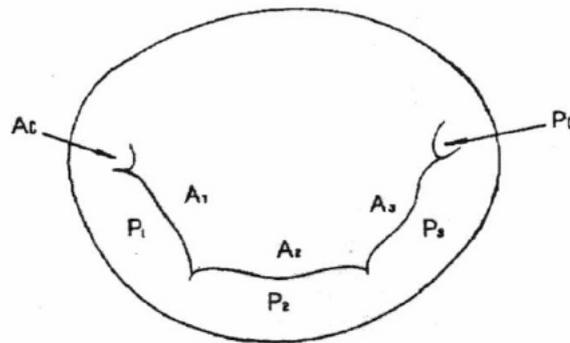


Abbildung 1.2: Terminologie Mitralklappe, Erklärungen vgl. Kapitel 1.2 aus [Carpentier, 1983]

Bei der Nomenklatur der Mitralklappe werden acht Segmente unterschieden (vgl. Abb. 1.2). Das posteriore Segel wird mittels zweier kleiner Einkerbungen in ein P1- (anteriorer Anteil), P2- (medialer Anteil) und P3- (posteriore Anteil) Segment unterteilt. Die Benennung des anterioren Segels erfolgt gegengleich. Die vordere und hintere Kommissur ergeben die letzten beiden Segmente [Carpentier, 1983]. Diese Terminologie ist vor allem für die Einteilung der klappenspezifischen Pathologien wichtig.

Die Blutversorgung der für die Klappenfunktion essentiellen Papillarmuskeln wird über kleine epikardiale Gefäße gewährleistet. Die Versorgung des posterioren Papillarmuskels erfolgt hauptsächlich über eine meist dominante rechte Koronararterie (RCA) oder teils über terminale Marginaläste der A. circumflexa (LCX). Der anteriore Papillarmuskel wird in erster Linie über die LCX, manchmal auch über die A. interventricularis anterior (LAD) versorgt [James, 1965].

1.3 Einteilung der Mitralklappeninsuffizienz

Die Unterteilung der MI ist auf vielfältige Art und Weise möglich. Hierbei ist eine Unterteilung nach der Ätiologie oder anhand der anatomischen Veränderungen sowie Deformationen denkbar [Wagner, 2009]. In der vorliegenden Arbeit wird sich an der für das MitraClip® wichtigen Einteilung in primäre und sekundäre MI orientiert. Bei Ersterer handelt es sich zumeist um vorbestehende Abnormitäten der Klappen und des Klappenhalteapparats. Bei Letzterer liegt der Fokus auf einer veränderten Ventrikelgeometrie oder einer unkoordinierten Ventrikelkontraktion als Folge einer chronischen Schädigung (vgl. Kap. 1.3.1 & 1.3.2).

1.3.1 Primäre/Degenerative Mitralklappeninsuffizienz

Die primäre MI entsteht aufgrund vorbestehender Abnormitäten der Klappen und des Klappenhalteapparats. Die Einteilung kann entlang der Carpentier-Klassifizierung vorgenommen werden (s. Abb. 1.2). Die häufigsten Ursachen der primären MI sind:

- Mitralklappenprolaps als Hauptursache der primären MI (diese meint man auch, wenn man von myxomatöser Mitralklappenerkrankung spricht)
- Endokarditiden
- Traumata
- Rheumatische Herzerkrankungen mit Mitralklappenbeteiligung als Folge eines rheumatischen Fiebers. Studien konnten eine eher untergeordnete Rolle in den Industrienationen zeigen. In Entwicklungsländern (z.B. Mosambik, Kambodscha) jedoch ist das rheumatische Fieber für ca. 87-98% der Mitralklappenpathologien verantwortlich [Marijon et al., 2007]
- Spätfolgen bei langjähriger Medikamenteneinnahme von Ergotamin, Pergolid oder Cabergolin, sowie bestimmter ehemals zugelassener Appetitzügler ([Redfield et al., 1992]; [Van Camp et al., 2004]; [Pinero et al., 2005])
- Kongenitale Klappenfehler
- Verkalkungen des Mitralklappenannulus, gehäuft auftretend bei älteren Patienten und meist vergesellschaftet mit leichter bis mittelgradiger MI ([Aronow and Kronzon, 1987]; [Catherine M Otto, 2012])

Der Mitralklappenprolaps (Typ II nach Carpentier et al. [Carpentier, 1983]; vgl. Abb. 1.3) ist eine überdurchschnittlich häufige Klappenpathologie, die auch beim gesunden Patienten und damit asymptomatisch vorliegen kann [St John Sutton and Weyman, 2002]. Freed et al. untersuchten

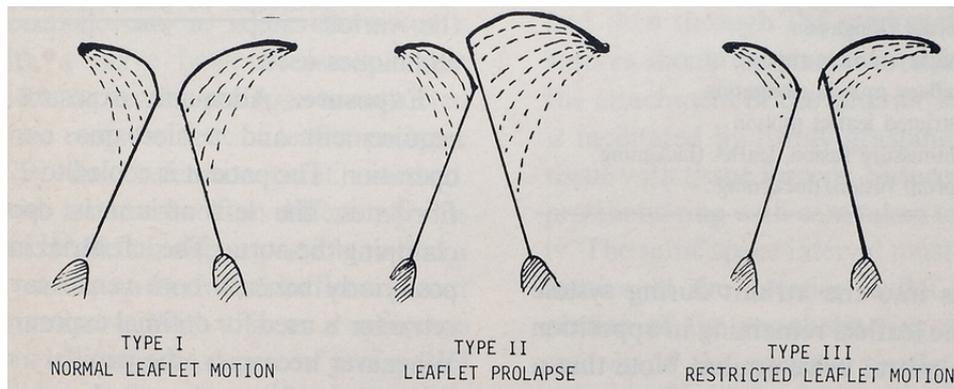


Abbildung 1.3: Einteilung der funktionellen MI: Typ I entspricht den normalen Klappensegeln; Typ II ist durch den Prolaps eines Segels definiert; Typ III eingeschränkte Beweglichkeit der Klappensegel

aus [Carpentier, 1983]

3491 dem äußeren Anschein nach gesunde und symptomfreie Männer und Frauen echokardiographisch. In der Summe lag bei 2,4% der Patienten ein Mitralklappenprolaps vor. Eine Alters- oder Geschlechtsprädisposition konnte nicht festgestellt werden [Freed et al., 1999]. Der Mitralklappenprolaps stellt somit die häufigste Ursache für eine primäre MI dar.

1.3.2 Sekundäre/Funktionelle Mitralklappeninsuffizienz

Die funktionelle MI (sekundäre MI) entsteht definitionsgemäß durch Veränderungen der Geometrie des Mitralklappenapparats als Folge eines chronischen Umbauprozesses des linken Ventrikels. Es kommt dadurch zu einer “Maladaptation der Klappensegel, wobei die einzelnen Bestandteile des Mitralklappenapparats – im Gegensatz zur primären Mitralklappeninsuffizienz – nicht a priori pathologisch verändert sind“ [G. Nickenig, 2013, S.78]. Die restriktive Bewegung der Klappensegel führt damit zu einem insuffizienten Klappenschluss. Typische Ätiologien der funktionellen MI sind ([Catherine M Otto, 2012]; [Catherine M Otto, 2014]):

- ischämische Herzerkrankung (z.B. als Folge einer 3-Gefäß-KHK oder eines Herzinfarkts)
- linksventrikuläre systolische Dysfunktion
- hypertrophe Kardiomyopathie

Die Klappenringdilatation kann alleine oder in Kombination mit weiteren Klappenpathologien, zu einer funktionellen MI führen. Die Ursache der Dilatation ist in einer Vergrößerung des linken Vorhofs sowie des linken Ventrikels zu finden. Durch die Ringerweiterung können die beiden Segel die komplette Öffnungsfläche der Mitralklappe nicht mehr überspannen und damit verschließen. Die Folge ist ein systolischer Blutrückstrom in das linke Atrium (es besteht eine MI). Die Segelanatomie kann dabei allerdings völlig normal sein.

1.4 Pathophysiologie der MI

Ein inkompletter und damit unvollständiger Schluss der Mitralklappensegel wird als Mitralklappeninsuffizienz bezeichnet. In der Folge kommt es während der Systole zu einem Blutrückstrom in den linken Vorhof. "Das über die undichte Mitralklappe zurückfließende Regurgitationsvolumen steht für die systemische Herzleistung nicht [mehr] zur Verfügung, sodass die gesamte Herzleistung kompensatorisch gesteigert werden muss [Enriquez-Sarano et al., 2009]."[G. Nickenig, 2013, S.78] In der folgenden Diastole wird das erhöhte LA-Blutvolumen aktiv in die linke Kammer gepumpt. Es entsteht eine Volumenbelastung des linken Ventrikels. Hieraus entwickelt sich ein dynamischer Prozess, welcher in einer progressiven Verschlechterung der LV-Funktion mündet. Auf Dauer führt dies zu einer linksventrikulären und linksatrialen Dilatation mit vermehrtem tenting (= aufspannen) der Mitralklappensegel sowie einer Dilatation des Mitralklappenannulus. Diese Ringdilatation führt ihrerseits zu einer Progredienz der anfänglich geringgradigen MI. Bei Fortschreiten dieses Circulus vitiosus entwickelt sich durch den Rückstau des Blutes in die Lungenstrombahn eine pulmonalvenöse Hypertonie. Bei langsam fortschreitender MI ist eine Anpassung des Herzens an die oben genannten Veränderungen und damit eine Kompensation möglich. Bei akutem Auftreten führt die plötzliche Volumenüberladung des linken Ventrikels zu einem erhöhten enddiastolischen Druck im linken Vorhof und damit zu einem akuten Anstieg des pulmonalvenösen Gefäßdrucks. Daraus kann sich ein akutes, lebensbedrohliches Lungenödem entwickeln [G. Nickenig, 2013]. Wichtige pathophysiologische Mechanismen der einzelner Klappenbestandteile, die zu einer MI führen können, sind in Abbildung 1.4 dargestellt. Es folgt eine kurze Erklärung der skizzierten Pathomechanismen nach Nickenig et al.:

- "Mitralklappenannulus (1.): Infolge der Gefügedilatation des linken Ventrikels kommt es zu einer Abflachung und Dilatation des im Normalzustand sattelförmigen Mitralklappenannulus (grau hinterlegt) mit konsekutiver Aufweitung der Mitralklappenbasis, "die Segel weichen auseinander".
- Klappenhalteapparat (2.): Bedingt durch eine regionale (Ischämie, schwarzes Areal) oder globale Dilatation des linken Ventrikels kommt es zu einem starken ggf. asymmetrischen Zug der Sehnenfäden (gestrichelte Pfeile) und Papillarmuskeln auf die Mitralklappensegel (= tethering), hierdurch wird die Motilität der Segel eingeschränkt und ein vollständiger Klappenschluss verhindert.
- Linker Ventrikel (3.): Eine asynchrone Ventrikelkontraktion verstärkt zusätzlich die pathologischen Abläufe des (prä-)systolischen Mitralklappenschlusses." [G. Nickenig, 2013, S.78-79]

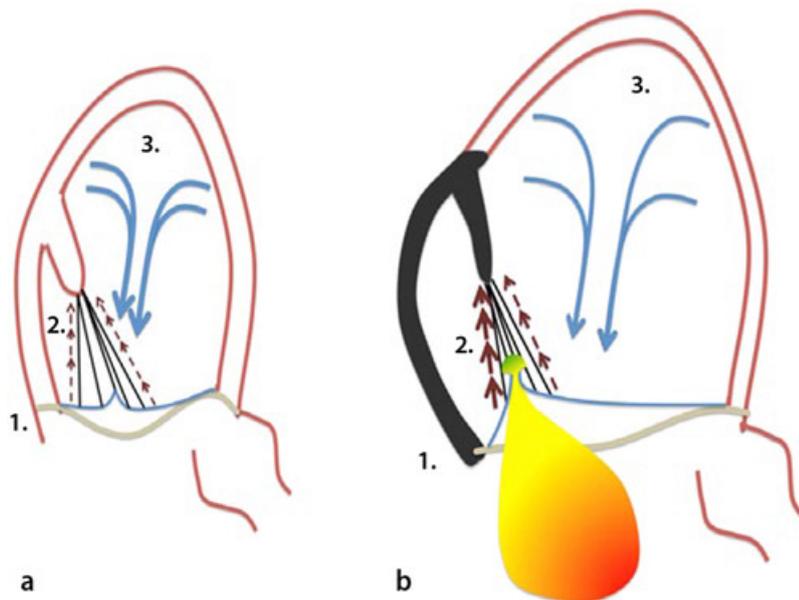


Abbildung 1.4: (a) Kompetente Mitralklappe; (b) mögliche Pathomechanismen einer sekundären Mitralklappeninsuffizienz. Erläuterung zu 1-3 s. Kapitel 1.4 aus [G. Nickenig, 2013, S.80]

1.5 Diagnostik

Die diagnostischen Möglichkeiten bei differenzialdiagnostischem Verdacht einer MI sind heutzutage umfassend und vielfältig. Sie sollten dosiert und ressourcenorientiert eingesetzt werden. Abbildung 1.5 zeigt den aktuellen Konsensus der *Deutschen Gesellschaft für Kardiologie-, Herz- und Kreislaufforschung* und der *Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie* bezüglich des diagnostischen Vorgehens.

1.5.1 Anamnese/körperliche Untersuchung

Für die Diagnostik der MI stehen apparative Verfahren sowie Anamnese und körperliche Untersuchung zur Verfügung. Die sich langsam entwickelnde, chronische MI ist meist lange Zeit asymptomatisch. Ein erstes Symptom kann ein akut auftretendes Vorhofflimmern, auf dem Boden einer linksatrialen Dilatation sein (vgl. Kapitel 1.4). Im Stadium der beginnenden Linksherzinsuffizienz können Symptome wie Schwindel, Dyspnoe sowie nächtlicher, produktiver Husten hinzu kommen. Die Erfassung des NYHA-Stadiums korreliert mit dem Schweregrad der MI und kann zur Verlaufsbeurteilung verwendet werden. Standardisierte Belastungsuntersuchungen wie der 6-min-Gehtest oder die Spiroergometrie dienen der Objektivierung der Belastbarkeit. [Boekstegers et al., 2014] In der körperlichen Untersuchung findet sich als Auskultationsbefund ein systolisches Crescendo-

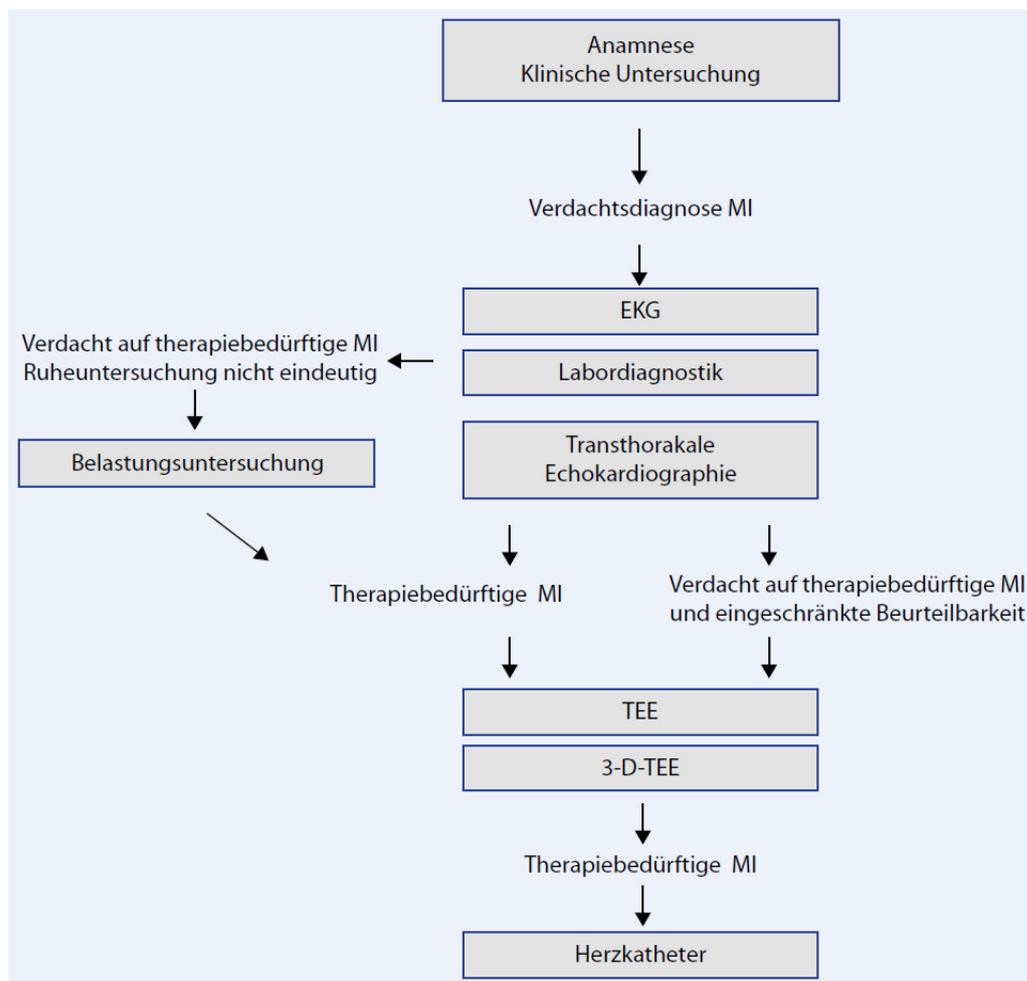


Abbildung 1.5: Konsensus der DGK und DGTHG bezüglich des diagnostischen Vorgehens zur Abklärung der Differenzialdiagnose Mitralklappeninsuffizienz
aus [G. Nickenig, 2013, S.80]

Geräusch mit *punctum maximum* über der Herzspitze und dem Erb'schen Punkt, mit möglicher Fortleitung in die linke Axilla.

1.5.2 Ruhe-EKG

Typische EKG-Veränderungen beim Vorliegen einer MI sind ein p-mitrale (zweigipfliges p-Welle als Ausdruck einer linksatrialen Dilatation und/oder Hypertrophie) auf dem Boden einer Linksherzhypertrophie sowie ein erhöhter Sokolow-Lyon-Index (S-Zacke in V1 + R-Zacke in V5 oder V6 (die Größere der beiden) ≥ 35 mm, sowie R-Zacke in aVL ≥ 11 mm) [Gerd Herold, 2012].

1.5.3 Laboruntersuchung

Laboruntersuchungen sollten im Rahmen der Grunderkrankung und Herzinsuffizienztherapie durchgeführt werden. Ein besonderes Augenmerk liegt dabei neben den hämatologischen, hämostatischen, hepatischen und renalen Parametern auf dem „brain natriuretic peptides“ (BNP). BNP als prognostischer Parameter der Herzinsuffizienz korreliert mit dem Schweregrad der vorliegenden MI. Studien konnten zeigen, dass eine therapeutische Reduktion der MI zu einer signifikanten Reduktion des BNP-Plasmaspiegels führt. ([Enriquez-Sarano et al., 2009]; [Detaint et al., 2005]; [Sutton et al., 2003]; [Klaar et al., 2011])

1.5.4 Röntgen-Thorax

Röntgenologisch findet sich bei der hochgradigen MI eine verstrichene Herztaile bei vergrößertem linken Vorhof und Ventrikel. In der lateralen Aufnahme ist der Ösophagus nach dorsal verdrängt und der Retrokardialraum eingeengt. [Gerd Herold, 2012]

1.5.5 Echokardiographie

Der Goldstandard zur Beurteilung und Klassifizierung der MI ist die Echokardiographie. Dort zeigt sich der linke Vorhof vergrößert und der linke Ventrikel bei nicht chronischer MI mit hyperdynamer Kontraktion. Der Grad der MI kann mittels Dopplerechokardiographie ermittelt werden [Gerd Herold, 2012]. Eine noch exaktere morphologische Darstellung der MI gelingt in der transösophagealen Echokardiographie. Ergänzend können mittels 3D-Bildgebung zusätzliche prognostisch wichtige Parameter (wie global longitudinal Strain (GLS), global coronary Strain (GCS), Twist und Torsion) ermittelt werden [Sonne et al., 2009]. Auch kann, vor allem bei grenzwertiger, mittelgradiger MI, eine Stressechokardiographie durchgeführt werden. Hierbei kann die MI unter Belastungsbedingungen noch genauer quantifiziert werden. Gemäß Empfehlungen des *Arbeitskreises Interventionelle Mitralklappentherapie der Arbeitsgemeinschaft Interventionelle Kardiologie (AGIK)* der *Deutschen Gesellschaft für Kardiologie und der Arbeitsgemeinschaft Leitende Kardiologische Krankenhausärzte e.V. (ALKK)* stellt die Echokardiographie den Goldstandard zur Beurteilung der Morphologie und Funktion der MI dar. Die Schweregradeinteilung der MI wird durch die Bestimmung des Regurgitationsvolumens vorgenommen. Dessen Größe wird durch folgende Einflussfaktoren bestimmt:

- “der Regurgitationsfläche (EROA),
- der Beweglichkeit der Segel und des Klappenapparats,
- der Geometrie und Größe des Mitralanulus und des aortomitralen Apparats,
- einem systolischen zeitlichen Regurgitationsflussprofil,

- der Größe und den Druckverhältnissen des linken Ventrikels und des linken Vorhofs,
- der Geometrie und Kontraktion des linken Ventrikels.“ [Boekstegers et al., 2014, S.94]

Bei der objektiven Beurteilung der Messwerte muss bedacht werden, dass die echokardiographische Beurteilung eine Momentaufnahme darstellt, die vom kardialen Füllungsstatus, den Blutdruckwerten, der Herzfrequenz (ggf. Rhythmusstörungen, wie z.B. Vorhofflimmern) sowie eingenommener Medikation (Sedativa, Narkotika, Katecholamine) beeinflusst wird. Zusätzlich ist die Echokardiographie immer auch einem Bias des Untersuchers und dessen echokardiographischen Fähigkeiten unterworfen. Es sollte daher versucht werden, die prä- und postprozeduralen Untersuchungen vom gleichen Untersucher unter möglichst identischen Untersuchungsbedingungen durchzuführen. [Boekstegers et al., 2014] Die Quantifizierungsmethoden zur echokardiographischen Beurteilung der Mitralklappeninsuffizienz, gemäß Leitlinien, sind in Abbildung 1.6 dargestellt. Die Einteilung der MI erfolgte in den führenden Studien nach einem vierstufigen Schema

[Boekstegers et al., 2014]. Bislang gibt es keine international einheitliche Messmethode zur Quantifizierung der MI. Die derzeit zukunftsreichste Methode stellt die mehrdimensionale Messung des proximalen Jet-Durchmessers im 3D-TEE dar. Hierbei ist eine exakte und reproduzierbare Bestimmung der Vena contracta möglich, weshalb diese Methode in die aktuellen Leitlinien der 3-D-Echokardiographie aufgenommen wurde. [T. Buck, 2009] Sie eignet sich als Verlaufsparemeter vor und nach Therapie der MI. Eine weitere Möglichkeit der Quantifizierung stellt die Messung der EROA dar. Die Messung der effektiven Regurgitationsfläche erfolgt mittels "Dopplerbestimmung aus der proximalen Flusskonvergenz unter Berücksichtigung der maximalen Regurgitationsgeschwindigkeit (V_{max} der MI)[, welche] als Surrogat der LV/LA-Druckdifferenz bestimmt wird und somit weniger von hämodynamischen Druckbedingungen abhängig ist [Lancellotti et al., 2010]."

