

Ergebnisse nach kathetergestütztem transapikalem Mitralklappenersatz im Vergleich zum Edge-to-Edge-Verfahren

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
Bonn

Isabel Sommer

aus Leverkusen
2024

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: PD Dr. med. Marcel Weber
2. Gutachter: Prof. Dr. med. Wilhelm Röll

Tag der Mündlichen Prüfung: 29.08.2024

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik II für Innere Medizin – Kardiologie, Angiologie,
Pneumologie und Internistische Intensivmedizin; Universitätsklinikum Bonn

Direktor: Prof. Dr. med. Georg Nickenig

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	3
Abkürzungsverzeichnis	5
1. Einleitung	7
1.1 Die Mitralklappe: Anatomie und Physiologie.....	8
1.2 Die chronische Mitralklappeninsuffizienz	11
1.3 Kathetergestützte Edge-to-Edge Reparatur mittels MitraClip®.....	23
1.4 Kathetergestützter transapikaler Mitralklappenersatz mittels Tendyne®	23
1.5 Fragestellung.....	25
2. Material und Methoden	26
2.1 Studiendesign und Patientenkollektiv	26
2.2 Präinterventionelle Diagnostik und Evaluation.....	29
2.3 Wahl des therapeutischen Regimes	32
2.4 Intervention und postinterventionelle Versorgung.....	32
2.5 Definition von Blutungsereignissen nach BARC und VARC	36
2.6 Definition von akutem Nierenversagen	36
2.7 Follow-up-Untersuchungen.....	36
2.8 Statistische Methoden.....	37
3. Ergebnisse	39
3.1 Propensity-Score-Matching.....	39
3.2 Baseline Charakteristika	40
3.3 Mortalität.....	49
3.4 Rehospitalisierung	51
3.5 Implantations- und Erfolgsraten	53
3.6 Interventionsdauer und Durchleuchtungszeit.....	54

3.7	Dauer des (intensiv-)stationären Aufenthaltes	55
3.8	Komplikationen	56
3.9	Grad der Mitralklappeninsuffizienz.....	62
3.10	Transmitraler Druckgradient (MPG).....	64
3.11	Weitere echokardiographische Daten.....	65
3.12	Klinische Ergebnisse im Follow-Up.....	66
3.13	NT-proBNP	72
4.	Diskussion.....	73
4.1	Mortalität und Rehospitalisierung.....	74
4.2	Erfolgsrate	79
4.3	Interventionsdauer und Dauer des stationären Aufenthaltes	79
4.4	Komplikationen	79
4.5	Grad der Mitralklappeninsuffizienz.....	80
4.6	Transmitraler Druckgradient	82
4.7	Klinische Ergebnisse.....	82
4.8	Vergleichbarkeit von MitraClip® und Tendyne®	84
4.9	Methodische Limitationen	85
4.10	Ausblick	87
5.	Zusammenfassung	88
6.	Abbildungsverzeichnis	90
7.	Tabellenverzeichnis	94
8.	Anhang	95
9.	Literaturverzeichnis.....	103
10.	Danksagung	119

Abkürzungsverzeichnis

6MWT	6-Minuten-Gehtest
AML	Anteriores Mitralklappensegel
BARC	Bleeding Academic Research Consortium
CE	Europäische Konformität
CRT	Kardiale Resynchronisationstherapie
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
EROA	Effektive Regurgitationsöffnung
ESC	European Society of Cardiology
EuroSCORE II	European System for Cardiac Operative Risk Evaluation II
Hb	Hämoglobin
Hkt	Hämatokrit
ICD	Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator
INR	International Normalized Ratio
IQR	Interquartilsabstand
KCCQ	Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire
KCCQ-12	Kurzform des Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire
KHK	Koronare Herzkrankheit
LV	Linker Ventrikel
LVEDV	Linksventrikuläres enddiastolisches Volumen
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVESD	Linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser
LVOT	Linksventrikulärer Ausflusstrakt
MAC	Mitralanuluskalzifikation
MC	MitraClip®
MI	Mitralklappeninsuffizienz
MPG	Transmitraler Druckgradient
MVARC	Mitral Valve Academic Research Consortium
NT-proBNP	N-terminales pro brain natriuretic peptide
NYHA	New York Heart Association
PCI	Perkutane Koronarintervention
PISA	Proximal Isovelocity Surface Area

PML	Posteriores Mitralklappensegel
PS	Propensity Score
regVol	Regurgitationsvolumen
sPAP	Systolischer pulmonalarterieller Druck
TAPSE	Tricuspid annular plane systolic excursion
TAVI	Transkatheter Aortenklappenimplantation
TEE	Transösophageale Echokardiographie
TEER	Kathetergestütztes Edge-to-Edge-Verfahren
TIA	Transitorische ischämische Attacke
TTE	Transthorakale Echokardiographie
UKB	Universitätsklinikum Bonn
VARC	Valve Academic Research Consortium

1. Einleitung

Die Mitralklappeninsuffizienz ist in Europa das zweithäufigste Herzklappenitium. Die Erkrankung hat eine Prävalenz von 3,5 % und tritt insbesondere bei älteren Patienten auf. Sie gilt allgemein als unterdiagnostiziert und damit auch untertherapiert (Nkomo et al., 2006; Lung et al., 2019; Cahill et al., 2021). Unbehandelt hat diese Erkrankung eine sehr schlechte Prognose und geht für die Betroffenen sowohl mit einer deutlichen Minderung der Lebenserwartung als auch der Lebensqualität einher (Goel et al., 2014; Lim et al., 2014).

Gerade im Hinblick auf die Veränderung der demographischen Struktur in Deutschland und dem so wachsenden Teil der älteren Bevölkerung ist die Therapie dieser Erkrankung auch zukünftig von hoher Relevanz. Die chirurgische Versorgung ist der Goldstandard in der Therapie der Mitralklappeninsuffizienz (Vahanian et al., 2021), kommt aber aufgrund von Inoperabilität angesichts hohen Alters und Komorbiditäten nur für ca. die Hälfte der Betroffenen in Frage (Mirabel et al., 2007). Dies verdeutlicht die Relevanz einer alternativen, weniger invasiven Therapiemöglichkeit für einen großen Teil der Patienten mit Mitralklappeninsuffizienz.

Die kathetergestützte Mitralklappenreparatur in Edge-to-Edge-Technik mittels MitraClip® ist eine inzwischen etablierte Methode mit hohen Erfolgsraten, zeigt sich der Effektivität der chirurgischen Mitralklappenrekonstruktion allerdings unterlegen (Feldman et al., 2011; Puls et al., 2016). Der kathetergestützte transapikale Mitralklappenersatz mittels Tendyne®, der erst seit Anfang 2020 CE-zertifiziert ist, zeigte sich in bisherigen Studien vielversprechend (Muller et al., 2021). Daten zum Vergleich dieser beiden interventionellen Methoden sind bisher jedoch nicht verfügbar.

1.1 Die Mitralklappe: Anatomie und Physiologie

Um einen antegraden Blutfluss zu ermöglichen, existieren im menschlichen Herzen vier Klappen, die die Herzhöhlen voneinander oder von den großen Arterien des Körper- und Lungenkreislaufes trennen. Alle Klappen bestehen aus kollagenreichem Bindegewebe und sind von Endothel überzogen. Sie sind im sogenannten Herzskelett verankert. Ihre Öffnungen liegen alle in derselben Ebene („Ventilebene“) (s. Abb. 1). Das Öffnen und Schließen im Herzrhythmus geschieht rein passiv durch Änderung von Druckverhältnissen und ist Grundvoraussetzung für eine suffiziente Herzfunktion (Gross und Kugel, 1931; Schünke et al., 2015; Sobotta et al., 2010).

Die im linken Herzen gelegene Mitralklappe gehört, ebenso wie die Trikuspidalklappe, zu den Segelklappen. Beide Segelklappen liegen zwischen den Vorhöfen und Ventrikeln des Herzens und werden daher auch als Atrioventrikularklappen bezeichnet. Die Mitralklappe besteht aus zwei Segeln und ist mit ihrer D-förmigen Klappenöffnungsfläche von 4 – 6 cm² nach der Trikuspidalklappe die zweitgrößte der vier Herzklappen. Der Mitralklappenapparat ist eine komplexe, dreidimensionale Struktur und umfasst Mitralklappenannulus, anteriores und posteriores Segel, Sehnenfäden und Papillarmuskeln. Auch die linksatriale und linksventrikuläre Wand sind Komponenten des Mitralklappenapparates. Das anteriore Segel (AML) und das posteriore Segel (PML) sind am Mitralklappenannulus befestigt. Über die Sehnenfäden (Chordae tendinae) sind die beiden Segel mit den Papillarmuskeln im linken Ventrikel verbunden. So wird ein Umschlagen der Segel in den linken Vorhof während der systolischen Druckerhöhung im linken Ventrikel verhindert. Das AML liegt anteromedial und trennt die Einstrombahn von der Ausstrombahn des linken Ventrikels. Das PML befindet sich posterolateral und weist physiologischerweise zwei Einkerbungen auf, durch die sich das Segel in 3 Segmente unterteilen lässt (von lateral nach medial: P1, P2 und P3). Analog werden die jeweils gegenüberliegenden Teile des AML mit A1, A2 und A3 bezeichnet (s. Abb. 2) (Tsang et al., 2014; Carpentier, 1983; Perloff und Roberts, 1972; Sobotta et al., 2010).

Während der Diastole herrscht ein im Vergleich zum linken Ventrikel höherer Druck im linken Vorhof. Das Blut strömt daher zunächst passiv durch die geöffnete Mitralklappe. Es folgt eine aktive Kontraktion der Vorhöfe, die für eine weitere Ventrikelfüllung sorgt. Durch die Kontraktion des Ventrikelmyokards übersteigt der Druck im linken Ventrikel dann den Druck im linken Vorhof: die Mitralklappe schließt sich und die Systole beginnt. Auf eine

Anspannungsphase folgt, sobald der Ventrikeldruck den Druck in der Aorta übersteigt, die Austreibungsphase: das Blut aus dem linken Ventrikel strömt durch die geöffnete Aortenklappe in die Aorta. In dieser Zeit verhindert die geschlossene Mitralklappe einen Rückfluss des Blutes in den linken Vorhof. Sobald die Ventrikelkontraktion nachlässt und der Ventrikeldruck wieder geringer als der Druck in der Aorta ist, schließt sich die Aortenklappe. Durch die isovolumetrische Entspannungsphase des Ventrikels sinkt der Druck weiter unter den Druck im linken Vorhof, die Mitralklappe öffnet sich und der Herzzyklus beginnt erneut (Pape et al., 2014).

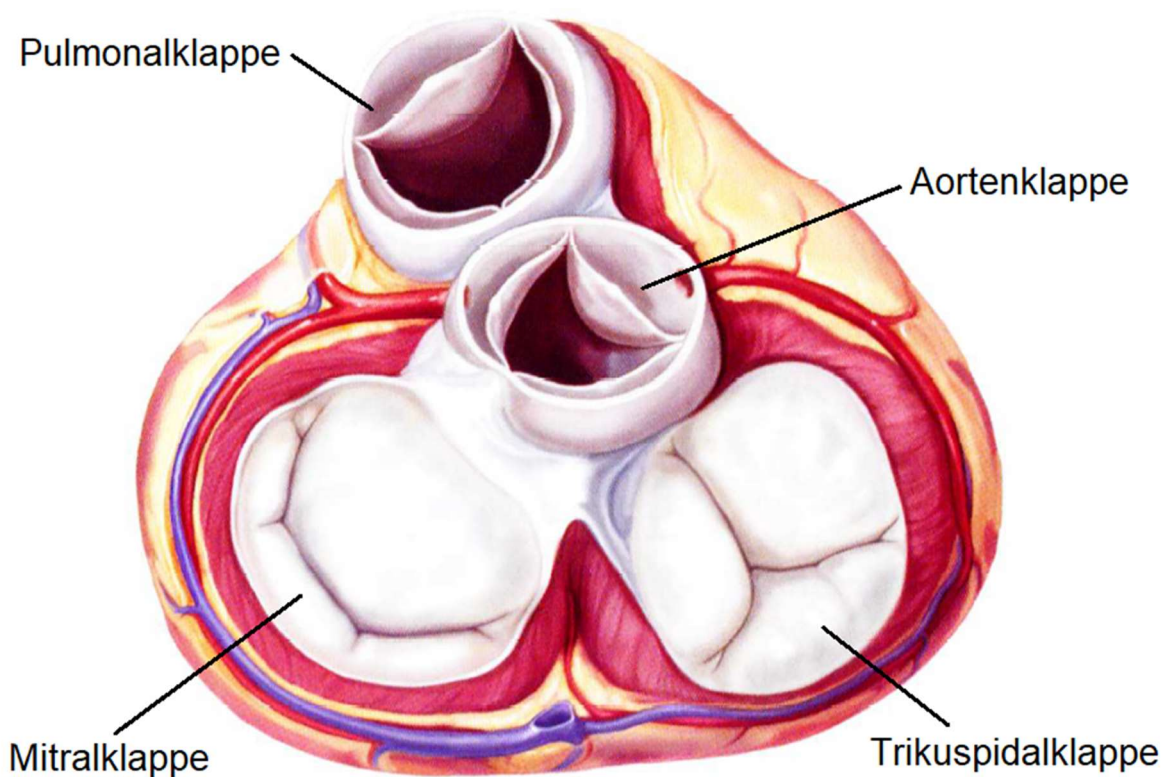


Abb. 1: Aufsicht auf die Klappenebene während der Systole, modifiziert nach Carpentier et al., 2010

1.2 Die chronische Mitralklappeninsuffizienz

1.2.1 Definition und epidemiologische Entwicklung

Die Mitralklappeninsuffizienz (MI) ist definiert als retrograder Blutfluss aus dem linken Ventrikel in den linken Vorhof während der Systole (Enriquez-Sarano et al., 2009). Sie stellt nach der Aortenklappenstenose das zweithäufigste Klappenvitium in Europa dar und betrifft vor allem die ältere Bevölkerung (Nkomo et al., 2006; lung et al., 2019). Die Prävalenz ist nicht genau bekannt, man geht von ca. 1 – 2 % der Allgemeinbevölkerung aus. Bei Patienten ab 75 Jahren liegt die Prävalenz sogar über 10 % (Nkomo et al., 2006). Laut Deutschem Herzbericht 2021 nahm die Gesamtsterblichkeit durch Herzklappenerkrankungen von 2016 bis 2018 um 13,8 % zu. Zudem wird über einen Anstieg der altersstandardisierten Mortalitätsrate für Herzklappenerkrankungen berichtet: von 11,6 je 100.000 Einwohner (Jahr 2000) auf 20,2 je 100.000 Einwohner (Jahr 2020) (Deutsche Herzstiftung e.V., 2022). Ausschlaggebend für diese Zunahme ist insbesondere das im Rahmen des demographischen Wandels steigende Alter der Bevölkerung: der Bevölkerungsteil ≥ 75 Jahre nahm von 2000 bis 2020 von 7 % auf 11 % zu und soll der Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes zufolge weiter steigen (Statistisches Bundesamt, 2023). Auch die Ätiologie der MI änderte sich: während sie früher vor allem rheumatischer Genese war, sind in Europa heute meist andere degenerative oder funktionelle Mechanismen ursächlich (lung et al., 2019).

1.2.2 Prognose

Die Mitralklappeninsuffizienz hat im Allgemeinen eine schlechte Prognose, die jedoch stark von Ätiologie und Schwere der Erkrankung abhängig ist. Der Verlauf der funktionellen MI ist dabei meist schlechter als bei der Degenerativen, was vorwiegend durch die hohe Komorbidität bedingt ist (Rosenhek und Bonis, 2020). Die 1- bzw. 5-Jahres-Mortalität bei Patienten mit schwerer, nicht operierter MI und Herzinsuffizienz beträgt 20 % bzw. 50 % (Goel et al., 2014).

Weitere Einflussfaktoren wie Alter und Symptomausprägung, ein erhöhter linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser (LVESD) sowie eine reduzierte linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) haben darüber hinaus einen negativen Einfluss auf die Prognose (Tribouilloy et al., 2009; Avierinos et al., 2002; Grigioni et al., 1999). Eine pulmonalarterielle Hypertonie zählt ebenfalls zu den prognostisch ungünstigen Faktoren.

Sie kann durch rechtzeitige Therapie ggf. verhindert werden, ist aber nach Manifestation auch mit Therapie nicht vollständig reversibel (Barbieri et al., 2011; Klaar et al., 2011). Auch das Auftreten von Vorhofdilatation und Vorhofflimmern sowie ein damit einhergehendes erhöhtes Risiko für einen ischämischen Schlaganfall wirken sich ungünstig auf die Prognose aus (Grigioni et al., 2019; Le Tourneau et al., 2010; Avierinos et al., 2003). Diese prognostisch relevanten Faktoren spielen daher auch für die Therapieentscheidung eine wichtige Rolle (s. auch Kapitel 1.2.6 Therapie).

1.2.3 Ätiologie und Pathophysiologie

Die Ätiologie der Mitralklappeninsuffizienz wird in primäre (degenerative) und sekundäre (funktionelle) Ursachen unterteilt. Eine primäre MI geht mit einem strukturellen Defekt des Klappenapparates einher und ist in Europa mit ca. 55 % häufiger als die sekundäre (ca. 31 %) oder gemischte Form (ca. 14 %) (Krishnaswamy und Griffin, 2014; Monteagudo Ruiz et al., 2018).

Der Segelprolaps ist eine Dislokation der Klappensegel über den Mitralklappenannulus und eine sehr häufige Ursache der primären MI. Der Prolaps kann symmetrisch (Vorfall beider Segel) oder asymmetrisch sein und verschiedene Auslöser haben. Im Rahmen des Barlow-Syndroms führt eine myxomatöse Degeneration und Verdickung von Segeln und Sehnenfäden zum Prolaps (Krishnaswamy und Griffin, 2014). Flail leaflet bezeichnet einen asymmetrischen Segelprolaps, der durch eine Sehnenfaden- oder Papillarmuskelruptur entsteht. Dadurch kommt es zum systolischen Zurückschlagen des Segelteiles in den linken Vorhof (Playford und Weyman, 2001). Seltener verursachen rheumatisches Fieber, Endokarditis oder andere Pathologien eine primäre MI (Iung et al., 2003; Krishnaswamy und Griffin, 2014).

Im Gegensatz zur primären MI resultiert die sekundäre MI nicht aus einem Defekt der Mitralklappe selbst, sondern aus einem Missverhältnis von Mitralklappe und linkem Ventrikel. Diese Form ist in den meisten Fällen ischämisch bedingt, kann aber auch durch eine dilatative Kardiomyopathie entstehen (Monteagudo Ruiz et al., 2018). Eine starke Dilatation des linken Vorhofes kann im Verlauf der Erkrankung auftreten oder aber - beispielsweise durch Vorhofflimmern verursacht - auch selbst die Ursache für die Insuffizienz sein (O'Gara und Loscalzo, 2018; Gertz et al., 2011).

Letztendlich führen sowohl die primäre als auch die sekundäre MI zu einem systolischen Rückstrom des Blutes über die Mitralklappe. Insbesondere bei älteren Patienten und einer starken Dilatation des linken Vorhofes kommt es zu Vorhofflimmern, was die Herzleistung zusätzlich mindert und die kardiale Morbidität und Mortalität erhöht (Grigioni et al., 2002). Durch die Volumenbelastung des linken Ventrikels entsteht eine exzentrische Hypertrophie (Enriquez-Sarano et al., 1997). Je nach Grad der MI und Ausprägung der linksventrikulären diastolischen Dysfunktion kommt es schließlich zum Rückstau in den pulmonalen Kreislauf. Das Resultat ist eine pulmonalarterielle Hypertonie, die auch zu einer Rechtsherzbelastung und sekundären Trikuspidalklappeninsuffizienz führen kann (Badano et al., 2013; Carabello, 2014).

Auch die akute MI kann degenerative und funktionelle Ursachen haben. Erstere umfassen etwa Sehnenfadenabriss, Endokarditis und Papillarmuskelruptur durch Myokardinfarkt. Zu funktionellen Ursachen zählen unter anderem die dilatative Kardiomyopathie und die linksventrikuläre Dysfunktion, beispielsweise ischämisch bedingt (Mokadam et al., 2011). Im Vergleich zur chronischen MI ist hier nicht genügend Zeit, als dass sich der linke Vorhof an die Volumenbelastung anpassen und dilatieren könnte. Folglich ist der linksatriale Druck bei einer akuten MI deutlich erhöht und auch der pulmonalkapilläre Wedge-Druck steigt drastisch an, es kommt zu einem Lungenödem bis hin zum kardiogenen Schock (Stout und Verrier, 2009).

1.2.4 Klinik

Abhängig von Ätiologie und Ausprägung der Mitralklappeninsuffizienz können Betroffene asymptomatisch bleiben oder aber auch stärkste Symptome entwickeln. Dabei leiden Patienten mit sekundärer MI öfter unter Beschwerden (Monteagudo Ruiz et al., 2018). Verminderte Leistungsfähigkeit, Müdigkeit und Dyspnoe sind häufig. Hustenreiz tritt insbesondere nachts im Liegen als sogenanntes Asthma cardiale auf und ist Ausdruck des Rückstaus von Blut in den Lungenkreislauf. Schreitet die MI weiter fort, kommt es im Zuge der Rechtsherzinsuffizienz zum Rückstau in das venöse System des Körperkreislaufs. Beinödeme, obere Einflusstauung und Stauungsleber („Cirrhose cardiaque“) sind die Folge. Das durch eine länger bestehende MI ausgelöste Vorhofflimmern kann typischerweise als Palpitationen und Herzrasen auffallen. Bei Dekompensation der chronischen MI oder bei der seltener auftretenden akuten MI kann

es zu einem Lungenödem und schwerster Dyspnoe, hämodynamischer Instabilität und Bewusstseinsstörung bis hin zum kardiogenem Schock kommen (Stout und Verrier, 2009; Herold, 2018).

1.2.5 Diagnostik

1.2.5.1 Körperliche Untersuchung

Neben einer sorgfältigen Anamnese kann auch die körperliche Untersuchung erste Hinweise auf eine Mitralklappeninsuffizienz liefern. Bei einer akuten MI lassen sich meist Tachykardie und Hypotension sowie ggf. weitere Hinweise auf einen kardiogenen Schock ausmachen (Stout und Verrier, 2009). Eine chronische MI führt häufig zu Beinödemen. Auch Pleuraerguss und Aszites können festgestellt werden (Baldus et al., 2020). Bei einer linksventrikulären Hypertrophie kann ein verstärkter und möglicherweise nach außen verlagertes Herzspitzenstoß palpabel sein. Mit Punctum maximum über der Herzspitze ist typischerweise ein hochfrequentes, bandförmiges Holosystolikum auskultierbar, das sich in die Axilla fortleitet. Der erste Herzton klingt leise. Durch die starke Volumenbelastung des linken Ventrikels in der Diastole ist gelegentlich ein dritter Herzton zu hören, der auch als Füllungston bezeichnet wird (Herold, 2018). Bei Vorliegen eines Mitralklappenprolaps ist ein mittel- bis spätsystolischer Klick mit anschließendem Systolikum typisch (Krishnaswamy und Griffin, 2014).

1.2.5.2 Echokardiographie

Goldstandard zur Diagnostik der Klappenervien ist die Echokardiographie. Mittels Transthorakaler Echokardiographie (TTE) können Ätiologie und Schweregrad des Vitiums ermittelt und Aussagen über die kardiale Funktion und eventuelle Therapiemöglichkeiten getroffen werden. Die transösophageale Echokardiographie (TEE) eignet sich durch die räumliche Nähe von Ösophagus und linkem Herzen besonders gut zur genaueren Untersuchung von Mitralklappenannulus, Segelmobilität und subvalvulärem Apparat (Vahanian et al., 2021; Buck et al., 2009).

Bei der echokardiographischen Diagnostik der Mitralklappeninsuffizienz sollten stets mehrere Methoden angewandt und die Ergebnisse immer auch im klinischen Kontext interpretiert werden. Anhand der Untersuchungsergebnisse können auch Aussagen über

die Erfolgsaussichten einer Intervention getroffen werden (Vahanian et al., 2021; Lancellotti et al., 2013).

Tab. 1 zeigt die zum Zeitpunkt der Datenerhebung aktuelle Einteilung der Mitralklappeninsuffizienz in drei Schweregrade, wie sie im Positionspapier der DGK zur interventionellen Therapie von AV-Klappenerkrankungen aufgeführt wird (Baldus et al., 2018). Herangezogen wurden hierfür sowohl qualitative als auch quantitative Parameter der europäischen und amerikanischen Leitlinie (Baumgartner et al., 2017; Nishimura et al., 2017). In der 2021 aktualisierten Leitlinie der ESC wird die sekundäre MI erst ab einem Regurgitationsvolumen von 60 ml/Herzschlag (bzw. 45 ml/Herzschlag in „Low Flow Conditions“, d.h. bei einem Schlagvolumenindex (Schlagvolumen/Körperoberfläche) $\leq 35 \text{ ml/m}^2$) sowie bei einer EROA $\geq 0,4 \text{ cm}^2$ (bzw. $\geq 0,3 \text{ cm}^2$ bei elliptischer Regurgitationsöffnung) als schwergradig definiert (Vahanian et al., 2021).

1.2.5.2.1 Farbkodierte Dopplersonographie

Die farbkodierte Dopplersonographie stellt eine etablierte Methode zur Detektion und Ersteinschätzung der Mitralklappeninsuffizienz dar. Größe und Lokalisation des Jets können Aufschluss über die Schwere der Pathologie geben. Einige hämodynamische Parameter, wie beispielsweise der linksatriale Druck, können die Jetgröße allerdings maßgeblich beeinflussen, sodass weitere Untersuchungsmethoden zur Schweregradeinteilung herangezogen werden sollten (Lancellotti et al., 2013).

1.2.5.2.2 Vena contracta

Vena contracta beschreibt die schmalste Stelle des Insuffizienzjets, an der das zurückströmende Blut seine schnellste Geschwindigkeit erreicht (Yoganathan et al., 1988; Buck et al., 2002). Sie eignet sich zur Quantifizierung der MI. Werte über 0,7 cm sprechen für eine hochgradige MI.

1.2.5.2.3 PISA-Methode

Die PISA-Methode („Proximal Isovelocity Surface Area“) oder auch Flusskonvergenzmethode beruht auf der Gegebenheit, dass die Flussgeschwindigkeit des auf das Klappenleck zuströmenden Blutes zunimmt, je näher das Blut dem Leck kommt. Vor der Regurgitationsöffnung entsteht dann ein Bereich, in dem gedachte hemisphärische Schichten jeweils dieselbe Flussgeschwindigkeit haben (Buck et al.,

2002). Die PISA wird mittelsystolisch im Farbdopplermodus bestimmt. Anhand dieser Methode können die effektive Regurgitationsöffnung (EROA) und das Regurgitationsvolumen (regVol) errechnet werden. Die Regurgitationsfraktion (RegFraktion) errechnet sich aus dem Quotienten von Regurgitationsvolumen (RegVol) und Schlagvolumen (SV) (Zoghbi et al., 2017).

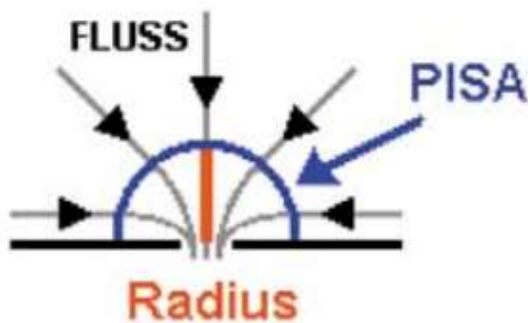


Abb. 4: PISA-Methode: Auf das Klappenleck zuströmende Blut: die hemisphärische Schicht gleicher Geschwindigkeit ist blau dargestellt (Buck et al., 2002)

1.2.5.2.4 3D-Echokardiographie

Zur genaueren Planung einer Intervention an der Mitralklappe kann die 3D-Echokardiographie herangezogen werden. Die patientenspezifische Anatomie der Klappe sowie deren Dysfunktion und Pathomorphologie können so genauestens dargestellt werden. Defekte können genauer lokalisiert und den einzelnen Segmenten zugeordnet werden (Lang et al., 2018). Bei interventionellen Eingriffen an der Mitralklappe, wie beispielsweise bei MitraClip®- und Tendyne®-Interventionen, ist die 3D-Echokardiographie auch intraprozedural ein bedeutsamer Teil des echokardiographischen Guidings (s. dazu auch Kapitel 2.4.1 und 2.4.2)

1.2.5.2.5 Stress-Echokardiographie

Die Stress-Echokardiographie wird entweder unter körperlicher (meist durch ein Fahrradergometer) oder medikamentös induzierter (meist Dobutamin oder Dipyridamol) Belastung durchgeführt. Neben der Beurteilung von Ischämien kann hier auch untersucht werden, inwieweit sich Klappenvitien unter Belastung verändern. Die Stress-Echokardiographie eignet sich insbesondere zur Diagnostik der ischämischen und sekundären Mitralklappeninsuffizienz sowie zur Untersuchung von asymptomatischen Patienten, die im TEE allerdings hochgradige Veränderungen der Mitralklappe aufweisen

(Enriquez-Sarano et al., 2009; Pellikka et al., 2007). Bei Patienten mit einem Mitralklappenvitium rheumatischer Genese lässt sich in Ruhe mitunter keine oder nur eine leichte Pathologie beobachten, die unter Belastung deutlich zunimmt und so in der Stress-Echokardiographie diagnostiziert werden kann (Tischler et al., 1995). Einige Parameter wie der belastungsinduzierte Anstieg des pulmonalarteriellen Drucks (Anstieg des sPAP \geq 60 mmHg) sowie eine reduzierte links- und rechtsventrikuläre kontraktile Reserve (Differenz zwischen maximaler Herzleistung und Herzleistung in Ruhe) sind prognostisch ungünstige Parameter (Lancellotti et al., 2016; Magne et al., 2010; Lancellotti et al., 2015; Lee et al., 2005; Magne et al., 2014; Salzer et al., 2002).

Tab. 1: Schweregradeinteilung der Mitralklappeninsuffizienz nach echokardiographischen Kriterien anhand von Grenzwerten der europäischen und amerikanischen Leitlinien (Baumgartner et al., 2017; Nishimura et al., 2017), modifiziert nach Baldus et al., 2018

	Geringgradig (I)	Mittelgradig (II)	Schwergradig (III)
Qualitativ	Kleiner Jet-Ursprung	Intermediäre Befunde	Systolische Flussumkehr in PV „Flail leaflet“
	Kleine PISA-Zone		Große PISA
Supportiv	A-Wellen-Dominanz PV	LA ($>$ 34 ml/m ²) und LV vergrößert	E-Wellen-Dominanz PV $>$,5 m/s
	Normale LV-/LA-Größe		LA ($>$ 48 ml/m ²) und LV dilatiert
Quantitativ			
VC (mm)	$<$ 3	3 – 6,9	\geq 7 (3CV und 2CV gemittelt 8 mm)
EROA (cm²)	PMI $<$ 0,2	0,2 – 0,39	\geq 0,4
	SMI $<$ 0,1	-	$>$ 0,2
RegVol (ml/Herzschlag)	PMI $<$ 30	30 - 59	\geq 60
	SMI $<$ 15	15 - 29	\geq 30
RegFraktion (%)	PMI $<$ 30	30 - 59	\geq 60
	SMI $<$ 15	15 - 29	\geq 30
PV = Pulmonalvenen; PISA = Proximal Isovelocity Surface Area; LV = Linker Ventrikel; LA = Linker Vorhof; VC = Vena contracta; EROA = Effektive Regurgitationsöffnung; 3CV = 3-Kammerblick; 2CV = 2-Kammerblick; PMI = Primäre Mitralklappeninsuffizienz; SMI = Sekundäre Mitralklappeninsuffizienz; RegVol = Regurgitationsvolumen; RegFraktion = Regurgitationsfraktion			

1.2.5.3 Elektrokardiographie

Auch im EKG können Besonderheiten auffallen, die vorwiegend durch die Vergrößerung der Vorhöfe und Ventrikel entstehen. So ist oft ein P-mitrale bzw. P-pulmonale oder P-biatriale sichtbar. Auch das bei Mitralklappeninsuffizienz gehäufte Auftreten von Vorhofflimmern kann so detektiert werden. Das EKG kann auch Ischämien abbilden und so Hinweise auf die Ätiologie des Klappenfehlers geben (Baldus et al., 2018).

1.2.5.4 Erweiterte Diagnostik

Mithilfe der kardialen Computertomographie (Herz-CT) können Mitralklappenannulus und die in der Nähe der Mitralklappe liegenden Strukturen gut untersucht werden. Die computertomographische Darstellung des Herzens ist zudem bei der Planung von Interventionen und Operationen hilfreich: mögliche Zugangswege können evaluiert und eine Prothesenimplantation in der 3D-CT-Rekonstruktion bereits simuliert werden. Darüber hinaus eignet sich die Herz-CT zum Ausschluss einer KHK. Ist die Diagnose KHK hingegen sehr wahrscheinlich, wird eine Koronarangiographie durchgeführt. Eine Rechtsherzkatheter-Untersuchung erlaubt die Detektion und exakte Messung einer pulmonalarteriellen Hypertonie. Weitere invasive Verfahren sollten möglichst nur bei unzureichender Befundlage genutzt werden (Vahanian et al., 2021; Baldus et al., 2018; Vogelhuber et al., 2019; Baldus et al., 2020).

1.2.6 Therapie

Je nach Fachgesellschaft existieren verschiedene Empfehlungen zur Therapie der Mitralklappeninsuffizienz. Die folgenden Kapitel beziehen sich auf die aktuellen Empfehlungen der European Society of Cardiology (ESC) von 2021 (s. auch Abb. 37 und Abb. 38 im Anhang). Diese Leitlinie erwähnt im Vergleich zu den vorherigen Versionen neben TEER erstmals andere Transkatheterverfahren (Vahanian et al., 2021).

Die schlechte Prognose einer unbehandelten MI verdeutlicht, wie wichtig eine adäquate und patientenspezifische Therapieentscheidung ist. Die Therapie von primärer und sekundärer MI unterscheidet sich bezüglich der interventionellen und chirurgischen Therapie. Eine sorgfältige Diagnostik ist daher essenziell. Die Therapie wird vor dem Hintergrund der Symptomatik, Ätiologie und Schwere der Erkrankung sowie unter Berücksichtigung der Lebensqualität und Lebenserwartung im interdisziplinären

Herzteam, bestehend aus einem klinischem und interventionellem Kardiologen, einem Herzchirurgen, einem Spezialist für (interventionelle) Bildgebung und einem Kardioanästhesisten, evaluiert und die Therapieentscheidung individuell und gemeinsam mit dem Patienten getroffen (Vahanian et al., 2021).

1.2.6.1 Therapie der primären Mitralklappeninsuffizienz

Symptomatische Patienten mit schwerer, primärer MI sollen im Allgemeinen einer chirurgischen Therapie zugeführt werden, sofern sie als operabel ohne hohes Risiko eingestuft werden. Bei Inoperabilität hingegen wird eine erweiterte Herzinsuffizienztherapie (CRT, ventrikuläres Assistdevice und Herztransplantation) oder, wenn anatomisch erfolgsversprechend, ein kathetergestütztes Edge-to-Edge-Verfahren empfohlen. Sind die Erfolgsaussichten für eine operative oder interventionelle Therapie sehr gering, so sollte der Patient einer palliativen Therapie zugeführt werden.

Bei asymptomatischen Patienten entscheidet insbesondere das Ausmaß der linksventrikulären Dysfunktion über das weitere Vorgehen. Bei reduzierter LV-Funktion ($LVEF \leq 60\%$ und $LVESD \geq 40\text{ mm}$) oder bei zwar erhaltener LV-Funktion ($LVEF > 60\%$ und $LVESD < 40\text{ mm}$) aber aufgrund der MI neu aufgetretenem VHF oder erhöhtem pulmonalarteriellen Druck ($sPAP > 50\text{ mmHg}$) besteht trotz asymptomatischem Verlauf die Indikation zur operativen Versorgung. Trifft keins dieser Kriterien zu, der Patient zeigt jedoch eine linksatriale Dilatation (Volumenindex $\geq 60\text{ ml/m}^2$ oder Durchmesser $\geq 55\text{ mm}$) so kann er dennoch einer Operation in einem Herzklappenzentrum zugeführt werden, wenn die Erfolgsaussichten gut und das operative Risiko gering sind. Für die restlichen Patienten wird ein klinisches, laborchemisches, echokardiographisches und elektrokardiographisches Follow-up alle 6 Monate in einem Herzklappenzentrum empfohlen. Asymptomatische Patienten mit nur moderater MI und erhaltener linksventrikulärer Funktion können in 1- bis 2-jährlichen Abständen überwacht werden (s. auch Abb. 37 im Anhang) (Vahanian et al., 2021).

1.2.6.2 Therapie der sekundären Mitralklappeninsuffizienz

Hinsichtlich der sekundären MI hat die medikamentöse Therapie der Herzinsuffizienz einen besonders hohen Stellenwert und sollte die Grundlage zur Reduktion der sekundären MI sein. Zur Optimierung der medikamentösen Therapie sollte möglichst auch ein Spezialist für Herzinsuffizienz herangezogen werden. Nur wenn die medikamentöse

Therapie allein zu keiner ausreichenden Symptombesserung führt, wird die zeitnahe interventionelle oder operative Versorgung empfohlen, da ansonsten eine weitere Reduktion der LV-Funktion droht, was wiederum zu einer Aggravation der MI führen kann. Bei Vorliegen anderer Erkrankungen, die einer kardiochirurgischen Operation bedürfen (z. B. KHK), sollten operable Patienten einen Kombinationseingriff (z. B. CABG und Mitralklappenreparatur) erhalten. Bei inoperablen Patienten kann eine weniger invasive Therapie der kardialen Erkrankung (z. B. PCI) auch zu einer Verbesserung der sekundären MI führen.

Bei isolierter sekundärer MI ohne andere interventionsbedürftige Erkrankungen des Herzens kann die isolierte, herzchirurgische Mitralklappentherapie in Betracht gezogen werden. Aufgrund eines hohen Operationsrisikos und der Gefahr der rekurrenten MI bei bislang ausstehendem Beleg eines Überlebensvorteils rät die aktuelle Leitlinie diesbezüglich zu einer zurückhaltenden Indikationsstellung (Vahanian et al., 2021).

Inoperable Patienten können der kathetergestützten Edge-to-Edge-Therapie zugeführt werden, sofern diese erfolgsversprechend ist. Aufgrund der Ergebnisse des COAPT-Trials werden insbesondere Patienten, die die Einschlusskriterien dieser Studie erfüllen, für eine TEER empfohlen. Auch bei inoperablen, symptomatischen Patienten, die diese Kriterien nicht erfüllen, kann eine TEER oder eine andere kathetergestützte Therapie dennoch erwogen werden. Zuvor sollten die Möglichkeiten der Herztransplantation oder eines linksventrikulären Assistdevice evaluiert werden.

Asymptomatische Patienten sollten engmaschig nachkontrolliert werden. Besteht bereits eine endgradige links- oder rechtsventrikuläre Dysfunktion, so kann neben der palliativen Versorgung eine Herztransplantation oder ein linksventrikuläres Assistdevice erfolgreich sein. Patienten mit schweren Komorbiditäten oder einer Lebenserwartung von unter einem Jahr werden der palliativen Versorgung zugeführt (s. auch Abb. 38 im Anhang) (Vahanian et al., 2021).

1.2.6.3 Medikamentöse Therapie

Die medikamentöse Therapie der chronischen Mitralklappeninsuffizienz entspricht den allgemein empfohlenen Prinzipien bei Herzinsuffizienz gemäß der ESC-Guideline zu Herzinsuffizienz (Ponikowski et al., 2016).

Bei akuter MI kann der Füllungsdruck durch Nitrate und Diuretika reduziert werden. Nachlast und Regurgitationsfraktion können durch Natriumnitroprussid gesenkt werden. Bei Hypotonie und hämodynamischer Instabilität kommen zudem Inotropika und ggf. eine intraaortale Ballonpumpe zum Einsatz (Vahanian et al., 2021).

1.2.6.4 Invasive Therapie

1.2.6.4.1 Operative Therapie

Die Indikation für eine chirurgische Therapie ist, wie oben beschrieben, abhängig von der Ätiologie des Vitiums, von kardialer Funktion und Risikoprofil des Patienten sowie den Erfolgsaussichten der Prozedur. Wegen geringerer Morbidität und Mortalität bei gleichzeitig vergleichbarer Rate an Reoperationen ist die Rekonstruktion bei primärer MI der Goldstandard in der Mitralklappenchirurgie und sollte einem Klappenersatz wenn möglich immer vorgezogen werden (Vahanian et al., 2021; Enriquez-Sarano et al., 2009; Overtchouk et al., 2020). Zumindest für die schwere ischämische MI gibt es jedoch auch Hinweise auf schlechtere Langezeit-Ergebnisse der Mitralklappenreparatur: in einer randomisierten Studie kam es nach Reparatur häufiger zu einer Rekurrenz der MI als beim Mitralklappenersatz (Goldstein et al., 2016).

Beide Operationen werden in Allgemeinanästhesie unter Kardioplegie und dem Einsatz einer Herzlungenmaschine durchgeführt. Der chirurgische Zugang zur Mitralklappe erfolgt über eine komplette mediane Sternotomie, über eine partielle Sternotomie oder immer häufiger minimalinvasiv über eine rechte anterolaterale Minithorakotomie. Durch eine längs verlaufende Inzision in den linken Vorhof (Atriotomie) oder über den rechten Vorhof und das interatriale Septum (transseptaler Zugang) wird die Mitralklappe für die Prozedur exponiert (Müller, 2020; Wahlers und Strauch, 2010).

Für die chirurgische Rekonstruktion existieren je nach Pathologie verschiedene Verfahren, die im Allgemeinen den schon von Carpentier begründeten Prinzipien der Mitralklappenrekonstruktion folgen: Erhaltung der Segelmobilität, Schaffen einer großen Koaptationsfläche zwischen den Segeln und Vermeiden einer (rekurrenten) Anulusdilatation (Carpentier et al., 1971).

Beim Klappenprolaps können die prolabierte Segmente des Segels (meist P2) vorsichtig durch verschiedene Resektionstechniken entfernt werden. Auch die Implantation künstlicher Sehnenfäden („Neochordae“) kann die Insuffizienz mindern. Bei

rheumatischer Genese müssen vernarbte Segel und verkürzte Sehnenfäden gelöst und mobilisiert werden, um eine Koaptation der Segel wieder zu ermöglichen. Wenn nötig kann ein Patch aus autologem oder xenologem Perikard verwendet werden, um einen Defekt im Segel zu verschließen. Bei dem Großteil der Patienten besteht auch eine Anulusdilatation, die im Rahmen der Mitralklappenrekonstruktion mittels Anuloplastie (Implantation einer Ringprothese in den Mitralklappenanulus) mitbehandelt werden sollte (Müller, 2020). Eine weitere Möglichkeit besteht in der sogenannten „Edge-to-Edge“ Therapie nach Alfieri. Dabei werden die gegenüberliegenden Teile des anterioren und posterioren Segels miteinander vernäht, sodass eine Klappe mit zwei Öffnungen („double-orifice valve“) bzw. einer kleineren Öffnung entsteht (Alfieri et al., 2001).

Der häufigste Grund für die Nichtdurchführbarkeit einer Rekonstruktion ist das Fehlen von ausreichend gesundem Segelgewebe. Auch wenn ein Ersatz der Mitralklappe durchgeführt werden soll, ist die Erhaltung eines möglichst großen Teils des subvalvulären Apparates vorteilhaft. Wenn Kalzifikationen vorhanden sind, werden diese entfernt und die Prothese in den Anulus eingenäht. Es muss zwischen mechanischem und biologischem Klappenersatz unterschieden werden. Die beiden Varianten unterscheiden sich nicht hinsichtlich der Überlebensraten. Ein biologischer Klappenersatz hat jedoch eine kürzere Haltbarkeit und geht mit einem erhöhten Risiko für eine Reintervention einher. Er wird insbesondere bei begrenzter Lebenserwartung, hohem Blutungsrisiko und Kinderwunsch bei jungen Frauen empfohlen. Der mechanische Klappenersatz hingegen hat eine längere Lebensdauer, erfordert aber eine lebenslange Antikoagulation und geht daher mit einem erhöhten Blutungsrisiko einher. Er wird für Patienten empfohlen, deren Lebenserwartung über der erwarteten Lebensdauer einer biologischen Klappe liegt oder die ohnehin antikoaguliert sind. Zudem sollte bei der Abwägung von mechanischem gegen biologischen Klappenersatz immer auch die Einstellung des Patienten berücksichtigt werden (Vahanian et al., 2021; Enriquez-Sarano et al., 2009; Hammermeister et al., 2000).

1.2.6.4.2 Interventionelle Therapie

Die Vorteile der interventionellen Therapie im Vergleich zum chirurgischen Eingriff liegen insbesondere in der geringeren Invasivität. So kommen interventionelle Prozeduren ohne Sternotomie und Kardioplegie aus. Auch der Einsatz einer Herz-Lungen-Maschine ist hier

nicht erforderlich. Daher werden diese Verfahren vorwiegend für inoperable Patienten oder Patienten mit hohem Operationsrisiko empfohlen (Vahanian et al., 2021).

In Deutschland ist für den Einsatz kathetergestützter Verfahren in der Therapie der Mitralklappeninsuffizienz eine Zertifizierung des Zentrums notwendig, wofür einige Anforderungen an personelle und räumliche Gegebenheiten erfüllt sein müssen. So ist beispielsweise eine Mindestfallzahl von 30 Prozeduren pro Jahr und 15 Prozeduren pro Untersucher und Jahr vorgeschrieben (Baldus et al., 2020). Die einzigen CE-zertifizierten Verfahren zur kathetergestützten Mitralklappentherapie in Deutschland sind derzeit MitraClip® (Abbott Vascular), Carillon (Cardiac Dimensions), NeoChord (NeoChord) und PASCAL (Edwards Lifesciences). Zu Beginn des Jahres 2020 hat auch die Tendyne® (Abbott Vascular), ein System zum kathetergestützten Mitralklappenersatz, die CE-Zertifizierung erhalten (Baldus et al., 2020).

1.3 Kathetergestützte Edge-to-Edge Reparatur mittels MitraClip®

Der MitraClip® ist ein System der Firma Abbott Vascular, das zur kathetergestützten transfemorale Mitralklappenreparatur in Edge-to-Edge-Technik (TEER) genutzt wird. Seit der ersten MitraClip®-Implantation im Juni 2003 wurden weltweit bereits über 150.000 Patienten auf diese Art behandelt. Damit ist es das bisher meist verwendete System für die kathetergestützte Mitralklappentherapie (Condado et al., 2006; Abbott, 2022). Ähnlich wie bei der chirurgischen Edge-to-Edge-Methode nach Alfieri (s. Kapitel 1.2.6.4.1 Operative Therapie) wird auch beim transkutanen Edge-to-Edge-Verfahren eine Verbindung zwischen anteriorem und posteriorem Segel geschaffen, sodass die Koaptation der beiden Segel verbessert wird. Nach der Implantation besteht dann eine sogenannte „double-orifice-Klappe“: der transvalvuläre Blutstrom verläuft nun auf zwei Wegen: links und rechts lateral des Clips. Die Vorteile des MitraClip® liegen in der geringen Invasivität sowie der noch während der Prozedur durchführbaren echokardiographischen Kontrolle des Implantationserfolges.

1.4 Kathetergestützter transapikaler Mitralklappenersatz mittels Tendyne®

Der kathetergestützte perkutane Ersatz der Aortenklappe (TAVI) ist eine bewährte Methode zur Therapie der Aortenklappenstenose bei Patienten mit hohem Operationsrisiko. Diese Methode ist in den Leitlinien bereits fest verankert (Vahanian et

al., 2021). Im Vergleich zur Aortenklappe hat die Mitralklappe jedoch eine größere, asymmetrische und eher D- bzw. sattelförmige Klappenöffnungsfläche. Sie verfügt außerdem über einen komplexen subvalvulären Apparat, den es bei kathetergestützten Verfahren zu schonen gilt. Eine Kalzifikation des Klappenannulus tritt in Aortenklappenposition häufig auf und ermöglicht hier die Verankerung einer TAVI-Prothese. In Mitralklappenposition kommt eine Kalzifikation jedoch deutlich seltener vor. Der linksventrikuläre Ausflusstrakt (LVOT) befindet sich zudem in unmittelbarer Nähe zur Mitralklappe und die LVOT-Obstruktion ist eine Komplikation des Mitralklappenersatzes, die unbedingt vermieden werden muss (Baldus et al., 2020). Darüber hinaus unterliegt der Mitralklappenannulus im Herzzyklus dynamischen Verformungen (Ormiston et al., 1981). Der kathetergestützte Ersatz der Mitralklappe ist daher eine große Herausforderung.

Eine TAVI-Prothese kann auch in Mitralklappenposition, insbesondere als sogenannte „Valve-in-valve“ in zuvor implantierte, biologische Prothesen eingebracht werden. Diese Methode ist nach Anuloplastie („valve-in-ring“) oder bei schwerer Kalzifikation der nativen Klappe („valve-in-MAC“) ebenfalls möglich, aber mit höheren Komplikationsraten (insbesondere LVOT-Obstruktion) assoziiert (Yoon et al., 2019). Für einen Großteil der Patienten mit Mitralklappeninsuffizienz ist diese Therapieform daher nicht geeignet und eine andere, auf die Besonderheiten der Mitralklappe angepasste, Technik ist erforderlich. Verschiedene Systeme zum kathetergestützten Mitralklappenersatz befinden sich in der klinischen Erprobung. Darunter ist die Tendyne[®]-Prothese das Erste mit einer CE-Zertifizierung.

Die ersten beiden Tendyne[®]-Prothesen wurden 2013 versuchshalber implantiert und führten zu einer deutlichen Reduktion der Mitralklappeninsuffizienz ohne Verletzung des subvalvulären Apparates. Die Prothesen wurden daraufhin wieder explantiert und die Patienten direkt im Anschluss einem konventionellen chirurgischen Klappenersatz zugeführt (Lutter et al., 2014). 2014 wurde das Tendyne[®]-System die ersten Male komplikationslos implantiert und in-vivo belassen. Es verblieb keine relevante MI und die Symptomatik der Patienten war deutlich gebessert (Moat et al., 2015; Quarto et al., 2016). In der CE-Zertifizierungsstudie zeigte sich der transapikale Mitralklappenersatz mittels Tendyne[®] weiterhin erfolgsversprechend (Sorajja et al., 2019).

Die aktuelle Leitlinie erwähnt neben der bereits länger etablierten TEER erstmals eine „andere, kathetergestützte Mitralklappentherapie“: Diese kann vom Herzteam für Hochrisikopatienten mit schwerer, sekundärer MI, die sich nicht für eine chirurgische Therapie qualifizieren und zudem keine guten Erfolgsaussichten durch TEER haben, in Betracht gezogen werden (Vahanian et al., 2021).

1.5 Fragestellung

Das Ziel dieser Dissertation ist es, die Vorteile und Risiken der Tendyne[®]-Implantation im Vergleich zum länger etablierten Edge-to-Edge-Verfahren mittels MitraClip[®] zu untersuchen. Im Fokus sollen dabei insbesondere die periprozedurale Sicherheit sowie echokardiographische Ergebnisse und das klinische Outcome stehen. Neben objektiven Erfolgsparametern wie Mortalitäts- und Rehospitalisierungsraten werden auch die Leistungsfähigkeit der Patienten im 6-Minuten-Gehtest und die Lebensqualität anhand der Kurzform des Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire erhoben und miteinander verglichen.

2. Material und Methoden

2.1 Studiendesign und Patientenkollektiv

Die Patienten unserer Studie unterzogen sich zwischen August 2018 und Juni 2020 entweder einer MitraClip®- oder einer Tendyne®-Intervention am Universitätsklinikum Bonn. Schriftliches Einverständnis zur Teilnahme an der Studie wurde im Vorfeld von allen Patienten eingeholt. Durch die Ethikkommission wurde der Studie unter dem Aktenzeichen 077/14 (Herzklappen-Register) zugestimmt. Ein- und Ausschlusskriterien sowie primäre und sekundäre Endpunkte orientierten sich soweit möglich an den Empfehlungen des Mitral Valve Academic Research Consortium (MVARC) für Studien zu kathetergestützten Interventionen bei Patienten mit Mitralklappeninsuffizienz (Stone et al., 2015b; Stone et al., 2015a).

Die hier eingeschlossenen Patienten wurden zum Teil auch im Rahmen einer weiteren retrospektiven Studie unserer Arbeitsgruppe untersucht. Auch diese größere Studie verglich die Tendyne®- mit der MitraClip®-Prozedur, die Patienten hierfür durchliefen zwischen April 2019 und Oktober 2021 die präinterventionelle CT-Diagnostik. Die Ergebnisse wurden 2023 im Journal Clinical Research in Cardiology veröffentlicht (Wilde et al., 2023).

2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien waren neben dem Alter (≥ 18 Jahre) eine symptomatische Mitralklappeninsuffizienz (Grad $> II$) sowie ein funktioneller Status gemäß NYHA $\geq II$. Zudem wurden nur Patienten den interventionellen Verfahren zugeführt, die durch das interdisziplinäre Herzteam als inoperabel eingestuft wurden. Zu den Ausschlusskriterien zählten insbesondere eine vorherige Mitralklappenoperation oder Herztransplantation sowie invasive Eingriffe am Herzen (PCI oder Koronararterienbypass, TAVI-Intervention, CRT- oder ICD-Implantation oder -Entfernung) in den 30 Tagen vor Intervention. Weitere Ausschlusskriterien sind in Tab. 2 zusammengefasst.

Tab. 2: Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien
Alter \geq 18 Jahre
Symptomatische MI > II
Funktioneller Status gemäß NYHA \geq II
Einstufung als inoperabel durch das interdisziplinäre Herzteam
Ausschlusskriterien
Z. n. Mitralklappenoperation
Z. n. Herztransplantation
PCI oder Koronararterienbypass innerhalb 30 Tage vor Intervention
TAVI-Intervention innerhalb 30 Tage vor Intervention
Implantation oder Entfernung eines CRT oder ICD innerhalb 30 Tage vor Intervention
Unbehandelte KHK mit Revaskularisierungsbedarf
Notwendigkeit einer kardiovaskulären Operation
Geplante Trikuspidalklappen-Intervention in gleicher Sitzung
Keine CRT-Therapie bei Klasse-I-Indikation
Apoplex oder TIA innerhalb 30 Tage vor Intervention
Modifizierte Rankin-Skala bei Z. n. Apoplex \geq 4
Symptomatische Stenose der Arteria carotis > 70 %
sPAP > 70 mmHg
Herzinsuffizienz durch eine andere strukturelle Herzerkrankung als ischämische oder nicht-ischämische dilatative Kardiomyopathie
Aktive Endokarditis
Aktive Infektion mit Antibiotikatherapie
Lebenserwartung < 1 Jahr aus nicht-kardialen Gründen
Kontraindikation für TEE
Kein schriftliches Einverständnis
MI = Mitralklappeninsuffizienz; NYHA = New York Heart Association; Z. n. = Zustand nach; PCI = perkutane Koronarintervention TAVI = Transkatheter-Aortenklappenimplantation; CRT = kardiale Resynchronisationstherapie; ICD = Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator; KHK = Koronare Herzkrankheit; TIA = transitorische ischämische Attacke; sPAP = systolischer pulmonalarterieller Druck; TEE = transösophageale Echokardiographie

2.1.2 Endpunkte

Die primären und sekundären Endpunkte sind in Tab. 3 aufgeführt. Primäre Endpunkte waren Überleben, keine ungeplante Rehospitalisierung bei Herzinsuffizienz und erfolgreiche MitraClip®- bzw. Tendyne®-Implantation („device success“ gemäss MVARC-Kriterien). Zu den sekundären Endpunkten zählten neben der Interventionsdauer, Durchleuchtungszeit und Dauer des intensiv- bzw. gesamtstationären Aufenthaltes auch Komplikationen wie Blutungsereignisse und akutes Nierenversagen. Der Grad der Mitralklappeninsuffizienz sowie der transmitrale Druckgradient und der NT-proBNP Wert waren ebenfalls sekundäre Endpunkte. Weitere sekundäre Endpunkte waren klinische Parameter wie die Einstufung gemäß NYHA, die Leistungsfähigkeit im 6MWT und die Lebensqualität gemäß KCCQ-12.