[Boekstegers et al., 2014]

Im klinischen Alltag verwendet man jedoch hauptsächlich Verfahren wie Farbdopplerechokardiographie oder Continuouswave (CW)-Dopplerintensitäten zur Jetbestimmung, sowie Pulsedwave (PW)-Doppler zur Darstellung der Pulmonalvenenflussumkehr. Diese Verfahren sind jedoch stärker von der Erfahrung des Untersuchers abhängig. Weshalb die endgültige MI-Klassifizierung nur durch einen erfahrenen Untersucher durchgeführt werden sollte. [Boekstegers et al., 2014]

Neben der Bestimmung des Schweregrads ist die Klärung der Klappenmorphologie der MI das entscheidende Kriterium zur Wahl des richtigen chirurgischen, interventionellen oder konservativen Therapieverfahrens. Abbildung 1.7 zeigt Kriterien, die eine optimale, erschwerte oder ungeeignete Morphologie der MI für das interventionelle MitraClip®-Verfahren darstellen (für weitere Erläuterungen vgl. Kapitel 1.7.4.2) . Wichtig für die Planung der MitraClip®-Prozedur ist der Ausschluss einer vorbestehenden Mitralklappenstenose (MS) mit einem mittleren Gradienten $\geq 5\text{mmHg}$, ei-

Echokardiographische Quantifizierung der Mitralklappeninsuffizienz			
Parameter	Geringgradig	Mittelgradig	Hochgradig
Qualitativ			
Mitralklappenmorphologie	Normal/abnormal	Normal/abnormal	„Flail leaflet“/PM-Ruptur
Farbdoppler MI-Jet	Schmal/zentral	Intermediär	Großer zentraler Jet/ exzentrischer Jet bis zur posterioren Wand
Flusskonvergenzzone	Keine/schmal	Intermediär	Groß
CW-Signal des MI-Jets	Schwach/parabolisch	Dicht/parabolisch	Dicht/triangular
Semiquantitativ			
VC-Breite (mm)	<3 mm	Intermediär	≥7 mm (>8 biplan)
Pulmonaler Venenfluss	Systolisch dominant	Systolisch gedämpft	Systolische Flussumkehr
Mitraler Einstrom	A-Wellen dominant	Variabel	E-Wellen dominant (>1,5 m/s)
VTI mitral zu VTI aortal	<1	Intermediär	>1,4
Quantitativ			
EROA (mm ²)	<20	20–29; 30–39	≥40 (PMI) ≥20 (SMI)
Regurgitationsvolumen (ml)	<30	30–44; 45–59	≥60 (PMI) ≥30 (SMI)

Abbildung 1.6: Echokardiographische Quantifizierung der Mitralklappeninsuffizienz; LV- und LA-Größe sowie systolischer pulmonaler Druck sind bei geringer Mitralklappeninsuffizienz (MI) üblicherweise normal. Bei akuter hochgradiger Mitralklappeninsuffizienz ist meist der systolische pulmonale Druck erhöht bei normaler LV-Größe. Eine chronische hochgradige MI bedingt meist eine LV-Dilatation. Akzeptierte Cut-off-Werte für eine nicht signifikante Vergrößerung der linken Herzhöhlen: LA-Volumen <36 ml/m², LVEDD <56 mm.

aus [Boekstegers et al., 2014, S.95]

ner KÖF < 3cm² sowie eine rheumatisch oder kalzifizierend restriktive Segelmorphologie. Dies sind Prädiktoren eines Anstiegs des Gradienten über der Mitralklappe nach MitraClip®-Implantation. Hierbei ist auch das gesteigerte Risiko einer Verkalkung des MitraClip® zu betrachten.

1.5.6 Herzkatheteruntersuchung

Die invasive Diagnostik mittels Herzkatheteruntersuchung dient der invasiven Druckmessung (Messung der pulmonalen Hypertonie und des pulmonalen Gefäßwiderstands), der exakten Bestimmung der LV-Funktion sowie der Beurteilung der Koronargefäße (obligat bei Patienten > 45 Jahre). Sie wird standardmäßig bei symptomatischer und echokardiographisch hochgradiger MI (MI > III/IV) durchgeführt. Der Grad der arteriosklerotischen Veränderungen der Koronargefäße bestimmt maß-

Morphologie für eine MitraClip®-Therapie		
Optimale Klappenmorphologie	Bedingt geeignete Klappenmorphologie	Ungeeignete Klappenmorphologie
Zentrale Pathologie in Segment 2	Pathologie in Segment 1 oder 3	Perforierte Mitralklappensegel oder Cleft
Fehlende Segelverkalkung	Leichte Verkalkungen außerhalb der Greifzone des Clipsystems; Ringverkalkung, Zustand nach Anuloplastie	Hochgradige Verkalkung in der Greifzone
Mitralklappenöffnungsfläche >4 cm ²	Mitralklappenöffnungsfläche >3 cm ² bei guter Restmobilität	Hämodynamisch wirksame Mitralklappenstenose (KÖF <3 cm ² ; MPG ≥5 mmHg)
Mobile Länge des posterioren Segels ≥10 mm	Mobile Länge des posterioren Segels 7 bis <10 mm	Mobile Länge des posterioren Segels <7 mm
Koaptationstiefe <11 mm	Koaptationstiefe ≥11 mm	
Normale Segelstärke und Mobilität	Segelrestriktion in der Systole (Carpentier IIIB)	Rheumatische Segelverdickung und -restriktion in Systole und Diastole (Carpentier IIIA)
PMI mit Mitralklappenprolaps: Flailweite <15 mm, Flailgap <10 mm	Flailweite >15 mm nur bei einer großen Ringweite und einer Mehrclipoption	Vollbild eines Morbus Barlow mit mehrsegmentüberschreitendem Flail der Segel

Abbildung 1.7: Morphologie für eine MitraClip®-Therapie; Morphologische Kriterien der Eignung für das MitraClip®-Verfahren; modifiziert nach den Everest-Kriterien und den Crossroads-Schulungserfahrungen zur Patientenselektion. Optimale Morphologien eignen sich gut für eine Implantation, die Kategorie geeignet mit Besonderheiten ist erfahrenen Zentren zugänglich, und ungeeignet charakterisiert in der Regel Kontraindikationen der Therapie.

aus [Boekstegers et al., 2014, S.95]

geblich das weitere therapeutische Vorgehen. Höhergradige Koronarstenosen, wie z.B. eine schwere koronare 3-Gefäß-Erkrankung, favorisieren ein weiteres chirurgisches Vorgehen mit kombinierter Mitralklappen- und Bypass-Operation. [G. Nickenig, 2013]

1.6 Prognose

Prognostische Faktoren bei Mitralklappeninsuffizienz
Alter
Komorbiditäten
Klinische Symptomatik
Bereits durchgeführte Behandlung
Schweregrad der Mitralklappeninsuffizienz
Linksventrikuläre Pumpfunktion und Dia- meter
Linksatriale Größe >40–50 mm
Pulmonale Hypertonie
Vorhofflimmern
Neurohumorale Aktivierung (z. B. BNP)
Erniedrigte Sauerstoffaufnahme unter Belas- tung (<18,5 ml/kg/min)

Abbildung 1.8: Prognostisch relevante Faktoren der MI
aus [G. Nickenig, 2013, S.78]

Die Prognose der Patienten mit hochgradiger MI ist maßgeblich von deren Ätiologie und den Komorbiditäten abhängig. Ebenso sind vorangegangene operative, interventionelle oder medikamentöse Therapien von Bedeutung. Eine Auflistung der wichtigsten prognosebestimmenden Faktoren ist in Abbildung 1.8 dargestellt. Die meisten Daten zur Prognose von Patienten mit hochgradiger MI stammen aus Beobachtungsstudien unterschiedlicher Patientenkollektive. Erschwert wird die Interpretation dieser Studien durch die Tatsache, dass nur wenige Patienten mit hochgradiger MI ohne operative Therapie über einen längeren Follow-Up Zeitraum beobachtet wurden [G. Nickenig, 2013, S.79]. Allgemein kann gemäß Studienlage bei Patienten mit einer symptomatischen hochgradigen MI von einer guten Prognose ausgegangen werden, sofern keine zusätzlichen strukturellen kardialen Veränderungen (z.B. reduzierte LV-Funktion) oder Risikofaktoren vorliegen (vgl. Abb. 1.8). Sind diese Risikofaktoren jedoch vorhanden, steigt die Mortalitätsrate auf bis zu 10% pro Jahr an. Auch Patienten mit hochgradiger MI, noch guter LV-Funktion und ohne klinische Symptome zeigen im Vergleich zur Normalbevölkerung eine gesteigerte Komplikationsrate, wie z.B. plötzlicher Herztod mit 0,8% im Vergleich zu 0,4% in der Normalbevölkerung ([Enriquez-Sarano and Sundt, 2010]; [Gillam and Schwartz, 2010]; [Grigioni et al., 2001]; [Trichon et al., 2003]). Deshalb ist eine

Therapie der MI trotz subjektiver Beschwerdefreiheit aus Expertensicht unter bestimmten Voraussetzungen anzuraten. Die Guidelines der *Europäischen Gesellschaft für Kardiologie* zur Behandlung von Herzklappenerkrankungen nennen vor allem Alter, atriale Rhythmusstörungen, LV-Dilatation, pulmonale Hypertonie und eingeschränkte LV-Funktion als Indikatoren für einer Therapie.

[Vahanian et al., 2007]

1.7 Therapie der MI

Die Therapie der hochgradigen MI ist maßgeblich von der Genese der MI abhängig und wird deshalb nach unterschiedlichen Entscheidungskriterien zwischen primärer und sekundärer MI bewertet [G. Nickenig, 2013]. Die Konsensusempfehlungen der DGK und DGTHG sind in den Abbildungen 1.9 und 1.10 dargestellt.

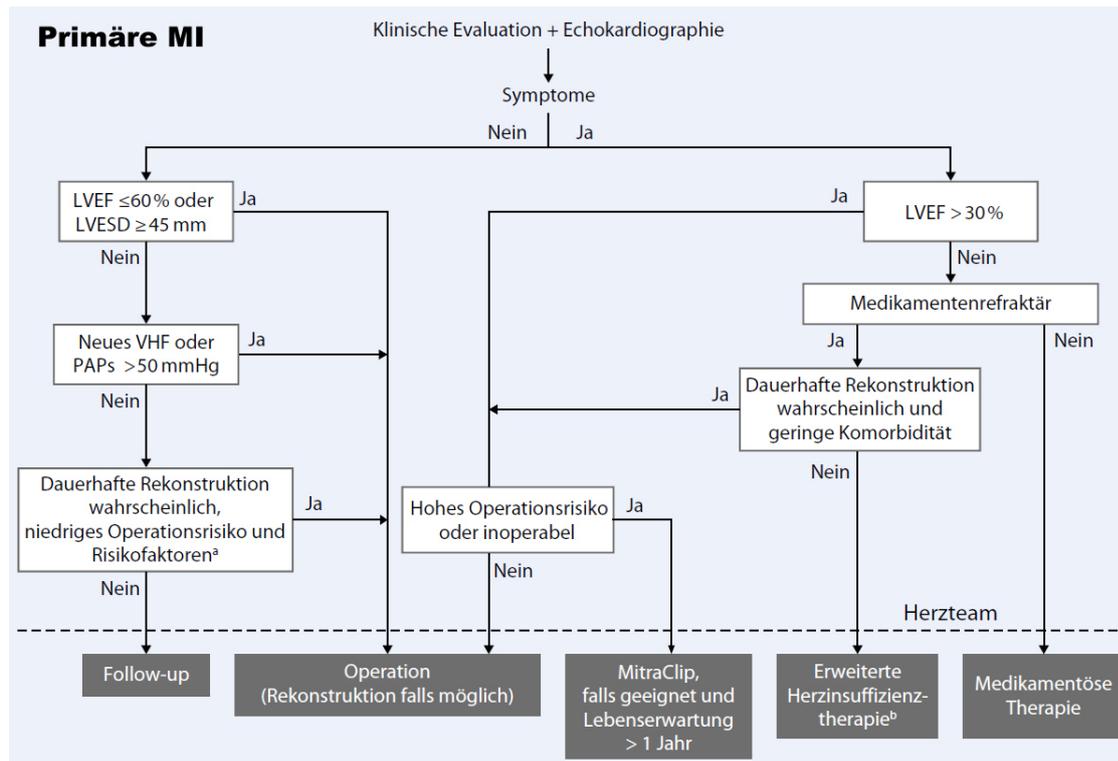


Abbildung 1.9: Therapie der hochgradigen primären Mitralklappeninsuffizienz. a) Bei hoher Wahrscheinlichkeit für ein dauerhaftes Rekonstruktionsergebnis sollte die operative Rekonstruktion bei Patienten mit "flail leaflet" und LVEDD ≥ 40 mm erwogen werden; eine operative Rekonstruktion kann erwogen werden bei einer der folgenden Bedingungen: LV-Volumen ≥ 60 mL/m² KÖF und Sinusrhythmus oder pulmonaler Belastungshypertonus (PAPs ≥ 60 mmHg). b) Die erweiterte Herzinsuffizienztherapie umfasst: kardiale Resynchronisation, ventrikuläres Assistdevice, kardiales Restraintdevice, Herztransplantation.

aus [G. Nickenig, 2013, S.85]

1.7.1 Konservative Therapie

In den Anfängen der Therapie der MI nutzte man hauptsächlich Digitoxin und Diuretika als medikamentöse Therapeutika. Heutzutage werden Nachlastsenker bevorzugt. Die Therapieempfehlungen reichen von ACE-Hemmern über Aldosteronantagonisten bis hin zu β -Blockern und Diuretika

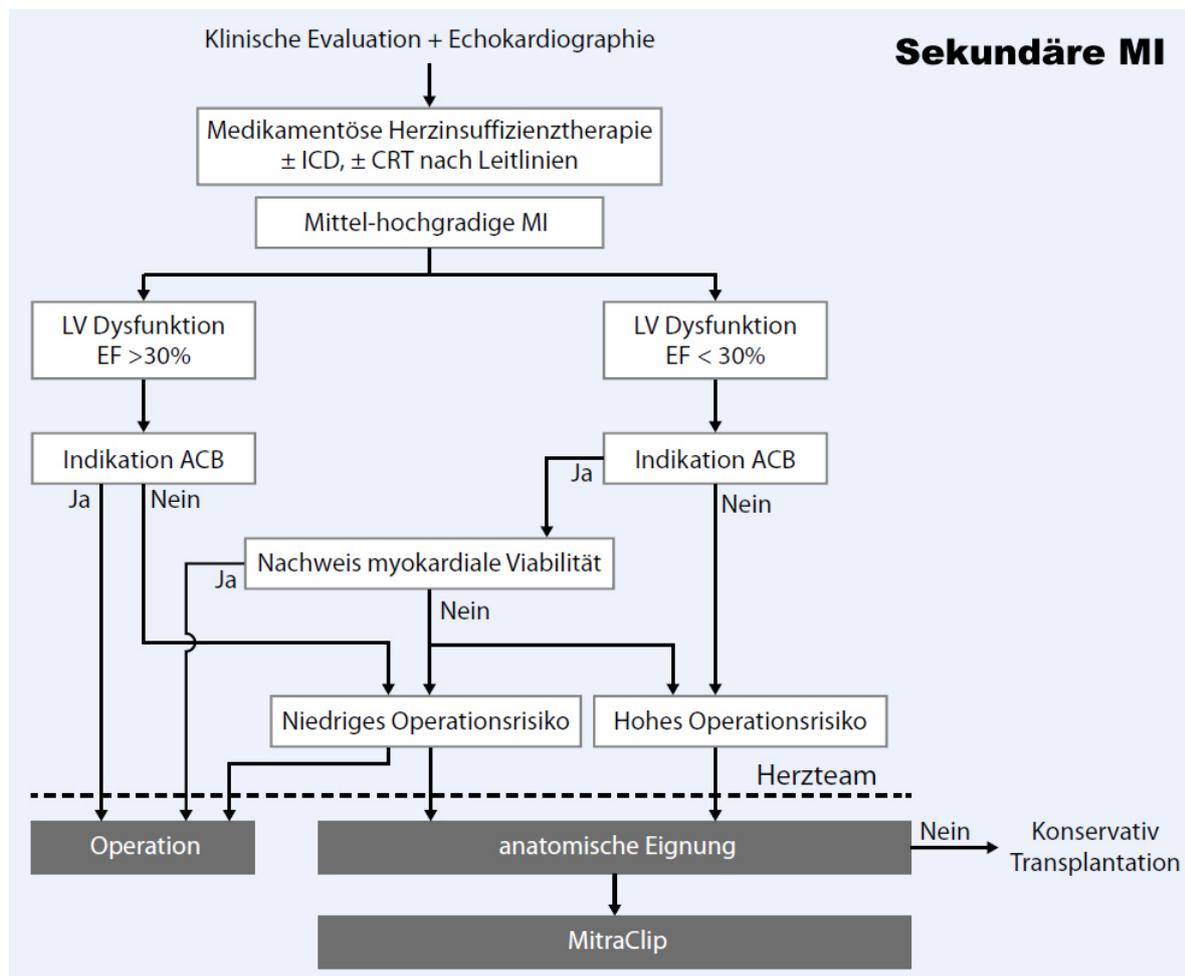


Abbildung 1.10: Therapie der hochgradigen sekundären Mitralklappeninsuffizienz.
aus [G. Nickenig, 2013, S.88]

([Vahanian et al., 2012]; [McMurray et al., 2012]). Diese senken das Regurgitationsvolumen der MI und dadurch den pulmonalvenösen Druck. In der Folge verringern sich das Füllungsvolumen des linken Ventrikels, das Schlagvolumen und in der Summe der Umfang des Mitralklappenrings. Hierdurch wird wiederum eine Reduktion der KÖF erzielt. Durch diesen Mechanismus können ca. 60% der MI symptomgebessert werden. Zusätzlich können eine Verbesserung der Lebensqualität sowie eine Verlangsamung der Progredienz erzielt werden. Die Ursache wird dadurch jedoch nicht behoben. Eine endgültige Therapie wird damit auf einen späteren Zeitpunkt hinausgezögert [Fann, 2004]. Begleiterkrankungen wie arterielle Hypertonie, koronare Herzerkrankung etc. sind leitliniengerecht zu therapieren.

1.7.2 Defibrillator und Resynchronisationstherapie

Je nach Genese der MI kann bei der sekundären MI der Einsatz implantierbarer Defibrillatoren und Resynchronisationsschrittmachern gemäß Leitlinien [Dickstein et al., 2010] in Erwägung gezogen werden. Bei Patienten mit entsprechender Indikation kann eine bestehende MI durch eine kardiale Resynchronisationstherapie reduziert werden ([Cleland et al., 2005]; [Sonne et al., 2009]). "Die Mitralklappeninsuffizienz per se stellt jedoch keine alleinige Indikation für die Resynchronisationstherapie dar. Sollte die Resynchronisationstherapie zum Beispiel aufgrund eines Linksschenkelblocks oder einer hochgradig eingeschränkter linksventrikulären Pumpfunktion indiziert sein, sollte die Entwicklung der Mitralklappeninsuffizienz nach der Resynchronisation über mindestens 3 Monate abgewartet werden, bevor über weitere therapeutische Schritte (Operation, Intervention) entschieden wird"[G. Nickenig, 2013].

1.7.3 Konventionelle Verfahren

1.7.3.1 Chirurgischer Mitralklappenersatz/-rekonstruktion

Operativ stehen hauptsächlich zwei verschiedene chirurgische Therapieprinzipien der Mitralklappeninsuffizienz zur Verfügung: die Mitralklappenrekonstruktion (Mitralklappenvalvuloplastie) und der konventionelle Mitralklappenersatz. Für die Wahl des richtigen Verfahrens ist nach Bonow et al. die eingehende Abklärung folgender Punkte essentiell ([Bonow et al., 2008]; [William H Gaasch Catherine M Otto, 2013]):

- Pathophysiologie und Ätiologie der MI
- Schweregrad der MI und der Symptome
- Vorhandensein von prognostisch relevanten Begleiterkrankungen (z.B. Vorhofflimmern [Eguchi et al., 2005], reduzierte LV-Funktion [Tribouilloy et al., 1999])

Vor der Operation sollte das operative Risiko klassifiziert werden. Hierfür stehen diverse Modelle der Risikoklassifizierung zur Verfügung (z.B. EuroSCORE und STS-Score). Diese helfen, die peri- und postoperative Versorgung des Patienten zu kalkulieren und zu planen. Ein wichtiger Risikofaktor stellt dabei die Frage des Koronarstatus dar. Studien zeigen, dass bei ca. 19% der Patienten mit hochgradiger MI auch signifikante Verengungen (>50%) einer oder mehrerer Koronararterien vorliegen [Lin et al., 2001]. Somit ist vor einer operativen Mitralklappensanierung eine invasive Koronarangiographie oder Computertomographie der Herzkranzgefäße [Lin et al., 2001] anzuraten. Gemäß Leitlinien ist eine kombinierte Bypassoperation (CABG) nur mit einem sehr geringen zusätzlichen Operationsrisiko vergesellschaftet [Bonow et al., 2008]. Zusammenfassend kann daher

bei der sekundären Mitralklappeninsuffizienz ein chirurgisches Vorgehen nur bei gleichzeitiger Indikation zur Bypassoperation empfohlen werden (s. Abb. 1.10). [G. Nickenig, 2013]

Der generelle Expertenkonsens favorisiert die Valvuloplastie. Die technischen Weiterentwicklungen der Klappenrekonstruktion mit Ringanuloplastie (Carpentier-, Edwards- und Duran -Ringprothese) (s. Abb. 1.11) haben die Wirksamkeit und Haltbarkeit der Valvuloplastie vor allem bei anterioren Klappenpathologien (vgl. Abb. 1.1) deutlich verbessert ([Carabello, 2004]; [Suri et al., 2006]). Zusätzlich werden funktional wichtige Komponenten der nativen Klappe belassen. Dies ist mit einer besseren postoperativen ventrikulären Funktion vergesellschaftet und Komplikationen eines komplett chirurgischen Mitralklappenersatz werden vermieden. In hoch spezialisierten Einrichtungen liegt die Krankenhaussterblichkeit bei 0,3% [Gillinov et al., 1998], die 30-Tage-Mortalität bei 0,7% und die 5-Jahres-Mortalität bei 11,3% und ist damit ähnlich hoch wie in der Normalbevölkerung [Suri et al., 2006].

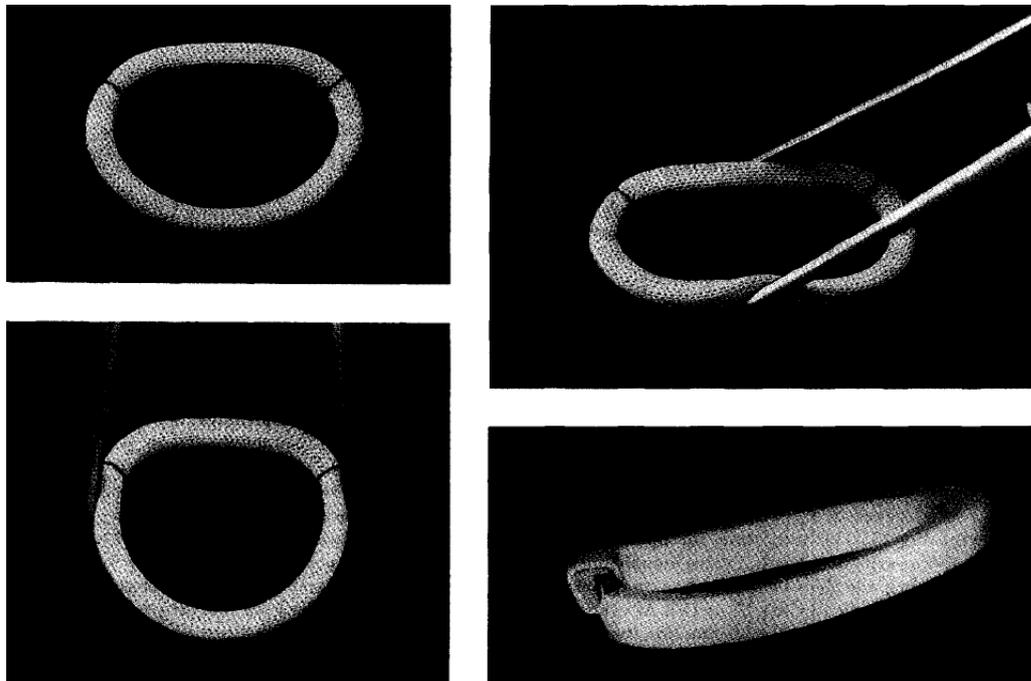


Abbildung 1.11: Carpentier Ringprothese
aus Carpentier et al. [1995]

Die 10-Jahres Rezidivraten differieren je nach Studie und reichen von 5-10% [Suri et al., 2006] bishin zu 35% bei Flameng et al. [Flameng et al., 2003]. Pathologien des anterioren Mitralklappensegels wiesen eine höhere Rate an Reoperationen auf. [David et al., 2005].