Tab. 3: Primäre und sekundäre Endpunkte

Primäre Endpunkte
Überleben
Keine ungeplante Rehospitalisierung bei Herzinsuffizienz
Device success gemäß MVARC
Sekundäre Endpunkte
Interventionsdauer
Durchleuchtungszeit
Dauer des (intensiv-)stationären Aufenthaltes
Blutungsereignisse gemäß MVARC- und BARC-Definition
Akutes Nierenversagen gemäß modifizierten VARC-2-Kriterien
Grad der Mitralklappeninsuffizienz
Transmitraler Druckgradient (MPG)
NYHA
6-Minuten-Gehtests (6MWT)
Lebensqualität (KCCQ-12)
NT-proBNP
MVARC = Mitral Valve Academic Research Consortium; BARC = Bleeding Academic Research Consortium; VARC = Valve Academic Research Consortium; MPG = Transmitraler Druckgradient; NYHA = New York Heart Association; NYHA = New York Heart Association; KCCQ-12 = Kurzform des Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; NT-proBNP = N-terminales pro brain natriuretic peptide

2.2 Präinterventionelle Diagnostik und Evaluation

Die Evaluation vor MitraClip®- oder Tendyne®-Implantation erfolgte stationär im Universitätsklinikum Bonn (UKB) und in einigen Fällen in externen Häusern mit anschließender Übermittlung der Befunde an das Herzteam des UKBs. Zur Schweregradeinteilung der Mitralklappeninsuffizienz sowie zur Beurteilung der individuellen Anatomie des Klappenapparates und der kardialen Funktion erfolgten sowohl eine TTE als auch eine TEE. Die Duplexsonographie der Halsarterien sowie eine Lungenfunktionsdiagnostik dienten zudem der präoperativen Risikoabschätzung. Darüber hinaus wurden Laborparameter erhoben (NT-proBNP, Kreatinin, kleines Blutbild). Die Leistungsfähigkeit der Patienten wurde anhand eines 6-Minuten-Gehtests (6MWT) und der NYHA-Klassifikation untersucht. Die subjektiv vom Patienten wahrgenommene Einschränkung durch die Erkrankung wurde anhand der Kurzform des Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ-12) erfragt und diente als Parameter für die Lebensqualität.

2.2.1 NYHA-Klassifikation

Die Einteilung der Herzinsuffizienz erfolgte gemäß der Klassifikation der New York Heart Association (NYHA). Anhand von Leistungsfähigkeit und Symptomen wie Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot und Angina pectoris werden Patienten einem der 4 Stadien zugeordnet. Diese Klassifikation ist ein bewährtes Mittel zur Verlaufskontrolle und zur Kontrolle einer Therapie (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2019).

Tab. 4: NYHA-Klassifikation bei Herzinsuffizienz (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2019)

NYHA I (asymptomatisch)	Herzerkrankung ohne körperliche Limitation. Alltägliche körperliche Belastung verursacht keine inadäquate Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.
NYHA II (leicht)	Herzerkrankung mit leichter Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe oder bei geringer Anstrengung. Stärkere körperliche Belastung (z. B. Bergaufgehen oder Treppensteigen) verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.
NYHA III (mittelschwer)	Herzerkrankung mit höhergradiger Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit bei gewohnter Tätigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe. Geringe körperliche Belastung (z. B. Gehen in der Ebene) verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.
NYHA IV (schwer)	Herzerkrankung mit Beschwerden bei allen körperlichen Aktivitäten und in Ruhe, Bettlägerigkeit.
NYHA = New York Heart Association	

2.2.2 EuroSCORE II

Der European System for Cardiac Operative Risk Evaluation II (EuroSCORE II) ist ein Score zur Risikoabschätzung der Mortalität 30 Tage nach Intervention bei kardialen Operationen. Er stellt die 2011 eingeführte Nachfolgeversion des 1999 vorgestellten und 2003 zum logistischen EuroSCORE aktualisierten additiven EuroSCORE dar (Nashef et al., 1999; Roques, 2003; Nashef et al., 2012). Neben patientenbezogenen Faktoren wie Alter, Geschlecht, Komorbiditäten, klinischem Status und kardialen Voroperationen, gehen auch kardiale Faktoren wie NYHA-Klasse, Angina, LV-Funktion, pulmonalarterielle Hypertonie und Myokardinfarkt in den letzten 90 Tagen mit in die Berechnung ein. Darüber hinaus werden interventionsbezogene Faktoren wie Dringlichkeit und Art der Prozedur berücksichtigt (s. Abb. 43 im Anhang). Eine Meta-Analyse mit Daten aus über 145.000 Interventionen wies die Aussagekraft des EuroSCORE II als Risikoscore für Mortalität nach kardialen Eingriffen nach (Guida et al., 2014). Möglicherweise wird die Mortalität bei niedrigem Operationsrisiko jedoch unter- und bei hohem Operationsrisiko überschätzt (Osnabrugge et al., 2014). Die Risikoeinschätzung beruht daher nicht auf dem EuroScore II allein, sondern wird im Kontext aller Untersuchungsergebnisse und

klinischem Patientenstatus durchgeführt. Der EuroSCORE II wurde für diese Arbeit mithilfe des EuroSCORE II Online-Tools berechnet (EuroSCORE Study Group, 2011).

2.2.3 Kurzform des Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ-12)

Neben den durch apparative Diagnostik erfassbaren Daten und Laborwerten stellt die subjektive Lebensqualität der Patienten einen wesentlichen Parameter für die Beurteilung von Therapieerfolgen dar und sollte daher gezielt untersucht werden. Der Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire ist ein Fragebogen, der zur Evaluation der krankheitsspezifischen Lebensqualität bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz entwickelt wurde. In 23 Items werden Symptome wie Luftnot und Beinödeme, soziale Teilhabe und Lebensqualität erfragt. Der Fragebogen erwies sich als valide, reliabel und änderungssensibel (Green et al., 2000). Die deutsche Version des KCCQ wurde 2005 von Faller et al. anhand der Daten von 233 Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz untersucht und seine Retestreliabilität, Konstruktvalidität und diskriminative Validität bestätigt. Daten des COAPT Trials zeigten darüber hinaus, dass eine Verbesserung der Lebensqualität gemäß KCCQ mit einer reduzierten Mortalität assoziiert ist (Arnold et al., 2020). Durch die Analyse der Daten von 4168 Patienten konnte gezeigt werden, dass eine nur 12 Items beinhaltende Kurzversion des KCCQ, der KCCQ-12, eine ebenso hohe Validität, Reliabilität und Änderungssensitivität aufweist wie die Originalversion und auch vergleichbare prognostische Signifikanz hat (Spertus und Jones, 2015). Diese Kurzform wurde daher genutzt, um den Zustand unserer Patienten zu evaluieren. Die 12 Items werden 4 sogenannten Domänen zugeteilt: „Körperliche Einschränkung“ (Frage 1 a-c), „Symptome“ (Frage 2-5), „Lebensqualität“ (Frage 6 und 7) und „Soziale Einschränkung“ (Frage 8a-c). Je nach Ausprägung beträgt die Punktzahl in jeder Domäne 0 (schlechtester Status) bis 100 (bester Status). Der Mittelwert dieser 4 Werte ergibt die Gesamtpunktzahl, die somit ebenfalls zwischen 0 und 100 liegt. Fehlende Werte werden mit dem Mittelwert der jeweiligen Domäne ersetzt.

2.2.4 6-Minuten-Gehtest (6MWT)

Der 6-Minuten-Gehtest (6MWT) wird insbesondere bei kardiopulmonalen Erkrankungen verwendet. Dabei wird gemessen, wie weit ein Patient in 6 Minuten gehen kann. Der Wert wird anhand einer zuvor abgemessenen Strecke oder, wie hier, mit einem Rolltachometer ermittelt. Der Patient wählt das Tempo selbstständig so, dass in einer für ihn

angemessenen Geschwindigkeit möglichst viel Strecke zurückgelegt werden kann. Bei Auftreten von Beschwerden wird das Gehen bei fortlaufender Zeitmessung pausiert oder der Test abgebrochen. Es konnte gezeigt werden, dass der 6MWT prognostische Aussagekraft hinsichtlich Morbidität und Mortalität bei Patienten mit linksventrikulärer Dysfunktion besitzt (Roul et al., 1998; Bittner, 1993). Somit wurde er für die prä- und postinterventionelle Evaluation der Leistungsfähigkeit unserer Patienten genutzt.

2.3 Wahl des therapeutischen Regimes

Die verschiedenen Therapieoptionen wurden im interdisziplinären Herzteam des UKB diskutiert und eine Empfehlung ausgesprochen, sodass gemeinsam mit dem Patienten der Entschluss zur Intervention getroffen werden konnte. Dabei wurden Alter, Komorbidität und Zustand des Patienten sowie seine individuelle Anatomie und Risikoprofil berücksichtigt. Zudem konnte eine Simulation des Eingriffes durch eine 3D-Rekonstruktion wesentlich zur Therapieentscheidung beitragen.

2.4 Intervention und postinterventionelle Versorgung

Die Implantation von sowohl des Tendyne[®]- als auch des MitraClip[®] Systems fanden in Allgemeinanästhesie im Hybrid-Operationssaal der Medizinischen Klinik II des UKB statt. Eine notfallmäßige Konversion zur offenen, herzchirurgischen Operation war jederzeit möglich. Beide Verfahren kommen ohne Herz-Lungenmaschine aus und erfolgen am schlagenden Herzen. Die Prozeduren fanden unter Fluoroskopie- und TEE-Kontrolle statt. Postinterventionell wurden die Patienten je nach Zustand zur Überwachung auf die Intensivstation oder Überwachungsstation verlegt und klinischer Status, Infekt-, sowie Retentionsparameter überprüft. Zur Kontrolle des Therapieerfolges erfolgte vor Entlassung ein TTE sowie die Kontrolle der Laborparameter.

2.4.1 Implantation des MitraClip[®]

Der MitraClip[®] besteht aus einer mit Polyester beschichteten Cobalt-Chrom-Legierung und verfügt über zwei bewegliche Arme. Er existiert in verschiedenen Ausführungen und wird je nach Anatomie des Patienten individuell gewählt. Der MitraClip[®] NTR ist im geschlossenen Zustand 15 mm lang und hat bei einem Öffnungswinkel von 120° eine Öffnungsweite von 17 mm. Der MitraClip[®] NTW hat 1,5 mal breitere Arme. Eine zweite Serie hat längere Arme und eine weitere Öffnungsweite: Der 18 mm lange MitraClip[®] XTR

verfügt über etwas längere Arme als der MitraClip® NTR, sodass der Clip bei einem Öffnungswinkel von 120° 22 mm weit ist, was das Fassen der Klappensegel vereinfacht. Der XTW hat 1,5 mal breitere Arme als der XTR (Abbott Vascular, 2019; Abbott, 17.12.2023).



Abb. 5: Vier Größen des MitraClip®: NTR, NTW, XTR und XTW im Größenvergleich zu einer 1-Cent-Münze (mit freundlicher Genehmigung von Abbott Medical GmbH)

Nach einer Punktion der Vena femoralis wird das System über eine Schleuse zum Herzen vorgeschoben, bis es sich im rechten Vorhof befindet. Das Vorhofseptum wird punktiert und der Clip über der Mitralklappe ausgerichtet. Der geöffnete Clip wird dann durch die Klappenöffnung in den linken Ventrikel vorgeschoben. Beim Zurückziehen fangen die beiden Arme des Clips die Segel der Mitralklappe ein. Mittels Echokardiographie wird kontrolliert, ob eine zufriedenstellende Reduktion der Mitralklappeninsuffizienz erreicht wurde. Zudem werden Klappenfunktion und die Koaptation der Segel überprüft und ein erhöhter Druckgradient über der Mitralklappe ausgeschlossen. Wenn nötig kann der Clip wieder entfernt oder neu positioniert werden. Nach erfolgreicher Positionierung wird er freigesetzt. Wurde die MI noch nicht ausreichend behandelt, kann ein zweiter Clip implantiert werden. Mitunter werden auch mehr als zwei Clips verwendet (Abbott Vascular, 2019). Einmal freigesetzt lässt sich der MitraClip® nur durch Herausschneiden aus dem Segel entfernen, woraufhin ein Ersatz der Mitralklappe nötig ist. Die optimale Positionierung des Systems ist daher essentiell. Nach MitraClip® erfolgt die duale antithrombozytäre Therapie mittels ASS und Clopidogrel für 6 Wochen, im Anschluss lebenslang die Monotherapie mit ASS.

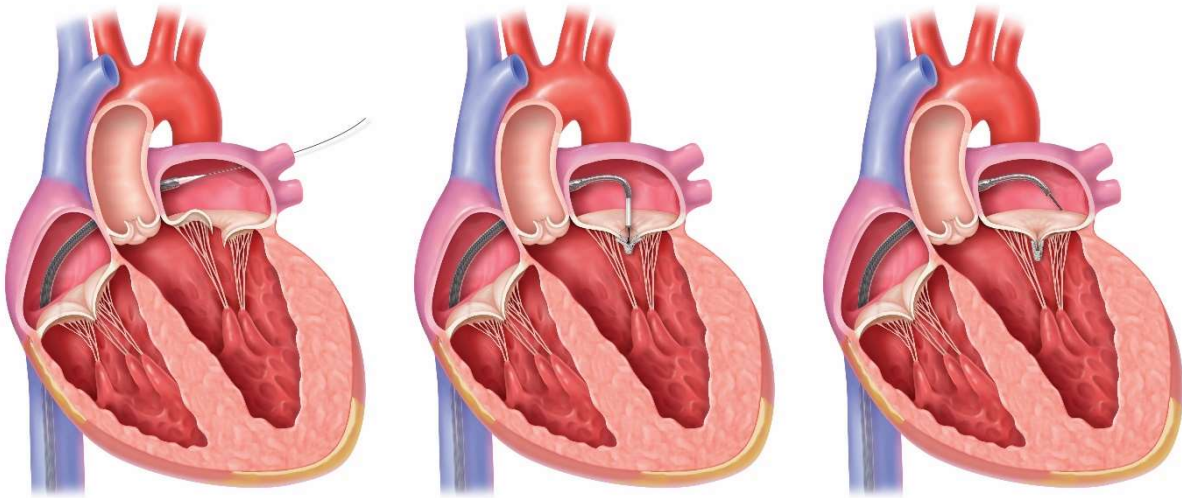


Abb. 6: Implantation des MitraClip® bei transseptalem Zugang (mit freundlicher Genehmigung von Abbott Medical GmbH)

2.4.2 Implantation der Tendyne®-Prothese

Die Tendyne®-Prothese (s. Abb. 7) ist ein bioprothetisches Klappensystem zum transapikalen Ersatz der Mitralklappe der Firma Abbott Vascular. Sie besteht aus zwei selbstexpandierenden Ringen aus Nitinol, einer elastischen aber stabilen Nickel-Titan-Legierung mit Formgedächtnis und hoher Biokompatibilität (Barras und Myers, 2000). Der äußere Ring dient der Verankerung im Mitralklappenannulus und kann, abhängig von der patientenspezifischen Anatomie des Mitralklappenapparates, in verschiedenen Größen implantiert werden. Er ist D-förmig, um sich dem nativen Mitralklappenannulus optimal anzupassen und verfügt über einen Cuff aus Polyethylenterephthalat zur passgenauen Platzierung im Anulus und zur Verhinderung eines paravalvulären Lecks. Zudem existiert die Klappe in zwei verschiedenen Höhen: Die Öffnungsfläche des Standardprofils beträgt ca. 3 cm², die des niedrigen Profils ca. 2,2 cm². In den inneren, kreisförmigen Nitinol-Ring sind drei biologische Klappensegel aus Schweineperikard eingenäht. Über ein Halteseil („tether“) sind die Klappensegel mit einem Teller („pad“) verbunden, das nahe des Apex auf der Oberfläche des Epikards platziert wird und die Klappenprothese stabilisiert (Abbott Vascular, 2020).



Abb. 7: Tendyne®-Prothese (mit freundlicher Genehmigung von Abbott Medical GmbH)

Über eine kleine, ca. 5 cm lange, links-laterale Thorakotomie wird die Herzspitze dargestellt. Der Punktionsort wird bereits präinterventionell mittels CT-Bildgebung bestimmt und intraprozedural über TEE überprüft, um eine Verletzung des subvalvulären Klappenapparates im linken Ventrikel zu verhindern. Nach Anbringen einer Tabaksbeutelnaht und Punktion der Herzspitze wird ein Führungsdraht eingebracht. Durch das Vorschieben eines aufgeblähten Ballons auf einem Ballonspitzenkatheter wird ein sicherer Zugangsweg bis zum linken Vorhof geschaffen, ohne die Funktion der Sehnenfäden zu beeinträchtigen. Anschließend wird der Ballonspitzenkatheter wieder entfernt, sodass nun die Klappe über eine Schleuse eingebracht werden kann. Mittels TEE-Kontrolle und Fluoroskopie kann die korrekte Positionierung der Prothese im Mitralklappenannulus sichergestellt werden. Der Cuff liegt basal im linken Vorhof. Der Teller wird auf das Halteseil aufgefädelt und vorgeschoben, bis er epikardial zu liegen kommt. Mithilfe des Pad-Positionierungssystems wird die Spannung des Halteseils angepasst, sodass die Klappe sicher sitzt. Nachfolgend werden Position und Funktion der Klappe kontrolliert und transmitraler und LVOT-Druckgradient überprüft. Wenn keine optimale Positionierung erreicht wurde oder eine Prothese anderer Größe benötigt wird, kann das System während und nach der Positionierung auch repositioniert oder geborgen werden (Abbott Vascular, 2020). Nach Implantation erfolgt die lebenslange Antikoagulation mittels Marcoumar (Ziel-INR 2 – 3) oder neuen oralen Antikoagulanzen (NOAK).

2.5 Definition von Blutungsereignissen nach BARC und VARC

Um eine einheitliche und konkrete Darstellung von Blutungsereignissen zu ermöglichen, wurden verschiedene Klassifizierungen vorgenommen. Das Valve Academic Research Consortium (VARC) entwickelte eine Einteilung für Blutungen im Rahmen chirurgischer Eingriffe an der Aortenklappe oder Transkatheter-Aortenklappenimplantationen (Leon et al., 2011) und veröffentlichte später eine aktualisierte Version (Kappetein et al., 2012). Die Einteilung des Bleeding Academic Research Consortiums (BARC) bezieht sich auf Blutungen nach perkutanen Koronarinterventionen (Mehran et al., 2011). Beide Systeme wurden vom Mitral Valve Academic Research Consortium (MVARC) modifiziert und für Studien zur interventionellen Therapie bei Patienten mit MI empfohlen (s. Abb. 39 im Anhang). Daher wurden sowohl die Einteilung nach BARC als auch jene nach VARC in der vorliegenden Arbeit berücksichtigt, um die Gruppen hinsichtlich auftretender Blutungen zu vergleichen.

2.6 Definition von akutem Nierenversagen

Das Valve Academic Research Consortium formulierte eine Definition und Stadieneinteilung für akutes Nierenversagen nach Aortenklappenoperationen oder Transkatheter-Aortenklappenimplantationen. Die durch das MVARC modifizierte Form dieser VARC-2-Kriterien (s. Abb. 40 im Anhang) wird in der vorliegenden Arbeit zur Beurteilung der Nierenfunktion verwendet.

2.7 Follow-up-Untersuchungen

Die postinterventionelle Datenerhebung erfolgte im Rahmen der Nachsorge-Untersuchungen drei bis sechs Monate sowie ein Jahr nach Intervention in der kardiologischen Ambulanz des UKB (s. auch Tab. 5). Neben der NYHA-Klassifikation wurden jeweils Laborparameter (NT-proBNP, Kreatinin, kleines Blutbild) ermittelt und eine TTE-Untersuchung durch die Ärzte der kardiologischen Ambulanz durchgeführt und befundet. Wieder wurde der 6MWT durchgeführt und auch der KCCQ-12 erneut erhoben. Zudem wurden objektive Erfolgsparameter wie Rehospitalisierung, Auftreten von zerebrovaskulären Ereignissen und Mortalität erfasst.

Tab. 5: Studienprotokoll

	Prä	Post	3-6 MFU	12 MFU
TTE/TEE	X	X	X	X
Labor	X	X	X	X
NYHA	X		X	X
6MWT	X		X	X
KCCQ-12	X		X	X

Prä = präinterventionell; Post = postinterventionell, MFU = Monats-Follow-up
TTE = transthorakale Echokardiographie; TEE = transösophageale
Echokardiographie; NYHA = New York Heart Association; 6MWT = 6-Minuten-
Gehtest; KCCQ-12 = Kurzform des Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire

2.8 Statistische Methoden

Aufgrund des geringen Stichprobenumfangs wird für metrische Variablen keine Normalverteilung angenommen. Sie sind als Median (25 – 75 % Quartil) angegeben. Ordinale und kategoriale Variablen sind als Anzahl (Prozentwerte) aufgeführt. Vergleiche zwischen den beiden Gruppen wurden bei metrischen und ordinalen Variablen mittels Mann-Whitney-U-Test gemacht. Fishers Exakter Test wurde genutzt, um die beiden Gruppen hinsichtlich dichotomer, kategorialer Variablen zu vergleichen. Innerhalb einer Gruppe wurden Messwerte zweier Zeitpunkte mittels Wilcoxon-Test analysiert. Überlebens- und Rehospitalisierungszeiten wurden nach Kaplan-Meier im Log Rank Test analysiert. p-Werte waren zweiseitig und $p < 0,05$ wurde als signifikant angenommen. Der Datensatz wurden mittels „intention-to-treat“ analysiert. In Einzelfällen beziehen sich Werte nur auf Patienten, die tatsächlich einen MitraClip® bzw. eine Tendyne®-Prothese erhielten, in diesen Fällen wird explizit darauf hingewiesen.

Das PS-Matching wurde mithilfe eines Plug-Ins von Thoemmes für SPSS Version 25.0 (IBM Corporation, Armonk, New York, USA) durchgeführt (Thoemmes, 2012). Alle statistischen Analysen und Grafiken wurden ebenfalls mit SPSS-Version 25.0 bzw. SPSS-Version 29.0 (IBM Corporation, Armonk, New York, USA) erstellt.

2.8.1 Propensity-Score-Matching

Propensity-Score-Matching (PS-Matching) ist eine 1983 von Rosenbaum und Rubin vorgestellte Methode zum Vergleich zweier Gruppen in nicht-randomisierten Beobachtungsstudien. Dabei wird meist eine neue Therapie (Gruppe A, Therapie-

Gruppe) mit der Standard-Therapie (Gruppe B, Kontroll-Gruppe) verglichen. Um die Effekte der verschiedenen Therapien analysieren zu können, sollten sich die Gruppen vor Therapiebeginn möglichst ähnlich sein. Dies wird durch PS-Matching erreicht: Jedem Patienten der Gruppe A wird ein Kontrollpatient der Gruppe B zugeteilt, der möglichst ähnliche Eigenschaften hat. Ebenso können mehrere Kontrollen für einen Patienten der Gruppe A gewählt werden. Darüber hinaus kann die Wahl unterschiedlich vieler Kontrollen für die Patienten zu einer besseren Reduktion des Bias durch Störvariablen führen (Ming und Rosenbaum, 2000). Die Zuteilung geschieht anhand ausgewählter Variablen (Rosenbaum und Rubin, 1983). Wenn möglich sollten Variablen gewählt werden, die einen starken Einfluss auf das Outcome haben, um eine Verzerrung der Ergebnisse durch diese Störvariablen zu verhindern (Brookhart et al., 2006). Für jeden Patienten wird ein Wert, der sogenannte „propensity score“ (PS) ermittelt, der die Wahrscheinlichkeit dafür angibt, dass der Patient die neue Therapie der Gruppe A erhält (Rosenbaum und Rubin, 1983). Der sogenannte „Caliper“ ist die maximal erlaubte Abweichung des PS zwischen den gematchten Paaren. Beim „nearest-neighbor matching“ wird derjenige Kontrollpatient ausgewählt, dessen PS innerhalb des Calipers am nächsten am PS des Indexpatienten liegt (Austin, 2008).

$$e(x) = P(Z = 1|X)$$

Formel 1: Propensity Score; $e(x)$: Propensity Score; P: Wahrscheinlichkeit; $Z = 1$: Therapie-Indikator mit $0 \triangleq$ Kontroll-Therapie (MitraClip®) und $1 \triangleq$ neue Therapie (Tendyne®); |: unter der Bedingung; X: Kovariablen (Thoemmes, 2012)

3. Ergebnisse

3.1 Propensity-Score-Matching

Für das ursprüngliche Patientenkollektiv von 8 Tendyne®- und 73 MitraClip®-Patienten wurde ein PS-Matching durch logistische Regression durchgeführt. Patienten, die eine Tendyne®-Prothese erhielten, wurde durch „nearest-neighbor matching“ je zwei bis drei Kontrollen aus der MitraClip®-Gruppe zugeteilt. Für das Geschlecht der Patienten wurde ein exaktes Matching durchgeführt, die Parameter Alter bei Intervention, EuroSCORE II, LVEF, LVEDV und NT-proBNP dienten als Kovariablen. Das genaue Matching zur guten Vergleichbarkeit wurde gegen das Erreichen einer ausreichenden Anzahl an Kontrollpatienten bei insgesamt geringer Patientenzahl abgewogen und schließlich ein Caliper von 0,25 gewählt. Einem Patienten der Tendyne®-Gruppe konnte keine Kontrolle zugeordnet werden, sodass er von der Analyse ausgeschlossen wurde. So entstanden zwei Gruppen: Gruppe T (Tendyne®, n = 7) und Gruppe MC (MitraClip®, n = 19). Die Effektstärke (Cohen's *d* bzw. Standardized mean difference) der Gruppen konnte durch das PS-Matching für alle Kovariablen reduziert werden (s. Abb. 8).

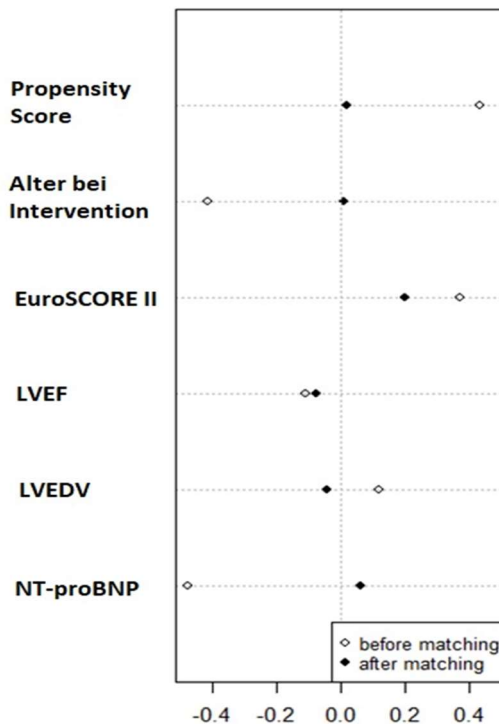


Abb. 8: Effektstärke (Cohen's *d* bzw. Standardized mean difference) vor und nach PS-Matching: Für alle Kovariablen konnte eine Angleichung der Gruppen erreicht werden; LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LVEDV = linksventrikuläres enddiastolisches Volumen

3.2 Baseline Charakteristika

3.2.1 Matching Parameter

Abb. 9 zeigt die Baseline Charakteristika des Patientenkollektivs. In der MitraClip®-Gruppe (MC) waren 19 Patienten, davon 9 (47,4 %) männlich, in der Tendyne®-Gruppe (T) waren 7 Patienten, davon 3 (42,9 %) männlich ($p > 0,999$). Die Gruppen unterschieden sich nicht statistisch signifikant hinsichtlich der zum PS-Matching verwendeten Parameter Alter bei Intervention (MC: 77 (73 – 80) Jahre bzw. T: 77 (72 – 79) Jahre, $p = 0,99$), EuroScore II (MC: 3,95 (3,35 – 9,52) % bzw. T: 9,76 (2,94 – 10,60) %, $p = 0,36$), linksventrikulärer Ejektionsfraktion (MC: 57 (41 – 63) % bzw. T: 55 (40 – 58) %, $p = 0,56$), linksventrikulärem enddiastolischem Volumen (MC: 108,5 (100,0 – 133,2) ml bzw. T: 128,4 (76,4 – 150,7) ml, $p = 0,78$) und NT-proBNP (MC: 2487 (952 – 3143) pg/ml bzw. T: 1835 (1154 – 6446) pg/ml, $p = 0,65$).