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass ein chirurgisches Vorgehen gemäß Leitlinienempfehlung vor allem bei der primären MI indiziert ist (s. Abb. 1.9). Bei der sekundären MI, “kann ein

operatives Vorgehen [...] bei Patienten ohne oder mit nur sehr gering vorhandenen Komorbiditäten erwogen werden, wenn trotz optimaler konservativer Therapie, weiterhin eine symptomatische Indikation besteht.“ [G. Nickenig, 2013, S.86]

1.7.3.2 Alfierinaht

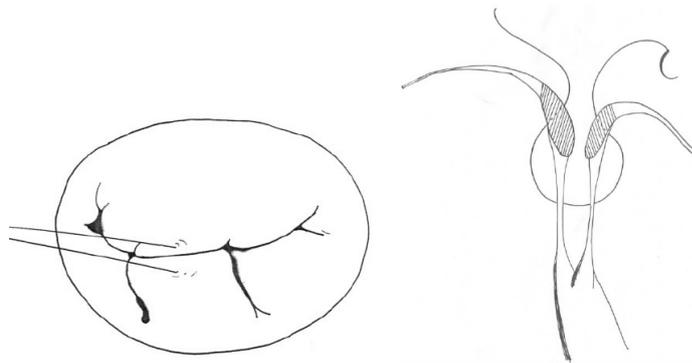


Abbildung 1.12: Alfierie Nahttechnik: durch tiefes Einstechen kann die Gefahr eines Ausriss der Naht minimiert werden.
aus [Maisano et al., 2000, S.204]

Die Alfierinaht kann bei höhergradiger MI als ergänzende Technik neben Anuloplastie, Rekonstruktion der Sehnenfäden, Tri- oder Quadrangulärer Resektion ([Carpentier, 1983]; [Gramaglia et al., 1999]), Kommissurotomie [Carpentier, 1983] oder Sliding-Plastik [Galloway et al., 1989] eingesetzt werden. Dabei werden die freien Enden der beiden Segel an der Stelle der verbleibenden Insuffizienz mit einer oder mehreren Nähten miteinander verbunden (vgl. Abb. 1.12 und 1.13).

Hierdurch wird eine iatrogene Stenose erzeugt und es entsteht ein doppeltes Klappenostium (vgl. Abb. 1.13). Die Operation kann mittels einer herkömmlichen medianen Sternotomie durchgeführt werden. Die Mitralklappe wird über die Eröffnung des linken Atriums erreicht ([Alfieri et al., 2001], [Fucci et al., 1995], [Maisano et al., 2000], [Maisano et al., 1998]). Eine genaue Vorgehensbeschreibung findet sich bei Maisano et al. [Maisano et al., 2000].

Die Alfierinaht kann natürlich auch als eigenständige Methode zur postoperativen Reduktion der MI angewandt werden. Im Langzeit-Follow-Up zeigte sich jedoch eine Progredienz der MI [Bhudia et al., 2004]. Diese invasive, chirurgische Technik liegt dem MitraClip® als Idee zu Grunde und kann daher heutzutage auch minimalinvasiv durchgeführt werden (vgl. Kapitel 1.7.4.2).

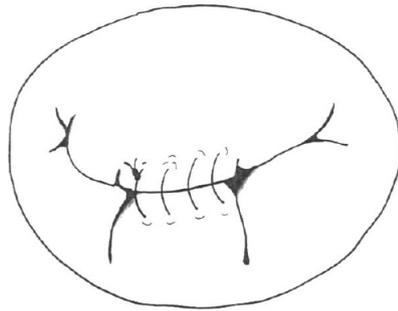


Abbildung 1.13: Alferienahrt: zur suffizienten Segeladaptation wird eine fortlaufende Naht am freien Ende der Klappensegel gestochen.
aus [Maisano et al., 2000, S.203]

1.7.4 Minimalinvasive Verfahren

1.7.4.1 Carillon Device

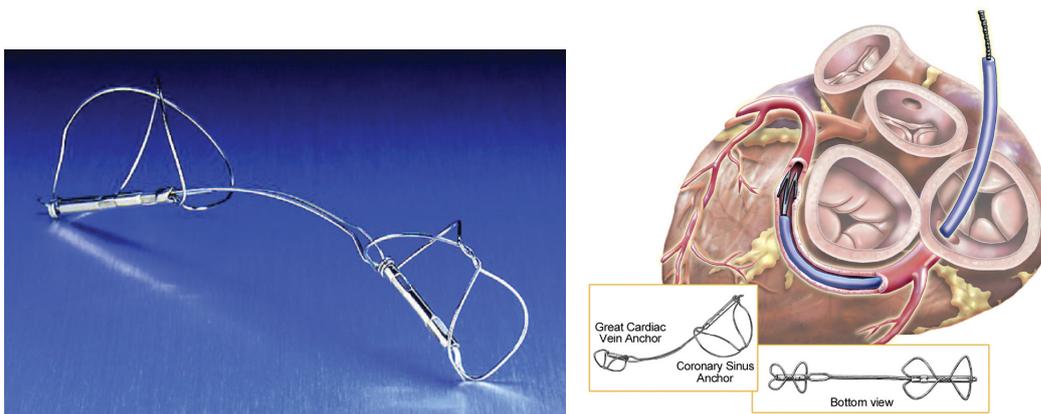


Abbildung 1.14: Das Carillon Mitral Contour System ist ein nitinolbeschichtetes, zweifach verankertes System, welches im Coronarsinus positioniert wird und hierbei die bestehende Mitralklappeninsuffizienz reduzieren soll. Durch exakte Positionierung und Aufspannen der Anker kann eine externe Raffung des Mitralklappenrings erzielt werden.

aus [Schofer et al., 2009, S.327], linke Abbildung;
[Feldman and Cilingiroglu, 2011, S.530], rechte Abbildung.

Dieses minimalinvasive Vorgehen eignet sich vor allem für Patienten mit funktioneller MI in schlechtem oder inoperablem Allgemeinzustand. Das Grundprinzip besteht in einer minimalinvasiven Rekonstruktion des Mitralklappenanulus durch externe Raffung über den Koronarvenensinus. Studien von Lancelotti et al., Fedak et al. und Chiam et al., konnten zeigen, dass der Rekonstruktion des Anulus eine essentielle Bedeutung bei der Reduktion der MI zukommt. Hierdurch werden die

klinische Stabilität des postinterventionellen Ergebnisses sowie echokardiographische Messparameter positiv beeinflusst ([Fedak et al., 2008]; [Lancellotti et al., 2010]; [Chiam and Ruiz, 2011]). Die enge anatomische Beziehung zwischen Koronarvenensinus und des Anulus ist die Grundvoraussetzung für eine erfolgreiche CarillonTM-Device Implantation ([Siminiak and Lipiecki, 2008]). Weitere detaillierte Informationen und Vorgangsbeschreibungen finden sich bei Siminiak et al. ([Siminiak et al., 2009]).

1.7.4.2 MitraClip®

1.7.4.2.1 MitraClip®-Prozedur

Das MitraClip®-System (vgl. Abb 1.16) ist ein katheterbasiertes Verfahren zur Behandlung der MI. Wie bereits in dem vorangegangenen Kapitel 1.7.3.2 beschrieben orientiert sich das Verfahren interventionell an der chirurgischen Alfieri-Naht. Durch die Einbringung eines Clips auf Höhe des Insuffizienzjets wird eine iatrogene Adaption der Klappensegel herbeigeführt und es kommt dadurch zu einer Reduktion der vorbestehenden Insuffizienz. In Abb. 1.15 ist das System mit seinen Dimensionen und Freiheitsgraden zu sehen. In den folgenden Kapiteln wird die MitraClip®-Implantation detailliert beschrieben und dargestellt.

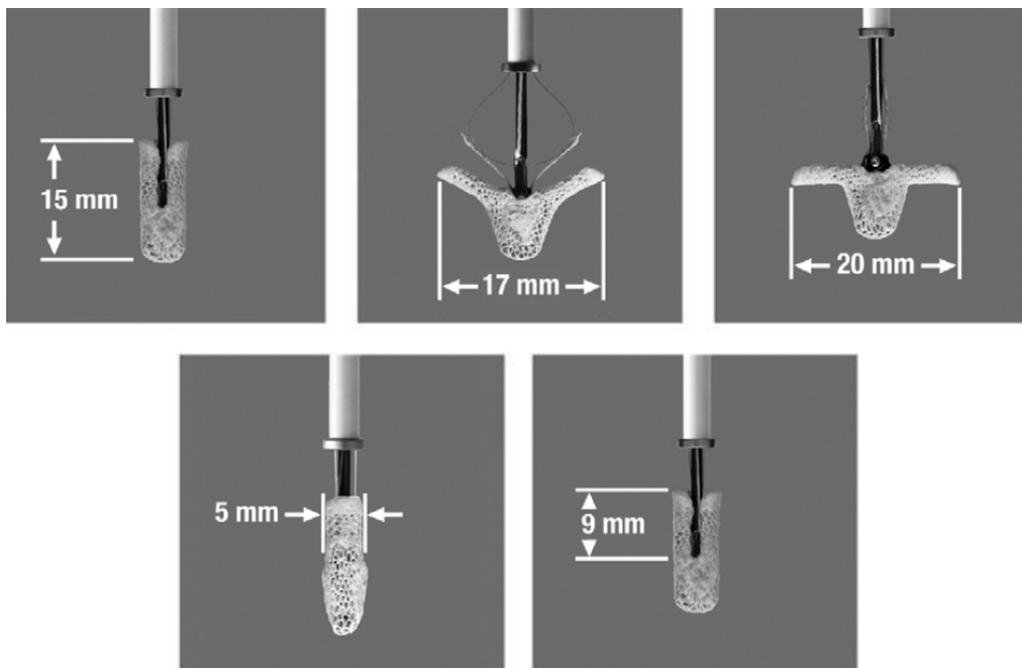


Abbildung 1.15: MitraClip®-System; Freiheitsgrade und Größendimension aus [Abbott, 2015]

1.7.4.2.1.1 Venöse und transeptale Punktion

Das System wird über die Punktion der Femoralvene zum Herzen vorgebracht. Zu Beginn der Prozedur wird ein Guiding-Katheter mit Dilatator zum Herzen über die Vena femoralis und weiter über die Vena carva inferior in den rechten Vorhof eingebracht. Mittels transeptaler Punktion gelangt das MitraClip®-System in das linke Atrium. Die Punktion des Septums sollte in ausreichendem Abstand zur Klappenebene geschehen (vgl. Abb. 1.17), um später die bestmögliche

Positionierung des Delivery-Systems zur garantieren. Für eine detaillierte Beschreibung des Vorgehens vergleiche Boekstegers et al. sowie G. Nickening ([Boekstegers et al., 2014, S.99]; [G. Nickening, 2013]).



Abbildung 1.16: MitraClip®-System; die beweglichen Fangarme vereinfachen das Einfangen der Klappensegel
aus [Feldman et al., 2009, S.688]

1.7.4.2.1.2 MitraClip®-Implantation

Nach erfolgter transseptaler Punktion befindet sich das MitraClip®-System (vgl. Abb. 1.16) im linken Atrium. Unter fluoroskopischer und echokardiographischer Kontrolle (TEE) wird der MitraClip® mittels Delivery-System in Position gebracht. Dabei ist es wichtig, dass dieser senkrecht zur Koablationslinie der Segel und zentral über dem Regurgitations-Jet steht (vgl. Abb. 1.18). Dann wird der MitraClip®, immer noch im geschlossen Zustand, durch die Mitralklappe in den linken Ventrikel manövriert. Erst dort wird der MitraClip® geöffnet und auf Klappenebene zurückgezogen. Dabei sollte ein Verhaken des MitraClip® mit den Sehnenfäden oder den Papilarmuskeln vermieden werden. Auf Höhe des Klappenannulus wird versucht, das anteriore und posteriore Segel der Mitralklappe mittels "grasping"(Greifen der Mitralklappensegel mit dem MitraClip®) einzufangen. Hierzu liegen die Klappensegel direkt auf dem MitraClip® auf. Nach einem erfolgreichen Einfangen der Klappensegel wird die MI-Reduktion mittels TEE überprüft. Sollte die resultierende MI größer als I/IV sein, werden die Segel wieder aus dem MitraClip® entlassen und eine

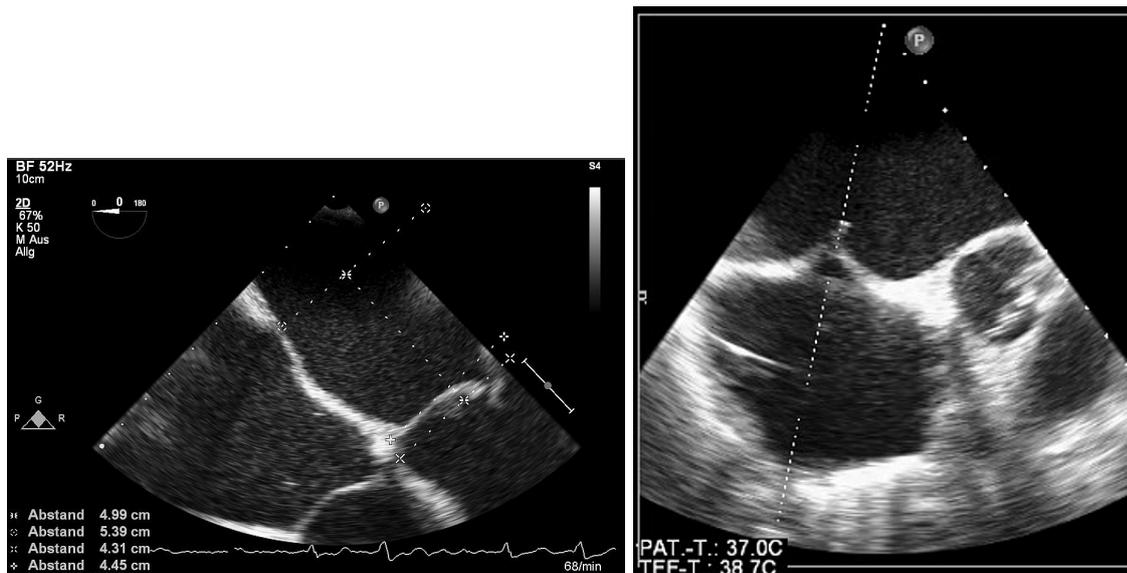


Abbildung 1.17: TEE transseptale Punktion; Aufsuchen der optimalen Punktionsstelle des Vorhofseptums im TEE. Mit der Transseptalnadel wird ein zeltartiges Aufspannen des Vorhofseptums („tenting“) bewirkt. Der Abstand der Punktionshöhe zum Mitralklappenannulus sollte mind. 4,0 cm betragen.

Bildnachweis: mit freundlicher Genehmigung von Frau PD Dr. med. C. Sonne

Neupositionierung durchgeführt. Wichtig ist auch, eine mögliche resultierende höhergradige Mitralklappenstenose durch den implantierten MitraClip® zu vermeiden und ggf. selbst bei suffizienter MI Reduktion eine Repositionierung des MitraClip® durchzuführen. Dieser Vorgang kann beliebig oft wiederholt werden. Dieser Teil der Prozedur ist einem Lernprozess des Interventiologen/-login unterworfen. Sobald die Position des MitraClip® echokardiographisch korrekt ist, wird der Clip endgültig geschlossen und vom Delivery-System abgekoppelt. Ist die angestrebte MI-Reduktion auf Grad \leq I/IV mittels eines einzelnen Clips jedoch nicht zu erreichen, kann die Implantation eines zweiten Clips in Erwägung gezogen werden. Hierbei sollte ebenfalls oben genannte iatrogene Stenosebildung durch eine Mehrzahl an Clips im Auge behalten werden. Aktuelle Studienergebnisse lassen vermuten, dass Patienten mit einer ätiologisch primären MI sogar deutlich von einer zweiten MitraClip® Implantation profitieren. Hierbei steht vornehmlich die Stabilisierung der durch den ersten MitraClip® erzielten MI-Reduktion sowie die Verlangsamung der LV-Dilatation im Fokus ([Alegria-Barrero et al., 2014]; [Kische et al., 2012]; [Paranskaya et al., 2013]; [Safian, 2013]; [Singh et al., 2015]). Das gesamte Delivery-System wird nach Beendigung der Prozedur wieder entfernt. Mittels TEE wird der iatrogen geschaffene atriale Septumdefekt mittels Bestimmung des Shuntvolumens und damit die hämodynamische Relevanz überprüft [Feldman et al., 2009]. Änderungen und Vereinfachungen bei der Interventionsplanung entstehen im zunehmenden Gebrauch

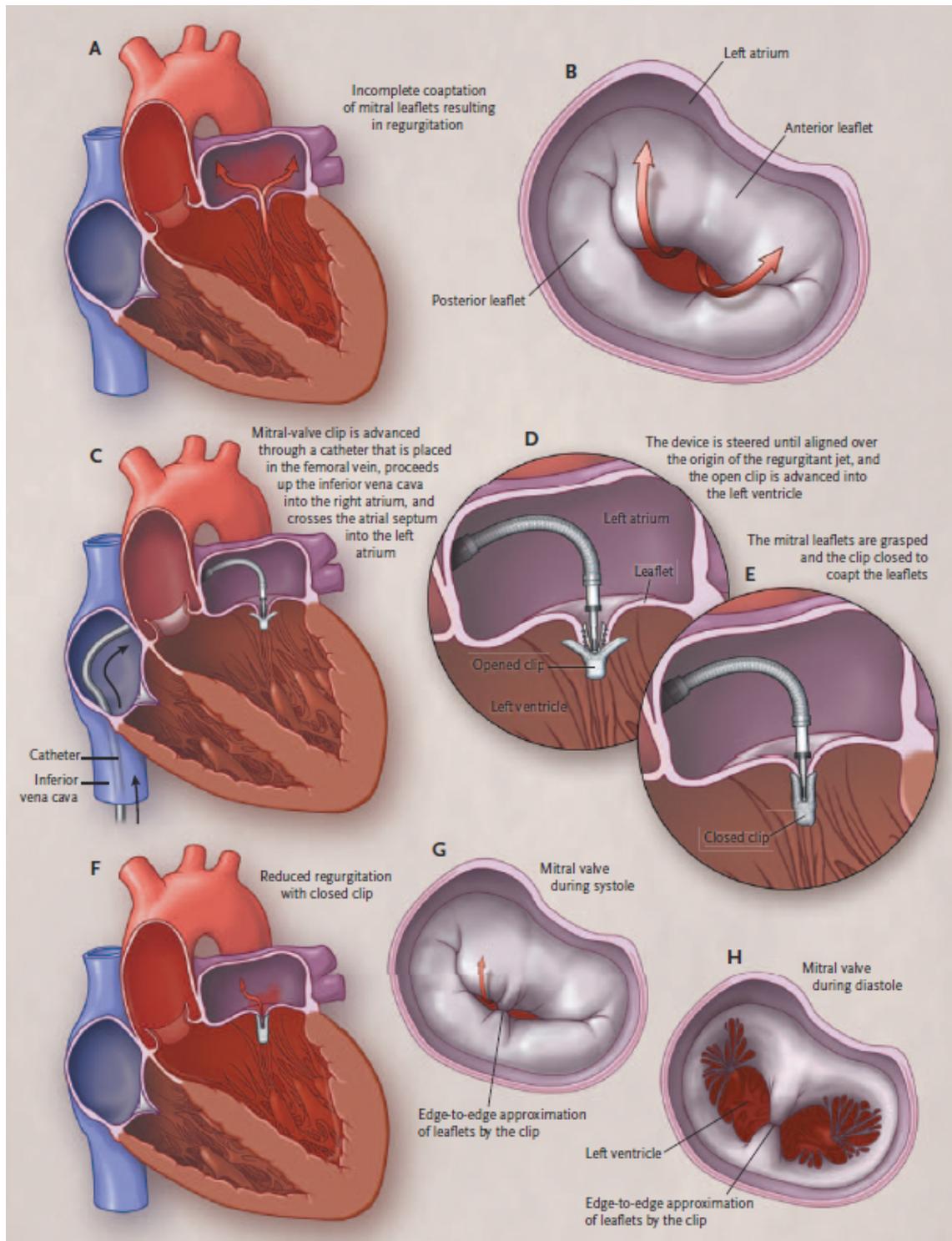


Abbildung 1.18: MitraClip®-Prozedur aus [Feldman et al., 2011, S.1397]



Abbildung 1.19: 3D-TEE MitraClip® Positionierung; Linksatriale echokardiographische 3D-Ausrichtung des MitraClip®-Systems, Ausrichtung der Aorta (anterior) bei sechs Uhr.

Bildnachweis: mit freundlicher Genehmigung von Frau PD Dr. med. C. Sonne

der dreidimensionalen Echokardiographie. Durch den Gebrauch der sogenannten X-planen Technik (zwei zueinander im rechten Winkel stehenden Bildebenen), wird das Ausrichtung der MitraClip®-Arme senkrecht zur Koabtationslinie (vgl. Abb. 1.19) beschleunigt und damit das Einfangen der Segelenden vereinfacht. Eine detaillierte Vorgangsbeschreibung findet sich bei Boeckstegers et al. [Boeckstegers et al., 2014, S.99-102].

1.8 Indikationsstellung MitraClip®

Die Indikationsstellung zur Behandlung der MI mittels MitraClip® sollte fallspezifisch, individuell und im interdisziplinären Herzteam mit Kardiologen, Herzchirurgen und Anästhesisten diskutiert werden. Gegenwärtig gibt es keine allgemeingültigen Therapieempfehlungen. Bei der Entscheidungsfindung sollten folgende Kriterien jedoch diskutiert und in Betracht gezogen werden [Boekstegers et al., 2014] (vgl. Abb. 1.20):

- die Empfehlungen der aktuellen Leitlinien der *Deutschen und Europäischen Gesellschaften für Kardiologie zur Behandlung von Herzklappenerkrankungen* [G. Nickenig, 2013]
- die Morphologie der Mitralklappe
- die Ursache und der Schweregrad der Mitralklappeninsuffizienz
- die linksventrikuläre Funktion
- das chirurgische OP-Risiko

Gemäß aktueller Literaturempfehlungen kann aufgrund der Ergebnisse der EVEREST II Studie [Feldman et al., 2009] keine Empfehlung für ein interventionelles Vorgehen mittels MitraClip® für Patienten ausgesprochen werden, welche eine Klasse I oder IIa Indikation für eine herzchirurgische Therapie aufweisen (s. Leitlinien der *Europäischen Gesellschaft für Kardiologie* zur Behandlung von Herzklappenerkrankungen) [Vahanian et al., 2012]. Hierbei handelt es sich vor allem um Patienten mit primärer MI (s. Abb. 1.9) oder ischämisch bedingter, funktioneller sekundärer MI ohne relevante Komorbiditäten (s. Abb. 1.10). Diese Empfehlungen entstanden auf der Basis eines allgemein akzeptierten Experten-Konsens [Baldus et al., 2012].

Der chirurgische Therapieansatzes verliert an Bedeutung, sobald es sich um eine funktionelle MI ohne gleichzeitig nötige Myokardrevaskularisierung handelt. Für diesen Fall ist die Leitlinienempfehlung eine Optimierung der medikamentösen Therapie und gegebenenfalls eine ergänzende kardiale Resynchronisationstherapie. Der MitraClip® kann eine alternative Therapieoption darstellen. Es handelt sich dabei in der Hauptsache um (vgl. [Boekstegers et al., 2014]):

- Patienten mit primärer Mitralklappeninsuffizienz, hochgradiger LV-Dysfunktion (linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LV-EF) < 30%) und vorliegender relevanter Komorbiditäten
- symptomatische Patienten mit hochgradiger sekundärer Mitralklappeninsuffizienz, hochgradiger LV-Dysfunktion (LV-EF < 30%) und fehlenden Optionen zur operativen Revaskularisierung

Indikationen für die MitraClip®-Therapie		
Optimal für eine Mitra-Clip®-Prozedur	MitraClip® zu erwägen	MitraClip® nicht oder nur in Ausnahmefällen zu empfehlen
Hochgradige Mitralklappeninsuffizienz <i>und</i>	Mindestens mittelgradige Mitralklappeninsuffizienz <i>und</i>	Mindestens mittelgradige Mitralklappeninsuffizienz <i>und</i>
Optimale Klappenmorphologie <i>und</i>	Optimale Klappenmorphologie <i>und</i>	Bedingt geeignete Klappenmorphologie <i>oder</i>
sekundäre MI bei LV-EF <30% <i>oder</i> primäre MI (mit Operationsindikation nach Leitlinien)	sekundäre MI <i>oder</i> primäre MI (mit Operationsindikation nach Leitlinien)	Lebenserwartung <12 Monate <i>oder</i> LV-EF <15% <i>oder</i> herzchirurgische Operation aus anderer Indikation vorgesehen <i>oder</i> voroperierte Mitralklappe <i>oder</i> als chirurgisch/interventionelles Hybridverfahren
<i>und</i> hohes Operationsrisiko <i>oder</i> andere Risikokonstellationen	<i>und</i> hohes Operationsrisiko, sehr hohes Lebensalter <i>oder</i> andere Risikokonstellationen	<i>oder</i> bei niedrigem Operationsrisiko

Abbildung 1.20: Indikationen für die MitraClip®-Therapie aus [Boekstegers et al., 2014, S.96]

- symptomatische Patienten mit hochgradiger sekundärer Mitralklappeninsuffizienz, gering bis mäßiggradig eingeschränkter LV-Funktion (LV-EF > 30%), fehlenden Optionen zur operativen Revaskularisierung und relevanten Komorbiditäten.