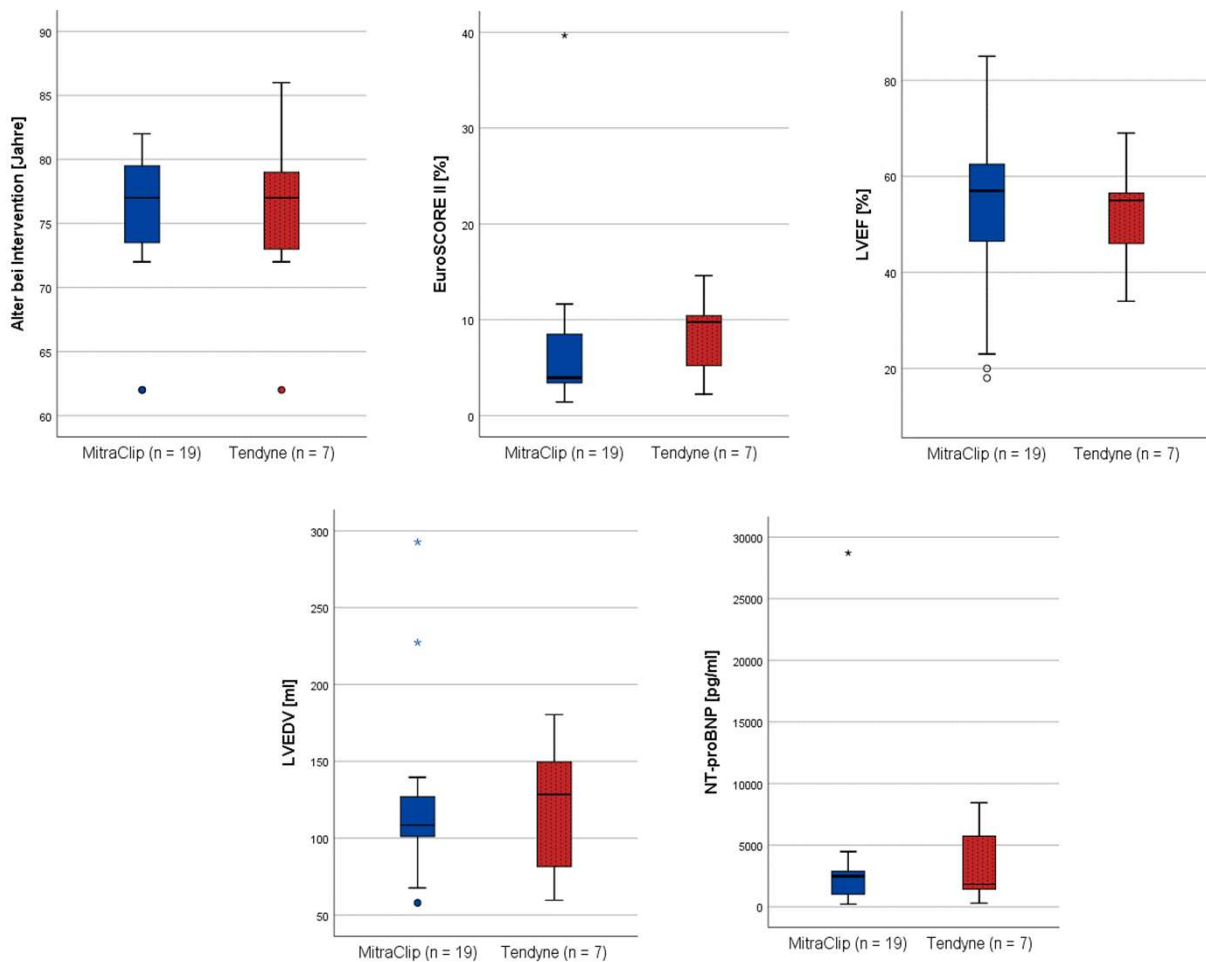


Abb. 9: Baseline Charakteristika vor Intervention: Hinsichtlich der Matching Parameter zeigten sich zwischen den Gruppen keine statistisch signifikanten Unterschiede

3.2.2 Klinischer Status

In beiden Gruppen wurde die überwiegende Mehrheit der Patienten als NYHA III eingestuft (MC: 15 (78,9 %) bzw. T: 5 (71,43 %), $p = 0,39$). Der Unterschied im 6-Minuten-Gehtest von MitraClip[®]- (289,0 (162,0 – 339,0) Meter) und Tendyne[®]-Patienten (135,0 (72,8 – 249,5) Meter) erwies sich als numerisch deutlich jedoch statistisch nicht-signifikant ($p = 0,08$) (s. Abb. 11).

Hinsichtlich des KCCQ-12 Summenscore zeigte sich zwischen der MC-Gruppe (41,67 (32,29 – 62,50)) und der Tendyne[®]-Gruppe (47,92 (30,73 – 64,58)) kein Unterschied ($p = 0,78$) (s. Abb. 12). Auch in den einzelnen Domänen gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede (s. Tab. 6: Baseline Charakteristika).

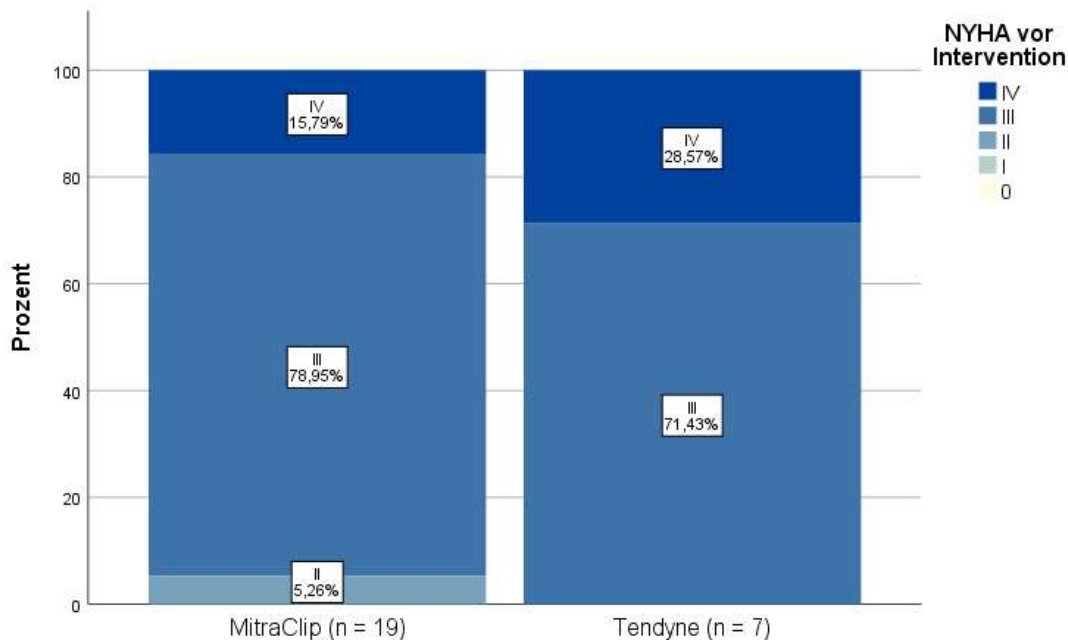


Abb. 10: NYHA-Stadium vor Intervention: Zwischen den beiden Gruppen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied ($p = 0,39$).

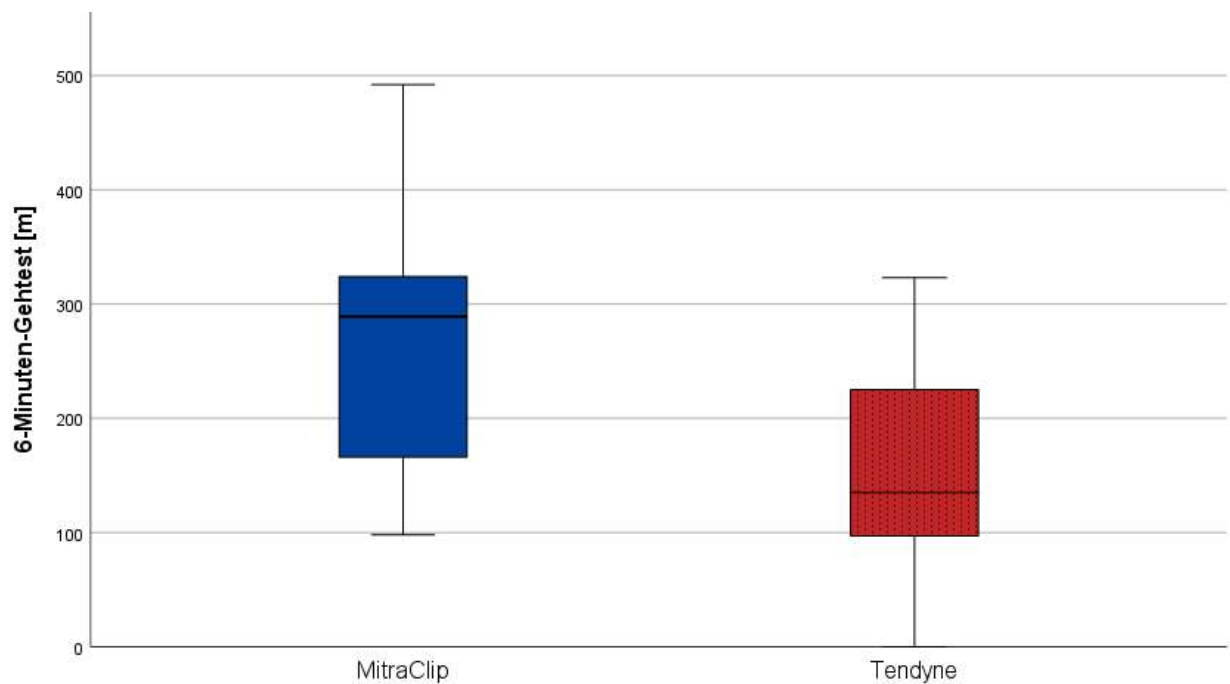


Abb. 11: 6-Minuten-Gehtest vor Intervention: Es zeigte sich numerisch eine bessere Belastbarkeit der MitraClip®-Gruppe ohne statistisch signifikanten Unterschied ($p = 0,08$).

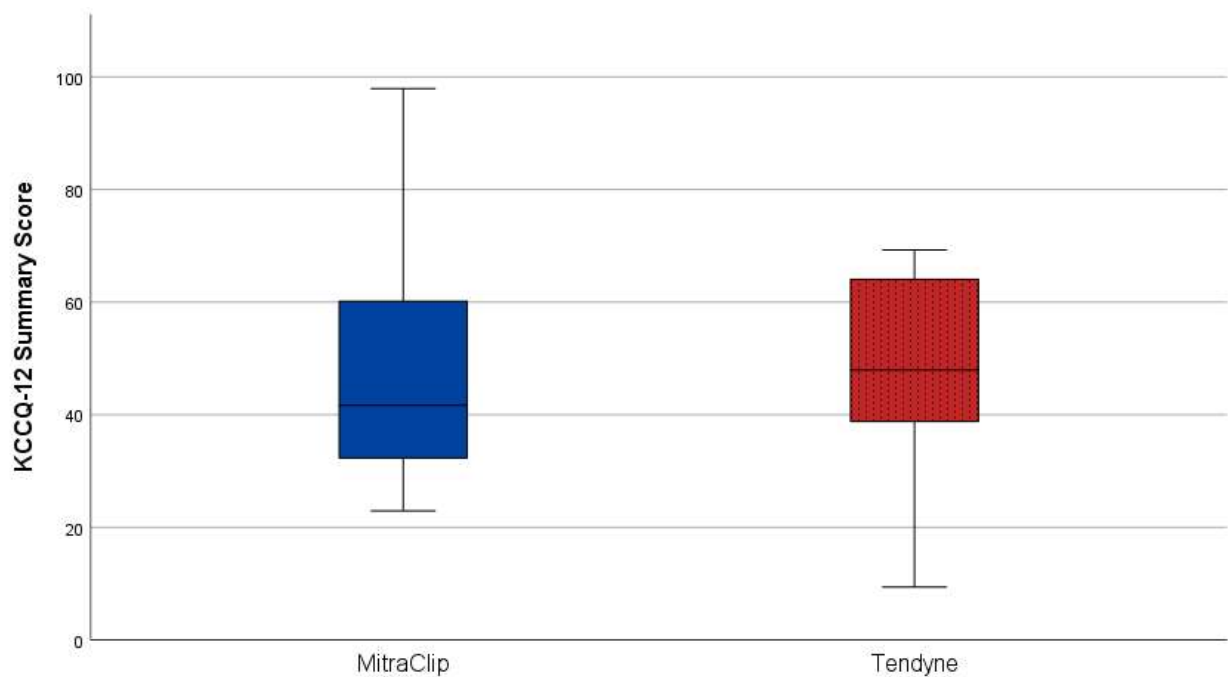


Abb. 12: KCCQ-12 Summary Score vor Intervention: Zwischen den beiden Gruppen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied ($p = 0,78$).

3.2.3 Mitralklappeninsuffizienz

In beiden Gruppen hatten alle Patienten präinterventionell eine hochgradige Mitralklappeninsuffizienz ($p > 0,999$).

Die Ätiologie der MI war in den Gruppen ähnlich ($p > 0,999$) (s. Abb. 13): Insgesamt hatten 50 % eine führend degenerative MI (MC: 10 (52,6 %) bzw. T: 3 (42,9 %) bzw. eine führend funktionelle MI (MC: 9 (47,4 %) bzw. T: 4 (57,1 %)).

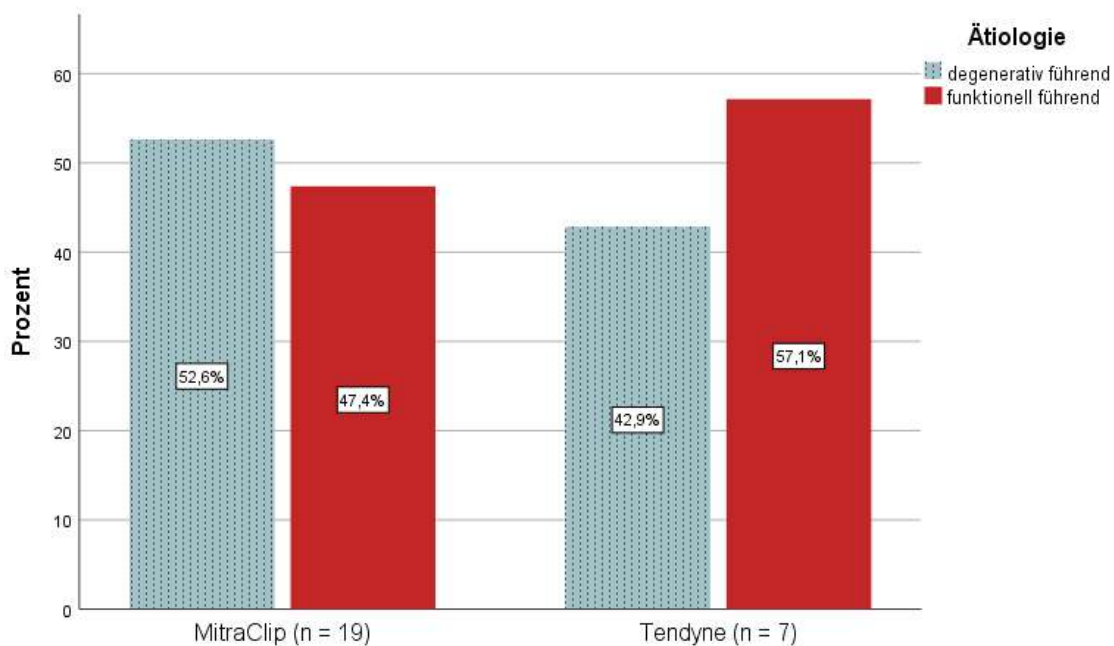


Abb. 13: Ätiologie der Mitralklappeninsuffizienz: Zwischen den beiden Gruppen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied ($p > 0,999$).

3.2.4 Komorbiditäten

Abb. 14 zeigt die Komorbiditäten der beiden Gruppen. Die Tendyne®-Gruppe unterschied sich hinsichtlich koronarer Herzkrankheit ($p = 0,19$), arterieller Hypertonie ($p > 0,999$), Diabetes mellitus ($p > 0,999$) und Vorhofflimmern ($p > 0,999$) nicht wesentlich von der MC-Gruppe. Auch der Anteil an Patienten, die bereits einen Myokardinfarkt bzw. Apoplex erlitten hatten ($p > 0,999$ bzw. $p = 0,17$), sowie derer mit Niereninsuffizienz ($eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$) ($p > 0,999$) war nicht unterschiedlich.

Hinsichtlich Hyperlipoproteinämie und Dialyse zeigten sich Abweichungen. Diese Unterschiede waren statistisch nicht signifikant. In der MC-Gruppe hatten 5 Patienten (26,3 %) eine Hyperlipoproteinämie, in der Tendyne®-Gruppe waren es 5 (71,4 %) ($p = 0,07$). Ein Patient der Tendyne®-Gruppe (14,3 %) war zudem auf Dialyse angewiesen. In der MC-Gruppe gab es hingegen keine Dialyse-Patienten ($p = 0,27$).

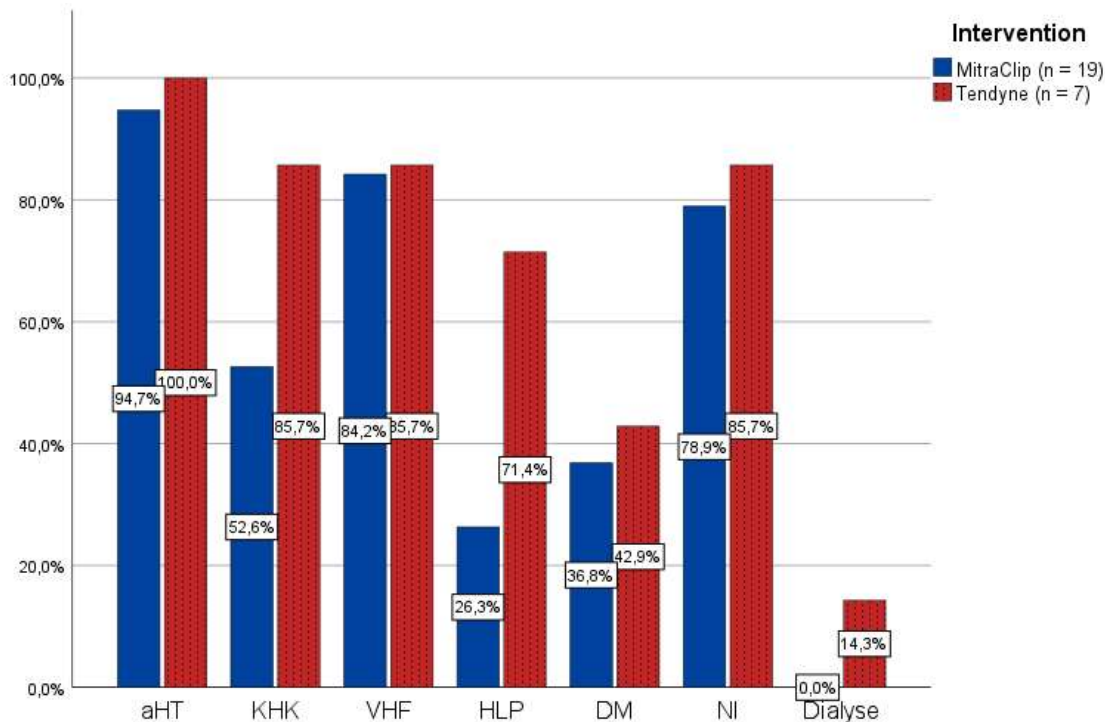


Abb. 14: Komorbidität: Hinsichtlich der untersuchten Komorbiditäten arterielle Hypertonie (aHT), Koronare Herzkrankheit (KHK), Vorhofflimmern (VHF), Hyperlipoproteinämie (HLP), Diabetes Mellitus (DM), Niereninsuffizienz (NI) und Dialyse gab es zwischen den Gruppen keine statistisch signifikanten Unterschiede.

3.2.5 Vorherige Interventionen

Die Gruppen wiesen ähnliche Raten an zuvor erfolgten perkutanen Koronarinterventionen ($p = 0,66$), Koronararterienbypassen ($p = 0,29$), ICD- bzw. Schrittmacher-Implantationen ($p = 0,54$ bzw. $p > 0,999$) und CRT-Implantationen ($p = 0,47$) auf. Drei der MitraClip®-Patienten (15,8 %) und ein Tendyne®-Patient (14,3 %) hatten zuvor einen Bio-AKE oder eine TAVI erhalten ($p > 0,999$) (s. Abb. 15). Zudem war bei 3 der 7 Tendyne®-Patienten (42,9 %) zuvor ein erfolgloser Therapieversuch mittels MitraClip® erfolgt.

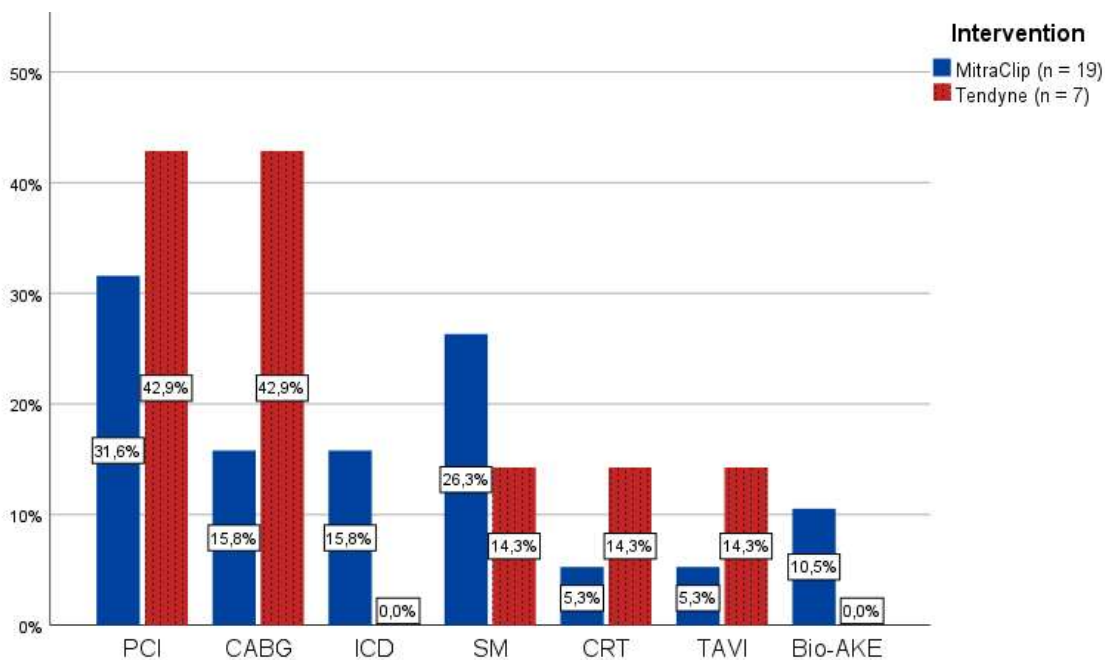


Abb. 15: Vorherige Interventionen: Keine statistisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich vorheriger perkutaner Koronarintervention (PCI), Koronararterienbypass (CABG), Implantierbarem Kardioverter Defibrillator (ICD), Schrittmacher (SM), Kardialer Resynchronisationstherapie (CRT), Transkatheter-Aortenklappenimplantation (TAVI) und chirurgischem Bio-Aortenklappenersatz (Bio-AKE)

Tab. 6: Baseline Charakteristika

		alle (n = 26)	MitraClip® (n = 19)	Tendyne® (n = 7)	p
Matching Variablen					
Geschlecht	m	12 (46,2)	9 (47,4)	3 (42,9)	> 0,999
	w	14 (53,8)	10 (52,6)	4 (57,1)	
Alter (Jahre)		77 (73 – 79)	77 (73 – 80)	77 (72 – 79)	> 0,999
EuroSCORE II (%)		6,02 (3,35 – 10,01)	3,95 (3,35 – 9,52)	9,76 (2,94 – 10,60)	0,36
LVEF (%)		57 (41 – 62)	57 (41 – 63)	55 (40 – 58)	0,56
LVEDV (ml)		111,2 (90 – 134,1)	108,5 (100,0 – 133,2)	128,4 (76,4 – 150,7)	0,78
NT-proBNP (pg/ml)		2382 (1113 – 3191)	2487 (952 – 3143)	1835 (1154 – 6446)	0,65
Weitere Parameter					
BMI (kg/m ²)		27,90 (25,50 – 31,20)	27,78 (25,28 – 30,41)	31,14 (25,50 – 35,16)	0,31
eGFR (ml/min/1,73m ²)		46,60 (31,90 – 55,37)	51,50 (31,90 – 56,83)	40,42 (30,83 – 50,03)	0,37
Hb (mg/dl)		11,6 (10,7 – 12,8)	11,5 (10,7 – 13,1)	11,9 (11,6 – 12,8)	0,60
Hkt (%)		35 (32 – 39)	35 (30 – 40)	36 (32 – 39)	0,77
INR		1,2 (1,1 – 1,6)	1,2 (1,1 – 1,6)	1,2 (1,1, - 1,2)	0,51
Mitralklappeninsuffizienz					
MI	I	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	> 0,999
	II	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
	III	26 (100)	19 (84,2)	7 (100,0)	
Ätiologie	deg.	13 (50)	10 (52,6)	3 (42,9)	> 0,999
	funkt.	13 (50)	9 (47,4)	4 (57,1)	
Klinischer Status					
NYHA	I	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,39
	II	1 (3,8)	1 (5,3)	0 (0,0)	
	III	20 (76,9)	15 (78,9)	5 (71,4)	
	IV	5 (19,2)	3 (15,8)	2 (28,6)	
6MWT (Meter)		225 (150 – 309)	289,0 (162,0 – 339,0)	135,0 (72,8 – 249,5)	0,08
KCCQ-12 Sum		46,88 (32,29 – 63,54)	41,67 (32,29 – 62,50)	47,92 (30,73 – 64,58)	0,78

KCCQ-12 PL	45,83 (25,00 – 66,67)	50,00 (25,00 – 58,33)	41,67 (16,67 – 66,67)	0,89
KCCQ-12 SF	52,08 (33,33 – 70,83)	58,33 (33,33 – 70,83)	50,00 (43,75 – 77,08)	0,89
KCCQ-12 QL	50,00 (37,50 – 62,50)	37,50 (25,00 – 50,00)	62,50 (37,50 – 62,50)	0,27
KCCQ-12 SL	41,67 (33,33 – 58,33)	41,67 (33,33 – 83,33)	50,00 (25,00 – 58,33)	0,73
Komorbiditäten				
Koronare Herzkrankheit	16 (61,5)	10 (52,6)	6 (85,7)	0,19
Arterielle Hypertonie	25 (96,2)	18 (94,7)	7 (100,0)	> 0,999
Diabetes mellitus	10 (38,5)	7 (36,8)	3 (42,9)	> 0,999
Hyperlipoproteinämie	10 (38,5)	5 (26,3)	5 (71,4)	0,07
Vorhofflimmern	22 (84,6)	16 (84,2)	6 (85,7)	> 0,999
Niereninsuffizienz (eGFR < 60 ml/min/1,73m ²)	21 (80,8)	15 (78,9)	6 (85,7)	> 0,999
Dialyse	1 (3,8)	0 (0,0)	1 (14,3)	0,27
Myokardinfarkt	7 (26,9)	5 (26,3)	2 (28,6)	> 0,999
Apoplex	3 (11,5)	1 (5,3)	2 (28,6)	0,17
Vorherige Interventionen				
PCI	9 (34,6)	6 (31,6)	3 (42,9)	0,66
CABG	6 (23,1)	3 (15,8)	3 (42,9)	0,29
ICD	3 (11,5)	3 (15,8)	0 (0,0)	0,54
Schrittmacher	6 (23,1)	5 (26,3)	1 (14,3)	> 0,999
CRT	2 (7,7)	1 (5,3)	1 (14,3)	0,47
Bio-AKE oder TAVI	4 (15,4)	3 (15,8)	1 (14,3)	> 0,999
MitraClip®, frustan		-	3 (42,9)	-
Medikation				
ACE-Inhibitoren	11 (42,3)	9 (47,4)	2 (28,6)	0,66
AT1-Antagonisten	10 (38,5)	6 (31,6)	4 (57,1)	0,37
Ca-Antagonisten	7 (26,9)	3 (15,8)	4 (57,1)	0,06
Betablocker	22 (84,6)	16 (84,2)	6 (85,7)	> 0,999
Diuretika	23 (88,5)	18 (94,7)	5 (71,4)	0,17
Statine	17 (65,4)	12 (63,2)	5 (71,4)	> 0,999
Klasse-III-Antiarrhythmika	3 (11,5)	1 (5,3)	2 (28,6)	0,17
Herzglykoside	1 (3,8)	1 (5,3)	0 (0,0)	> 0,999

Werte sind als Median (IQR) bzw. n (%) angegeben;
m = männlich; w = weiblich; LVEF = Linksventrikuläre Ejektionsfraktion;
LVEDV = Linksventrikuläres enddiastolisches Volumen; NT-proBNP = N-terminales pro brain natriuretic peptide; BMI = Body Mass Index; eGFR = Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; Hb = Hämoglobin; Hkt = Hämatokrit; INR = International Normalized Ratio; MI = Mitralklappeninsuffizienz; deg. = degenerativ; funkt. = funktionell;
NYHA = New York Heart Association; 6MWT = 6-Minuten-Gehtest; KCCQ-12 = Kurzform des Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; Sum = Summary Score;
PL = Physical Limitation; SF = Symptom Frequency; QL = Quality of Life; SL = Social Limitation; PCI = Perkutane Koronarintervention; CABG = Koronararterienbypass;
ICD = Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator; CRT = Kardiale Resynchronisationstherapie; Bio-AKE = biologischer Aortenklappenersatz;
TAVI = Transkatheter-Aortenklappenimplantation;
ACE = Angiotensinkonversionsenzym; AT1-Antagonisten = Angiotensin-II-Rezeptor-Subtyp-1-Antagonisten; Ca-Antagonisten = Calcium-Antagonisten

3.3 Mortalität

Periprozeduraler Tod wurde definiert als Tod innerhalb von 30 Tagen nach Intervention bzw. vor Entlassung und trat in der Tendyne®-Gruppe zwei Mal (28,6 %) auf. Ein Patient erlitt postinterventionell einen Myokardinfarkt. Es erfolgte die perkutane Koronarintervention und Implantation einer intraaortalen Ballonpumpe. Der Patient verstarb bei kombiniert kardiogen-septischem Schock und akutem Nierenversagen am 5. Tag nach Intervention. Ein weiterer Patient zeigte nach Tendyne®-Implantation zunehmende kardiale Erschöpfung sowie ein akut auf chronisches Nierenversagen, eine Unterlappenpneumonie und eine Urosepsis. Zudem waren embolische Infarzierungen im zerebralen MRT nachweisbar. Der Patient verstarb 27 Tage nach Intervention. In der MitraClip®-Gruppe traten keine periprozeduralen Tode auf. Dieser Unterschied war im exakten Test nach Fisher statistisch nicht signifikant ($p = 0,07$). Auch 6 Monate sowie 1 Jahr nach Intervention unterschied sich die Mortalität in den beiden Gruppen nicht (6 Monate: $p = 0,29$; 1 Jahr: $p = 0,29$). In der Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier konnte für keine der beiden Gruppen ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil festgestellt werden ($p = 0,12$) (s. Abb. 16).

Tab. 7: Gesamtmortalität nach 30 Tagen, 6 Monaten und 1 Jahr

	Alle (n = 26)	MitraClip® (n = 19)	Tendyne® (n = 7)	p
30 Tage	2 (7,7)	0 (0)	2 (28,6)	0,07
6 Monate	4 (15,4)	2 (10,5)	2 (28,6)	0,29
1 Jahr	6 (23,1)	3 (15,8)	3 (42,9)	0,29
Werte sind als n (%) angegeben				

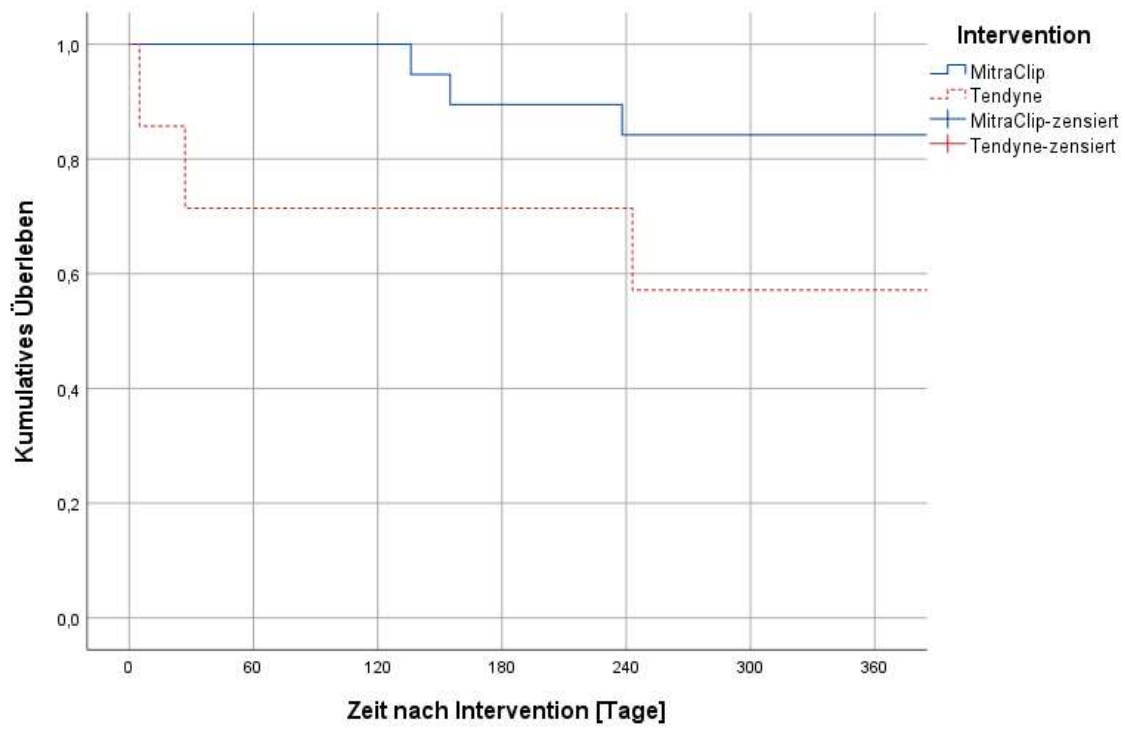


Abb. 16: Kaplan-Meier-Überlebenskurven von MitraClip®- und Tendyne®-Intervention im Vergleich, Log Rank: $p = 0,12$

3.4 Rehospitalisierung

Innerhalb von 6 Monaten nach Intervention erfolgte bei 4 Patienten (21,1 %) der MitraClip®-Gruppe und 2 Patienten (28,6 %) der Tendyne®-Gruppe eine ungeplante stationäre Aufnahme aufgrund von kardialer Dekompensation ($p > 0,999$). Die Log Rank Analyse fand keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen ($p = 0,20$) (s. Abb. 17).

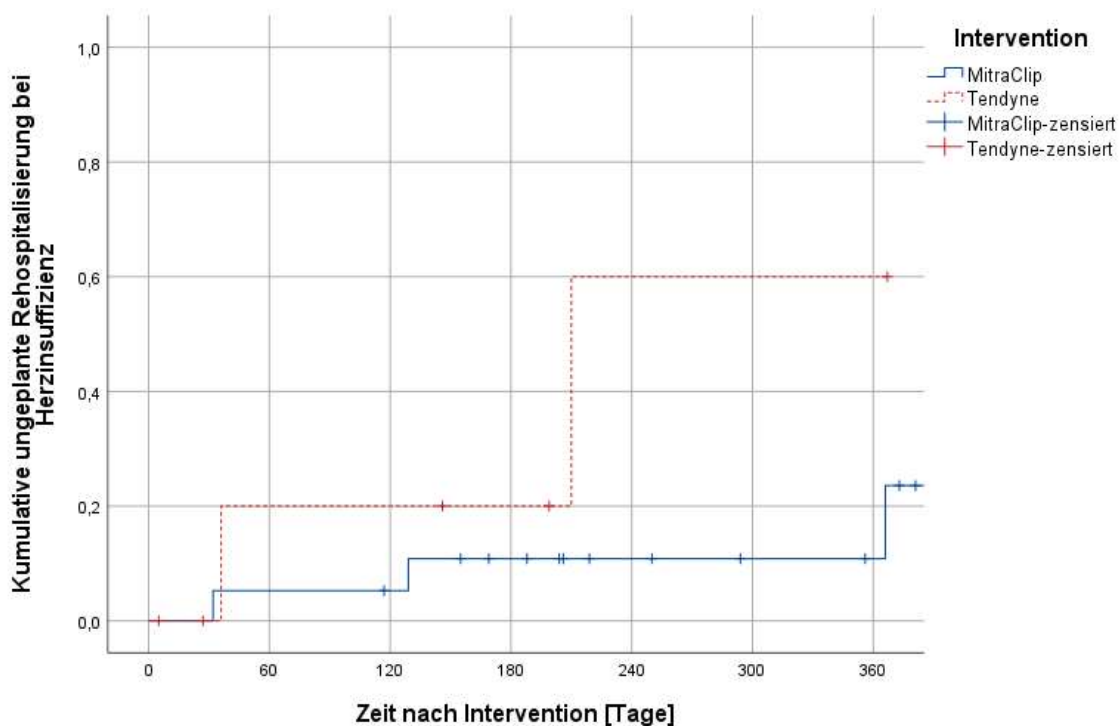


Abb. 17: Kumulative ungeplante Rehospitalisierung bei Herzinsuffizienz, Log Rank: $p = 0,20$

Für den kombinierten Endpunkt Überleben ohne ungeplante Rehospitalisierung bei Herzinsuffizienz fand sich in der Analyse nach Kaplan-Meier ein statistisch signifikanter Vorteil für die MitraClip®-Gruppe (Log Rank: $p = 0,01$) (s. Abb. 18).

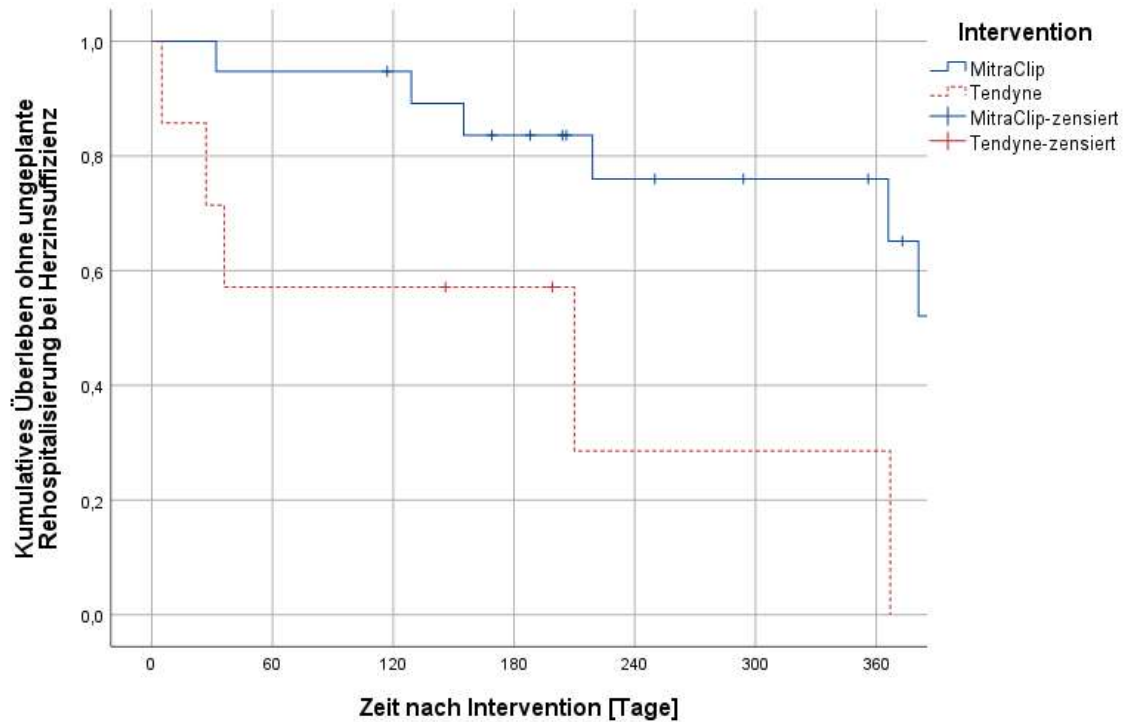


Abb. 18: Kumulatives Überleben ohne ungeplante Rehospitalisierung bei Herzinsuffizienz, Log Rank: $p = 0,01$

3.5 Implantations- und Erfolgsraten

Beide Interventionen verliefen in der Mehrzahl der Fälle (MC: n = 17 (89,5 %); T: n = 6 (85,7 %)) technisch erfolgreich („technical success“ gemäß MVARC-Kriterien (s. Abb. 41 im Anhang) ($p > 0,999$). In der MC-Gruppe erfolgte die Implantation von einem (n = 8 (42,1 %)), zwei (n = 7 (36,8 %)) oder drei (n = 2 (10,5 %)) MitraClip®. In 2 Fällen (10,5 %) war die Prozedur frustran: Bei nicht reduzierbarer MI bzw. fehlender Adaptierbarkeit der Segel wurde kein Clip implantiert. In der Tendyne®-Gruppe erfolgte die Implantation in 6 Fällen (85,7 %). In einem Fall (14,3 %) wurde die Prothese nicht implantiert, da sich nach der Positionierung eine Deformierung des Aortenbulbus und eine damit einhergehende Aortenklappeninsuffizienz zeigte, sodass die Klappe wieder geborgen wurde. Trotz der technisch erfolgreichen Intervention in insgesamt 23 Fällen (88,46 %) können nicht alle Fälle als „device success“ und „procedural success“ gewertet werden. Dies lag vor allem an einer unzureichenden Besserung der MI (keine Besserung um mindestens I° oder residuelle MI = III), postinterventionell erhöhtem MPG (≥ 5 mmHg) und periprozeduraler Mortalität. Der primäre Endpunkt „device success“ gemäß MVARC-Kriterien wurde demnach von 12 (63,2 %) Patienten der MC- und 3 (42,9 %) Patienten der Tendyne®-Gruppe erreicht ($p = 0,41$).

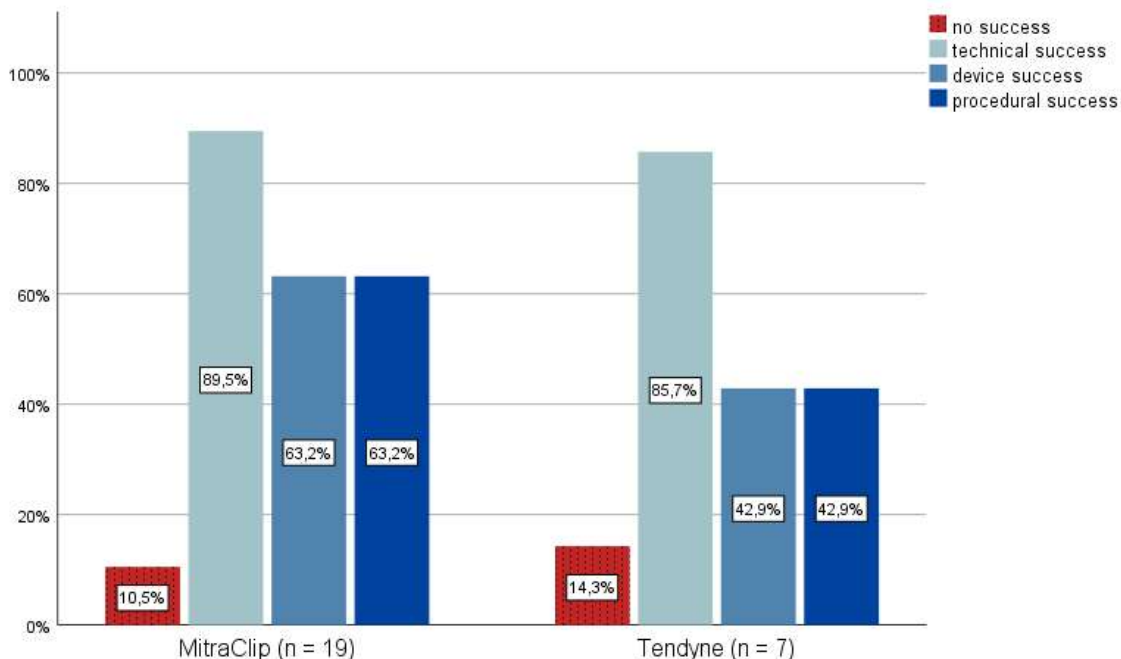


Abb. 19: Erfolgsraten gemäß MVARC-Kriterien: Zwischen den Gruppen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich technical success ($p > 0,999$), device success ($p = 0,41$) und procedural success ($p = 0,41$)

3.6 Interventionsdauer und Durchleuchtungszeit

Die Tendyne®-Implantation dauerte mit 118 (80 - 168) Minuten deutlich länger als die MitraClip®-Implantation (67 (49 - 115) Minuten) ($p = 0,04$). Die Durchleuchtungszeit war nicht unterschiedlich (MC: 10 (6 - 17) Minuten bzw. T: 6 (2 - 14) Minuten; $p = 0,16$).

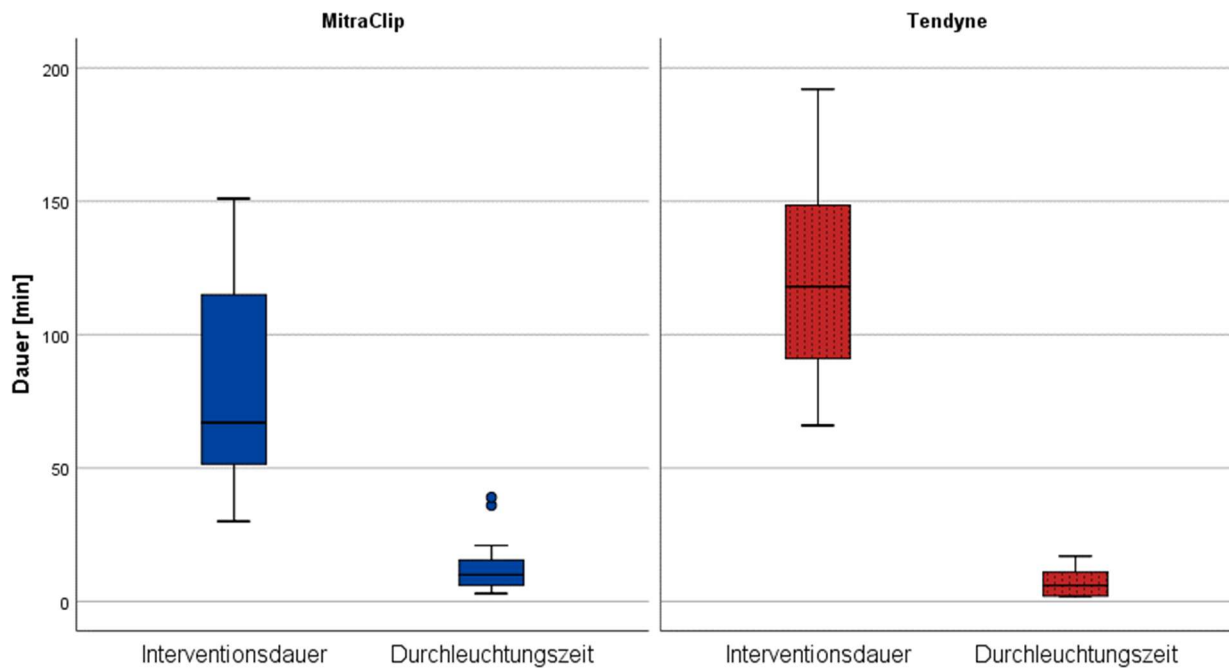


Abb. 20: Interventionsdauer und Durchleuchtungszeit: Die Interventionsdauer war in der Tendyne®-Gruppe statistisch signifikant länger ($p = 0,04$). Die Durchleuchtungszeit war nicht unterschiedlich ($p = 0,16$).

3.7 Dauer des (intensiv-)stationären Aufenthaltes

Die postinterventionelle Gesamtaufenthaltsdauer in der MC-Gruppe betrug 5 (4 – 6) Tage, in der Tendyne®-Gruppe 15 (6 – 21) Tage. Dieser Unterschied war statistisch signifikant ($p < 0,001$). Auch der intensivstationäre Aufenthalt war in der Tendyne®-Gruppe mit 4 (4 – 7) Tagen statistisch signifikant länger als in der MC-Gruppe mit 1 (1 – 2) Tagen ($p < 0,001$) (s. Abb. 21).

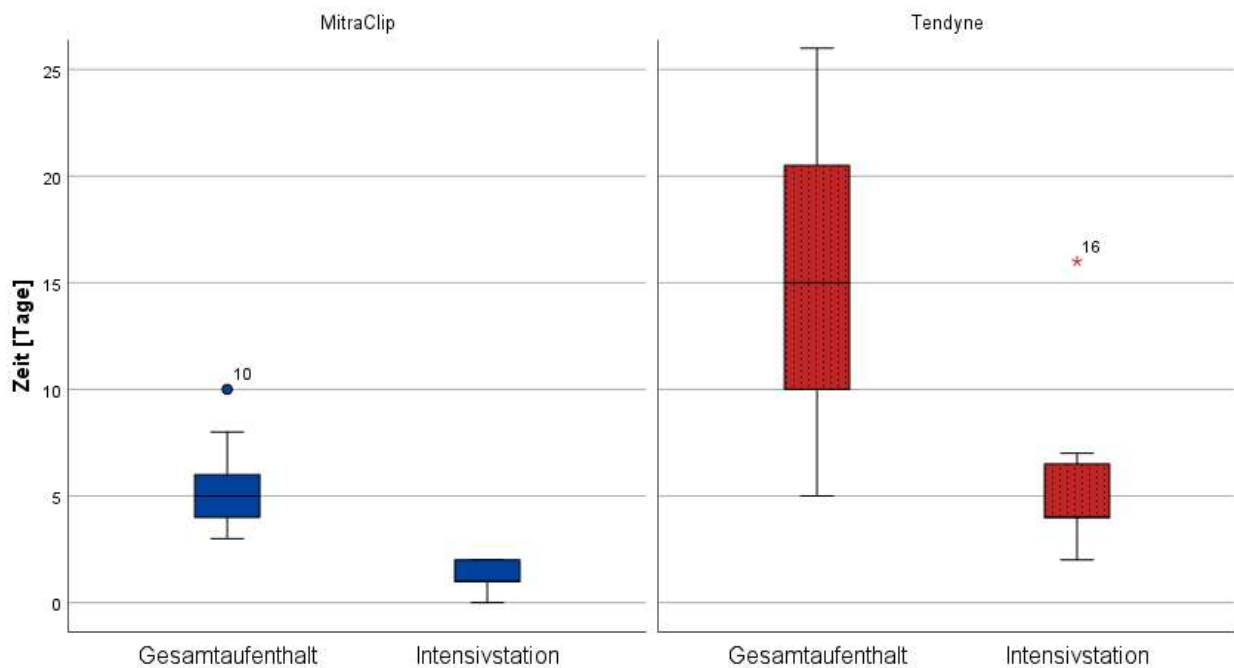


Abb. 21: Gesamt- und intensivstationäre Aufenthaltsdauer: Sowohl der Gesamt- als auch der intensivstationäre Aufenthalt war in der Tendyne®-Gruppe statistisch signifikant länger ($p < 0,001$ bzw. $p < 0,001$).

3.8 Komplikationen

3.8.1 Reintervention

Bei einem Patienten der MC-Gruppe zeigte sich im TEE am 3. postinterventionellen Tag ein kompletter Kontaktverlust des Clips zum posterioren Mitralklappensegel. In einer zweiten Prozedur am 6. postinterventionellen Tag konnte ein neuer Clip gesetzt werden. Ein Patient, bei dem die MitraClip®-Intervention frustriert verlaufen war, konnte im Verlauf (> 30 Tage nach Intervention) einer chirurgischen Rekonstruktion der Mitralklappe zugeführt werden. Ansonsten hatte kein MC®-Patient sowie auch kein Tendyne®-Patient innerhalb der ersten 12 Monate nach der Indexprozedur eine weitere Intervention im Bereich der Mitralklappe.

3.8.2 Blutungsereignisse, Bluttransfusionen und Hämoglobinwert

Das Vorkommen von Blutungen anhand der Einteilung nach Mitral Valve Academic Research Consortium (MVARC) bzw. Bleeding Academic Research Consortium (BARC) ist in Tab. 8 dargestellt. Für das Auftreten von Blutungen ergab Fishers Exakter Test $p = 0,10$. Die Unterschiede in der Klassifizierung waren im Mann-Whitney-U-Test statistisch nicht signifikant (MVARC: $p = 0,06$; BARC: $p = 0,05$).

Tab. 8: Blutungsereignisse gemäß MVARC- und BARC-Definition

Mitral Valve Academic Research Consortium (MVARC)			Bleeding Academic Research Consortium (BARC)			
	MitraClip®	Tendyne®		MitraClip®	Tendyne®	
0	17 (89,5)	4 (57,1)	0	17 (89,5)	4 (57,1)	
1	2 (10,5)	2 (28,6)	1	0 (0)	0 (0)	
2	0 (0)	0 (0)	2	1 (5,3)	0 (0)	
3	0 (0)	1 (14,3)	3	a	1 (5,3)	3 (42,9)
4	0 (0)	0 (0)		b	0 (0)	0 (0)
5	0 (0)	0 (0)		c	0 (0)	0 (0)
			4		0 (0)	0 (0)
			5	a	0 (0)	0 (0)
				b	0 (0)	0 (0)

Werte sind als n (%) angegeben
MVARC = Mitral Valve Academic Research Consortium; BARC = Bleeding Academic Research Consortium

Ein Patient (5,3 %) der MitraClip®-Gruppe war auf eine Bluttransfusion von 1 Erythrozytenkonzentrat (EK) angewiesen. In der Tendyne®-Gruppe erhielten drei Patienten (42,9 %) eine Bluttransfusion (zwischen 1 und 4 EKs). Patienten der Tendyne®-Gruppe waren statistisch signifikant häufiger auf eine Bluttransfusion angewiesen ($p = 0,047$).

Vor Intervention unterschieden sich die Gruppen nicht im Hb-Wert (MC: 11,5 (10,7 – 13,1) g/dl; Tendyne®: 11,9 (11,6 – 12,8) g/dl; $p = 0,64$), nach Intervention jedoch war der Hb in der Tendyne®-Gruppe mit 9,8 (8,5 – 10,2) g/dl statistisch signifikant geringer als in der MC-Gruppe (11,4 (9,6 – 12,4) g/dl, $p = 0,03$). Innerhalb der Gruppen waren die Veränderungen von prä- zu postinterventionell statistisch nicht signifikant (MC: $p = 0,07$; Tendyne®: $p = 0,08$).

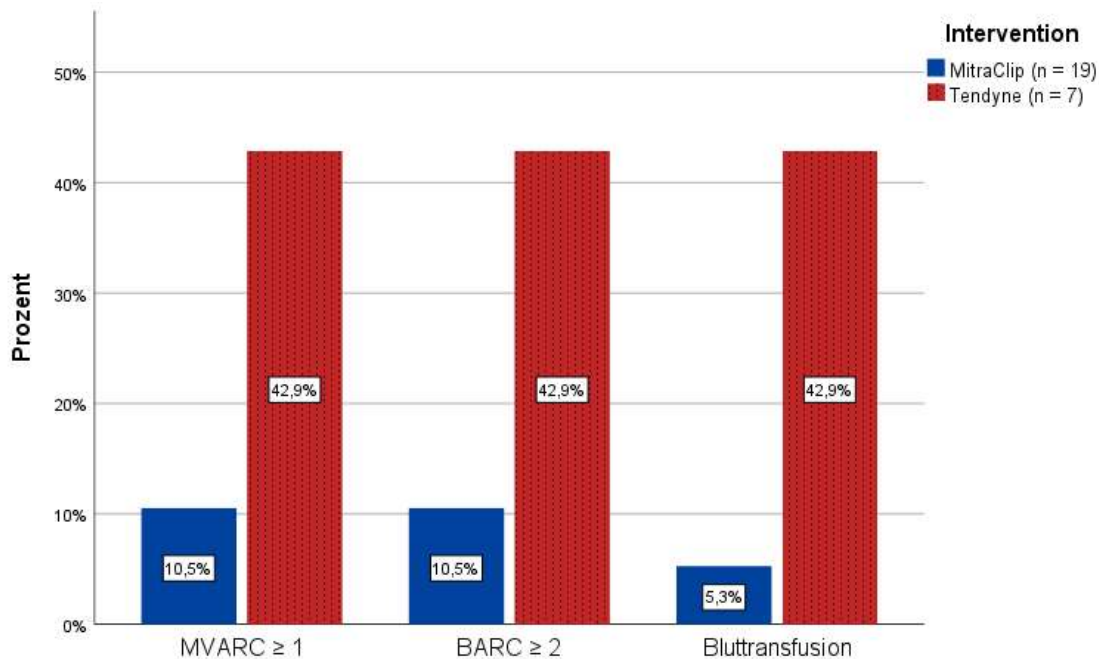


Abb. 22: Blutungskomplikationen gemäß MVARC und BARC sowie Bedarf einer Bluttransfusion: Patienten der Tendyne®-Gruppe waren häufiger auf eine Bluttransfusion angewiesen ($p = 0,047$). Keine statistisch signifikanten Unterschiede jedoch deutliche Tendenz hinsichtlich der Blutungskomplikation gemäß MVARC bzw. BARC ($p = 0,06$ bzw. $p = 0,05$).