Gerade bei diesem mit hohem Operationsrisiko behafteten Patientenkollektiv hat sich das MitraClip®-Verfahren als gute Therapieoption mit geringer 30-Tages-Mortalität erwiesen ([Schillinger et al., 2013]; [Baldus et al., 2012]; [Maisano et al., 2013]). Für eine generelle Therapieempfehlung liegen jedoch noch nicht ausreichend Langzeitdaten vor, weshalb jede Indikationsstellung sorgfältig in interdisziplinären Klappenkonferenzen entschieden werden sollte. Das Konsensuspapier der *DGK* und *DGTHG* zur interventionelle Behandlung der Mitralklappeninsuffizienz mit MitraClip® teilt das Patientenkollektiv in drei Empfehlungsgruppen ("optimal" bis "bedingt zu empfehlen") ein (vgl. Abb. 1.20). Kontraindikationen stellen einerseits eine ungeeignete Klappenmorphologie (s. Abb. 1.7), andererseits Vorhof- und/oder Ventrikeltromben, sowie eine floride Mitralklappenendokarditis dar. [Boekstegers et al., 2014]

1.9 Mitralklappenregister

Das TRAMI (TranscatheterMitralValveInterventions)-Register wurde im Jahr 2010 von der *Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, Herz- und Kreislaufforschung e.V.* ins Leben gerufen. Es dient der Sammlung von Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von Verfahren zur perkutanen Mitralklappen-therapie in Deutschland. Derzeit nehmen deutschlandweit 21 Zentren an der Datenerfassung teil (s. Abb. 1.21).

Teilnehmende Zentren (in alphabetischer Reihenfolge)		
Zentrum	Ort	Principal Investigator
Universitätsklinikum Aachen	Aachen	Prof. Dr. Hoffmann
Kerckhoff-Klinik GmbH	Bad Nauheim	Prof. Dr. Möllmann
Charité Campus Benjamin Franklin	Berlin	PD Dr. Gross
Herzzentrum Brandenburg	Bernau	PD Dr. Butter
Universitätsklinikum Bonn	Bonn	Prof. Dr. Nickenig
Universitätsklinikum Essen	Essen	Dr. Plicht
CardioVasculäres Centrum (CVC) Frankfurt	Frankfurt	Prof. Dr. Sievert
Cardioangiologisches Centrum Bethanien – CCB	Frankfurt	Prof. Dr. Eggebrecht
Universitätsklinikum Freiburg	Freiburg	Prof. Dr. Hehrlein
Universitätsmedizin Göttingen	Göttingen	Prof. Dr. Schillinger
Asklepios Klinik St. Georg	Hamburg	Prof. Dr. Kuck
Medizinisches Versorgungszentrum	Hamburg	Prof. Dr. Schofer
Universitäres Herzzentrum Eppendorf	Hamburg	Dr. Lubos
Universitätsklinikum Heidelberg	Heidelberg	Prof. Dr. Bekerredjian
Städtisches Klinikum Karlsruhe	Karlsruhe	Dr. Schymik
Universitätsklinikum Köln	Köln	Prof. Dr. Baldus
Herzzentrum Ludwigshafen	Ludwigshafen	Prof. Dr. Zahn
Universitätsmedizin Mainz	Mainz	PD Dr. Hink
Universitätsklinik Rostock	Rostock	Prof. Dr. Ince
Klinikum Siegburg	Siegburg	Prof. Dr. Boekstegers
Universitätsklinikum Tübingen	Tübingen	Prof. Dr. May

Abbildung 1.21: TRAMI-Register, Teilnehmende Zentren aus [Schillinger and Senges, 2013]

Die Registerpatienten werden nach 30 Tagen sowie in ein, drei und fünf Jahresabständen medizinisch nachverfolgt und die Daten hierzu zentral gesammelt. Eine retrospektive Dateneingabe ist ebenfalls möglich. Der Hauptanteil der registrierten Patienten sind Patienten nach MitraClip®-Implantation. Im Einschlusszeitraum bis März 2013 wurden insgesamt 1064 mit MitraClip® behandelte Patienten erfasst. Damit stellt das TRAMI-Register die größte Real-World-Kohorte dar. Erste Auswertungen zeigten, dass vor allem ältere, multimorbide Patienten mit erhöhtem Ope-

rationsrisiko mittels MitraClip® therapiert wurden. Die Mehrzahl der Patienten hatte eine funktionelle MI mit reduzierter LV-EF. Trotz dieser ungünstigen Eingangsvoraussetzung erweist sich die MitraClip®-Implantation als sichere Methode. Es zeigt sich keine signifikant erhöhte Mortalitätsrate, trotz etablierter Risikofaktoren, wie z.B. schwer reduzierte LF-EF (<30%) oder hohem EuroScore ($\geq 20\%$). Das TRAMI-Register ist somit eine wichtige Maßnahme zur Qualitätssicherung nach perkutaner Mitralklappentherapie in Deutschland [Schillinger and Senges, 2013]. Auf internationaler Ebene gibt es weitere, industrieunterstützte, multizentrische Register wie z.B. ACCESS Europe [Maisano et al., 2013], RESHAPE-HF [De Bonis et al., 2012], REALISM [Dang et al., 2005].

2 Fragestellung

Das MitraClip®-Verfahren ist eine vielversprechende Alternative zu den herkömmlichen, bisher weltweit eingesetzten Therapieprinzipien der hochgradigen symptomatischen MI. Die maßgeblichen Studien, die zur Zulassung dieses Verfahren führten, stellen die EVEREST I und II Studien dar. Die Patienteneinschlusskriterien dieser randomisierten Studie waren sehr strikt und sind im klinischen Alltag meist nur schwer anwendbar (vgl. [S.688] [Feldman et al., 2009]; [Feldman et al., 2011]). Diese lauteten:

- mittel- bis hochgradige (III/IV) oder hochgradige (IV/IV) MI
 - symptomatische Patienten: LVEF $> 25\%$ und LV-ESD $\leq 55\text{mm}$
 - asymptomatische Patienten, mit mindestens einem der folgenden Kriterien:
 - * LVEF 25-60
 - * LV-ESD $\geq 40\text{ mm}$
 - * neu aufgetretenes valvuläres Vorhofflimmern
 - * pulmonaler Hypertonus
- die Patienten waren primär operabel (nach EURO-Score & STS-Score)
- die Hauptpathologie lag im A2/P2-Segment der Mitralklappe

Täglich werden aus vielfältigen Gründen Patienten mit dem MitraClip®-System therapiert, die in den Zulassungsstudien EVEREST I und II nicht eingeschlossen worden sind. In der vorliegenden Arbeit soll das Langzeit-Ergebnis nach erfolgreicher MitraClip®-Implantation in einer "real-world-population" betrachtet werden. Hierbei wurden das Patientenkollektiv in EVEREST conform und EVEREST non-conform Gruppen unterteilt und bezüglich deren klinischen Akut- und Langzeitergebnissen verglichen. Es ergaben sich weiterführende Fragestellungen, die in der vorliegenden Arbeit diskutiert werden sollen. Im Folgenden sollen folgende Fragestellungen erarbeitet werden:

- Nach bisher guten Kurzzeitergebnissen des beobachteten Patientenkollektivs (Patienteneinschluss von Juni 2009 bis Juli 2012) soll eine Beurteilung des Langzeit-Ergebnisses erfolgen und damit die Effektivität und Beständigkeit des MitraClip®-Systems beurteilt werden.

- Die Einschlusskriterien des vorliegenden Patientenkollektivs (vgl. Kapittel 3.1) entsprechen denen einer "real-world-population". Durch die Patientengruppierung in EVEREST conform und EVEREST non-conform sollen die bisher gültigen Einschlusskriterien zur Anwendung eines MitraClip®-System reevaluiert werden. Hierbei soll vor allem das Augenmerk auf Unterschiede und Prognosen beim Vorliegen degenerativer und funktioneller Klappenpathologien gelegt werden.
- Ergänzend sollen prognostische echokardiographische Parameter bezüglich einer suffizienten MitraClip®-Implantation mit bestmöglichem Langzeit-Ergebnis herausgearbeitet werden.

3 Material und Methodik

3.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Kohortenanalyse. Patienten wurden von September 2009 bis Juli 2012 eingeschlossen. Der Einschluss erfolgte nach einem interdisziplinären Konsensus von Herzchirurgen, Kardiologen, Anästhesisten und Radiologen (interdisziplinäres Herzteam). Eingeschlossen wurden Patienten mit symptomatischer, im TEE bestätigter hochgradiger Mitralklappeninsuffizienz (Grad III-IV/IV), welche geeignete anatomischen Voraussetzungen für eine MitraClip®-Implantation aufwiesen und bei denen aufgrund von Komorbiditäten ein herzchirurgischer Eingriff nicht möglich war (vgl. Kap. 1.5.5 sowie Abb. 1.7 & Abb. 1.20). Hierbei wurde sich an den Zulassungsstudien EVEREST I & II, dem Expertenkonsensus des *Arbeitskreises Interventionelle Mitralklappentherapie der Arbeitsgemeinschaft Interventionelle Kardiologie (AGIK)* sowie der *Deutschen Gesellschaft für Kardiologie und der Arbeitsgemeinschaft Leitende Kardiologische Krankenhausärzte e. V. (ALKK)* (s. [Boekstegers et al., 2014]) orientiert. Das operative Risiko wurde mittels international validierter Risikoscores, dem *European System for Cardiac Operative Risk Evaluation I* und dem *Society of Thoracic Surgeons' risk model* (EuroSCORE I und STS Score) ermittelt. Hauptausschlusskriterien waren floride Endokarditis und eine Klappenöffnungsfläche $< 4\text{cm}^2$. Im Gegensatz zu den EVEREST-Studien ([Feldman et al., 2009]; [Feldman et al., 2011]) wurden ebenfalls Patienten mit lateraler und medialer Mitralklappenpathologie, Barlow's disease, LVEF $< 25\%$, LVESD $> 55\text{mm}$, flail gap $\geq 10\text{mm}$, flail width $> 15\text{mm}$ und Koablationslänge $< 2\text{mm}$ eingeschlossen ([Feldman et al., 2011]; [Whitlow et al., 2012]; [Mauri et al., 2010]). Ebenso wurden Patienten mit abgelaufener Myokarditis innerhalb der letzten 12 Wochen oder vorangegangener Mitralklappenoperation/-rekonstruktion mit in die Studie aufgenommen. Durch die Erweiterung der Einschlusskriterien wurde versucht eine "real-world population" abzubilden, um so die tägliche klinische Relevanz und Anwendbarkeit des MitraClip® und die allgemeinen gültigen Einschlusskriterien der EVEREST II Studie zu prüfen. Vor Indikationsstellung wurden alle Patienten mittels TTE und TEE zur Klassifizierung der MI und Beurteilung der Morphologie sowie zur Klärung der anatomischen Voraussetzungen untersucht. Nach MitraClip®-Implantation wurden regelmäßige TTE Untersuchungen zur Verlaufsbeurteilung

durchgeführt. Die Untersuchungsintervalle betragen 30 Tage und 6 Monate nach initialem Mitralklappenclipping, anschließend wurde ein jährliches echokardiographisches Follow-Up veranlasst. Zusätzlich zu den echokardiographischen Parametern wurde die subjektive Belastbarkeit mit Hilfe der NYHA-Klassifizierung erfragt und wenn möglich ein 6-Minuten-Gehtest dokumentiert. In manchen Fällen war aufgrund von Komorbiditäten und wohnortbedingter Gründe eine erneute ambulante Vorstellung nicht möglich. In diesen Fällen wurde eine telefonische Befundabfrage beim behandelnden Kardiologen oder Hausarzt sowie ein persönliches, telefonisches Follow-Up durchgeführt. Bei manchen Patienten war keine erneute Kontaktaufnahme möglich, hier wurde eine Auskunft bei Krankenkassen und dem Einwohnermeldeamt zur Ermittlung der Endpunkte angefordert.

3.2 Technisches Vorgehen

Alle MitraClip®-Implantationen wurden unter Anästhesie, permanenter 2D- und 3D-TEE Assistenz sowie fluoroskopischer Durchleuchtung durchgeführt. Eine genaue Vorgangsbeschreibung findet sich im Kapitel 1.7.4.2 und wurde ebenfalls ausführlich bei Feldman et al. (2011) beschrieben [Feldman et al., 2011]. Eine MitraClip®-Implantation wurde als erfolgreich gewertet, wenn mindestens ein Clip suffizient implantiert werden konnte und eine MI-Reduktion um mindestens einen Grad erzielt wurde. Alle hämodynamisch relevanten Messungen während der Prozedur wurden unter Anästhesie durchgeführt. Der LA-Druck (v-Welle) wurde mittels transseptaler Katheterdruckmessung bestimmt. Die Auswurfraction wurde mit Hilfe des Fick'schen Gesetzes berechnet [Vogel and Gerthsen, 1997].

3.3 Endpunkte

Der primäre Endpunkt wurde definiert als erfolgreiche MitraClip®-Implantation mit einer MI-Reduktion um mindestens ein Grad. Der primäre zusammengesetzte Endpunkt wurde definiert als Freiheit von Mitralklappenoperation/-rekonstruktion, erneutem Clipping im Verlauf oder Tod. Bei der Auswertung wurden die MI-Graduierung, echokardiographische Parameter, die NYHA-Klasse und der 6-Minuten-Gehtest des letzten Follow-Up Termins im Vergleich zu den Baseline-Daten analysiert.

3.4 Komplikationen

Zu den möglichen Komplikationen zählen kardiovaskuläre Komplikationen wie postprozeduraler hämodynamisch relevanter ASD und/oder Myokardinfarkt. Relevante internistische Komplikationen sind Schlaganfall, Sepsis, Beatmungsintervall > 48h, Nierenversagen mit anschließender Dialyse, gastrointestinale Blutungen, Transfusion von mehr als zwei Erythrozytenkonzentraten, Bildung von Pseudoaneurysmata der Leiste und AV-Fisteln.

3.5 Statistische Analyse

"Categorical data" werden als ganze Zahlen oder in Prozentangaben verwendet und dargestellt. Die statistische Auswertung erfolgt über den X^2 -Test oder den Fischer-Exakt-Test. Fortlaufende Variablen werden durch Mittelwerte und Standardabweichungen und den jeweiligen p-Werten veranschaulicht. Vergleichend wird der t-Test für kontinuierliche Variablen und der chi-quadrat Test für "Categorical"-Variablen verwendet. Die Kaplan-Meier-Analyse wurde für die Zeitberechnung bis zum Erreichen des zusammengesetzten Endpunktes benutzt. Der Log-rank-Test (Mantel-Cox-Test) wurde zum Vergleich der einzelnen Time-to-Event Endpunkte zwischen den einzelnen Patientengruppen verwendet. Alle p-Werte sind ab einem $p < 0,05$ als statistisch signifikant zu werten. Die gesamte Datenanalyse und Diagrammdarstellung wurde mit IBM SPSS Statistics Version 22 (SPSS, Inc. Chicago, Illinois, USA) und R 2.15.1 Package (The R foundation for Statistical Computing, Wien, Österreich) durchgeführt.

4 Ergebnisse

4.1 Patientencharakteristika

Im Zeitraum zwischen September 2009 bis Juli 2012 wurden insgesamt 144 Patienten mit hochgradiger symptomatischer MI für eine geplanten MitraClip®-Implantation ausgewählt (s. Abb. 4.2). Eine adäquate MitraClip® Positionierung war bei 10 Patienten (6,8%) nicht möglich. Die Gründe hierfür:

- bei sechs Patienten war ein Fassen der Mitralklappensegel (grasping) nicht möglich
- bei zwei Patienten war die Qualität der TEE-Bilder für eine exakte Implantation ungenügend
- bei einem Patienten war eine MitraClip®-Positionierung unmöglich
- bei einem Patienten war bereits zu Beginn der Anästhesie hämodynamisch instabil, woraufhin die MitraClip®-Prozedur abgebrochen wurde.

Die verbleibende Zahl der in die Studie eingeschlossenen Patienten beträgt daher 134. Bei diesen Patienten konnte mindestens ein MitraClip® implantiert werden. Hierdurch wurde bei 126 Patienten (95,8%) eine MI-Reduktion um mindestens einen Grad erzielt. Bei sechs Patienten (4,2%) war trotz erfolgreicher MitraClip®-Implantation keine suffiziente MI-Reduktion möglich. Dies ergibt eine primäre Erfolgsrate von 88,9% (128 der 144 Patienten konnten erfolgreich mit dem MitraClip®-System therapiert werden). In der Subgruppenanalyse zwischen EVEREST conform und EVEREST non-conform Patienten zeigte sich eine erfolgreiche MitraClip®-Implantation bei 91,9% (57 von 62 Patienten) der EVEREST conform Gruppe und 86,6% (71 von 82 Patienten) der EVEREST non-conform Gruppe ($p=0,424$). Die Baseline-Patientencharakteristika sind in Tabelle 4.1 dargestellt. Es handelt sich um ein sehr homogenes Patientenkollektiv von durchschnittlich 73 Jahren mit 53% Frauenanteil. Etwa die Hälfte der Patienten (50,7%) litten unter einer koronaren Herzerkrankung, 60% der Patienten wiesen eine supraventrikuläre Rhythmusstörung auf (z.B. Vorhofflimmern) und die gemittelte LV-Funktion ergab eine Ejektionsfraktion von 45%. Das Auftreten von funktioneller MI und degenerativer MI war im Verhältnis 2:3. Hierbei wurden Patienten ebenfalls zwischen EVEREST conform ($n = 62$ Patienten) und EVEREST non-conform ($n = 82$ Patienten) unterschieden.

Statistisch zeigt sich ein ausgeglichenes Patientenkollektiv ohne signifikante Unterschiede in den Baseline-Patientencharakteristika (vgl. Tab. 4.1). In der EVEREST non-conform Gruppe ist eine erhöhte Zahl an weiblichen Patienten mit reduzierter LVEF und vermehrter ICD-Implantation zu verzeichnen. Die Genese der MI ist bei 38 Patienten (61,3%) in der EVEREST conform Gruppe und bei 48 Patienten (58,5%) der EVEREST non-conform Gruppe als degenerativ zu werten (vgl. Tab. 4.1). Tabelle 4.2 zeigt eine Auflistung der Einschlusskriterien der EVEREST non-conform Gruppe.

Die Implantation eines MitraClip® war bei 94 Patienten (65,3%) zur suffizienten MI Reduktion nötig, zwei MitraClip® waren es bei 38 Patienten (26,4%) und drei MitraClip® bei zwei Patienten (1,4%). Hierbei konnte eine vergleichbar hohe MI-Reduktion um zwei Grade zwischen der EVEREST non-conform und EVEREST conform Gruppe erzielt werden (vgl. Tab. 4.3). Zusätzlich fand sich in beiden Gruppen eine Zunahme der LVEF, sowie eine Reduktion des pulmonalarteriellen Drucks und der v-Welle im linken Vorhof.

In der Annahme eines Lerneffekts nach Einführung eines neuen minimalinvasiven Verfahrens wurden die ersten 72 der behandelten Patienten mit dem anschließend therapierten Patientenkollektiv verglichen. Hierbei zeigte sich weder ein Unterschied in der Anzahl erfolgreich durchgeführter Implantationen, noch im akuten prozeduralen Outcome (s. Tab. 4.3). Anzumerken sei allerdings, dass die Anzahl der behandelten EVEREST non-conform Patienten mit steigender Erfahrung der Interventiologen signifikant zunahm. Auch wiesen mehr behandelte Patienten eine NYHA Klasse IV sowie eine MI Grad IV innerhalb der zweiten Periode auf. Die Baseline-Charakteristika waren ebenfalls, bis auf die Häufigkeit von Diabetes Melitus und pulmonaler Komobiditäten, statistisch gleich verteilt (vgl. Tabelle 4.3).

Baseline Patientencharacteristica

	Gesamte Studienpopulation n = 144 Patienten	EVEREST conform n = 62 Patienten	EVEREST non-conform n = 82 Patienten	p-Werte
Alter, Jahre	73.1 ± 10.6	72.4 ± 11	73.6 ± 10.4	0.501
Weibliches Geschlecht, n (%)	53 (36.8)	18 (29)	35(42.7)	0.117
BMI (kg/m ²)	25.1 ± 3.7	25.6 ± 3.9	24.7 ± 3.9	0.124
<i>Klinische Eigenschaften</i>				
Arterieller Hypertonus, n (%)	119(82.6)	49(79)	70(85.4)	0.377
Hyperlipoproteinämie, n (%)	86(59.7)	42 (67.7)	44(53.7)	0.122
Diabetes mellitus, n (%)	21(14.6)	8 (12.9)	13(15.9)	0.644
Koronare Herzkrankung, n (%)	73(50.7)	30(48.4)	43(52.4)	0.737
Vorangegangener Herzinfarkt, n (%)	28 (19.4)	12 (19.4)	16 (19.5)	1.000
Vorangegangene PCI, n (%)	61 (42.2)	24 (38.7)	37 (45.1)	0.497
Vorangegangene CABG, n (%)	26(18.1)	11(17.7)	15 (18.3)	1.000
Vorhofflimmern, Vorhofflattern, n (%)	87(60.4)	35(56.5)	52(63.4)	0.491
LVEF (%)	45.4 ± 18	47.6 ± 15.9	43.9 ± 19.3	0.211
Implantierter PM/ICD/CRT, n (%)	46(31.9)	14(22.6)	32 (39)	0.047
Eingeschränkte Nierenfunktion, n (%)	38(26.4)	17(27.4)	21(25.6)	0.850
Pulmonale Erkrankung, n (%)	54(37.5)	26 (41.9)	28 (34.1)	0.387
NYHA Klasse, n (%)				0.254
- II, n (%)	14 (9.7)	9 (14.5)	5 (6.1)	
- III, n (%)	87(60.4)	35 (56.5)	52(63.4)	
- IV, n (%)	43(29.9)	18(29)	25 (30.5)	
MI Ätiologie, n(%)				0.864
- Funktional, n (%)	58(40.3)	24(38.7)	34(41.5)	
- Degenerative, n (%)	86 (59.7)	38 (61.3)	48 (58.5)	
MR grade, n (%)				0.489
- III/IV, n (%)	55 (38.2)	26 (41.9)	29 (35.4)	
- IV/IV, n (%)	89 (61.8)	36 (58.1)	53 (64.6)	
<i>Operationsrisiko</i>				
Logistic EuroSCORE I, %	19.7 ± 19.9	19.6 ± 20.2	19.7 ± 19.9	0.969
STS mortality score, %	14.7 ± 15.3	15.2 ± 15.9	14.2 ± 14.9	0.703

Tabelle 4.1: Die Daten werden, falls nicht anders anmerkt, als Mittelwert mit den entsprechenden Standardabweichungen angegeben. Die p-Werte zum Vergleich von Everest conform und Everest non-conform Patienten wurden mittels t-Test für kontinuierliche Variablen und chi-quadrat Test für "categorical" -Variablen errechnet. Eine Erklärung der einzelnen Variablen s. Abkürzungsverzeichnis (Kapitel I).

Auflistung der 82 EVEREST non-conform Patienten anhand der Ausschlusskriterien der EVEREST II Studie

EVEREST II Ausschlusskriterien	Anzahl der Patienten, n (%)
Hauptpathologie im P1- and/or A1-Segment (prolapse +/- flail)	14 (17.1)
Hauptpathologie im P3- and/or A3-Segment (prolapse +/- flail)	9 (11)
Morbus Barlow	6 (7.3)
- mit flail gap < 10 mm	2 (2.4)
- mit flail gap \geq 10 mm	2 (2.4)
- mit bileaflet flail	1 (1.2)
Flail gap \geq 10 mm	7 (8.5)
Flail width >15 mm	3 (3.7)
- mit MVOA < 4 qcm	1 (1.2)
MVOA < 4 qcm	3 (3.7)
- mit Prolaps + flail gap < 10 mm	1 (1.2)
- mit LVEF 20%	1 (1.2)
Vorangegangene MV-OP mit Segelprolaps + flail gap < 10 mm	2 (2.4)
- mit vorheriger Alferinaht + MVOA < 4 qcm	1 (1.2)
- mit vorheriger Annuloplasty	1 (1.2)
Koabtationslänge < 2 mm	14 (17.1)
- Hauptpathologie im A1-/P1-Segment	2 (2.4)
- Hauptpathologie im A3-/P3-Segment	3 (3.7)
Cleft	4 (4.8)
- mit einem LVESD = 65 mm	1 (1.2)
LVEF < 25 % und/oder LVESD > 55 mm	20 (24.4)

Tabelle 4.2: Auflistung der 82 EVEREST non-conform Patienten anhand der Ausschlusskriterien der EVEREST II Studie. Die Daten werden mittels absoluter Zahlen und Prozente angegeben. Eine Erklärung der einzelnen Variablen s. Abkürzungsverzeichnis (Kapitel I).

4.2 Klinische Ergebnisse

141 Patienten wurden über einen Zeitraum von maximal 3,5 Jahren und einem Median von 959 Tagen [von 774 bis 1144 Tage Follow-Up] nach initialer MitraClip®-Therapie beobachtet. 33 Patienten verstarben innerhalb des Follow-Up-Zeitraums, sechs Patienten davon während des stationären Aufenthalts nach der MitraClip®-Implantation. Der Tod der restlichen 27 Patienten ereignete sich mindestens 30 Tage nach initialer Therapie und ist daher als nicht prozedurassoziiert zu werten (s. Abb. 4.1). Innerhalb der zweiten Rekrutierungsphase verstarben statistisch signifikant mehr Patienten (22 Patienten innerhalb der zweiten Periode im Vergleich zu 13 Patienten in der Ersten; $p=0,028$). Dieses Ergebnis ist jedoch nicht mit der MitraClip®-Implantation in Verbindung zu bringen (in beiden Perioden verstarben drei Patienten innerhalb der ersten 30 Tage nach MitraClip®-Implantation), sondern wohl dem kränkeren Patientenkollektiv geschuldet (vgl. Tabelle 4.1 und Tabelle 4.3).

Tendenziell zeigte sich eine erhöhte Zahl an chirurgischen Folgeeingriffen in der EVEREST non-

Vergleich der Patienten beider Rekrutierungsphasen anhand der Baseline Charakteristika und des akuten postprozeduralen Outcomes zur Darstellung von möglichen Lerneffekten

Klinische Eigenschaften	erste Periode n = 72 Patienten	zweite Periode n = 72 Patienten	p-Werte
Diabetes mellitus, n (%)	5 (6.9)	16 (22.2)	0.017
Pulmonale Erkrankungen, n (%)	20 (27.8)	34 (47.2)	0.025
NYHA Klasse, n (%)			0.050
- II	7 (9.7)	7 (9.7)	
- III	50 (69.4)	37 (51.4)	
- IV	15 (20.8)	28 (38.9)	
MI Grad, n (%)			0.002
- III/IV	37 (51.4)	18 (25)	
- IV/IV	35 (48.6)	54 (75)	
EVEREST non-conform, n (%)	34 (47.2)	48 (66.7)	0.028
Anzahl an implantierten Clips, n (%)			0.464
- 0	5 (6.9)	5 (6.9)	
- 1	44 (61.1)	50 (69.4)	
- 2	21 (29.2)	17 (23.6)	
- 3	2 (2.8)	0	
primäre Erfolgsrate; n (%)	64 (88.9)	64 (88.9)	1
MI Grad I-IV	Pre Clip 3.5 ± 0.5	Pre Clip 3.8 ± 0.4	Post Clip 1.6 ± 1.1 ***
			0.872

Tabelle 4.3: Die Daten werden, falls nicht anders annotiert, als Mittelwert mit den entsprechenden Standardabweichungen angegeben.

Die p-Werte zum Vergleich von EVEREST conform und EVEREST non-conform Patienten wurden mittels t-Test für kontinuierliche Variablen und chi-quadrat Test für "categorical"-Variablen errechnet. Eine Erklärung der einzelnen Variablen s. Abkürzungsverzeichnis (Kapitel I); Signifikanz: ***: p < 0.001; **: p < 0.01; *: p < 0.05 im Vergleich prä- and post-Clipping.

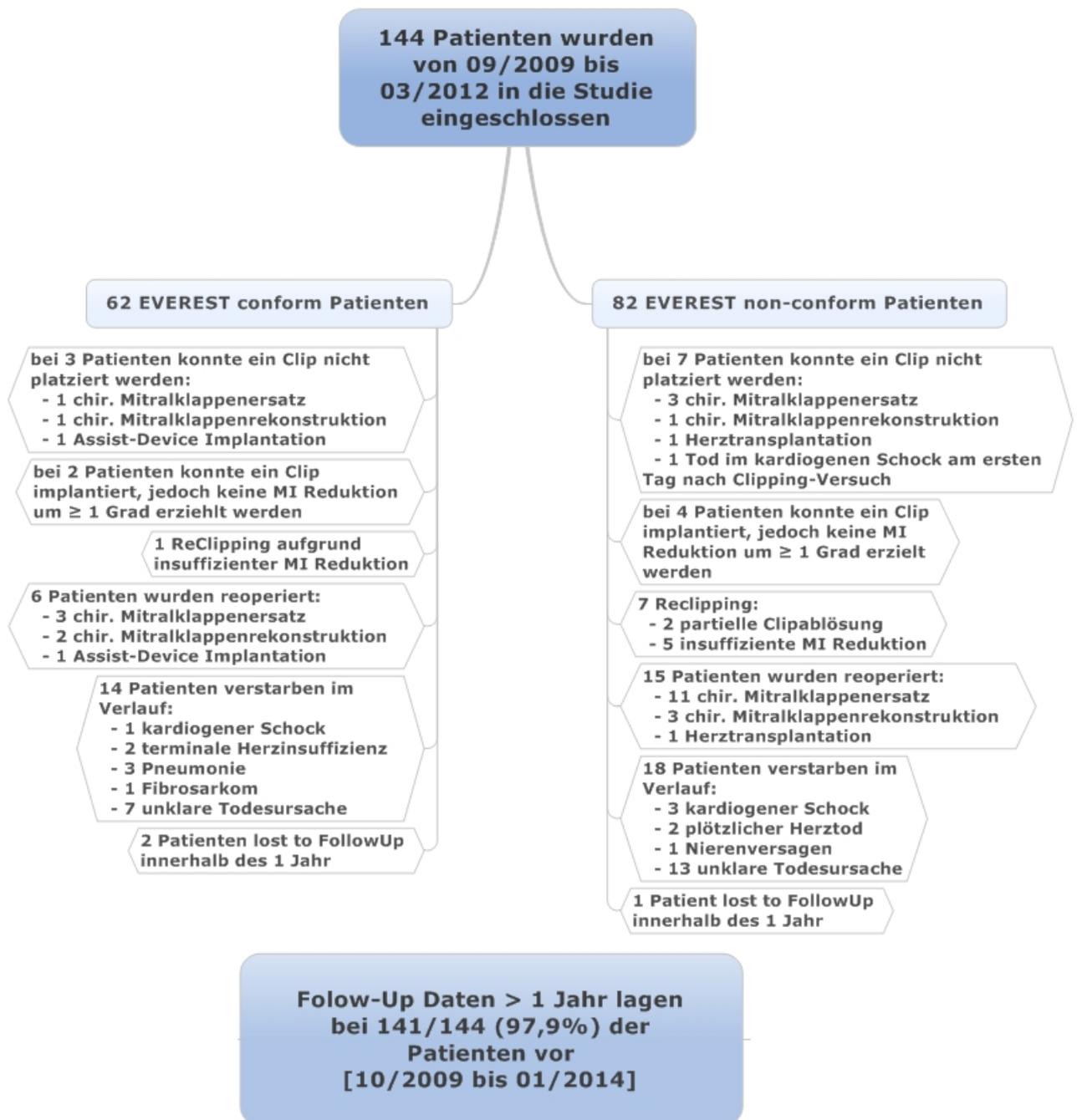


Abbildung 4.1: Study Flow Chart

conform Gruppe (EVEREST non-conform Patienten 15 (30,8%) vs. EVEREST II conform Patienten 6 (13,9%), $p=0,065$). Ebenfalls zeigte sich die Reinterventionsrate mit sieben Patienten (12,2%) im Vergleich zu einem Patienten (EVEREST conform Gruppe, 1,8%, $p=0,089$), in der EVEREST non-conform Gruppe erhöht (vgl. Tabelle 4.5). Subsumiert man diese beiden Endpunkte zu einem zusammengesetzten sekundären Endpunkt errechnet sich ein statistisch signifikanter Unterschied mit einem schlechteren Outcome für die EVEREST non-conform Gruppe ($p=0,015$, vgl. Kaplan-Meier Kurven Abb. 4.4).

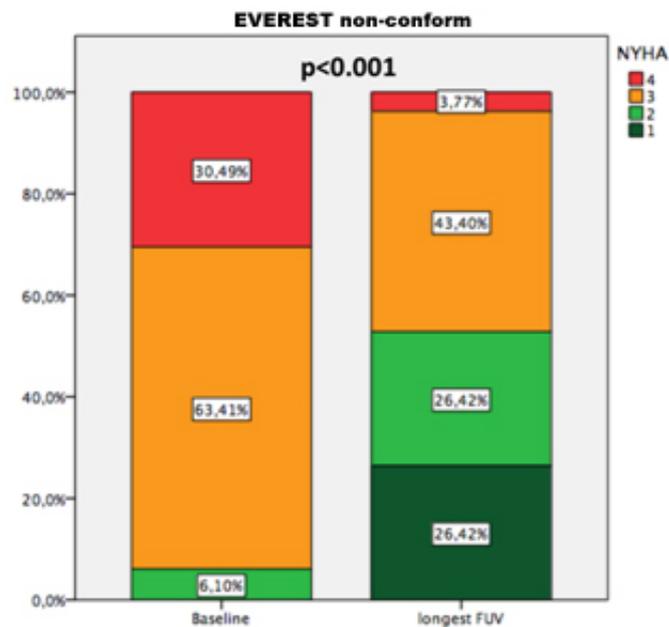


Abbildung 4.2: EVEREST non-conform Patienten - NYHA Klasse Basline (prä MitraClip®-Implantation) verglichen mit den Daten des längsten persönlichen Follow-Up (Medianer Follow-Up von 959d). Verglichen wurden nur Patienten, die während des Follow-Up weder verstarben noch eine weitere Intervention der Mitralklappe benötigten. Die Datenangabe erfolgt mittels Prozent, $n=45$.

Es zeigte sich nach sechs Monaten Follow-Up ein interventionsfreies Überleben von 96,7% in der EVEREST conform Gruppe und 87,3% in der EVEREST non-conform Gruppe. Eine Fortsetzung dieses Trends ist ebenfalls nach einem Jahr (93% vs. 77,3%) und auch nach zwei Jahren (90,8% vs. 70,6%) zu finden.

Insgesamt benötigten 29 Patienten eine Reintervention während des Follow-Up Zeitraums. Davon hatten 23 Patienten eine primäre MI (79,3%) und sechs Patienten eine sekundäre MI (20,7%) ($p=0,021$). Sechs der sieben EVEREST conform Patienten die eine Reintervention benötigten, wiesen eine primäre MI (mit Mitralklappenprolaps und/oder flail height < 10 mm) auf. In der EVEREST non-conform Gruppe wiesen 17 Patienten mit Reinterventionsbedarf eine primäre MI

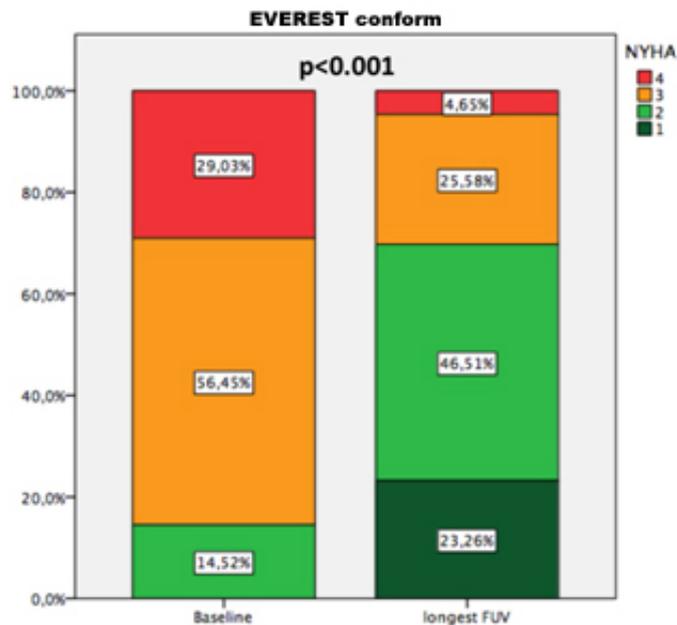


Abbildung 4.3: EVEREST conform Patienten - NYHA Klasse Basline (prä MitraClip®-Implantation) verglichen mit den Daten des längsten persönlichen Follow-Up (medianer Follow-Up Zeitraum Zeitraum von 959d). Verglichen wurden nur Patienten, die während des Follow-Up weder verstarben noch eine weitere Intervention der Mitralklappe benötigten. Die Datenangabe erfolgt mittels Prozent, n=40.

auf. Tabelle 4.4 zeigt eine Aufschlüsselung aller EVEREST non-conform Patienten bezüglich der anatomischen und echokardiographischen Baselinecharakteristika. Die Morphologien mit einem univariaten signifikanten p-Wert (flail height ≥ 10 mm und flail width > 15 mm) wurden einem multivariaten Cox-Test unterzogen. Hierbei bestätigten sich beide Parameter als unabhängige Prädiktoren für eine gesteigerte Reinterventionsrate (flail height: HRadj = 3,54 - 95% CI = 1,28-9,75 - p=0,015; flail width: HRadj = 8,23 - 95% CI = 2,20-30,74 - p=0,002).

Die MI-Reduktion zeigte sich in beiden Gruppen mit 58,8% während des Follow-Up-Zeitraums stabil (EVEREST conform Gruppe 57,1% vs. 60,5% in der EVEREST non-conform Gruppe; p=0,827; vgl. Abb. 4.6 & 4.7). Betrachtet man den primären zusammengesetzten Endpunkt, wie in der EVEREST II Studie geschehen, aus Tod jeglicher Ursache (p=0,625, vgl. Kaplan-Maier Analyse Abb. 4.5), Reinterventionsrate (vgl. Abb. 4.4) und MI-Rezidiv \geq Grad III, wurde dieser von 30,9% des gesamten Patientenkollektivs innerhalb des ersten Jahres erreicht. 56,8% hiervon erreichten den zusammengesetzten primären Endpunkt innerhalb eines Medians von 972 Tagen [765 - 1179 Tage].

Die NYHA-Klasse verbesserte sich durch die MitraClip®-Implantation in beiden Patientenkollektiven statistisch signifikant. Patienten der EVEREST conform Gruppe verbesserte sich von NYHA

Subgruppenanalyse der 82 EVEREST non-conform Patienten bezüglich der Ursachen für eine erneute Reintervention (22 Patienten mit Reintervention im Vergleich zu 60 Patienten ohne Reintervention)

EVEREST II Ausschlusskriterien	Patienten mit Reintervention n = 22 Patienten	Patienten ohne Reintervention n = 60 Patienten	p-Werte
Hauptpathologie im P1-/A1- und/oder P3-/A3-Segment (prolapse +/- flail); n (%)	5 (22.7)	17 (28.3)	0.612
Morbus Barlow; n (%)	3(13.6)	3 (5)	0.183
Flail height \geq 10 mm; n (%)	6 (27.3)	4 (6.7)	0.012
Flail width $>$ 15 mm; n (%)	3 (13.6)	0	0.004
MVOA $<$ 4 qcm; n (%)	1(4.5)	4 (6.7)	0.722
Vorangegangene Mitralklappenoperation; n (%)	0	2 (3.3)	0.386
Vertikale Koablationslänge $<$ 2 mm; n (%)	2 (9.1)	12 (20)	0.245
Cleft; n (%)	1 (4.6)	3 (5)	0.933
LVEF $<$ 25 % und/oder LVESD $>$ 55 mm; n (%)	3(13.6)	19 (31.7)	0.103

Tabelle 4.4: Die Daten sind in absoluten Zahlen und Prozenten angegeben. Die Wahrscheinlichkeiten zum Vergleich von Patienten mit und ohne Reintervention wurden mittels t-Test für den chi-Quadrat-Test errechnet. Eine Erklärung der einzelnen Variablen s. Abkürzungsverzeichnis (Kapitel I).

Klinisches Langzeit Ergebnis im Vergleich von EVEREST conform und EVEREST non-conform Patienten

	EVEREST conform n = 62 Patienten	EVEREST non-conform n = 82 Patienten	Hazard Ratio [95 % CI]	p-Werte
Tod jeglicher Ursache; n (%)	14 (28.1)	19 (26.9)	0.84 [0.42-1.68]	0.625
Reintervention; n (%)	7 (15.9)	22 (40.8)	0.35 [0.15-0.81]	0.015
Zweite MitraClip®-Implantation; n (%)	1 (1.8)	7 (12.2)	0.16 [0.02-1.32]	0.089
Mitralklappenoperation; n (%)	6 (13.9)	16 (32.7)	0.41 [0.16-1.06]	0.065

Tabelle 4.5: Die Daten werden als absolute Zahlen dargestellt, die Kaplan-Meier Berechnungen in Prozentangaben. Die p-Werte wurden mittels Log-rank Test errechnet. Eine Erklärung der einzelnen Variablen s. Abkürzungsverzeichnis (Kapitel I).

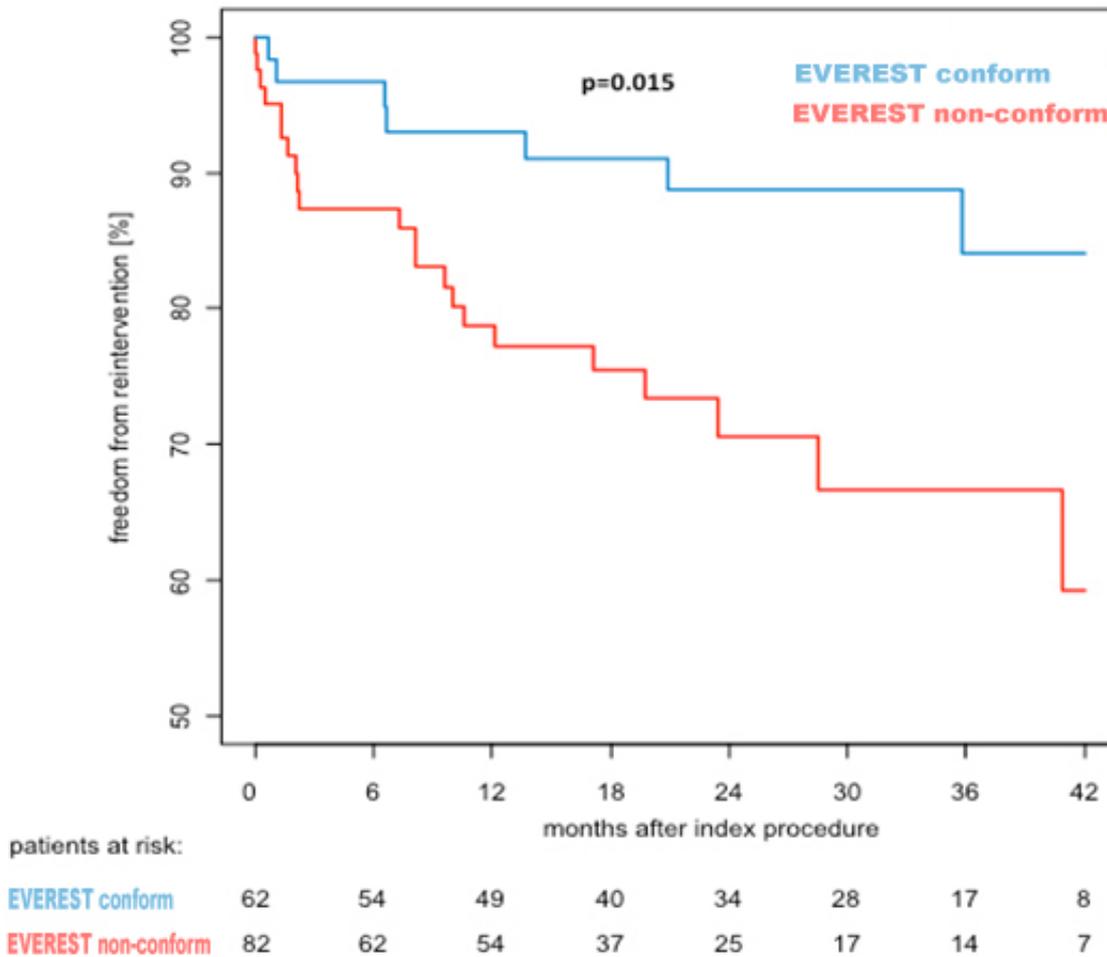


Abbildung 4.4: Kaplan-Meier Berechnungen bezüglich des reinterventionsfreien Überlebens (keine chirurgische Re-Operation oder erneute MitraClip®-Implantation). Die blaue Linie zeigt die Patienten der EVEREST conform Gruppe (n=62), die rote Linie die der EVEREST non-conform Gruppe (n=82). Die p-Werte wurden mittels Log-rank (Mantel-Cox) Test zum Vergleich beider Gruppen errechnet.

$3 \pm 0,6$ auf $2 \pm 0,9$; $p=0,005$ (vgl. Abb. 4.2 & 4.3). Patienten der EVEREST non-conform Gruppe verbesserten sich ebenfalls, von NYHA $3,2 \pm 0,5$ auf $2,1 \pm 1$, $p < 0,005$. Der Vergleich beider Gruppen ergibt keine statistische Signifikanz mit einem $p=0,931$. Eine Verbesserung der Gehstrecke im 6-Minuten-Gehtest lässt sich für beide Patientengruppen verzeichnen. Patienten der EVEREST conform Gruppe verbesserten sich von einer primären Gehstrecke von $299,3 \text{ m} \pm 123,2 \text{ m}$ auf $352,5 \text{ m} \pm 131,4 \text{ m}$, $p=0,014$; EVEREST non-conform Patienten von $305 \text{ m} \pm 94,2 \text{ m}$ auf $348 \text{ m} \pm 123,8 \text{ m}$, $p=0,032$. Diesbezüglich konnte im Vergleich beider Gruppen keine statistische Signifikanz festgestellt werden ($p=0,715$).

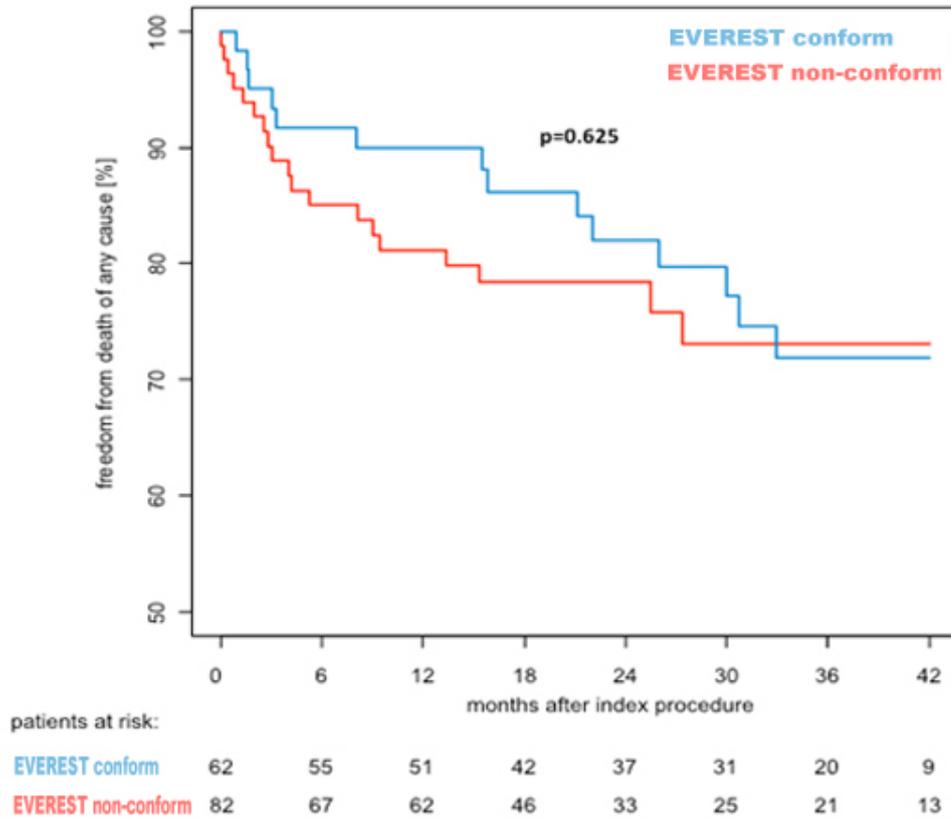


Abbildung 4.5: Kaplan-Meier Berechnungen bezüglich des Endpunkts Freiheit von Tod jeglicher Ursache. Die blaue Linie zeigte die Patienten der EVEREST conform Gruppe (n=62), die rote Linie die der EVEREST non-conform Gruppe (n=82). Die p-Werte wurden mittels Log-rank (Mantel-Cox) Test zum Vergleich beider Gruppen errechnet.