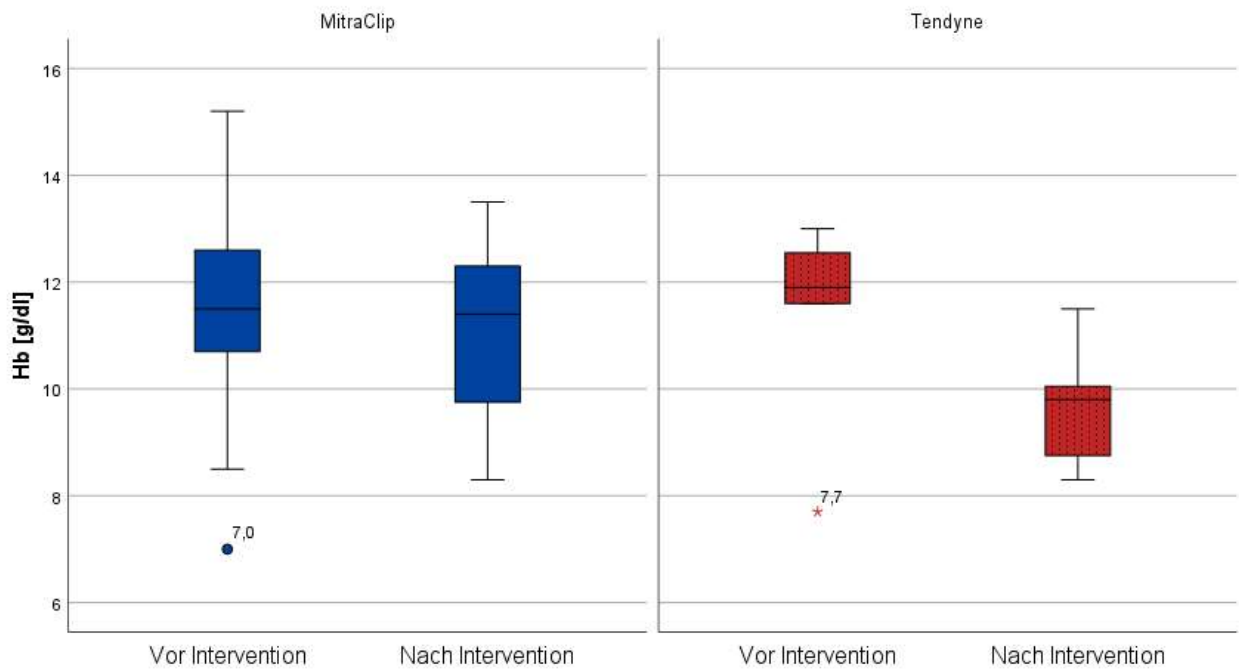


Abb. 23: Hämoglobin (Hb): Zwischen den Gruppen bestand vor Intervention kein Unterschied ($p = 0,64$), nach Intervention jedoch schon ($p = 0,03$).

3.8.3 Akutes Nierenversagen und Nierenfunktion

Tendyne®-Patienten litten postinterventionell (innerhalb von 30 Tagen nach Intervention) häufiger an akutem Nierenversagen (3 Tendyne®-Patienten (42,9 %) bzw. 1 MC-Patient (5,3 %); $p = 0,047$) (s. Abb. 24). Der MC-Patient und zwei der Tendyne-Patienten hatten gemäß den modifizierten VARC-2-Kriterien des MVARC ein akutes Nierenversagen Stadium 1. Ein Tendyne®-Patient (14,3 %) hatte ein akutes Nierenversagen Stadium 3. Dieser Unterschied war im Mann-Whitney-U-Test statistisch signifikant ($p = 0,02$).

Tab. 9: Postinterventionell akutes Nierenversagen (Acute Kidney Injury, AKI) gemäß modifizierten VARC-2-Kriterien des Mitral Valve Academic Research Consortium (MVARC)

Stadium	MitraClip®	Tendyne®
Kein akutes Nierenversagen	18 (94,7)	4 (57,1)
1	1 (5,3)	2 (28,6)
2	0 (0)	0 (0)
3	0 (0)	1 (14,3)

Werte sind als n (%) angegeben

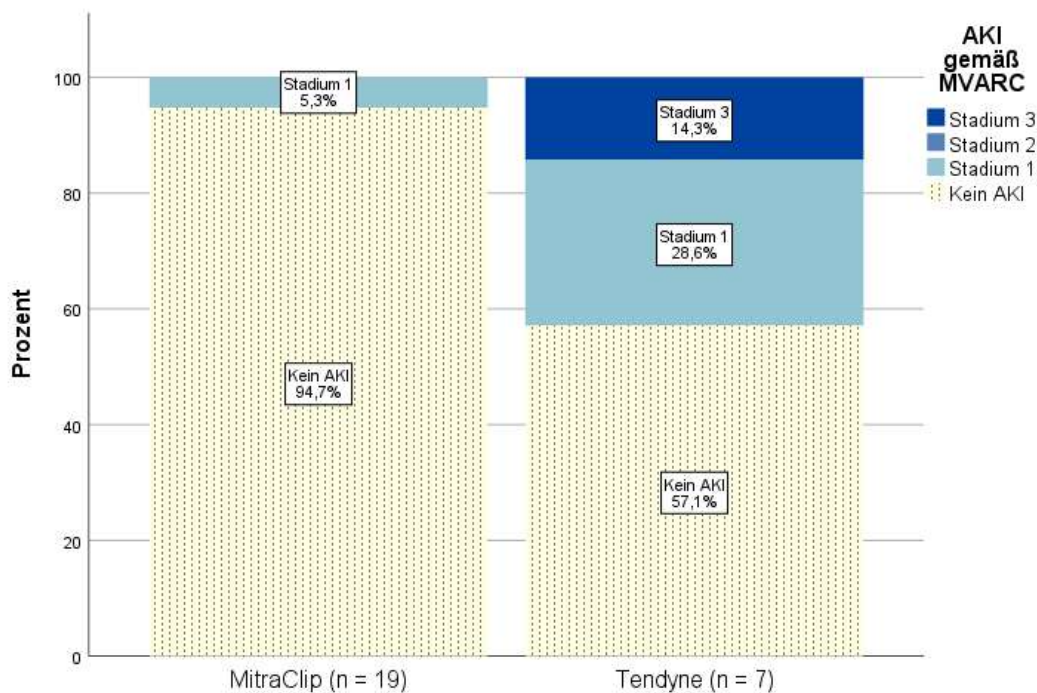


Abb. 24: Postinterventionell akutes Nierenversagen (Acute Kidney Injury, AKI) gemäß modifizierten VARC-2-Kriterien des Mitral Valve Academic Research Consortium (MVARC) trat häufiger in der Tendyne®-Gruppe auf ($p = 0,02$)

Vor Intervention gab es zwischen der MC- und der Tendyne®-Gruppe keinen statistisch signifikanten Unterschied hinsichtlich der eGFR ($p = 0,39$). Bei Entlassung jedoch hatte die MitraClip®-Gruppe eine statistisch signifikant bessere eGFR ($55,43$ ($33,75 - 79,65$) ml/min/1,73m²) als die Tendyne®-Gruppe ($27,47$ ($19,09 - 35,02$) ml/min/1,73m²) ($p = 0,02$). Die MitraClip®-Gruppe zeigte periprozedural sogar einen statistisch signifikanten Anstieg der eGFR ($p = 0,04$). Der Abfall der eGFR in der Tendyne®-Gruppe war statistisch nicht signifikant ($p = 0,11$).

3 bis 6 Monate sowie 1 Jahr nach Intervention gab es hinsichtlich der eGFR keinen statistisch signifikanten Unterschied mehr zwischen den Gruppen (3 - 6 Monate: MC: $46,56$ ($33,32 - 52,53$) ml/min/1,73m²; T: $43,44$ ($32,92 - 53,52$) ml/min/1,73m²; $p = 0,80$; 1 Jahr: MC: $54,33$ ($44,85 - 68,76$) ml/min/1,73m²; T: $36,41$ ($35,01 - 37,82$) ml/min/1,73m²; $p = 0,38$) (s. Abb. 25).

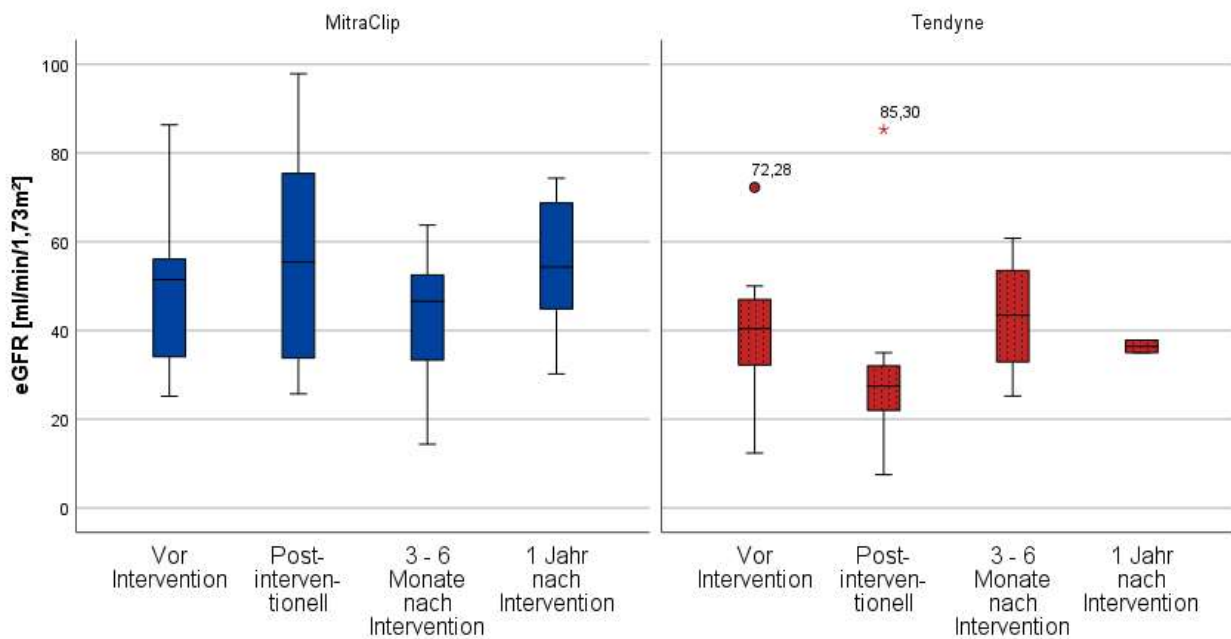


Abb. 25: eGFR vor Intervention, postinterventionell sowie 3 – 6 Monate und 1 Jahr nach Intervention: Statistisch signifikant geringere eGFR bei Entlassung in der Tendyne®-Gruppe ($p = 0,02$).

Tab. 10: Periprozedurales Outcome gemäß MVARC-Kriterien (innerhalb 30 Tage nach Intervention bzw. vor Entlassung)

		Alle (n = 26)	MitraClip® (n = 19)	Tendyne® (n = 7)	p
Interventionsdauer (Minuten)		84,5 (57,0 – 124,5)	67 (49 – 115)	118 (80 – 168)	0,04
Erfolg	technisch	23 (88,5)	17 (89,5)	6 (85,7)	> 0,999
	device	15 (57,7)	12 (63,2)	3 (42,9)	0,41
	prozedural	15 (57,7)	12 (63,2)	3 (42,9)	0,41
Liegedauer (Tage)	Gesamtaufenthalt	5 (4 – 8,5)	5 (4 – 6)	15 (6 – 21)	< 0,001
	Intensivstation	2 (1 – 2,5)	1 (1 – 2)	4 (4 – 7)	< 0,001
Mortalität		2 (8,3)	0 (0)	2 (28,6)	0,07
Schlaganfall/TIA		0 (0)	0 (0)	0 (0)	> 0,999
Myokardinfarkt		1 (3,8)	0 (0)	1 (14,3)	0,27
Vaskuläre Komplikationen		1 (3,8)	1 (5,3)	0 (0)	> 0,999
Blutung	mVARC-2 ≥ 1	5 (19,2)	2 (10,5)	3 (42,9)	0,10
	mBARC ≥ 2	5 (19,2)	2 (10,5)	3 (42,9)	0,10
	Transfusion	4 (15,4)	1 (5,3)	3 (42,9)	0,047
mAKI	Kein mAKI	22 (84,6)	18 (94,7)	4 (57,1)	0,047
	mAKI ≥ 1	4 (15,4)	1 (5,3)	3 (42,9)	

Werte sind als Median (IQR) bzw. n (%) angegeben.
TIA = transitorische ischämische Attacke; mVARC = Valve Academic Research Consortium, modifiziert durch MVARC; mBARC = Bleeding Academic Research Consortium, modifiziert durch MVARC; mAKI = akutes Nierenversagen, modifiziert durch MVARC

3.9 Grad der Mitralklappeninsuffizienz

Die Tendyne®-Gruppe wies postinterventionell eine statistisch signifikant geringere MI auf als die MC-Gruppe ($p = 0,01$). Dieser Unterschied bestand auch noch nach 3 bis 6 Monaten sowie nach 1 Jahr ($p = 0,02$ bzw. $p = 0,02$). Nach erfolgreicher Tendyne®-Implantation zeigte sich bei 4 von 6 (66,7 %) eine vollständige Elimination, bei 2 Patienten (33,3 %) wurde eine geringgradige MI erreicht. Bei einem Patienten verlief die Intervention frustan, postinterventionell zeigte sich eine mittelgradige MI. Die MC-Implantation führte bei keinem Patienten zu einer vollständigen Elimination der MI. In zwei Fällen (11,8 %) wurde kein MC implantiert, es bestand weiterhin eine hochgradige MI. Im Vergleich zum präinterventionellen Wert gab es postinterventionell sowohl in der MC-Gruppe ($p < 0,001$) als auch in der Tendyne®-Gruppe ($p = 0,02$) eine statistisch signifikante Verbesserung. Auch nach 3 bis 6 Monaten und nach 1 Jahr war die MI in der MC-Gruppe statistisch signifikant besser als vor Intervention ($p < 0,001$ bzw. $p = 0,01$). In der Tendyne®-Gruppe hatten nach 3 bis 6 Monaten und nach einem Jahr alle überlebenden Patienten, bei denen eine Implantation erfolgt war, eine vollständige Elimination der MI. Diese Unterschiede zum Baseline-Wert waren statistisch nicht signifikant ($p = 0,08$ bzw. $p = 0,16$).

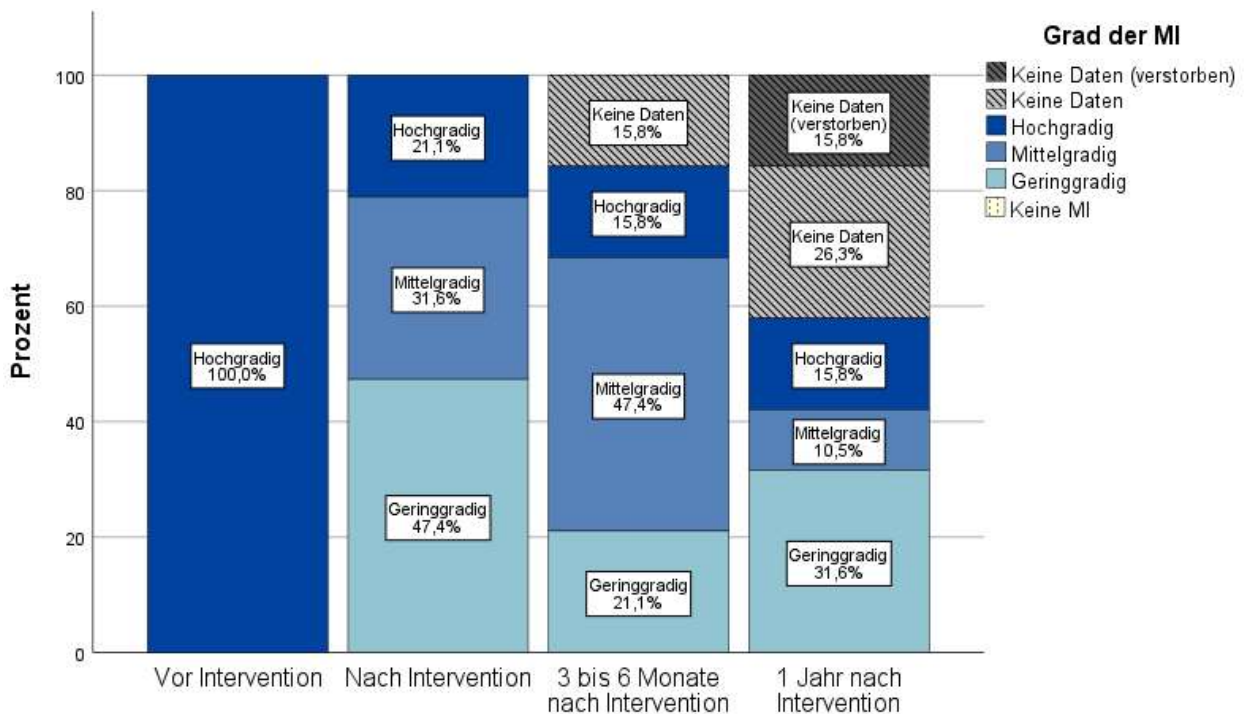


Abb. 26: Grad der Mitralklappeninsuffizienz in der MitraClip®-Gruppe im Verlauf: Im Vergleich zum präinterventionellen Wert zeigte sich eine statistisch signifikante Verbesserung der MI postinterventionell ($p < 0,001$), 3 - 6 Monate ($p < 0,001$) sowie 1 Jahr nach Intervention ($p = 0,01$)

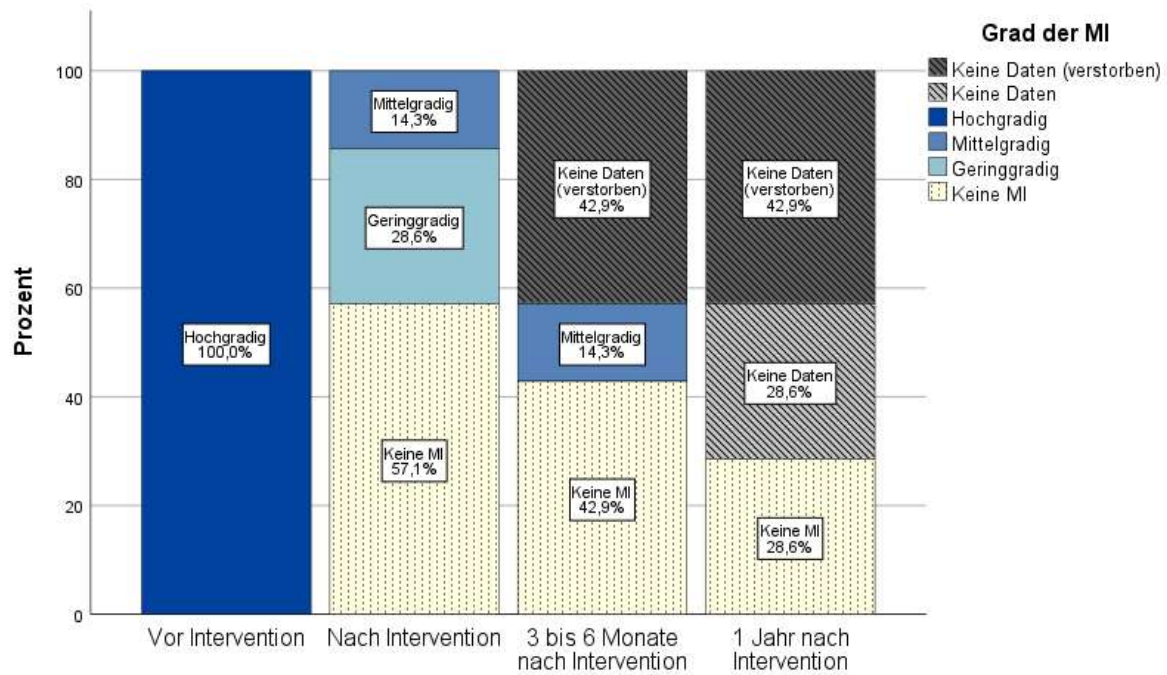


Abb. 27: Grad der Mitralklappeninsuffizienz in der Tendyne®-Gruppe im Verlauf: Im Vergleich zum präinterventionellen Wert zeigte sich eine statistisch signifikante Verbesserung der MI postinterventionell ($p = 0,02$). Die Verbesserung nach 3 bis 6 Monaten sowie nach 1 Jahr war statistisch nicht signifikant ($p = 0,06$ bzw. $p = 0,16$)

3.10 Transmitraler Druckgradient (MPG)

Vor Intervention gab es hinsichtlich des transmitralen Druckgradienten keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen (MC: 2,5 (1,5 – 2,8) mmHg; T: 2,7 (2,6 – 2,7) mmHg; $p = 0,70$). Auch postinterventionell (MC: 3,2 (2,9 – 4,4) mmHg; T: 4,4 (2,9 – 5,4) mmHg; $p = 0,24$) sowie 3 bis 6 Monate (MC: 2,9 (2,2 – 4,7) mmHg; T: 3,8 (2,7 – 7,2) mmHg; $p = 0,48$) und 1 Jahr nach Intervention (MC: 4,5 (3,8 – 6,1) mmHg; T: 2,8 (2,1 – 3,4) mmHg; $p = 0,09$) zeigte sich zwischen den beiden Gruppen kein statistisch signifikanter Unterschied.

Innerhalb der MC-Gruppe gab es von prä- zu postinterventionell einen statistisch signifikanten Anstieg ($p < 0,001$) der MPG. Auch 3 bis 6 Monate nach Intervention lag der Wert statistisch signifikant höher als vor Intervention ($p = 0,03$). Ein Jahr nach Intervention war der Wert im Vergleich zum präinterventionellen Wert statistisch nicht signifikant erhöht ($p = 0,13$). In der Tendyne®-Gruppe zeigten sich im Verlauf keine statistisch signifikanten Änderungen (prä- zu postinterventionell: $p = 0,19$; prä- zu 3 bis 6 Monate postinterventionell: $p = 0,75$).

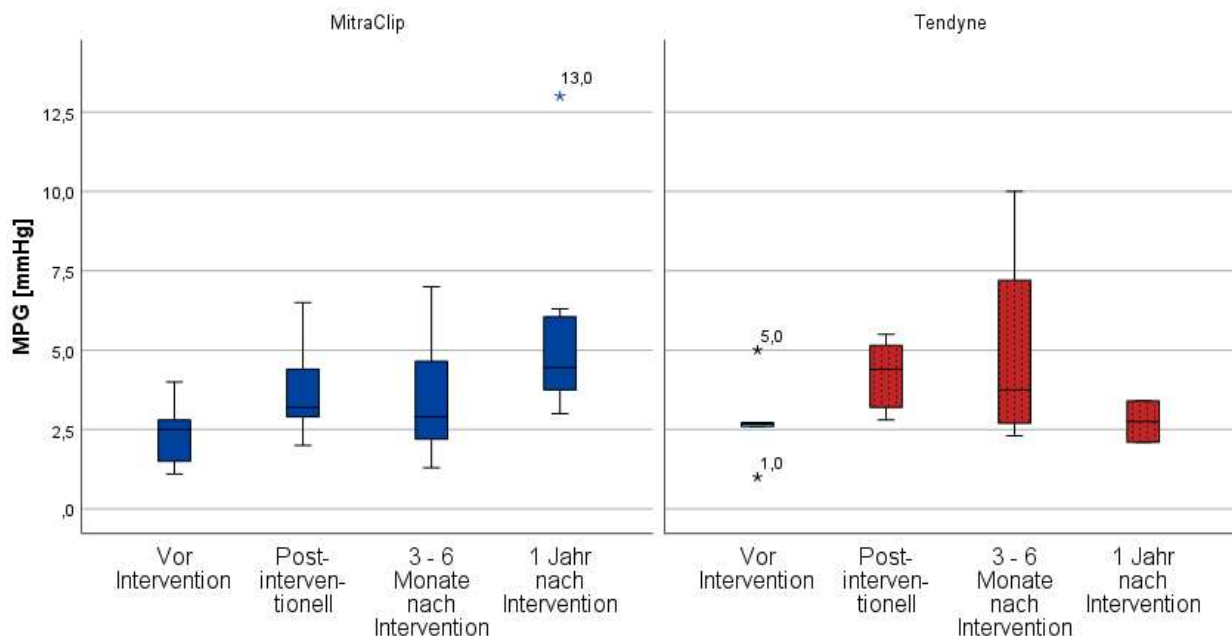


Abb. 28: MPG: Vor Intervention, postinterventionell sowie 3 - 6 Monate und 1 Jahr nach Intervention: Statistisch signifikanter Anstieg des MPG in der MitraClip®-Gruppe von prä- zu postinterventionell ($p < 0,001$) und zu 3 – 6 Monate postinterventionell ($p = 0,03$). Keine statistisch signifikanten Änderungen in der Tendyne®-Gruppe.

3.11 Weitere echokardiographische Daten

Beide Gruppen unterschieden sich weder vor noch nach Intervention statistisch signifikant hinsichtlich des Grades der Trikuspidalklappeninsuffizienz ($p = 0,29$ bzw. $p = 0,27$). Die Trikuspidalklappeninsuffizienz besserte sich jedoch in beiden Gruppen nach der Intervention. Diese Veränderung war nur in der Tendyne®-Gruppe statistisch signifikant (MitraClip® $p = 0,06$; Tendyne®: $p = 0,03$). Für die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) zeigten sich weder vor noch nach Intervention statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen ($p = 0,56$ bzw. $p = 0,46$). Auch 3 bis 6 Monate und 1 Jahr nach Intervention war kein Unterschied zwischen den Gruppen nachweisbar ($p = 0,87$ bzw. $p = 0,22$). Innerhalb der Gruppen war ebenfalls keine statistisch signifikante Änderung von prä- zu postinterventionell festzustellen (MC: $p = 0,94$ bzw. Tendyne®: $p = 0,72$). Weder in der MitraClip®- noch in der Tendyne®-Gruppe war die LVEF 3 bis 6 Monate bzw. 1 Jahr nach Intervention statistisch signifikant anders als vor Intervention (MitraClip®: $p = 0,24$ bzw. $p = 0,98$; Tendyne®: $p = 0,63$ bzw. $p = 0,50$).

Tab. 11: Echokardiographische Daten prä- und postinterventionell

	MitraClip®			Tendyne®		
	Prä	Post	p	Prä	Post	p
Mitralklappeninsuffizienz						
0	0 (0,0)	0 (0,0)	< 0,00 1	0 (0,0)	4 (57,1)	0,0 2
I	0 (0,0)	9 (47,4)		0 (0,0)	2 (28,6)	
II	0 (0,0)	6 (31,6)		0 (0,0)	1 (14,3)	
III	19 (100)	4 (21,1)		7 (100)	0 (0,0)	
Trikuspidalklappeninsuffizienz						
0	0 (0,0)	0 (0,0)	0,06	0 (0,0)	0 (0,0)	0,0 3
I	2 (10,5)	5 (31,3)		0 (0,0)	3 (50)	
II	10 (52,6)	8 (50)		3 (42,9)	3 (50)	
III	7 (36,8)	3 (18,8)		4 (57,1)	0 (0,0)	
Weitere echokardiographische Parameter						
LVEF (%)	57 (41 – 63)	61 (44 – 65)	0,94	55 (40 – 58)	56 (35 – 57)	0,7 2
MPG (mmHg)	2,5 (1,5 – 2,8)	3,2 (2,9 – 4,4)	< 0,00 1	2,7 (1,8 – 3,9)	4,4 (2,9 – 5,4)	0,1 9

LAV (ml)	100,4 (70,0 – 119,2)	100,0 (82,5 – 119,0)	0,47	113,10 (77,3 – 120,0)	87,2 (78,6 – 100,0)	0,38
LVEDV (ml)	113,9 (103,2 – 133,6)	102,1 (80,4 – 122,8)	0,07	128,4 (76,4 – 150,7)	99,1 (70,9 – 125,8)	0,58
ESV (ml)	44,6 (38,2 – 77,2)	42,8 (30,3 – 69,7)	0,07	55,9 (38,8 – 72,1)	42,6 (31,0 – 71,3)	0,61
SV (ml)	61,6 (47,3 – 76,6)	53,3 (41,9 – 66,5)	0,17	62,0 (41,1 – 78,6)	40,4 (38,2 – 72,3)	0,22
IVSDd (cm)	1,1 (0,9 – 1,2)	1,2 (1,0 – 1,6)	0,03	1,2 (0,9 – 1,6)	1,2 (1,2 – 1,6)	0,63
sPAP (mmHg)	38,0 (32,3 – 57,0)	36,0 (31,6 – 38,6)	0,73	42,8 (35,2 – 50,0)	31,7 (30,9 – 51,4)	0,63
TAPSE (cm)	1,7 (1,4 – 2,2)	1,7 (1,4 – 2,8)	0,14	1,6 (1,6 – 2,3)	1,7 (1,3 – 2,0)	0,25

Werte sind als Median (IQR) bzw. n (%) angegeben

Prä = Präinterventionell; Post = Postinterventionell; LVEF = Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; MPG = Transmitraler Druckgradient; LAV = Linksatriales Volumen; LVEDV = Linksventrikuläres enddiastolisches Volumen; ESV = Endsystolisches linksventrikuläres Volumen; SV = Schlagvolumen; IVSDd = Diastolische Dicke des interventrikulären Septums; sPAP = Systolischer pulmonalarterieller Druck; TAPSE = tricuspid anular plane systolic excursion

3.12 Klinische Ergebnisse im Follow-Up

3.12.1 Follow-Up Raten

Im 3 bis 6 Monats-Follow Up konnten zu 14 (73,7 %) der MitraClip® und 5 (71,4 %) der Tendyne®-Patienten Daten erhoben werden. Ein Jahr nach der Intervention waren es 8 (42,1 %) bzw. 2 (28,6 %).

Tab. 12: Follow-Up Raten

	Baseline	3 – 6 Monate	1 Jahr
MitraClip®	19 (100)	14 (73,7)	8 (42,1)
Tendyne®	7 (100)	5 (71,4)	2 (28,6)
Werte sind als n (%) angegeben			

3.12.2 Klinischer Status

3.12.2.1 NYHA

Zwischen den Gruppen war weder vor noch 3 bis 6 Monate oder 1 Jahr nach Intervention ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der NYHA festzustellen ($p = 0,39$ bzw. $p = 0,50$ bzw. $p = 0,28$) (s. auch Tab. 13). 3 bis 6 Monate nach Intervention war im Vergleich zum Ausgangswert in keiner der beiden Gruppen eine statistisch signifikante Änderung im NYHA festzustellen (MC: $p = 0,13$; T: $p = 0,10$). Auch 1 Jahr nach Intervention zeigte sich keine statistisch signifikante Änderung (MC: $p = 0,07$; T: $p = 0,18$).

Tab. 13: NYHA Vor, 3 - 6 Monate sowie 1 Jahr nach Intervention

		MitraClip® n = 19	Tendyne® n = 7	p
Vor Intervention	I	0 (0)	0 (0)	0,39
	II	1 (5,3)	0 (0)	
	III	15 (78,9)	5 (71,4)	
	IV	3 (15,8)	2 (28,6)	
3 bis 6 Monate nach Intervention	I	2 (10,5)	1 (14,3)	0,50
	II	5 (26,3)	2 (28,6)	
	III	4 (21,1)	2 (28,6)	
	IV	3 (15,8)	0 (0)	
	Keine Daten	5 (26,3)	0 (0)	
	Keine Daten (verstorben)	0 (0)	2 (28,6)	
1 Jahr nach Intervention	I	2 (10,5)	1 (14,3)	0,28
	II	2 (10,5)	1 (14,3)	
	III	2 (10,5)	0 (0)	
	IV	2 (10,5)	0 (0)	
	Keine Daten	8 (42,1)	2 (28,6)	
	Keine Daten (verstorben)	3 (15,8)	3 (42,9)	
Werte sind als n (%) angegeben				

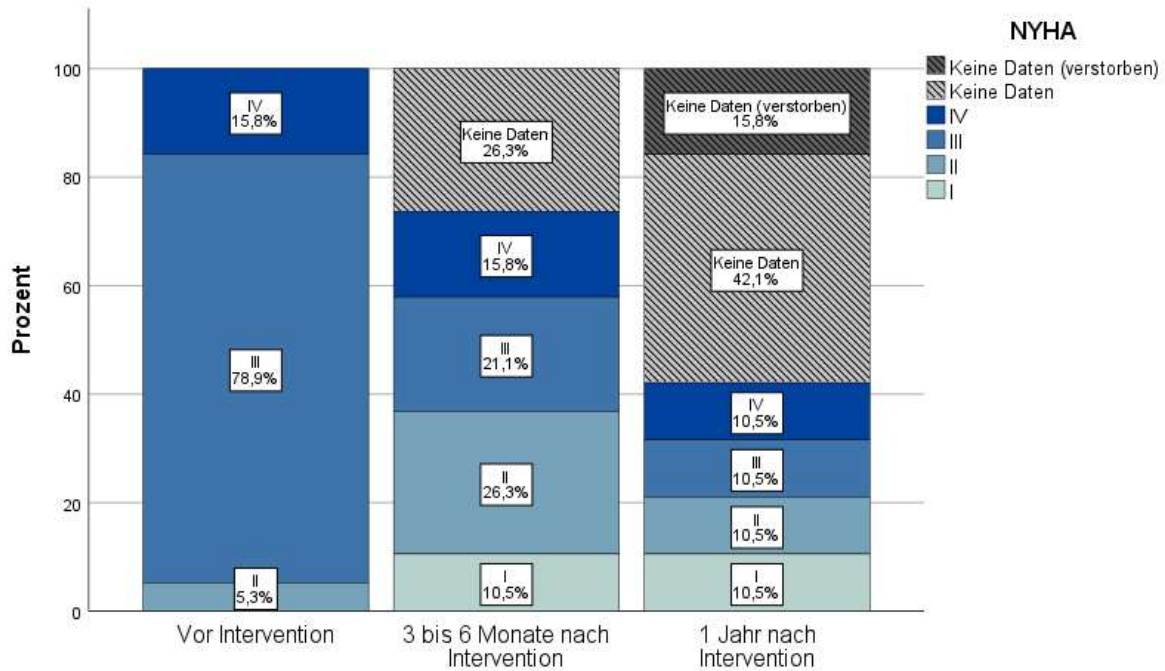


Abb. 29: NYHA in der MitraClip®-Gruppe: Im Verlauf zeigten sich keine statistisch signifikanten Veränderungen.

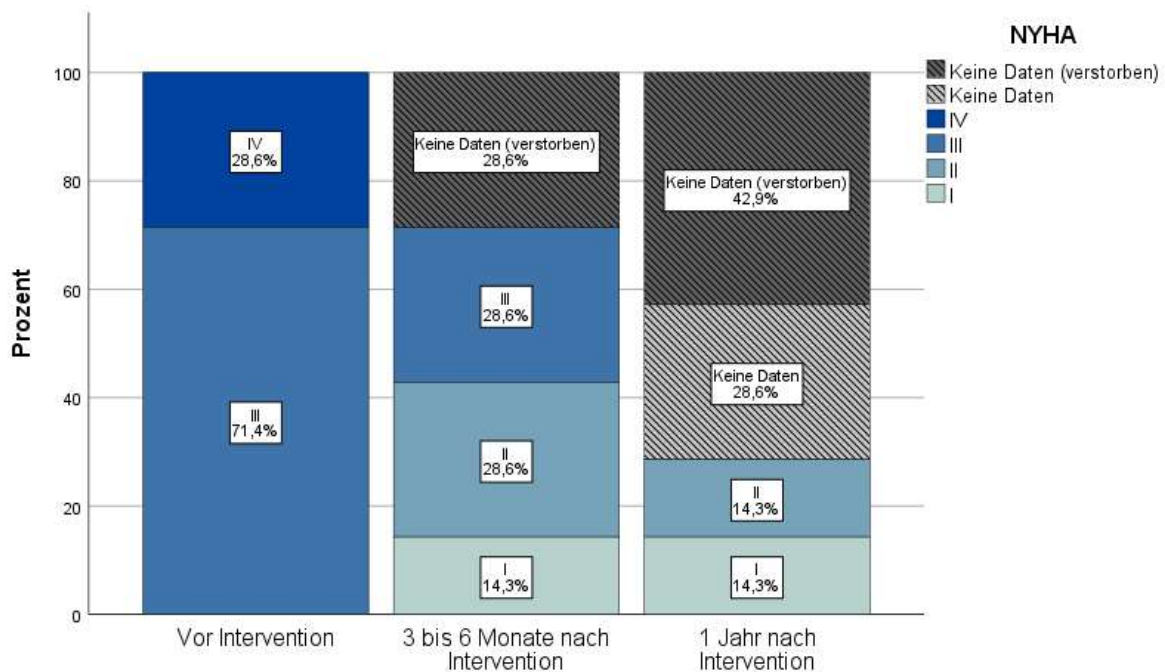


Abb. 30: NYHA in der Tendyne®-Gruppe: Im Verlauf zeigten sich keine statistisch signifikanten Veränderungen.

3.12.2.2 6-Minuten-Gehtest

Hinsichtlich der Gehstrecke im 6MWT unterschieden sich die Gruppen weder vor (MitraClip®: 289,0 (162,0 – 339,0) Meter; Tendyne®: 135,0 (97,0 – 225,0) Meter; $p = 0,08$) noch 3 bis 6 Monate (MitraClip®: 222,5 (140,8 – 321,5) Meter; Tendyne®: 307,0 (247,5 – 336,0) Meter; $p = 0,46$) nach der Intervention statistisch signifikant voneinander. 1 Jahr nach Intervention lag der Wert in der MitraClip®-Gruppe bei 110,9 (0,0 – 290) Meter. In der Tendyne®-Gruppe liegt nur für einen Überlebenden ein 1-Jahres-Wert von 246,0 Meter vor ($p > 0,999$).

Auch im Vergleich zur Ausgangsmessung gab es nach 3 bis 6 Monaten in keiner der beiden Gruppen eine statistisch signifikante Änderung (MitraClip®: $p > 0,999$; Tendyne®: $p = 0,625$). Der Wilcoxon-Test zur Analyse der Veränderung von präinterventionell zu 1 Jahr nach Intervention konnte aufgrund einer zu geringen Datenmenge im 1-Jahres-Follow-Up für keine der beiden Gruppen berechnet werden.

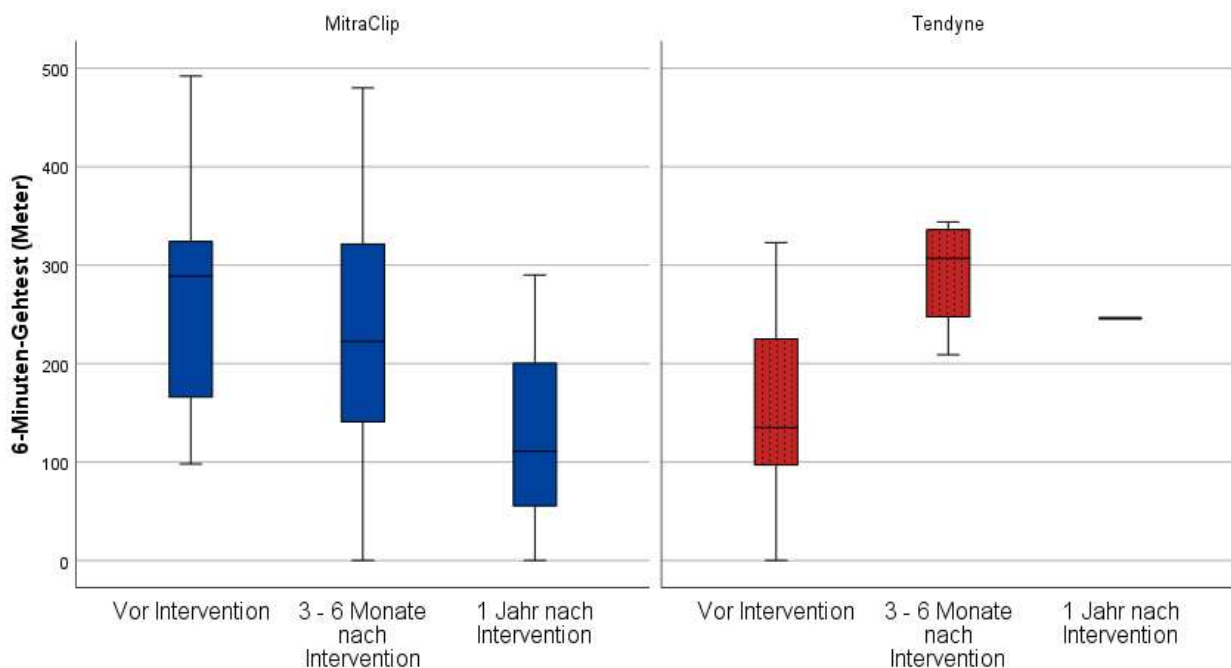


Abb. 31: 6-Minuten-Gehtest vor, 3 bis 6 Monate sowie 1 Jahr nach Intervention: Im Verlauf keine statistisch signifikanten Änderungen.

3.12.2.3 KCCQ-12

Im Vergleich zum präinterventionellen Wert zeigte sich in der MC-Gruppe 3 bis 6 Monate nach Intervention sowohl für den Summenscore ($p = 0,02$) als auch für zwei der Unterkategorien (Psychische Lebensqualität ($p = 0,047$) und soziale Einschränkung ($p = 0,02$), (s. Abb. 42 im Anhang)) eine statistisch signifikante Verbesserung. Ein Jahr nach Intervention zeigte sich im Unterschied zum präinterventionellen Wert keine statistisch signifikante Änderung.

Auch in der Tendyne®-Gruppe zeichnete sich 3 bis 6 Monate nach Intervention eine Verbesserung im Summenscore ab, diese war jedoch statistisch nicht signifikant ($p = 0,13$). Im 1-Jahres-Follow-Up wurde der KCCQ-12 nur von einem Patienten beantwortet.

Die Gruppen unterschieden sich zu keinem Zeitpunkt statistisch signifikant im Summenscore oder in einer der Unterkategorien (s. Tab. 14).

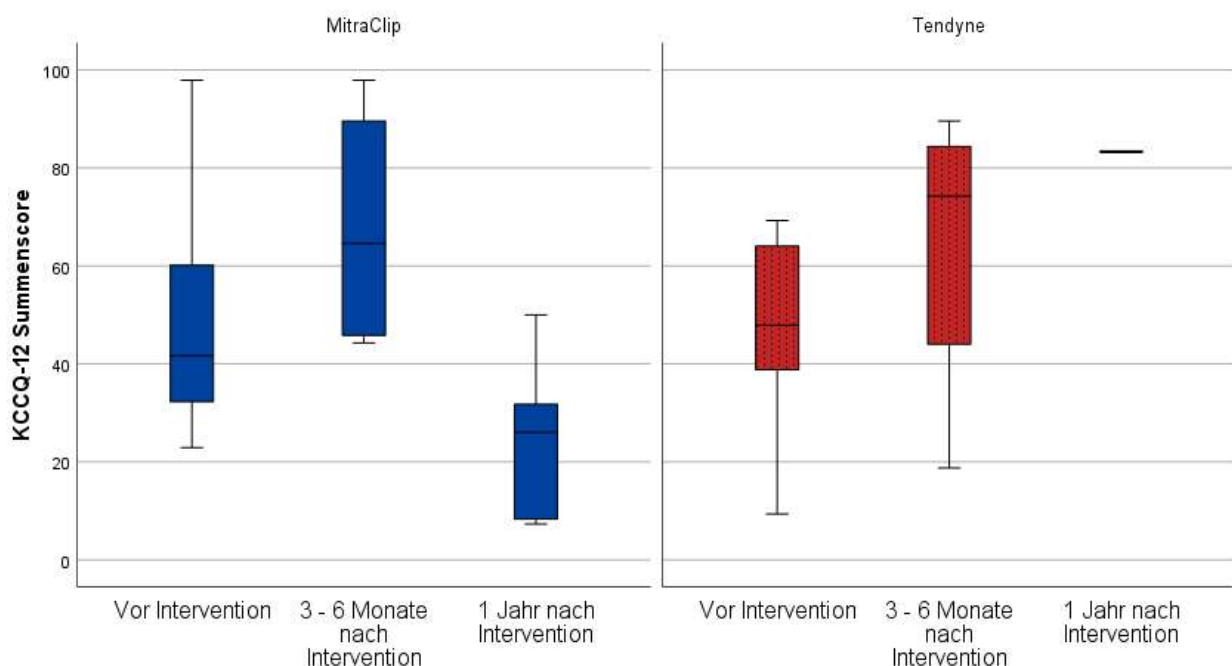


Abb. 32: KCCQ-12 Summenscore vor, 3 bis 6 Monate sowie 1 Jahr nach Intervention. Statistisch signifikante Verbesserung in der MitraClip®-Gruppe nach 3 bis 6 Monaten ($p = 0,02$).

Tab. 14: Kurzform des Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ-12) Vor, 3 bis 6 Monate sowie 1 Jahr nach Intervention: Zu keinem Zeitpunkt zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede

	MitraClip®	Tendyne®	p
Vor Intervention			
Sum	41,7 (32,3 – 62,5)	47,9 (30,7 – 64,6)	0,80
PL	50,0 (25,0 – 58,3)	41,7 (16,7 – 66,7)	0,88
SF	58,3 (33,3 – 70,8)	50,0 (43,7 – 77,1)	0,88
QL	37,5 (25,0 – 50,0)	62,50 (37,5 – 62,5)	0,25
SL	41,7 (33,3 – 83,3)	50,0 (25,0 – 58,3)	0,71
3 bis 6 Monate nach Intervention			
Sum	64,6 (45,8 – 89,6)	74,2 (44,0 – 84,4)	0,98
PL	45,8 (33,3 – 75,0)	75,0 (45,8 – 87,5)	0,64
SF	65,6 (45,8 – 91,7)	61,5 (32,3 – 91,7)	0,71
QL	75,0 (62,5 – 100,0)	75,0 (37,5 – 81,3)	0,58
SL	66,7 (50,0 – 100,0)	79,2 (50,0 – 87,5)	0,80
1 Jahr nach Intervention			
Sum	26,0 (8,3 – 31,8)	83,3	0,33
PL	16,7 (16,7 – 16,7)	58,3	0,17
SF	29,2 (12,5 – 39,6)	91,7	0,33
QL	25,0 (12,5 – 37,5)	100,0	0,33
SL	33,3 (0,0 – 33,3)	83,3	0,17
Werte sind als Median (IQR) angegeben Sum = Summenscore; PL = Physical Limitation (Körperliche Einschränkung); SF = Symptom Frequency (Symptome); QL = Quality of Life (Psychische Lebensqualität); SL = Social Limitation (Soziale Einschränkung)			

3.13 NT-proBNP

Der NT-proBNP-Wert lag in der MC-Gruppe vor Intervention bei 2487 (952 – 3143) pg/ml, 3 bis 6 Monate nach Intervention bei 2048 (506– 3537) pg/ml und 1 Jahr nach Intervention bei 739 (457 – 989) pg/ml.

In der Tendyne®-Gruppe lag das NT-proBNP vor Intervention bei 1835 (1154 – 6446) pg/ml, 3 bis 6 Monate nach Intervention bei 2880 (1182 – 4954) pg/ml und 1 Jahr nach Intervention bei 4751 (2138 – 7364) pg/ml.

Vor Intervention gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen ($p = 0,65$). 3 bis 6 Monate nach Intervention war der Unterschied ebenfalls nicht statistisch signifikant ($p = 0,41$). 1 Jahr nach Intervention zeigte sich in der Tendyne®-Gruppe ein numerisch höheres NT-proBNP, der Unterschied erreichte keine statistische Signifikanz ($p = 0,07$).

Zwischen der Baseline und dem 3 – 6-Monats-Follow-Up zeigte sich in der MC-Gruppe keine statistisch signifikante Änderung ($p = 0,37$). Auch in der Tendyne®-Gruppe war keine statistisch signifikante Veränderung festzustellen ($p = 0,88$). Bis zum 1-Jahres-Follow-Up zeigte sich in keiner der beiden Gruppen eine statistisch signifikante Änderung (MC: $p = 0,69$; T: $p > 0,999$).

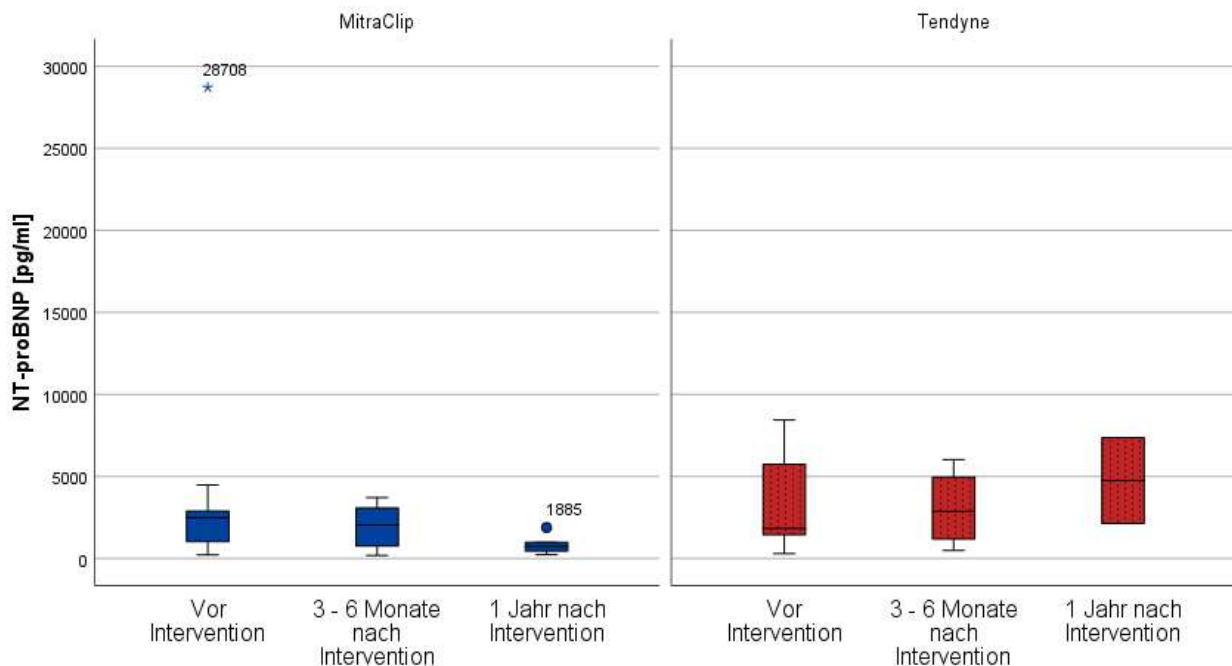


Abb. 33: NT-proBNP vor, 3 bis 6 Monate sowie 1 Jahr nach Intervention: Keine statistisch signifikanten Veränderungen innerhalb einer oder zwischen den Gruppen.

4. Diskussion

Die Mitralklappeninsuffizienz ist ein häufiges Krankheitsbild, das aufgrund einer alternden Bevölkerung voraussichtlich weiter zunehmen wird. Bisher sind in Europa nur wenige Therapieoptionen für inoperable Patienten zugelassen. Darunter stellt der MitraClip® ein bereits länger etabliertes Verfahren dar. Die Tendyne®-Implantation hingegen ist ein recht neues Verfahren und erst seit 2020 in der EU zugelassen. Weitere kathetergestützte Verfahren befinden sich in der klinischen Testung.

2009 wurde mit der Veröffentlichung der multizentrischen Machbarkeitsstudie (Endovascular Valve Edge-to-Edge Repair Study; EVEREST-I) die Sicherheit des MitraClip® nachgewiesen (Feldman et al., 2009). 2011 wurden dann die Ergebnisse der kontrollierten, randomisierten Nachfolgestudie EVEREST-II (NCT00209274) veröffentlicht. Darin wurde der MitraClip® mit der chirurgischen Mitralklappentherapie (Reparatur oder Ersatz) verglichen. Hinsichtlich der 1-Jahres-Mortalität zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Beide Therapien führten zu einer Reduktion der MI, wobei diese Verbesserung in der operativen Gruppe stärker war. Im 1- und 2-Jahres-Follow-Up unterschied sich die residuelle MI in den Gruppen jedoch nicht. 1 Jahr nach Intervention mussten Patienten der MC®-Gruppe häufiger einer Re-Operation zugeführt werden. Die periprozedurale Sicherheit der Therapie mittels MitraClip® zeigte sich jedoch überlegen (Feldman et al., 2011). Im multizentrischen, prospektiven, randomisierten COAPT-Trial (Cardiovascular Outcomes Assessment of the MitraClip Percutaneous Therapy for Heart Failure Patients With Functional Mitral Regurgitation, NCT01626079) wurde die MitraClip®-Intervention mit der rein medikamentösen Therapie verglichen und zeigte im 2-Jahres-Follow-Up eine geringere Rate an Mortalität (29,1 % vs. 46,1 %) und Rehospitalisierung (35,8 % vs. 67,9 %) (Stone et al., 2018). Die französische MITRA-FR-Studie (Multicentre Randomized Study of Percutaneous Mitral Valve Repair MitraClip Device in Patients With Severe Secondary Mitral Regurgitation, NCT01920698) konnte hingegen im Vergleich zur medikamentösen Therapie keinen Vorteil des MitraClip® nachweisen.

Zwischen November 2014 und Juli 2020 wurden im Rahmen der multizentrischen, prospektiven CE-Zulassungsstudie „Expanded Clinical Study of the Tendyne Mitral Valve System“ (Global Feasibility Trial, NCT02321514) 191 symptomatische Patienten (NYHA \geq II) mit schwerer MI und hohem operativen Risiko mittels Tendyne® versorgt.

2019 wurden die 1-Jahres Ergebnisse, 2021 schließlich die 2-Jahres Ergebnisse der ersten 100 behandelten Patienten veröffentlicht. Das Verfahren zeigte sich hier hocheffektiv hinsichtlich der MI sowie des klinischen Status: Eine vollständige Elimination der MI konnte in 98,4 % nach einem Jahr bzw. 93,2 % der Überlebenden nach zwei Jahren erreicht werden. Auch der klinische Status gemäß NYHA lag nach einem bzw. zwei Jahren bei 88,5 % bzw. 81,6 % bei Grad I oder II (Sorajja et al., 2019; Muller et al., 2021). Ein direkter Vergleich von Tendyne® und TEER erfolgte durch die retrospektive Studie von Wilde et al., deren Patientenkollektiv sich mit dem der vorliegenden Arbeit überschneidet. Wilde et al. stellten 17 Patienten in der Tendyne®-Gruppe 46 Patienten der TEER-Gruppe gegenüber. Hier zeigte sich die höhere 30-Tages-Mortalität der Tendyne®-Gruppe statistisch signifikant. Die Mortalität zwischen 30 Tagen und 1 Jahr postinterventionell unterschied sich jedoch nicht. Die Studie konzentrierte sich neben Mortalitäts- und Komplikationsraten insbesondere auf echokardiographische Parameter. So erzielte die Tendyne®-Intervention nach 30 Tagen eine stärkere Reduktion der MI und des linksventrikulären enddiastolischen Volumens (Wilde et al., 2023).

Der SUMMIT-Trial (Clinical Trial to Evaluate the Safety and Effectiveness of Using the Tendyne Transcatheter Mitral Valve System for the Treatment of Symptomatic Mitral Regurgitation, NCT03433274) als prospektive, kontrollierte, multizentrische und randomisierte Studie mit insgesamt 958 Patienten vergleicht ebenfalls die beiden Verfahren, jedoch mit deutlich höheren Fallzahlen. Die Datenerhebung läuft seit Juni 2018, Ergebnisse wurden bisher nicht veröffentlicht.

4.1 Mortalität und Rehospitalisierung

Unsere Analyse konnte keinen statistisch signifikanten Überlebensvorteil in einer der beiden Gruppen feststellen. In der MitraClip®-Gruppe traten keine periprozeduralen Tode auf. Die 1-Jahres-Mortalität nach MitraClip® lag in unserer Studie bei 15,8 % und war damit vergleichbar mit zuvor veröffentlichten Werten (ACCESS-EU Register: 17,3 %, COAPT-Trial: geschätzte 1-Jahres-Mortalität 19,1 %, Deutsches Mitralklappenregister TRAMI: 20,3 %, MITRA-FR-Studie: 24,3 %) (Maisano et al., 2013; Stone et al., 2018; Puls et al., 2016; Obadia et al., 2018).

In der Tendyne®-Gruppe lag die 30-Tages-Mortalität bei 28,6 %. Der Unterschied zur MitraClip®-Gruppe war statistisch nicht signifikant, doch eine numerisch höhere

periprozedurale Mortalität der Tendyne®-Gruppe zeichnete sich deutlich ab (s. auch Abb. 16). Mit höheren Fallzahlen konnte dieser Unterschied durch Wilde et al. als statistisch signifikant nachgewiesen werden.

Die 30-Tages-Mortalität von 28,6 % unserer Tendyne®-Patienten sowie auch die von Wilde et al. gefundenen 23,5 % lagen deutlich über dem im Global Feasibility Trial ermittelten Wert von 6 % (Sorajja et al., 2019).