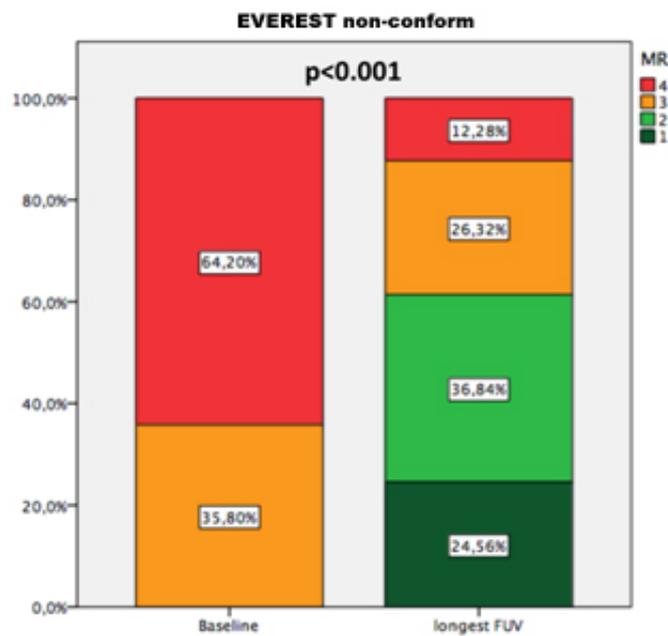


Abbildung 4.6: EVEREST non-conform Patienten - MI Graduierung Basline, verglichen mit den Daten des längsten persönlichen Follow-Up. Die Einteilung des Schweregrades der Mitralklappeninsuffizienz wurde mittels TTE über einen medianen Follow-Up Zeitraum von 522d durchgeführt. Verglichen wurden nur Patienten, die während des Follow-Up weder verstarben noch eine weitere Intervention der Mitralklappe benötigten. Die Datenangabe erfolgt mittels Prozent. n= 43.

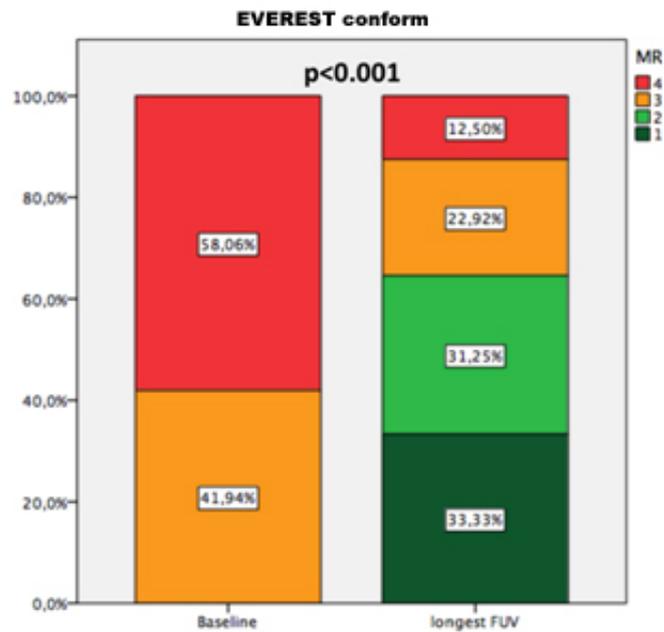


Abbildung 4.7: EVEREST conform Patienten - MI Graduierung Basline, verglichen mit den Daten des längsten persönlichen Follow-Up. Die Einteilung des Schweregrades der Mitralklappeninsuffizienz wurde mittels TTE über einen medianen Follow-Up Zeitraum von 522d durchgeführt. Verglichen wurden nur Patienten, die während des Follow-Up weder verstarben noch eine weitere Intervention der Mitralklappe benötigten. Die Datenangabe erfolgt mittels Prozent. n=42.

5 Diskussion

Die vorliegende Arbeit gehört zu den ersten Single-Center-Studien, die die Bedeutung der EVEREST II Einschlusskriterien auf das akute sowie Langzeitergebnis (nach 3,5 Jahren) nach primär erfolgreicher MitraClip®-Implantation untersucht. Es konnte eine statistisch signifikante MI-Reduktion mit einer primären Erfolgsrate von 88,9% in beiden Patientengruppen gezeigt werden, obwohl 56,9% der Patienten eine komplexe Mitralklappenpathologie aufwiesen und in der EVEREST II Studie ausgeschlossen worden wären. Prozedurassoziierte Komplikationen traten bei 11,1% der durchgeführten MitraClip®-Implantationen auf (8,1% der EVEREST conform Gruppe im Vergleich zu 13,4% der EVEREST non-conform Gruppe).

Der erste Patient wurde im September 2009 im Deutschen Herzzentrum München mit dem MitraClip®-System therapiert. Seither wurde eine Vielzahl von MitraClip®-Implantationen auch bei Patienten durchgeführt, die gemäß der EVEREST II Kriterien sowie der Empfehlungen des *Arbeitskreises Interventionelle Mitralklappentherapie der Arbeitsgemeinschaft Interventionelle Kardiologie (AGIK)* der *Deutschen Gesellschaft für Kardiologie und der Arbeitsgemeinschaft Leitende Kardiologische Krankenhausärzte e. V. (ALKK)* (s. [Boekstegers et al., 2014]), für einen solchen Eingriff als ungeeignet einzustufen sind. Bereits vor Veröffentlichung der Ergebnisse der EVEREST II Studie wurden Patienten mittels MitraClip® im Deutschen Herzzentrum München therapiert und damit unter anderem Patienten versorgt, welche nach heutigem Wissenstand wohl eher einer chirurgischen Therapie unterzogen worden wären. Patienten der zweiten Rekrutierungsphase wurden zu 66,7% in die EVEREST non-conform Gruppe eingeschlossen und konnten ebenfalls primär erfolgreich therapiert werden.

Die Auswirkung von Lerneffekten mit steigender Anzahl an durchgeführten Interventionen wurde bereits von Schillinger et al. [Schillinger et al., 2011] ausführlich dargestellt. Dies spiegelt sich ebenfalls im vorliegenden Langzeitvergleich der Reinterventionenraten wieder. Obwohl sich statistisch signifikant mehr Patienten in der EVEREST non-conform Gruppe befanden und somit eine komplexere Klappenpathologie sowie eine erschwerte MitraClip® Prozedur zu erwarten wäre, konnte keine erhöhte Rate an Reinterventionen im Vergleich zur EVEREST conform Gruppe gezeigt werden. Anzumerken ist jedoch, dass signifikant mehr Patienten innerhalb der zweiten Rekrutierungsphase verstarben. Dies ist maßgeblich auf das oben beschriebene kränkere Patientenkollektiv

zurückzuführen. Dies findet nicht zuletzt Ausdruck in einer größeren Anzahl an Patienten mit NYHA Klasse IV, Herzinsuffizienz, pulmonalen Erkrankungen sowie einer höheren Rate an MI IV/IV bei Studieneinschluss.

Trotz des guten primären Interventionsergebnisses auch für EVEREST non-conform Patienten ist in den Langzeitergebnissen eine erhöhte Reinterventionsrate (erneute MitraClip®-Implantation, chirurgische Mitralklappen Operation) zu verzeichnen. Gründe hierfür sind am ehesten in der komplexeren Mitralklappenpathologie zu finden. Betrachtet man die 22 Patienten, welche eine Reintervention benötigten, wiesen lediglich fünf Patienten eine funktionelle MI auf (zwei Patienten davon mit einer Koapdationslänge von < 2 mm). Die verbleibenden 17 Patienten (77,3%) zeigten eine komplexe degenerative MI mit meist lateralem oder medialem flail/prolaps, einer flail-height ≥ 10 mm, flail-width > 15 mm oder Barlow's disease (= Mitralklappenprolaps beider Segel). Nach Durchführung eines Cox proportional hazards Models zur Berechnung des Reinterventionsrisikos erwiesen sich flail-height ≥ 10 mm und flail-width > 15 mm als positive prädiktive Parameter für eine erneute Reintervention (s. Tab. 4.4).

Ungeachtet eines älteren Patientenkollektivs mit geringerer LV-EF konnten vergleichbare Ergebnisse zur EVEREST II Studie bezüglich des primären zusammengesetzten Endpunktes aus Tod jeglicher Ursache, Reintervention und MI-Rezidiv mit einer MI Grad \geq Grad III/IV erzielt werden. Die Ereignisrate bezüglich dieses Endpunktes betrug nach einem Beobachtungszeitraum von 3,5 Jahren 43,2%, im Vergleich zu 39,8% nach 4 Jahren im MitraClip®-Arm der EVEREST II Studie (vgl. [Mauri et al., 2013]). Die abschließenden Fünfjahresdaten der EVEREST II Studie geben eine primäre Ereignisrate von 44,2% der mittels MitraClip® therapierten Patienten an [Feldman et al., 2015].

Bezüglich der Mortalitätsrate zeigte sich in beiden Gruppen zu keinem Zeitpunkt des Follow-Up ein statistisch signifikanter Unterschied. Verglichen mit der Mortalitätsrate von 17,4% in der EVEREST II Studie [Mauri et al., 2013] fand sich nach einem Median Follow-Up von 959 Tagen [790 - 1128 Tage] eine kumulative Mortalitätsrate von 23,2% in der EVEREST non-conform Gruppe und 22,6% in der EVEREST conform Gruppe. Als Gründe für das bessere Ergebnis der EVEREST II Studie sind die strikteren Einschlusskriterien der Studie und das daraus resultierende gesündere Patientenkollektiv zu vermuten. Wenn man die Baseline-Charakteristika beider Studien vergleicht, sind die in der hier vorliegenden Studie eingeschlossenen Patienten nicht nur durchschnittlich älter, sondern es wurden zusätzlich Hochrisikopatienten (vgl. Tab. 4.1) und inoperable Patienten eingeschlossen und therapiert.

Die Mehrzahl der in der vorliegenden Studie eingeschlossenen Patienten zeigten eine deutliche Verbesserung des klinischen Beschwerdebildes. Ausdruck findet dies in einer Verbesserung der Herzinsuffizienzsymptome, gemessen durch die NYHA Klasse. Hier wiesen 69,8% der EVEREST conform

Patienten und 52,8% der EVEREST non-conform Patienten eine NYHA Klasse I und II nach einem medianen FollowUp von 2,6 Jahren nach MitraClip®-Implantation auf. Zusätzlich verlängerte sich die Gehstrecke im 6 Minuten-Gehtest deutlich. Patienten der EVEREST II Studie wiesen ebenfalls eine Verbesserung der NYHA Klasse nach 12 Monaten im Vergleich zu den Ausgangswerten auf. Jedoch konnten dort bessere Ergebnisse mit im Vergleich subjektiv belastbareren Patienten (insgesamt weniger Patienten mit einer NYHA Klasse III-IV) nach 4 Jahren Follow-Up erzielt werden (s. [Mauri et al., 2013]; [Feldman et al., 2011]; [Feldman et al., 2015]). Vergleicht man die vorliegenden Ergebnisse mit anderen Studien, die ebenfalls Hochrisikopatienten mittels MitraClip® therapieren, so konnten vergleichbare Ergebnisse erzielt werden, obwohl dort das Follow-Up nur über einen Zeitraum von maximal einem Jahr durchgeführt wurde (vgl. [Whitlow et al., 2012]; [Baldus et al., 2012]; [Braun et al., 2013]; [Vandendriessche et al., 2014]).

Feldmann et al. konnten in der EVEREST II Studie zeigen, dass die MI Reduktion mittels MitraClip® geringer ausfällt als bei der herkömmlichen, chirurgischen Klappenrekonstruktion oder dem Klappenersatz [Feldman et al., 2009]. Diese Ergebnisse konnte das deutsche TRAMI Register bestätigen (vgl. Kap. 1.9; In der Studie z.B. von Baldus et al. (2012) hatten ca. 11% der Patienten nach MitraClip®-Therapie bei Krankenhausentlassung eine MI Grad III [Baldus et al., 2012]). In der vorliegenden Studie zeigte sich nach primär erfolgreicher MitraClip®-Therapie gruppenspezifisch bei 58,8% der Patienten eine stabile Reduktion der MI. Generell kann postuliert werden, dass eine MI-Reduktion, welche nach einem Jahr stabil besteht, auch weiterhin stabil zu bleiben scheint (zumindest innerhalb eines Follow-Up Zeitraumes von 3,5 Jahren). Ebenfalls bestärkt wird dies durch die veröffentlichten 5 Jahres Daten der EVEREST II Studie (vgl. [Feldman et al., 2015]).

Betrachtet man die echokardiographischen sekundären Endpunkte, so zeigte sich lediglich in der EVEREST conform Gruppe eine statistisch signifikante Verkleinerung des LVEDD und des LAV. Auch ist ein Trend zur Reduktion des pulmonalarteriellen Drucks zu verzeichnen. Die ebenfalls in der Literatur beschriebene Remodeling-Umkehr nach MitraClip® und damit effektive MI Reduktion war nicht nachweisbar [Scandura et al., 2012].

Die gesammelten Ergebnisse untermauern das bisherige Vorgehen, jeden Patienten vor MitraClip®-Implantation in einem interdisziplinären Herzteam aus Kardiologen, Herzchirurgen und Anästhesisten individuell zu diskutieren und einen für den Patienten bestmöglichen Behandlungsplan zu erarbeiten. Hierdurch können zusätzlich Hochrisikopatienten herausgefiltert werden, bei denen eine MitraClip®-Implantation trotz fehlender Übereinstimmung mit den EVEREST II Kriterien möglich ist. Die vorliegenden Daten zeigen, dass vor allem Patienten mit einer funktionellen MI von einer MitraClip®-Implantation profitieren können (vgl. ebenfalls [Feldman et al., 2011]; [Franzen et al., 2010]; [Franzen et al., 2011]).

Nach Interpretation der vorliegenden Arbeit ist es wichtig, vor einer geplanten MitraClip®-Therapie

eine eingehende Patientenselektion durchzuführen. Dies scheint essenziell, um eine effektive, beständige (zumindest über einen Follow-Up Zeitraum von 3,5 Jahren) und sichere MI-Reduktion mittels MitraClip® erzielen zu können. Auch EVEREST non-conform Patienten können gemäß vorliegender Studie von einer MitraClip®-Implantation profitieren. Der derzeitige therapeutische Goldstandard ist jedoch bei operablen Patienten weiterhin die chirurgische Klappenrekonstruktion. Die Autoren des deutschen TRAMI Registers (s. Kapitel 1.9) sprechen sogar die Empfehlung aus, ältere Patienten, welche aufgrund des hohen Alters bisher nicht operiert wurden, bei passenden morphologischen Kriterien und MI Ätiologie operativ zu versorgen [Schillinger and Seneges, 2013]. Die vorliegende Studie zeigt, dass vor allem bei multimorbiden, inoperablen Patienten nach erfolgreicher MI-Reduktion und Stabilisation eine signifikante klinische Symptomverbesserung möglich ist. Vorangegangene Studien zeigten, dass vor allem bei degenerativer MI oft mehr als ein MitraClip® zur effektiven MI-Reduktion nötig ist ([Alegria-Barrero et al., 2014]; [Paranskaya et al., 2013]). Aktuell liegen Fallberichte über alternative MitraClip®-Strategien mit mehrfacher MitraClip®-Implantation vor (vgl. [Kische et al., 2012]; [Safian, 2013]; [Singh et al., 2015]).

Ursächlich hierfür könnten positive Effekte auf die Stabilität des Mitralklappenanulus sein. Die Autoren der EVEREST II Studie gehen nach Auswertung der Fünfjahresdaten davon aus, dass neben der MI-Reduktion durch den MitraClip®, eine iatrogene Gewebebrücke zwischen septalem und lateralem Anteil des Klappenanulus geschaffen wird, welche den Progress der Anulusdilatation verlangsamt und daher zusätzliche Effekte einer Anulusstabilisierung, ähnlich einer Anulusraffung hervorgerufen wird [Feldman et al., 2015]. Dieser Effekt scheint durch das Einbringen eines zweiten MitraClip® begünstigt und verstärkt zu werden.

Weitere Studien müssen zeigen, welcher Therapieansatz das beste Outcome für den Patienten garantiert. Taramasso et al. erweiterten das Therapiespektrum, indem sie bei residueller MI zwischen den bereits implantierten MitraClip®s die Implantation eines Amplatzer Vascular Plug II durchführten (s. [Taramasso et al., 2014]).

Nach Berücksichtigung dieser Ergebnisse muss womöglich ein Umdenken in den bisher durchgeführten Therapieansätzen erfolgen und infolgedessen bereits während der primären MitraClip®-Prozedur eine multiple MitraClip®-Implantation zur Stabilisierung der MI Reduktion in Betracht gezogen werden. Aufgrund der demographischen Entwicklung und der damit einhergehenden Zunahme multimorbider Patienten ist eine ständige Weiterentwicklung der bestehenden minimalinvasiven Therapieoptionen essenziell. Hierbei ist ebenfalls die Möglichkeit eines minimalinvasiven Klappenersatzes wie bei der Aortenklappe (TAVI) weiter zu verfolgen.

6 Limitationen

Eine Limitation der Studie ist die relativ geringe Patientenfallzahl, auch wenn sie zu einer der größten Single-Center Studien in diesem Bereich zählt. Zusätzlich zeigen die Baseline-Charakteristika ein sehr heterogenes Patientenkollektiv. Einerseits wurden Patienten eingeschlossen, die aufgrund von Komorbiditäten ein zu hohes Risiko für eine herkömmliche chirurgische Operation hätten (vgl. STS-Score & EURO-Score), andererseits Patienten, die nach ausführlicher Aufklärung sich freiwillig für eine MitraClip® -Therapie entschlossen haben. Weiter anzumerken sei, dass, aus echokardiographischer Sicht, die meisten intraprozeduralen Parameter unter Allgemeinanästhesie erhoben wurden. Hierdurch wurden möglicherweise der pulmonalarterielle Druck, der kapilläre wedge-Druck sowie der LV Vor- und Nachlast unterschätzt. Desweiteren kamen nicht alle Patienten zu den vereinbarten Follow-Up Terminen in unserer kardiologischen Ambulanz. Fehlende Daten wurden mittels telefonischem Follow-Up vervollständigt, jedoch war eine Akquise der echokardiographischen Daten in diesen Fällen nicht vollständig möglich. All dies mag zu einer Überschätzung des positiven Effekts des MitraClip® führen. Dem entgegen wirkt jedoch das hohe Alter der Patienten und damit die steigende Morbidität und Mortalität, insbesondere da das Alter den häufigsten Grund für ein Inoperabilität darstellt (vgl. [Schillinger et al., 2013]).

7 Zusammenfassung

Die vorliegende Studie demonstriert, dass ein unselektiertes, "real-world" -Patientenkollektiv mit schwerer Mitralinsuffizienz (MI) erfolgreich mittels MitraClip® therapiert werden kann. Diese Therapiemethode kann damit als eine effektive therapeutische Alternative zur herkömmlichen chirurgischen Mitralklappenrekonstruktion angesehen werden. Das postinterventionelle Ergebnis scheint gemäß vorliegender Daten sowohl eine akzeptable Haltbarkeit, als auch eine Verbesserung der klinischen Symptomatik und der Lebensqualität aufzuweisen. Hierfür ist eine sorgfältige Patientenselektion essenziell. Schlechtere postinterventionelle Ergebnisse fanden sich hauptsächlich bei Patienten mit degenerativer Mitralklappenpathologie. Hierbei kommt wohl der anatomischen Komplexität der vorliegenden Pathologie eine entscheidende Rolle zu. Als negativ prädiktive Faktoren ließen sich eine flail (Durchschlagen des Segelrands in den linken Vorhof) Höhe $\geq 10\text{mm}$ sowie eine flail Breite $> 15\text{mm}$ herausarbeiten. Zusammengefasst ist das MitraClip®-System eine Therapieoption für Hochrisikopatienten, bei denen aufgrund von Komorbiditäten und einem damit zu hohen Operationsrisiko eine herkömmliche Operation unmöglich ist. Alle Patienten mit hochgradiger symptomatischer MI und komplexer Klappenpathologie, die nicht den EVEREST II Kriterien entsprechen, sollten zur weiteren Therapie und Diagnostik an eine Spezialklinik mit größtmöglicher Erfahrung überwiesen werden. Dort kann fallspezifisch eine Evaluation der therapeutischen Optionen, auch bezüglich MitraClip®-Therapie erfolgen und die bestmögliche Strategie der Sanierung der MI im interdisziplinären Herzteam erarbeitet und abschließend empfohlen werden.

Summary

Long-term outcome in patients with severe mitral valve regurgitation after percutaneous edge-to-edge mitral valve repair considering conformity with the EVEREST II criteria

This study is one of the largest single center studies that analyses mitral regurgitation (MR) therapy by percutaneous edge-to-edge mitral valve repair with the MitraClip® of an unselected "real-world" patient population. It demonstrates a primary sufficient MR reduction with acceptable risk and benefit score, as well as stable improvement of quality of life. Hence the MitraClip® therapy is worth considering as an alternative to the surgical standard therapy by MV reconstruction for high risk patients with severe MR. The MitraClip® shows, at least one year after primary MitraClip® Implantation, a stable and durable MR reduction, which finds its expression on subjective NYHA functional class improvement as a surrogate for quality of life. Most important for achieving these goals is an accurate patient selection which is discussed in an interdisciplinary heart team. It is demonstrated that patients with primary MR, flail width > 15mm, or flail height \geq 10mm have inferior outcome. Difficult anatomical conditions are thought to be the reasons for this. Patients who meet the EVEREST inclusion criteria seem to be better candidates for MitraClip® implantation, but also EVEREST non-conform patients could successfully be treated. In summary, for patients with severe MR, many comorbidities, higher age, and elevation of the STS- and Euro-Score, the MitraClip® system is a safe and effective tool for reducing MR with acceptable subjective clinical improvement.

Teil III

Anhang

8 Abbildungsverzeichnis

1.1	Anatomie Mitralklappe	2
1.2	Terminologie Mitralklappe	4
1.3	Einteilung der funktionellen MI	6
1.4	Pathomechanismen Mitralklappe	9
1.5	Diagnostisches Vorgehen zur Abklärung der Differenzialdiagnose Mitralklappeninsuffizienz	10
1.6	Echokardiographische Quantifizierung der Mitralklappeninsuffizienz	13
1.7	Morphologie für eine MitraClip®-Therapie	14
1.8	Prognostische Faktoren der MI	15
1.9	Therapie der hochgradigen primären Mitralklappeninsuffizienz	17
1.10	Therapie der hochgradigen sekundären Mitralklappeninsuffizienz	18
1.11	Carpentier Ringprothese	20
1.12	Alferie Nahttechnik	21
1.13	Alferie Naht	22
1.14	Carillon Mitral Contour System	22
1.15	MitraClip®-System Ausmaße	24
1.16	MitraClip®-System	25
1.17	TEE transseptale Punktion	26
1.18	MitraClip®-Prozedur	27
1.19	3D-TEE MitraClip® Positionierung	28
1.20	Indikationen für die MitraClip®-Therapie	30
1.21	TRAMI-Register	31
4.1	Study Flow Chart	44
4.2	EVEREST non-conform Patienten - NYHA Klasse Baseline verglichen mit den Daten des längsten persönlichen Follow-Up	45
4.3	EVEREST conform Patienten - NYHA Klasse Baseline verglichen mit den Daten des längsten persönlichen Follow-Up	46
4.4	Kaplan-Meier Berechnungen bezüglich des reinterventionsfreien Überlebens (keine chirurgische Re-Operation oder erneute MitraClip®-Implantation)	49
4.5	Kaplan-Meier Berechnungen bezüglich des Endpunkts Freiheit von Tod jeglicher Ursache	50
4.6	EVEREST non-conform Patienten - MI Graduierung Baseline, verglichen mit den Daten des längsten persönlichen Follow-Up	51
4.7	EVEREST conform Patienten - MI Graduierung Baseline, verglichen mit den Daten des längsten persönlichen Follow-Up	52

9 Tabellenverzeichnis

4.1	Baseline Charakteristika	41
4.2	Auflistung der 82 EVEREST non-conform Patienten anhand der Ausschlusskriterien der EVEREST II Studie	42
4.3	Vergleich der Patienten beider Rekrutierungsphasen anhand der Baseline Charakteristika und des akuten postprozeduralen Outcomes zur Darstellung von möglichen Lerneffekten	43
4.4	Subgruppenanalyse der 82 EVEREST non-conform Patienten bezüglich der Ursachen für eine erneute Reintervention (22 Patienten mit Reintervention im Vergleich zu 60 Patienten ohne Reintervention)	47
4.5	Klinisches Langzeit Ergebnis im Vergleich von EVEREST conform und EVEREST non-conform Patienten	48

10 Literaturverzeichnis

- Abbott, G. . C. K. (2015). Mitraclip. Internet: http://www.abbott.de/content/unternehmen/geschaeftsfelder/vascular/mitraclip/index_de.html. Stand: 15.05.2015.
- Alegria-Barrero, E., Chan, P. H., Foin, N., Syrseloudis, D., Tavazzi, G., Price, S., Lindsay, A. C., Duncan, A., Moat, N., Di Mario, C., and Franzen, O. W. (2014). Concept of the central clip: when to use one or two mitraclips®. *EuroIntervention*, 9(10):1217–1224.
- Alfieri, O., Maisano, F., De Bonis, M., Stefano, P. L., Torracca, L., Oppizzi, M., and La Canna, G. (2001). The double-orifice technique in mitral valve repair: a simple solution for complex problems. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 122(4):674–681.
- Aoyagi, S., Tanaka, K., Kawara, T., Oryoji, A., Kosuga, K., and Oishi, K. (1995). Long-term results of mitral valve repair for non-rheumatic mitral regurgitation. *Cardiovasc Surg*, 3(4):387–392.
- Aronow, W. S. and Kronzon, I. (1987). Correlation of prevalence and severity of mitral regurgitation and mitral stenosis determined by doppler echocardiography with physical signs of mitral regurgitation and mitral stenosis in 100 patients aged 62 to 100 years with mitral anular calcium. *Am. J. Cardiol.*, 60(14):1189–1190.
- Aupart, M. (2004). Current aspects of mitral valve surgery. *J Cardiovasc Surg (Torino)*, 45(5):405–406.
- Baldus, S., Schillinger, W., Franzen, O., Bekeredjian, R., Sievert, H., Schofer, J., Kuck, K. H., Konorza, T., Mollmann, H., Hehrlein, C., Ouarrak, T., Senges, J., and Meinertz, T. (2012). Mitraclip therapy in daily clinical practice: initial results from the german transcatheter mitral valve interventions (trami) registry. *Eur. J. Heart Fail.*, 14(9):1050–1055.
- Bhudia, S. K., McCarthy, P. M., Smedira, N. G., Lam, B. K., Rajeswaran, J., and Blackstone, E. H. (2004). Edge-to-edge (alfieri) mitral repair: results in diverse clinical settings. *Ann. Thorac. Surg.*, 77(5):1598–1606.
- Boekstegers, P., Hausleiter, J., Baldus, S., von Bardeleben, R. S., Beucher, H., Butter, C., Franzen, O., Hoffmann, R., Ince, H., Kuck, K. H., Rudolph, V., Schafer, U., Schillinger, W., and Wunderlich, N. (2014). Percutaneous interventional mitral regurgitation treatment using the mitra-clip system. *Clin Res Cardiol*, 103(2):85–96.
- Bonow, R. O., Carabello, B., de Leon, A. C., Edmunds, L. H., Fedderly, B. J., Freed, M. D., Gaasch, W. H., McKay, C. R., Nishimura, R. A., O’Gara, P. T., O’Rourke, R. A., Rahimtoola, S. H., Ritchie, J. L., Cheitlin, M. D., Eagle, K. A., Gardner, T. J., Garson, A., Gibbons, R. J., Russell, R. O., Ryan, T. J., and Smith, S. C. (1998). Guidelines for the management of patients with valvular heart disease: executive summary. a report of the american college of cardiology/american heart association task force on practice guidelines (committee on management of patients with valvular heart disease). *Circulation*, 98(18):1949–1984.
- Bonow, R. O., Carabello, B. A., Chatterjee, K., de Leon, A. C., Faxon, D. P., Freed, M. D., Gaasch, W. H., Lytle, B. W., Nishimura, R. A., O’Gara, P. T., O’Rourke, R. A., Otto, C. M., Shah, P. M., Shanewise, J. S., Nishimura, R. A., Carabello, B. A., Faxon, D. P., Freed, M. D., Lytle, B. W., O’Gara, P. T., O’Rourke, R. A., Shah, P. M., Smith, S. C., Jacobs, A. K., Buller, C. E., Creager, M. A., Ettinger, S. M., Faxon, D. P., Halperin, J. L., Krumholz, H. M., Kushner,

- F. G., Lytle, B. W., Nishimura, R. A., Page, R. L., Tarkington, L. G., and Yancy, C. W. (2008). 2008 focused update incorporated into the acc/aha 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the american college of cardiology/american heart association task force on practice guidelines (writing committee to revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease). endorsed by the society of cardiovascular anesthesiologists, society for cardiovascular angiography and interventions, and society of thoracic surgeons. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 52(13):1–142.
- Braun, D., Lesevic, H., Orban, M., Michalk, F., Barthel, P., Hoppe, K., Sonne, C., Pache, J., Mehilli, J., Kastrati, A., Hausleiter, J., and Massberg, S. (2013). Percutaneous edge-to-edge repair of the mitral valve in patients with degenerative versus functional mitral regurgitation. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*.
- Carabello, B. A. (2004). Is it ever too late to operate on the patient with valvular heart disease? *J. Am. Coll. Cardiol.*, 44(2):376–383.
- Carpentier, A. (1983). Cardiac valve surgery—the "french correction". *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 86(3):323–337.
- Carpentier, A. F., Lessana, A., Relland, J. Y., Belli, E., Mihaileanu, S., Berrebi, A. J., Palsky, E., and Loulmet, D. F. (1995). The "physio-ring": an advanced concept in mitral valve annuloplasty. *Ann. Thorac. Surg.*, 60(5):1177–1185.
- Catherine M Otto, Section Editors: William H Gaasch, W. J. M. D. E. S. B. Y. J. F. (Literature review current through: Apr 2014. This topic last updated: Jan 09, 2014.). Acute mitral regurgitation in adults. Internet: http://www.uptodate.com/contents/acute-mitral-regurgitation-in-adults?source=see_link. Stand: 17.05.2014.
- Catherine M Otto, Section Editors: William H Gaasch, W. J. M. D. E. S. B. Y. J. F. (Literature review current through: Apr 2014. This topic last updated: Sep 10, 2012.). Etiology, clinical features, and evaluation of chronic mitral regurgitation. Internet: http://www.uptodate.com/contents/etiology-clinical-features-and-evaluation-of-chronic-mitral-regurgitation?source=see_link. Stand: 17.05.2014.
- Chiam, P. T. and Ruiz, C. E. (2011). Percutaneous transcatheter mitral valve repair: a classification of the technology. *JACC Cardiovasc Interv*, 4(1):1–13.
- Cleland, J. G., Daubert, J. C., Erdmann, E., Freemantle, N., Gras, D., Kappenberger, L., and Tavazzi, L. (2005). The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N. Engl. J. Med.*, 352(15):1539–1549.
- Dang, N. C., Aboodi, M. S., Sakaguchi, T., Wasserman, H. S., Argenziano, M., Cosgrove, D. M., Rosengart, T. K., Feldman, T., Block, P. C., and Oz, M. C. (2005). Surgical revision after percutaneous mitral valve repair with a clip: initial multicenter experience. *Ann. Thorac. Surg.*, 80(6):2338–2342.
- David, T. E., Ivanov, J., Armstrong, S., Christie, D., and Rakowski, H. (2005). A comparison of outcomes of mitral valve repair for degenerative disease with posterior, anterior, and bileaflet prolapse. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 130(5):1242–1249.
- De Bonis, M., Taramasso, M., Verzini, A., Ferrara, D., Lapenna, E., Calabrese, M. C., Grimaldi, A., and Alfieri, O. (2012). Long-term results of mitral repair for functional mitral regurgitation in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur J Cardiothorac Surg*, 42(4):640–646.

- Detaint, D., Messika-Zeitoun, D., Avierinos, J. F., Scott, C., Chen, H., Burnett, J. C., and Enriquez-Sarano, M. (2005). B-type natriuretic peptide in organic mitral regurgitation: determinants and impact on outcome. *Circulation*, 111(18):2391–2397.
- Dickstein, K., Vardas, P. E., Auricchio, A., Daubert, J. C., Linde, C., McMurray, J., Ponikowski, P., Priori, S. G., Sutton, R., van Veldhuisen, D. J., Vahanian, A., Auricchio, A., Bax, J., Ceconi, C., Dean, V., Filippatos, G., Funck-Brentano, C., Hobbs, R., Kearney, P., McDonagh, T., Popescu, B. A., Reiner, Z., Sechtem, U., Sirnes, P. A., Tendera, M., Vardas, P., Widimsky, P., Tendera, M., Anker, S. D., Blanc, J. J., Gasparini, M., Hoes, A. W., Israel, C. W., Kalarus, Z., Merkely, B., Swedberg, K., and Camm, A. J. (2010). 2010 focused update of esc guidelines on device therapy in heart failure: an update of the 2008 esc guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure and the 2007 esc guidelines for cardiac and resynchronization therapy. developed with the special contribution of the heart failure association and the european heart rhythm association. *Eur. Heart J.*, 31(21):2677–2687.
- Eguchi, K., Ohtaki, E., Matsumura, T., Tanaka, K., Tohbaru, T., Iguchi, N., Misu, K., Asano, R., Nagayama, M., Sumiyoshi, T., Kasegawa, H., and Hosoda, S. (2005). Pre-operative atrial fibrillation as the key determinant of outcome of mitral valve repair for degenerative mitral regurgitation. *Eur. Heart J.*, 26(18):1866–1872.
- Enriquez-Sarano, M., Akins, C. W., and Vahanian, A. (2009). Mitral regurgitation. *Lancet*, 373(9672):1382–1394.
- Enriquez-Sarano, M. and Sundt, T. M. (2010). Early surgery is recommended for mitral regurgitation. *Circulation*, 121(6):804–811.
- Fann, J.I., I. N. M. D. (2nd Edition, 2004). *Pathophysiology of mitral valve disease and operative indications*. In: *Cardiac surgery in the adult*. McGraw Hill, New York.
- FDA (2015a). Approval letter. Internet: http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf10/p100009a.pdf. Stand: 09.05.2015 Food and Drug Administration 10903 New Hampshire Ave Silver Spring, MD 20993-0002.
- FDA (2015b). Mitraclip clip delivery system – p100009. Internet: <http://www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/DeviceApprovalsandClearances/Recently-ApprovedDevices/ucm375149.htm>. Stand: 09.05.2015 Food and Drug Administration 10903 New Hampshire Ave Silver Spring, MD 20993-0002.
- Fedak, P. W., McCarthy, P. M., and Bonow, R. O. (2008). Evolving concepts and technologies in mitral valve repair. *Circulation*, 117(7):963–974.
- Feldman, T. and Cilingiroglu, M. (2011). Percutaneous leaflet repair and annuloplasty for mitral regurgitation. *Journal of the American College of Cardiology*, 57(5):529–537.
- Feldman, T., Foster, E., Glower, D. D., Glower, D. G., Kar, S., Rinaldi, M. J., Fail, P. S., Smalling, R. W., Siegel, R., Rose, G. A., Engeron, E., Loghin, C., Trento, A., Skipper, E. R., Fudge, T., Letsou, G. V., Massaro, J. M., Mauri, L., Foster, E., Vioria, E., Feldman, T., Alexander, J., Chedrawy, E. G., Lampert, M. B., Smart, S., Zunamon, A., Focks, C., Seifert, D., Garnier, B., Wang, A., Glower, D., Milano, C., Jollis, J., Ryan, T., Glisson, D., Herron, A., Wang, S., Byrne, T., Tibi, P., Fang, H. K., Morgan, J. M., Diaz, G., Mangum, H., Quesada, R., Moreno, N., Machado, R., Aridid, M. I., Grayburn, P., Anwar, A., Hamman, B., Hebel, R. F., Grayburn, P., Aston, S., Eisenhauer, A., Cohn, L., Davidson, M., Mangion, J., Wu, J., Cinamon, D., Sampong, T., Hermiller, J., Allen, K., Heimansohn, D., Bates, J., Segar, D., Taliencio, C., Taylor, A., Rinaldi, M. J., Skipper, E., Steigel, R. M., Rose, G., Schwarz, G., Michel, T., Kar, S., Makkar, R., Trento, A., Cheng, W., Fontana, G., Kass, R., Siegel, R., Tolstrup, K., Naqvi, T., Davis, K., Hussaini, A., Remba, D., Whitlow, P., Kapadia, S., Tuzcu, E. M., Gillinov, M., Mihaljevic, T., Rodriguez,

- L., Stewart, W., Brezina, K., Rittwage, L., Gray, W., Schwartz, A., Wasserman, H., Argenziano, M., Naka, Y., Smith, C., Stewart, A., Williams, M., Homma, S., Pizzarello, R., Gillam, L., Hahn, B., Goyal, N., Escala, E., Kamanda-Kosseh, M., Lucca-Susana, M., Babaliaros, V., Ghazzal, Z., Vassiliades, T., Latouff, O., Puskas, J., Lerakis, S., Clements, S., Martin, R., Merlino, J., Hyde, P., Whisenant, B., Clayson, S., Horton, S. C., Johnson, E., Smalling, R., Letsou, G., Walkes, J. C., Loghin, C., Hamilton, A., Vooletich, M., Ahobila-Vajjula, P., Pedersen, W., Eates, F., Flavin, T., Kroshus, T., Kshetry, V., Bae, R., Harris, K., Jay, D., Olson, S., Demmer, P., Nass, O., Gangahar, D., Jex, R. K., Ayala, K., Krenk, S., Wong, S. C., Bergman, G., Girardi, L., Isom, O. W., Krieger, K., Salemi, A., Skubas, N., Devereux, R., Reynolds, D. T., Slater, J., Galloway, A., Kronzon, I., Perk, G., Hager, K., Weisman, E., Yung, C. L., Ramee, S., Parrino, E., Gilliland, Y., Shah, S., Hirstius, B., Ventura, L., Kipperman, R., Ghani, M., Bodenhamer, R. M., Lucas, S., Randolph, J., Williams, J., Hanes, S., Leung, R., MacArthur, R., Mullen, J., Ross, D., Choy, J., Jones, A., Taylor, D., Williams, R., Kvill, L., Law, A., Kramer, P., Castlemain, B., Schwartz, A., Crouse, L., Totta, C., Salkind, M., Willson, T., Berke, A., Colangelo, R., Damus, P., Fernandez, H., Robinson, N., Taylor, J., Gopal, A., Katz, A., Mihalatos, D., Haag, E., McLaughlin, J., Norales, A., Qureshi, M., Pruitt, A., Kong, B., McAllister, B., Girard, S., Carulli, C., Bajwa, T., Allaqaband, S., Kress, D., O'Hair, D., Sagar, K., Oxborough, S., Maddux, J. T., Sanz, M., Tahta, S., Maxwell, M., Berry, B., Knapp, J., Boehm, H., Reisman, M., Gartman, D., Teply, J., Desai, A., Huehnergarth, K., Krabill, K., Rasmussen, I., Fail, P., Fudge, T., Paape, K., Trotter, M., Engeron, E., Robert, M., Benoit, D. K., Horlick, E., David, T., Mezody, M., Chamberlain, K., Low, R., Rogers, J., Young, J. N., Shankar, K., Bommer, W., Smith, T., Venugopal, S., Book, K., Harder, K., Carroll, J. D., Cleveland, J., Fullerton, D., Quaife, R., Salcedo, E., Jones, K., Herrmann, H., Acker, M., Woo, Y. J., Silvestry, F. E., Wiegers, S. E., Willhide, J., Mannion, T., Bailey, S. R., Calhoun, J., Sako, E., Erikson, J., Banda, G., Lim, D. S., Kron, I. L., Dent, J., Bales, L., Fretz, E., Ofiesh, J. G., Mann, M., Martin, L., Kent, K., Satler, L., Pichard, A., Bafi, A., Boyce, S., Sears-Rogan, P., Goldstein, S., Okubagzi, P., Lasala, J., Moon, M., Damiano, R., Barzilai, B., Lindman, B., Madrazo, J., Zajarias, A., Myers, M., Striler, K., Hanzel, G., Sakwa, M., Shannon, F., Gallagher, M., Markovitz, P., Abbas, A., and Huang, H. (2011). Percutaneous repair or surgery for mitral regurgitation. *New England Journal of Medicine*, 364(15):1395–1406.
- Feldman, T., Kar, S., Elmariah, S., Smart, S. C., Trento, A., Siegel, R. J., Apruzzese, P., Fail, P., Rinaldi, M. J., Smalling, R. W., Hermiller, J. B., Heimansohn, D., Gray, W. A., Grayburn, P. A., Mack, M. J., Lim, D. S., Ailawadi, G., Herrmann, H. C., Acker, M. A., Silvestry, F. E., Foster, E., Wang, A., Glower, D. D., and Mauri, L. (2015). Randomized comparison of percutaneous repair and surgery for mitral regurgitation: 5-year results of everest ii. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 66(25):2844–2854.
- Feldman, T., Kar, S., Rinaldi, M., Fail, P., Hermiller, J., Smalling, R., Whitlow, P. L., Gray, W., Low, R., Herrmann, H. C., Lim, S., Foster, E., and Glower, D. (2009). Percutaneous mitral repair with the mitraclip system: safety and midterm durability in the initial everest (endovascular valve edge-to-edge repair study) cohort. *Journal of the American College of Cardiology*, 54(8):686–694.
- Feldman, T., Wasserman, H. S., Herrmann, H. C., Gray, W., Block, P. C., Whitlow, P., St Goar, F., Rodriguez, L., Silvestry, F., Schwartz, A., Sanborn, T. A., Condado, J. A., and Foster, E. (2005). Percutaneous mitral valve repair using the edge-to-edge technique: six-month results of the everest phase i clinical trial. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 46(11):2134–2140.
- Flameng, W., Herijgers, P., and Bogaerts, K. (2003). Recurrence of mitral valve regurgitation after mitral valve repair in degenerative valve disease. *Circulation*, 107(12):1609–1613.
- Franzen, O., Baldus, S., Rudolph, V., Meyer, S., Knap, M., Koschyk, D., Treede, H., Barmeyer, A., Schofer, J., Costard-Jackle, A., Schluter, M., Reichenspurner, H., and Meinertz, T. (2010). Acute outcomes of mitralclip therapy for mitral regurgitation in high-surgical-risk patients: emphasis on adverse valve morphology and severe left ventricular dysfunction. *Eur. Heart J.*, 31(11):1373–1381.

- Franzen, O., van der Heyden, J., Baldus, S., Schluter, M., Schillinger, W., Butter, C., Hoffmann, R., Corti, R., Pedrazzini, G., Swaans, M. J., Neuss, M., Rudolph, V., Surder, D., Grunenfelder, J., Eulenburg, C., Reichenspurner, H., Meinertz, T., and Auricchio, A. (2011). Mitraclip® therapy in patients with end-stage systolic heart failure. *European Journal of Heart Failure*, 13(5):569–576.
- Freed, L. A., Levy, D., Levine, R. A., Larson, M. G., Evans, J. C., Fuller, D. L., Lehman, B., and Benjamin, E. J. (1999). Prevalence and clinical outcome of mitral-valve prolapse. *N. Engl. J. Med.*, 341(1):1–7.
- Fucci, C., Sandrelli, L., Pardini, A., Torracca, L., Ferrari, M., and Alfieri, O. (1995). Improved results with mitral valve repair using new surgical techniques. *Eur J Cardiothorac Surg*, 9(11):621–626.
- G. Nickenig, F.W. Mohr, M. K. K.-H. K. P. B. J. H. W. S. J. B. R. L. H. R. (2013). Konsensus der deutschen gesellschaft für kardiologie – herz- und kreislaufforschung und der deutschen gesellschaft für thorax- herz- und gefäßchirurgie zur behandlung der mitralklappeninsuffizienz. *Kardiologe*, 7:76–90.
- Galloway, A. C., Colvin, S. B., Baumann, F. G., Grossi, E. A., Ribakove, G. H., Harty, S., and Spencer, F. C. (1989). A comparison of mitral valve reconstruction with mitral valve replacement: intermediate-term results. *Ann. Thorac. Surg.*, 47(5):655–662.
- Gerd Herold, e. a. (2012). *Innere Medizin 2013*. Gerd Herold.
- Gillam, L. D. and Schwartz, A. (2010). Primum non nocere: the case for watchful waiting in asymptomatic severe degenerative mitral regurgitation. *Circulation*, 121(6):813–821.
- Gillinov, A. M., Cosgrove, D. M., Blackstone, E. H., Diaz, R., Arnold, J. H., Lytle, B. W., Smedira, N. G., Sabik, J. F., McCarthy, P. M., and Loop, F. D. (1998). Durability of mitral valve repair for degenerative disease. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 116(5):734–743.
- Gramaglia, B., Imazio, M., Checco, L., Villani, M., Morea, M., Di Summa, M., Bonamini, R., Rosettani, E., and Mangiardi, L. (1999). Mitral valve prolapse. comparison between valvular repair and replacement in severe mitral regurgitation. *J Cardiovasc Surg (Torino)*, 40(1):93–99.
- Grigioni, F., Enriquez-Sarano, M., Zehr, K. J., Bailey, K. R., and Tajik, A. J. (2001). Ischemic mitral regurgitation: long-term outcome and prognostic implications with quantitative doppler assessment. *Circulation*, 103(13):1759–1764.
- Grossi, E. A., Goldberg, J. D., LaPietra, A., Ye, X., Zakow, P., Sussman, M., Delianides, J., Culliford, A. T., Esposito, R. A., Ribakove, G. H., Galloway, A. C., and Colvin, S. B. (2001). Ischemic mitral valve reconstruction and replacement: comparison of long-term survival and complications. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 122(6):1107–1124.
- Iung B., B., Baron, G., Butchart, E. G., Delahaye, F., Gohlke-Barwolf, C., Levang, O. W., Tornos, P., Vanoverschelde, J. L., Vermeer, F., Boersma, E., Ravaud, P., and Vahanian, A. (2003). A prospective survey of patients with valvular heart disease in europe: The euro heart survey on valvular heart disease. *Eur. Heart J.*, 24(13):1231–1243.
- James, T. N. (1965). Anatomy of the coronary arteries in health and disease. *Circulation*, 32(6):1020–1033.
- Kische, S., Nienaber, C., and Ince, H. (2012). Use of four mitraclip devices in a patient with ischemic cardiomyopathy and mitral regurgitation: flipping by clipping". *Catheter Cardiovasc Interv.*, 80(6):1007–1013.

- Klaar, U., Gabriel, H., Bergler-Klein, J., Pernicka, E., Heger, M., Mascherbauer, J., Rosenhek, R., Binder, T., Maurer, G., and Baumgartner, H. (2011). Prognostic value of serial b-type natriuretic peptide measurement in asymptomatic organic mitral regurgitation. *Eur. J. Heart Fail.*, 13(2):163–169.
- Klein, A. L., Burstow, D. J., Tajik, A. J., Zachariah, P. K., Taliercio, C. P., Taylor, C. L., Bailey, K. R., and Seward, J. B. (1990). Age-related prevalence of valvular regurgitation in normal subjects: a comprehensive color flow examination of 118 volunteers. *J Am Soc Echocardiogr*, 3(1):54–63.
- Lancellotti, P., Moura, L., Pierard, L. A., Agricola, E., Popescu, B. A., Tribouilloy, C., Hagendorff, A., Monin, J. L., Badano, L., and Zamorano, J. L. (2010). European association of echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. part 2: mitral and tricuspid regurgitation (native valve disease). *European Journal of Echocardiography*, 11(4):307–332.
- Lin, S. S., Lauer, M. S., Asher, C. R., Cosgrove, D. M., Blackstone, E., Thomas, J. D., Garcia, M. J., and Thomas, J. D. (2001). Prediction of coronary artery disease in patients undergoing operations for mitral valve degeneration. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 121(5):894–901.
- Maisano, F., Franzen, O., Baldus, S., Schafer, U., Hausleiter, J., Butter, C., Ussia, G. P., Sievert, H., Richardt, G., Widder, J. D., Moccetti, T., and Schillinger, W. (2013). Percutaneous mitral valve interventions in the real world: early and 1-year results from the access-eu, a prospective, multicenter, nonrandomized post-approval study of the mitraclip therapy in europe. *Journal of the American College of Cardiology*, 62(12):1052–1061.
- Maisano, F., Schreuder, J. J., Oppizzi, M., Fiorani, B., Fino, C., and Alfieri, O. (2000). The double-orifice technique as a standardized approach to treat mitral regurgitation due to severe myxomatous disease: surgical technique. *Eur J Cardiothorac Surg*, 17(3):201–205.
- Maisano, F., Torracca, L., Oppizzi, M., Stefano, P. L., D’Addario, G., La Canna, G., Zogno, M., and Alfieri, O. (1998). The edge-to-edge technique: a simplified method to correct mitral insufficiency. *Eur J Cardiothorac Surg*, 13(3):240–245.
- Marijon, E., Ou, P., Celermajer, D. S., Ferreira, B., Mocumbi, A. O., Jani, D., Paquet, C., Jacob, S., Sidi, D., and Jouven, X. (2007). Prevalence of rheumatic heart disease detected by echocardiographic screening. *N. Engl. J. Med.*, 357(5):470–476.
- Mauri, L., Foster, E., Glower, D. D., Apruzzese, P., Massaro, J. M., Herrmann, H. C., Herrmiller, J., Gray, W., Wang, A., Pedersen, W. R., Bajwa, T., Lasala, J., Low, R., Grayburn, P., Feldman, T., Herrmann, H., Feldman, T., Whitlow, P., Babaliarios, V., Reisman, M., Kent, K., Gray, W., Bailey, S., Rinaldi, M., Eisenhauer, A., Smalling, R., Carroll, J., Nass, O., Berke, A., Wang, A., Fail, P., Herrmiller, J., Low, R., Kar, S., Lasala, J., Lim, D., Horlick, E., Byrne, T., Bajwa, T., Ramee, S., Slater, J., Grayburn, P., Grayburn, P., Qureshi, M., Fretz, E., Wong, S., Pedersen, W., Sanz, M., Maddux, J., Kipperman, R., Williams, J., Whisenant, B., Hanzel, G., Leung, R., Kellett, M., Kipperman, R., Quesada, R., Rajagopal, V., Heller, L., Steinberg, D., Rammohan, C., Ruiz, C., Hijazi, Z., Daggubati, R., Chitwood, R., Woo, Y., Pearson, P., Mick, S., Puskas, J., Barnhart, G., Boyce, S., Argenziano, M., Sako, E., Skipper, E., Cohn, L., Letsou, G., Cleveland, J., Gangahar, D., Robinson, N., Glower, D., Fudge, T., Heimansohn, D., Young, N., Trento, A., Damiano, R., Kron, I., David, T., Fang, H., O’Hair, D., Parrino, P., Galloway, A., Hebler, R., Mack, M., Pruitt, A., Ofiesh, J., Girardi, L., Kshetry, V., Maxwell, M., Bodenhamer, R., Clayson, S., Sakwa, M., Ross, D., Weldner, P., Brown, J., Moreno, N., Kauten, J., Murphy, D., Crawford, F., Beygui, R., Patel, N., March, R., Anderson, C., Silvestry, F., Smart, S., Stewart, W., Clements, S., Madalina, O., Sears-Rogan, P., Hahn, R., Erikson, J., Rose, G., Wu, J., Loghin, C., Salcedo, E., Ayala, K., Katz, A., Velazquez, E., Solet, D., Bates, J., Bommer, W., Siegel, R., Lindman, B., Dent, J., Mezody, M., Morgan, J., Tajik, A. J., Gilliland, Y., Benenstien, R.,

- Grayburn, P., Grayburn, P., Girard, S., Mann, M., Devereux, R., Bae, R., Knapp, J., Norman, D., Horton, S., Gallagher, M., Choy, J., Lualdi, J., Kougiannis, K., Machado, R., Raval, N., Frohwein, S., Gregg, D., Prakash, A., Kronzon, I., Soble, J., and Nekkanti, R. (2013). 4-year results of a randomized controlled trial of percutaneous repair versus surgery for mitral regurgitation. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 62(4):317–328.
- Mauri, L., Garg, P., Massaro, J. M., Foster, E., Glower, D., Mehoudar, P., Powell, F., Komtebedde, J., McDermott, E., and Feldman, T. (2010). The everest ii trial: design and rationale for a randomized study of the evalve mitraclip system compared with mitral valve surgery for mitral regurgitation. *Am. Heart J.*, 160(1):23–29.
- McMurray, J. J., Adamopoulos, S., Anker, S. D., Auricchio, A., Bohm, M., Dickstein, K., Falk, V., Filippatos, G., Fonseca, C., Gomez-Sanchez, M. A., Jaarsma, T., K?ber, L., Lip, G. Y., Maggioni, A. P., Parkhomenko, A., Pieske, B. M., Popescu, B. A., R?nnevik, P. K., Rutten, F. H., Schwitter, J., Seferovic, P., Stepinska, J., Trindade, P. T., Voors, A. A., Zannad, F., Zeiher, A., Bax, J. J., Baumgartner, H., Ceconi, C., Dean, V., Deaton, C., Fagard, R., Funck-Brentano, C., Hasdai, D., Hoes, A., Kirchhof, P., Knuuti, J., Kolh, P., McDonagh, T., Moulin, C., Popescu, B. A., Reiner, Z., Sechtem, U., Sirnes, P. A., Tendera, M., Torbicki, A., Vahanian, A., Windecker, S., McDonagh, T., Sechtem, U., Almenar Bonet, L., Avraamides, P., Lamin, H. A., Brignole, M., Coca, A., Cowburn, P., Dargie, H., Elliott, P., Flachskampf, F. A., Guida, G. F., Hardman, S., and Lung, B. (2012). Esc guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 of the european society of cardiology. developed in collaboration with the heart failure association (hfa) of the esc. *Eur. Heart J.*, 33(14):1787–1847.
- Mohty, D., Orszulak, T. A., Schaff, H. V., Avierinos, J. F., Tajik, J. A., and Enriquez-Sarano, M. (2001). Very long-term survival and durability of mitral valve repair for mitral valve prolapse. *Circulation*, 104(12 Suppl 1):I1–I7.
- Nkomo, V. T., Gardin, J. M., Skelton, T. N., Gottdiener, J. S., Scott, C. G., and Enriquez-Sarano, M. (2006). Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet*, 368(9540):1005–1011.
- Ott, D. A. (1995). Repairing the mitral valve. *Circulation*, 91(4):1264–1265.
- Paranskaya, L., D’Ancona, G., Bozdog-Turan, I., Akin, I., Kische, S., Turan, G. R., Divchev, D., Rehders, T., Westphal, B., Schubert, J., Nienaber, C. A., and Ince, H. (2013). Percutaneous mitral valve repair with the mitraclip system: perioperative and 1-year follow-up results using standard or multiple clipping strategy. *Catheter Cardiovasc Interv*, 81(7):1224–1231.
- Pinero, A., Marcos-Alberca, P., and Fortes, J. (2005). Cabergoline-related severe restrictive mitral regurgitation. *N. Engl. J. Med.*, 353(18):1976–1977.
- Redfield, M. M., Nicholson, W. J., Edwards, W. D., and Tajik, A. J. (1992). Valve disease associated with ergot alkaloid use: echocardiographic and pathologic correlations. *Ann. Intern. Med.*, 117(1):50–52.
- Safian, R. D. (2013). Percutaneous mitral valve repair for mitral regurgitation: zipping-by-clipping. *Catheter Cardiovasc Interv*, 81(7):1232–1233.
- Scandura, S., Ussia, G. P., Capranzano, P., Caggegi, A., Sarkar, K., Cammalleri, V., Mangiafico, S., Chiaranda, M., Imme, S., Di Pasqua, F., Pistritto, A. M., Millan, G., and Tamburino, C. (2012). Left cardiac chambers reverse remodeling after percutaneous mitral valve repair with the mitraclip system. *J Am Soc Echocardiogr*, 25(10):1099–1105.

- Schillinger, W., Athanasiou, T., Weicken, N., Berg, L., Tichelbacker, T., Puls, M., Hunlich, M., Wachter, R., Helms, H. J., Seipelt, R., Schondube, F. A., and Hasenfuss, G. (2011). Impact of the learning curve on outcomes after percutaneous mitral valve repair with mitralclip and lessons learned after the first 75 consecutive patients. *European Journal of Heart Failure*, 13(12):1331–1339.
- Schillinger, W., Hunlich, M., Baldus, S., Ouarrak, T., Boekstegers, P., Hink, U., Butter, C., Bekeredjian, R., Plicht, B., Sievert, H., Schofer, J., Senges, J., Meinertz, T., and Hasenfuss, G. (2013). Acute outcomes after mitralclip therapy in highly aged patients: results from the german transcatheter mitral valve interventions (trami) registry. *EuroIntervention*, 9(1):84–90.
- Schillinger, W. and Senges, J. (2013). Trami (transcatheter mitral valve interventions) register. the german mitral register. *Herz*, 38(5):453–459.
- Schofer, J., Siminiak, T., Haude, M., Herrman, J. P., Vainer, J., Wu, J. C., Levy, W. C., Mauri, L., Feldman, T., Kwong, R. Y., Kaye, D. M., Duffy, S. J., Tubler, T., Degen, H., Brandt, M. C., Van Bibber, R., Goldberg, S., Reuter, D. G., and Hoppe, U. C. (2009). Percutaneous mitral annuloplasty for functional mitral regurgitation: results of the carillon mitral annuloplasty device european union study. *Circulation*, 120(4):326–333.
- Seeburger, J., Katus, H. A., Pleger, S. T., Krumsdorf, U., Mohr, F. W., and Bekeredjian, R. (2011). Percutaneous and surgical treatment of mitral valve regurgitation. *Deutsches Ärzteblatt Int*, 108(48):816–821.
- Siminiak, T., Hoppe, U. C., Schofer, J., Haude, M., Herrman, J. P., Vainer, J., Firek, L., Reuter, D. G., Goldberg, S. L., and Van Bibber, R. (2009). Effectiveness and safety of percutaneous coronary sinus-based mitral valve repair in patients with dilated cardiomyopathy (from the amadeus trial). *Am. J. Cardiol.*, 104(4):565–570.
- Siminiak, T. and Lipiecki, J. (2008). Trans-coronary-venous interventions. *Circ Cardiovasc Interv*, 1(2):134–142.
- Singh, G. D., Smith, T. W., and Rogers, J. H. (2015). Multi-mitralclip therapy for severe degenerative mitral regurgitation: anchor technique for extremely flail segments. *Catheter Cardiovasc Interv*.
- Sonne, C., Sugeng, L., Watanabe, N., Weinert, L., Saito, K., Tsukiji, M., Yoshida, K., Takeuchi, M., Mor-Avi, V., and Lang, R. M. (2009). Age and body surface area dependency of mitral valve and papillary apparatus parameters: assessment by real-time three-dimensional echocardiography. *European Journal of Echocardiography*, 10(2):287–294.
- St John Sutton, M. and Weyman, A. E. (2002). Mitral valve prolapse prevalence and complications: an ongoing dialogue. *Circulation*, 106(11):1305–1307.
- Suri, R. M., Schaff, H. V., Dearani, J. A., Sundt, T. M., Daly, R. C., Mullany, C. J., Enriquez-Sarano, M., and Orszulak, T. A. (2006). Survival advantage and improved durability of mitral repair for leaflet prolapse subsets in the current era. *Ann. Thorac. Surg.*, 82(3):819–826.
- Sutton, T. M., Stewart, R. A., Gerber, I. L., West, T. M., Richards, A. M., Yandle, T. G., and Kerr, A. J. (2003). Plasma natriuretic peptide levels increase with symptoms and severity of mitral regurgitation. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 41(12):2280–2287.
- T. Buck, O.-A. Breithardt, L. F.-W. F. F. F. A. F. A. H. R. H. I. K. H. K. T. M. K. P. K. T. J.-U. V. F. W. U. N. (2009). Manual zur indikation und durchführung der echokardiographie. *Clin Res Cardiol Suppl* 4:3–51 (2009) DOI 10.1007/s11789-009-0051-6.

- Taramasso, M., Zuber, M., Gruner, C., Gaemperli, O., Nietlispach, F., and Maisano, F. (2014). First-in-man report of residual intra-clip[®] regurgitation between two mitralclips treated by amplatzer vascular plug ii. *EuroIntervention*.
- Tribouilloy, C. M., Enriquez-Sarano, M., Schaff, H. V., Orszulak, T. A., Bailey, K. R., Tajik, A. J., and Frye, R. L. (1999). Impact of preoperative symptoms on survival after surgical correction of organic mitral regurgitation: rationale for optimizing surgical indications. *Circulation*, 99(3):400–405.
- Trichon, B. H., Felker, G. M., Shaw, L. K., Cabell, C. H., and O’Connor, C. M. (2003). Relation of frequency and severity of mitral regurgitation to survival among patients with left ventricular systolic dysfunction and heart failure. *Am. J. Cardiol.*, 91(5):538–543.
- Vahanian, A., Alfieri, O., Andreotti, F., Antunes, M. J., Baron-Esquivias, G., Baumgartner, H., Borger, M. A., Carrel, T. P., De Bonis, M., Evangelista, A., Falk, V., Lung, B., Lancellotti, P., Pierard, L., Price, S., Schafers, H. J., Schuler, G., Stepinska, J., Swedberg, K., Takkenberg, J., Von Oppell, U. O., Windecker, S., Zamorano, J. L., Zembala, M., Bax, J. J., Baumgartner, H., Ceconi, C., Dean, V., Deaton, C., Fagard, R., Funck-Bretano, C., Hasdai, D., Hoes, A., Kirchhof, P., Knuuti, J., Kolh, P., McDonagh, T., Moulin, C., Popescu, B. A., Reiner, ., Sechtem, U., Anton Sirnes, P., Tendera, M., Torbicki, A., Vahanian, A., Windecker, S., Popescu, B. A., Von Segesser, L., Badano, L. P., Bunc, M., Claeys, M. J., Drinkovic, N., Filippatos, G., Habib, G., Kappetein, A. P., Kassab, R., Lip, G. Y., Moat, N., Nickenig, G., Otto, C. M., Pepper, J., Piazza, N., Pieper, P. G., Rosenhek, R., Shuka, N., Schwammenthal, E., Schwitter, J., Tornos Mas, P., Trindade, P. T., and Walther, T. (2012). Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): 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). *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 42(4):1–44.
- Vahanian, A., Baumgartner, H., Bax, J., Butchart, E., Dion, R., Filippatos, G., Flachskampf, F., Hall, R., Iung, B., Kasprzak, J., Nataf, P., Tornos, P., Torracca, L., Wenink, A., Priori, S. G., Blanc, J. J., Budaj, A., Camm, J., Dean, V., Deckers, J., Dickstein, K., Lekakis, J., McGregor, K., Metra, M., Joao, M., Osterspey, A., Tamargo, J., Zamorano, J. L., Zamorano, J. L., Angelini, A., Antunes, M., Garcia Fernandez, M. A., Gohlke-Baerwolf, C., Habib, G., McMurray, J., Otto, C., Pierard, L., Pomar, J. L., Prendergast, B., Rosenhek, R., Uva, M. S., and Tamargo, J. (2007). Guidelines on the management of valvular heart disease: The task force on the management of valvular heart disease of the european society of cardiology. *Eur. Heart J.*, 28(2):230–268.
- Van Camp, G., Flamez, A., Cosyns, B., Weytjens, C., Muyltermans, L., Van Zandijcke, M., De Sutter, J., Santens, P., Decoodt, P., Moerman, C., and Schoors, D. (2004). Treatment of parkinson’s disease with pergolide and relation to restrictive valvular heart disease. *Lancet*, 363(9416):1179–1183.
- Vandendriessche, T., Kotrc, M., Tijskens, M., Bartunek, J., Delesie, M., Paelinck, B. P., De Bock, D., Penicka, M., Stockman, B., De Maeyer, C., Vrints, C., Vanderheyden, M., and Claeys, M. J. (2014). Percutaneous mitral valve repair in high-risk patients: initial experience with the mitralclip system in belgium. *Acta Cardiol*, 69(3):265–270.
- Vogel, H. and Gerthsen, C. (1997). *Gerthsen Physik*.
- Wagner, T. (2009). *Intermediäre Ergebnisse der isolierten und der kombinierten Mitralklappenrekonstruktion am Deutschen Herzzentrum München 1999-2001*. PhD thesis, TU München, DHZ München.
- Whitlow, P. L., Feldman, T., Pedersen, W. R., Lim, D. S., Kipperman, R., Smalling, R., Bajwa, T., Herrmann, H. C., Lasala, J., Maddux, J. T., Tuzcu, M., Kapadia, S., Trento, A., Siegel, R. J., Foster, E., Glower, D., Mauri, L., and Kar, S. (2012). Acute and 12-month results with

catheter-based mitral valve leaflet repair: the everest ii (endovascular valve edge-to-edge repair) high risk study. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 59(2):130–139.

William H Gaasch Catherine M Otto, Section Editors: Catherine M Otto, G. S. A. E. V. D. E. S. B. Y. J. F. (Literature review current through: Apr 2014. This topic last updated: Dec 02, 2013.). Surgical procedures for severe chronic mitral regurgitation. Internet: http://www.uptodate.com/contents/surgical-procedures-for-severe-chronic-mitral-regurgitation?source=search_result&search=mitralklappen-ersatz&selectedTitle=3~52. Stand: 17.04.2014.

11 Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre an Eides statt, dass ich die bei der promotionsführenden Einrichtung bzw. Fakultät für Medizin der TUM zur Promotionsprüfung vorgelegte Arbeit mit dem Titel:

Retrospektive Singel-Center Studie zur Beurteilung des Langzeit Outcomes nach MitraClip®-Implantation gemäß der Einschlusskriterien der EVEREST II Studie

im Fachbereich Innere Medizin und Kardiologie des deutschen Herzzentrum München unter der Anleitung und Betreuung durch

Frau PD Dr. med. Carolin Sonne

ohne sonstige Hilfe erstellt und bei der Abfassung nur die gemäß § 6 Abs. 6 und 7 Satz 2 angegebenen Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe keine Organisation eingeschaltet, die gegen Entgelt Betreuerinnen und Betreuer für die Anfertigung von Dissertationen sucht, oder die mir obliegenden Pflichten hinsichtlich der Prüfungsleistungen für mich ganz oder teilweise erledigt.

Ich habe die Dissertation in dieser oder ähnlicher Form in keinem anderen Prüfungsverfahren als Prüfungsleistung vorgelegt.

Die vollständige Dissertation wurde in
veröffentlicht. Die promotionsführende Einrichtung.....
hat der Vorveröffentlichung zugestimmt.

Ich habe den angestrebten Doktorgrad noch nicht erworben und bin nicht in einem früheren Promotionsverfahren für den angestrebten Doktorgrad endgültig gescheitert.

Ich habe bereits am
bei der Fakultät für
der Hochschule
unter Vorlage einer Dissertation mit dem Thema

.....
die Zulassung zur Promotion beantragt mit dem Ergebnis:
.....

Die öffentlich zugängliche Promotionsordnung der TUM ist mir bekannt, insbesondere habe ich die Bedeutung von § 28 (Nichtigkeit der Promotion) und § 29 (Entzug des Doktorgrades) zur Kenntnis genommen. Ich bin mir der Konsequenzen einer falschen Eidesstattlichen Erklärung bewusst. Mit der Aufnahme meiner personenbezogenen Daten in die Alumni-Datei bei der TUM bin ich

einverstanden

nicht einverstanden

München, den _____ Unterschrift: _____

12 Danksagung

Mein herzlicher Dank gilt Frau PD Dr. med. Carolin Sonne für die Überlassung des Themas und die wertvolle Hilfe bei der Durchführung der Arbeit. Auch danke ich Frau Dr. med. Hassema Lesevic für die wohlwollende Unterstützung und stetige Ansprechbarkeit bei der Verfassung der Arbeit. Herrn Prof. Dr. med. H. Schunkert danke ich für die Arbeitsmöglichkeiten in seiner Klinik und die Möglichkeit im Rahmen dieses Forschungsprojekts meine Doktorarbeit absolvieren zu können. Weiterhin möchte ich mich bei allen Mitarbeitern der kardiologischen Abteilung des Deutschen Herzzentrum München für die freundliche Atmosphäre und ihr hilfreiches Entgegenkommen bedanken. Zusätzlich danke ich Frau PD Dr. med. C. Sonne, Frau Dr. med. H. Lesevic und Herrn Dr. med. Fabian Michalk für die äußerst exakte Anfertigung der transthorakalen und transösophagealen Echokardiographien, sowie Prof. Dr. med. Julinda Mehilli, Prof. Dr. med. Eckhard Pache, Prof. Dr. med. Steffen Massberg, Prof. Dr. med. Ilka Ott und Prof. Dr. med. Jörg Hausleiter als führende Interventiologen bei der Durchführung der MitraClip®-Implantationen. Schließlich möchte ich mich bei allen Patienten für ihre Bereitwilligkeit bedanken, an dieser klinischen Studie teilzunehmen.

13 Curriculum vitae

Persönliche Daten	
Name	Michael Andreas KARL
Geburtsdatum/Geburtsort	01.04.1987, München
Staatsangehörigkeit	deutsch
Schulbildung	
Sep. 1993 – Jul. 1997	Grundschule
Sep. 1997 – Jun. 2006	Mathematisch -Naturwissenschaftliches Gymnasium
Jun. 2006	allgemeine Hochschulreife
Okt. 2006 – Jun. 2007	Mitgliedschaft in der Deutsche Physikalische Gesellschaft (DPG), Erhalt des Buchpreises der DPG
Studium & Praktika	
Okt. 2006 – Nov. 2006	Krankenpflegepraktikum in der Asklepiosklinik (Lich)
Mrz. 2007	Krankenpflegepraktikum im Evangelisches Krankenhaus (Gießen)
2007-2013	Studium Humanmedizin
bis 2011	Justus-Liebig-Universität Gießen
2012-2013	Universitätswechsel zu Beginn des Praktischen Jahres an die Technische Universität München
März 2009	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
April – Mai 2013	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
Jul. 2009	Blockpraktikum Innere Medizin (Kalmar/Schweden), Kardiologie
Aug. 2009	Krankenhausfamulatur Deutsches Herzzentrum (München)
Aug. 2010 – Sep. 2010	Auslandsfamulatur Belegkrankenhaus & Praxis (Vancouver/BC Kanada), Kardiologie
Mrz. 2011	Krankenhausfamulatur Barmherzige Brüder (München), Innere Med.
Aug. 2011	Krankenhausfamulatur Barmherzige Brüder (München), Innere Med.
Feb. 2012 – Jun. 2012	Auslands-PJ-Tertial Pathologie (Kantonspital Aarau/Schweiz)
Jun. 2012 – Okt. 2012	Auslands-PJ-Tertial Allgemein- & Thoraxchirurgie (Regionalspital Locarno/italienische Schweiz)
Okt. 2012 – Jan. 2013	gesplittetes PJ-Tertial Innere Medizin (Deutsches Herzzentrum (München), Kardiologie; Klinikum Rechts der Isar (München), Gastroenterologie)
Beruf & Weiterbildung	
seit Jul. 2013	Assistenzarzt für Innere Medizin und Kardiologie (Deutsches Herzzentrum (München))
Feb. 2014 - Jul. 2014	Weiterbildung Institut für Prävention und Sportmedizin (Klinikum Rechts der Isar, TUM)