Im Rahmen einer multivariaten Analyse des Global Feasibility Trials konnten Prädiktoren für eine erhöhte Mortalität und Rehospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz innerhalb eines Jahres nach Tendyne®-Intervention identifiziert werden: Arterielle Hypertonie, Niereninsuffizienz ($eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) und zuvor stattgehabte perkutane Koronarintervention hatten einen statistisch signifikanten Einfluss. Geringere Raten an Mortalität und Rehospitalisierung traten wiederum bei Patienten mit initial schwerer MI auf (Badhwar et al., 2019).

Tab. 15 stellt Unterschiede zwischen den Patientenkollektiven des Global Feasibility Trial und unserer Studie dar. Alle 7 Tendyne®-Patienten unserer Studie (100 %) litten an arterieller Hypertonie, im Global Feasibility Trial waren es hingegen nur 80 von 100 Patienten (80 %). Zudem hatten 6 unserer 7 Tendyne®-Patienten (85,7 %) initial eine $eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, im Global Feasibility Trial waren es nur 60 %. Das Patientenkollektiv unserer Studie schien zudem im 6-Minuten-Gehtest weniger belastbar. Wir schlossen auch Patienten mit Zustand nach chirurgischer Aortenklappentherapie ein, was jedoch zu den Ausschlusskriterien des Global Feasibility Trial zählte (Sorajja et al., 2019).

Der überwiegende Teil der Patienten des Global Feasibility Trials hatte eine sekundäre MI, die im Allgemeinen mit einem schlechteren Outcome assoziiert ist, während die Verteilung der Ätiologie in unserem Patientenkollektiv relativ ausgeglichen war (Sorajja et al., 2019).

Unser Patientenkollektiv wies insgesamt in mehreren Punkten eine höhere Morbidität auf, was eine Ursache für die höhere periprozedurale Mortalität sein kann.

Die 30-Tages-Mortalität von 28,6 % in unserer Tendyne®-Gruppe lag jedoch auch deutlich über dem zuvor mittels EuroSCORE II berechneten Mortalitätsrisiko von 9,76 (2,94 – 10,60) %. Eine mögliche Erklärung ist das Vorhandensein weiterer Komorbiditäten, die durch den EuroSCORE II nicht berücksichtigt werden.

Die hohe periprozedurale Mortalität unterstreicht die Bedeutung einer gezielten Auswahl des Patientenkollektivs, um die prozedurale Sicherheit in Zukunft zu erhöhen. Für Patienten mit einem solchen Risikoprofil sollte daher eine besonders sorgsame Indikationsstellung erfolgen.

Tab. 15: Vergleich unserer Studie mit dem Global Feasibility Trial, Baseline Charakteristika

		Tendyne®-Gruppe (n = 7)	Global Feasibility Trial (n = 100)
Alter (Jahre)		77 (72 – 79)	75,4 ± 8,1
Männliches Geschlecht		3 (42,9)	69 (69)
NYHA III oder IV		7 (100)	66 (66)
KCCQ-12 bzw. KCCQ		46,88 (9,38 – 69,27)	49 ± 22,8
6MWT (Meter)		135,0 (72,8 – 249,5)	245.8 ± 130.1
Hochgradige MI		7 (100)	99 (99)
Ätiologie	Primär	3 (42,9)	11 (11)
	Sekundär	4 (57,1)	89 (89)
Arterielle Hypertonie		7 (100)	80 (80)
Niereninsuffizienz (eGFR < 60 ml/min/1,73m²)		6 (85,7)	60 (60)
Koronare Herzkrankheit		6 (85,7)	74 (74)
<p>Werte sind als Median (IQR) bzw. Mittelwert ± Standardabweichung oder als n (%) angegeben NYHA = New York Heart Association; KCCQ-12 = Kurzform des Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; KCCQ = Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; 6MWT = 6-Minuten-Gehtest; MI = Mitralklappeninsuffizienz; eGFR = Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate</p>			

Bezüglich der mittelfristigen Mortalität stehen unsere Ergebnisse in Einklang mit den Ergebnissen von Wilde et al. und denen des Global Feasibility Trials: In allen drei Untersuchungen zeigt sich die Mortalität nach Tendyne®-Implantation in der frühen postinterventionellen Phase am höchsten (s. Abb. 34, Abb. 35 und Abb. 36). Durch Wilde et al. wurde dieser Unterschied zwischen den ersten 30 Tagen nach Intervention und dem anschließenden Zeitraum (bis 1 Jahr nach Intervention) gezielt untersucht: Die Mortalität der Tendyne®-Gruppe zeigte sich nur innerhalb der ersten 30 Tage statistisch signifikant erhöht (s. auch Abb. 36). Eine mögliche Erklärung für das Abflachen der Mortalitätskurve im Verlauf und damit Annähern an die Kurve der MitraClip®-Implantation ist die effektivere Elimination der Mitralklappeninsuffizienz, sodass es langfristig trotz der höheren Invasivität des Eingriffes zu keinem Überlebensnachteil kommt.

Tab. 16: Vergleich unserer Studie mit dem Global Feasibility Trial: Mortalität

		Tendyne®-Gruppe n = 7	Global Feasibility Trial n = 100
Mortalität	30 Tage	2 (28,6)	6 (6)
	1 Jahr	3 (42,9)	26 (26)
Werte sind als n (%) angegeben			

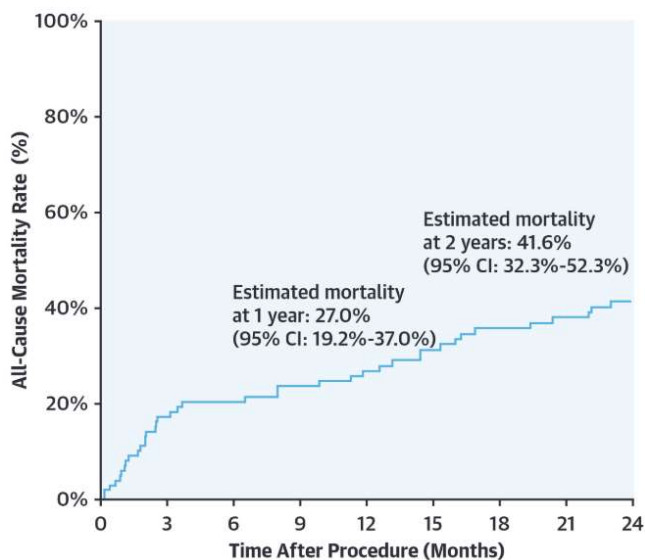


Abb. 34: Gesamtmortalität im Global Feasibility Trial (Muller et al., 2021)

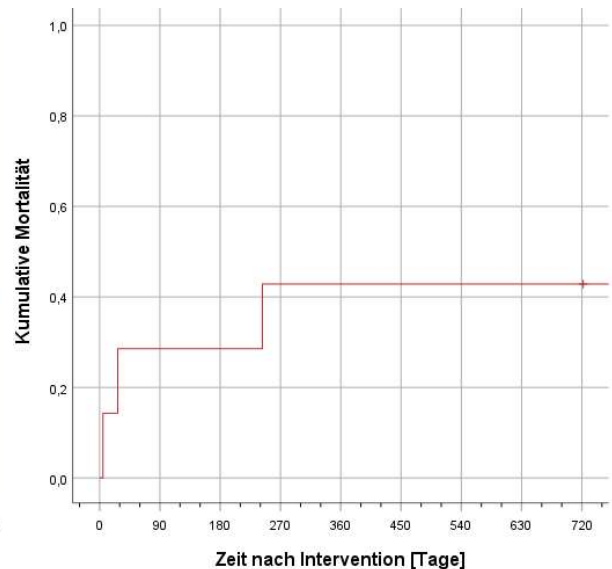


Abb. 35: Gesamtmortalität in der Tendyne®-Gruppe unserer Studie

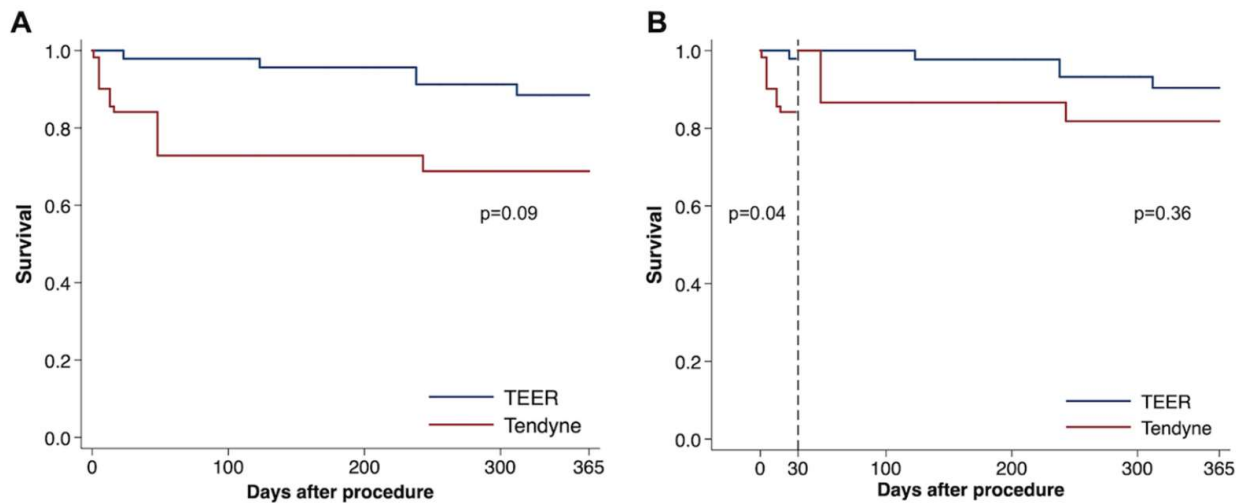


Abb. 36: Gesamtüberleben innerhalb eines Jahres (A) sowie innerhalb der ersten 30 Tage und zwischen 30 Tagen und einem Jahr (B) (Wilde et al., 2023)

Unsere Daten zeigen zwischen den Gruppen keinen Unterschied bezüglich ungeplanter stationärer Aufnahmen aufgrund von Herzinsuffizienz. Innerhalb von 6 Monaten wurden in der Tendyne[®]-Gruppe 2 Patienten (28,6 %) aufgrund von Herzinsuffizienz stationär aufgenommen. Im Global Feasibility Trial lag die Rehospitalisierungsrate wegen Herzinsuffizienz nach 6 Monaten bei einem vergleichbaren Wert von 25 %. Hier konnte zudem gezeigt werden, dass innerhalb von 2 Jahren nach Intervention die meisten stationären Aufnahmen (21 von insgesamt 37 Hospitalisierungen (56,8 %)) in den ersten 90 Tagen erfolgten (Muller et al., 2021). In unserer Studie wurde ein Tendyne[®]-Patient an Tag 36, der andere an Tag 64 nach Intervention aufgenommen. Insbesondere in Zusammenschau mit der Mortalitätskurve ergibt sich hier das Bild einer kritischen Phase in den ersten postprozeduralen Monaten.

4.2 Erfolgsrate

Ein direkter Vergleich des Interventionserfolges ist bei zum Teil unterschiedlichen Definitionen von Erfolg nur eingeschränkt möglich.

Die Tendyne[®]-Implantation verlief in unserer Studie in 85,7 % erfolgreich („technical success“ gemäß MVARC-Kriterien). Bei Wilde et al. lag der Wert bei 94,1 %, im Global Feasibility Trial zeigte sich ebenfalls eine hohe Rate erfolgreicher Prozeduren („technical success“: 96 %). In allen drei Untersuchungen zeigte sich keine intraprozedurale Mortalität (Wilde et al., 2023; Sorajja et al., 2019).

In der MC-Gruppe unserer Studie lag die Erfolgsrate („technical success“ gemäß MVARC-Kriterien) bei 89,5 %, Wilde et al. ermittelten einen Wert von 93,5 %. Puls et al. konnten 2016 anhand Daten des Deutschen Mitralklappenregisters „TRAMI“ (n = 749, Intervention zwischen 2010 und 2013) sogar eine Erfolgsrate von 97,0 % („procedural success“: Clip implantiert und MI \leq 2/nicht hochgradig) bei einer prozeduralen Mortalität von 0,1 % vorweisen.

Im europäischen, multizentrischen ACCESS-EU Register lag die Erfolgsrate („procedural success“: Clip implantiert und MI \leq 2) bei 91 % (Maisano et al., 2013).

4.3 Interventionsdauer und Dauer des stationären Aufenthaltes

Die Intervention der Tendyne[®]-Implantation dauerte deutlich länger als die MitraClip[®]-Implantation und auch der postinterventionelle stationäre Aufenthalt war in dieser Gruppe länger. Zudem war eine erheblich längere intensivstationäre Überwachung und Versorgung nach Intervention erforderlich (Interventionsdauer: p = 0,04; stationärer Aufenthalt: p < 0,001; intensivstationärer Aufenthalt: p < 0,001). Diese Unterschiede spiegeln den größeren Aufwand und somit die höhere ökonomische Belastung sowie auch die größere Invasivität des Tendyne[®]-Eingriffes wider. Dass ein transapikaler Zugangsweg im Vergleich zum transfemorale/transseptale Zugang mit einer längeren Aufenthaltsdauer assoziiert ist, konnte in der Vergangenheit auch schon für die TAVI-Implantation gezeigt werden (Blackstone et al., 2015).

4.4 Komplikationen

Unsere Daten zeigen, dass Patienten der Tendyne[®]-Gruppe häufiger auf Bluttransfusionen angewiesen waren. Während die Tendyne[®]-Prothese transapikal

eingbracht wurde, erfolgte die Implantation des MitraClip® bei allen Patienten über einen transfemorale (transseptale) Zugang. In früheren Studien konnte bereits gezeigt werden, dass ein transapikaler Zugang im Vergleich zum transfemorale Zugang bei TAVI-Implantationen und auch bei kathetergestützten Mitralklappenersatz als Valve-in-valve bzw. Valve-in-ring mit einer erhöhten Mortalität einherging (Blackstone et al., 2015; Frerker et al., 2016). Im Rahmen der TAVI-Implantation kam es zudem ebenfalls vermehrt zur Transfusion von Blutkonserven nach transapikale Zugang (Blackstone et al., 2015). Der transapikale Zugangsweg ist vermutlich einer der bedeutendsten Gründe für die längere Interventionsdauer, den längeren stationären und intensivstationären Aufenthalt und das häufigere Auftreten von Blutungskomplikationen. Ein Ersatz der Mitralklappe mit noch geringerer Invasivität, der ohne transapikale Zugang auskommt, wäre demnach erstrebenswert. Einige transfemorale bzw. transseptale einzubringende Systeme, wie beispielsweise Intrepid (Medtronic) oder SAPIEN M3 TMVR System (Edwards), befinden sich in der klinischen Testung (Webb et al., 2019). Die Konstruktion der hier untersuchten Tendyne® macht durch den Teller, der epikardial platziert wird, einen transapikale Zugang allerdings zwingend erforderlich. Die Entwicklung von Systemen mit kleineren Schleusen und Kathetern zur Reduzierung der Invasivität könnte demnach Komplikationsraten senken und ist Gegenstand aktueller Forschung.

Anders als vor Intervention zeigte sich bei Entlassung eine statistisch signifikant schlechtere Nierenfunktion in der Tendyne®-Gruppe. Im 3 bis 6-Monats Follow Up ließ sich kein statistisch signifikanter Unterschied mehr feststellen. Stone et al. geben als Gründe für eine postinterventionelle Nierenschädigung nach Mitralklappen-Interventionen u.a. Embolien und eine akute Tubulusnekrose aufgrund einer Minderperfusion an.

4.5 Grad der Mitralklappeninsuffizienz

Buzzatti et al. berichteten 2016, dass eine größere residuelle MI nach MitraClip®-Intervention mit einem schlechteren Outcome (insbesondere Mortalität) assoziiert ist. Ähnliche Erkenntnisse lieferten auch Orban et al., 2017. Für die Tendyne®-Implantation ist dieser Zusammenhang im Rahmen des Global Feasibility Trials ebenfalls festgestellt worden (Badhwar et al., 2019). Eine größtmögliche Reduktion und wenn möglich vollständige Elimination der Mitralklappeninsuffizienz ist daher essentiell.

Unsere Daten zeigen, dass die Tendyne®-Prozedur dieses Ziel besser erreicht als die MitraClip®-Implantation: während durch die MitraClip®-Implantation keine vollständige Elimination der MI erreicht wurde (Grad I: 52,9 %, Grad II: 35,3 %) und 11,8 % der Patienten nach MitraClip®-Implantation noch eine schwergradige MI hatten, führte die erfolgreiche Tendyne®-Implantation in 2/3 der Fälle zu einer vollständigen Elimination der Insuffizienz.

Auch in der Untersuchung von Wilde et al. konnte hinsichtlich der MI-Reduktion ein statistisch signifikanter Unterschied gefunden werden: Bei 16 der 17 Tendyne®-Patienten (94,1 %) konnte eine vollständige Elimination der MI erreicht werden. In der TEER-Gruppe gelang dies nur bei einem von 46 Patienten (2,2 %), während der Großteil (76,0 %) noch eine milde MI (1+ gemäß ESC-Guideline (Lancellotti et al., 2022)) hatte (Wilde et al., 2023).

Die vollständige Elimination der MI konnte im Global Feasibility Trial sogar noch häufiger (in 98 %) erreicht werden (Sorajja et al., 2019). Zudem sind hier bereits 2-Jahres-Ergebnisse bekannt: 93,2 % hatten auch nach zwei Jahren keine nachweisbare MI (MI < I) und keiner eine MI > I (Muller et al., 2021).

In der EVEREST-II Studie (Vergleich des MitraClip® mit chirurgischer Therapie) zeigte sich eine höhere residuelle MI in der MitraClip®-Gruppe, die Patienten mussten 1 Jahr nach Intervention häufiger einer Operation zugeführt werden als Patienten der chirurgischen Gruppe (Feldman et al., 2011; Feldman et al., 2015). Die in unserer Analyse sowie auch in der von Wilde et al. festgestellte residuelle MI als großer Nachteil der perkutanen Edge-to-Edge Therapie wird hierdurch bestärkt.

Tab. 17: Vergleich unserer Studie (Tendyne®-Gruppe nach erfolgter Implantation) mit dem Global Feasibility Trial, Postinterventionelle Mitralklappeninsuffizienz

		Tendyne®-Gruppe	Global Feasibility Trial
MI postinterventionell	Keine	4 (66,6)	87 (99)
	I	2 (33,3)	0 (0)
	II	0 (0)	0 (0)
	III	0 (0)	1 (1,1)
Werte sind als n (%) angegeben; MI = Mitralklappeninsuffizienz			

4.6 Transmitraler Druckgradient

Im Gegensatz zur Tendyne[®]-Intervention war bei der MitraClip[®]-Implantation postinterventionell ein statistisch signifikanter Anstieg des präinterventionell gemessenen transmitralen Druckgradienten (MPG) erkennbar ($p < 0,001$). Neuss et al. zeigten 2017, dass ein erhöhter MPG ($\geq 4,4$ mmHg bei echokardiographischer Messung bzw. $\geq 5,0$ mmHg bei invasiver Messung) nach MitraClip[®]-Implantation mit schlechterem Outcome assoziiert ist. Das Mitral Valve Academic Research Consortium (MVARC) sieht eine echokardiographisch ermittelten MPG ≥ 5 mmHg als Ausschlusskriterium für „Device Success“ an (Stone et al., 2015a). Obwohl ein erhöhter MPG intraprozedural nach Clip- bzw. Tendyne[®]-Implantation ausgeschlossen worden war, überschritten in unserer Analyse 2 der 17 Patienten, die mindestens einen MitraClip[®] erhielten (11,8 %) und 2 der 6 Patienten, die eine Tendyne[®]-Prothese erhielten (33,3 %) postinterventionell diese Grenze von 5 mmHg ($p = 0,27$). Das Risiko einer iatrogenen Mitralklappenstenose ist also nicht nur beim Edge-to-Edge-Verfahren, sondern auch beim kathetergestützten Klappenersatz mittels Tendyne[®] gegeben.

In der Untersuchung von Wilde et al. hingegen ergab sich trotz präinterventionell höherem MPG in der Tendyne[®]-Gruppe kein statistisch signifikanter Unterschied zur TEER-Gruppe in der postinterventionellen Messung. Größere Datensätze sind nötig, um dieses Risiko sowie langfristige Folgen des erhöhten Druckgradienten zu untersuchen.

4.7 Klinische Ergebnisse

In unserer Analyse zeigte sich 3 bis 6 Monate nach Intervention in keiner der beiden Gruppen eine statistisch signifikante Besserung gemäß NYHA. Numerisch zeichnete sich jedoch in beiden Gruppen eine Verbesserung ab. Verstorbene Patienten gingen hier jedoch nicht in die Auswertung ein. Aufgrund der geringen Anzahl an Überlebenden insbesondere in der Tendyne[®]-Gruppe ist in unserer Studie nur eine sehr eingeschränkte Beurteilung möglich. In der größeren Analyse von Wilde et al. konnte sowohl für die Tendyne[®]- als auch für die TEER-Gruppe eine statistisch signifikante Besserung gemäß NYHA nachgewiesen werden, ein Unterschied zwischen den Gruppen fand sich jedoch nicht (Wilde et al., 2023).

Auch Sorajja et al. und Muller et al. stellten an einer noch größeren Gruppe ($n = 100$) sowohl ein als auch zwei Jahre nach Intervention eine statistisch signifikante Besserung

der Herzinsuffizienz gemäß NYHA für Patienten nach Tendyne®-Implantation fest (Sorajja et al., 2019; Muller et al., 2021).

Daten des deutschen Mitralklappenregisters „TRAMI“ belegen eine Besserung der Herzinsuffizienz gemäß NYHA durch die MitraClip®-Therapie (Baldus et al., 2012; Kalbacher et al., 2019). In der randomisierten kontrollierten EVEREST-II-Studie, die die MitraClip®-Prozedur mit der chirurgischen Mitralklappentherapie verglich, konnte für die MitraClip®-Intervention nach einem Jahr ein besseres Ergebnis nachgewiesen werden. Nach 5 Jahren war kein Unterschied mehr festzustellen (Feldman et al., 2015). Eine schlechtere NYHA-Klassifikation im kurzfristigen Verlauf kann u.a. durch die größere Invasivität der chirurgischen Therapie bedingt sein. Ein ähnlicher Effekt ist auch für unseren Vergleich vorstellbar.

Unsere Analyse konnte keine statistisch signifikante Änderung der 6-Minuten-Gehstrecke im Verlauf nachweisen, auch gab es zwischen den beiden Gruppen keine statistisch signifikanten Unterschiede. In größeren Studien konnte jedoch sowohl für den MitraClip® als auch für die Tendyne®-Intervention ein positiver Effekt auf den 6MWT nachgewiesen werden: Im ACCESS-EU Register zeigte sich sowohl 6 als auch 12 Monate nach MitraClip®-Intervention eine Verbesserung im 6MWT (Maisano et al., 2013). Im COAPT-Trial war die 6-Minuten-Gehstrecke 12 Monate nach MC zwar besser als in der Kontrollgruppe, eine Verbesserung im Vergleich zum Ausgangswert zeigte sich jedoch auch hier nicht (Stone et al., 2018). Im Global Feasibility Trial war 1 Jahr nach Tendyne®-Implantation eine Verbesserung im 6MWT festzustellen (Sorajja et al., 2019).

Als subjektives Messinstrument kommt dem KCCQ-12 eine besondere Bedeutung zu. Eine Verbesserung der Lebensqualität und sozialen Teilhabe hat für den Patienten selbst schlussendlich den höchsten Stellenwert. In unserer Analyse konnten wir zeigen, dass eine interventionelle Therapie der Mitralklappe zum Erreichen dieses Ziels führen kann. Auch wenn sich ein statistisch signifikanter Anstieg des KCCQ-12 Summenscore nur nach MitraClip®-Implantation zeigte, so zeichnete sich auch für die Tendyne®-Intervention bereits eine positive Richtung ab. Für die Auswertung und Interpretation des Fragebogens besteht die Problematik des kleinen Stichprobenumfangs. Insbesondere die in der Tendyne®-Gruppe aufgetretenen Tode könnten zu einem Überschätzen des KCCQ-12 im

Follow up führen: Es muss davon ausgegangen werden, dass die verstorbenen Patienten eine insgesamt schlechteren Gesundheitsstatus hatten als diejenigen, die in den Kontrolluntersuchungen den KCCQ-12 beantworteten. Im Global Feasibility Trial konnte eine Verbesserung der Lebensqualität ein sowie zwei Jahre nach Tendyne[®]-Intervention mittels KCCQ nachgewiesen werden (Sorajja et al., 2019; Muller et al., 2021). Im Rahmen des COAPT-Trials konnte für Patienten mit sekundärer MI eine Verbesserung des KCCQ nach MitraClip[®]-Implantation nachgewiesen werden, die Autoren fanden hier zudem eine prognostische Aussagekraft des Fragebogens hinsichtlich des klinischen Outcomes (Arnold et al., 2020). Einen direkten Vergleich der Tendyne[®]- mit der MitraClip[®]-Implantation wird der SUMMIT-Trial liefern. Diese Studie wird zudem einen längeren Zeitraum untersuchen, sodass in Zukunft auch eine Aussage darüber gemacht werden kann, ob Patienten nach Tendyne[®]-Implantation auch langfristig von einer Verbesserung der Lebensqualität profitieren.

4.8 Vergleichbarkeit von MitraClip[®] und Tendyne[®]

MitraClip[®]- und Tendyne[®]-Intervention wurden in dieser Arbeit als Verfahren zur interventionellen Therapie der Mitralklappeninsuffizienz miteinander verglichen. Die beiden Prozeduren sind jedoch nicht als echte Alternativen füreinander vergleichbar. So war die Tendyne[®]-Intervention für einige MitraClip[®]-Patienten keine Option, denn die Implantation der Prothese ist nur möglich, wenn die patientenspezifische Anatomie dies erlaubt. Andererseits war auch die MitraClip[®]-Methode nicht für alle Patienten der Tendyne[®]-Gruppe eine Alternative, zumal einige Tendyne[®]-Patienten bereits einen frustrierten Therapieversuch mittels MitraClip[®] durchgemacht hatten. Auch eine starke Schädigung der nativen Mitralklappe kann dazu führen, dass eine Mitralklappenreparatur mittels MitraClip[®] nicht erfolgsversprechend und ein vollständiger Klappenersatz notwendig ist. Die beiden Interventionen unterscheiden sich demnach mitunter in ihren Anwendungsbereichen. Eine individuelle Indikationsstellung unter Berücksichtigung der verschiedenen Therapiemöglichkeiten ist daher essentiell zur Erhöhung der Erfolgsrate und optimalen Patientenversorgung.

Obwohl die Tendyne[®]-Implantation im Vergleich zum chirurgischen Mitralklappenersatz weniger invasiv ist, stellt sie für multimorbide Patienten noch immer einen risikoreichen Eingriff dar. Wenn die Voraussetzungen zur transfemorale Mitralklappenreparatur mittels

MitraClip® gegeben sind, kann der MitraClip® für dieses hochvulnerable Patientenkollektiv die geeignetere Methode sein. Auch ein Vergleich der Tendyne®-Implantation mit dem konventionellen, operativen Mitralklappenersatz könnte interessante Erkenntnisse liefern. Obwohl die Tendyne®-Prothese primär für inoperable Patienten mit hohem Risiko entworfen wurde, könnte auch für prinzipiell operable Patienten eine weniger invasive Alternative zum herzchirurgischen Eingriff vorteilhaft sein. Für den MitraClip® wird im Rahmen der randomisiert-kontrollierten REPAIR-MR Studie (Vergleich von MitraClip® und konventioneller, chirurgischer Therapie, NCT04198870) bereits eine erweiterte Indikation für Patienten mit schwerer Mitralklappeninsuffizienz aber nur moderatem Operationsrisiko untersucht. Ein Blick auf die Forschung im Bereich der Aortenklappe kann diesbezüglich bereits Herausforderungen aufzeigen: So erlaubt der transfemorale Aortenklappenersatz (TAVI) kein Einbringen einer langlebigen, mechanischen Klappenprothese, sodass hier die konventionelle herzchirurgische Operation weiterhin gewisse Vorteile bietet. Zudem zeigte sich in der Vergangenheit bereits für biologische Klappenprothesen, dass ein jüngeres Patientenkollektiv auch mit einer schnelleren Degeneration der Klappenprothese einhergeht (David et al., 2001). Darüber hinaus entwickeln sich auch in der Chirurgie zunehmend weniger invasive Methoden. So wurden im Jahr 2021 bereits über die Hälfte der Mitralklappenoperationen (55,2 %) minimalinvasiv durchgeführt (Deutsche Herzstiftung e.V., 2022).

Forschungsergebnisse bezüglich der Langzeitperformance und Haltbarkeit der Tendyne®-Prothesen als Konkurrenz zum konventionell-herzchirurgischen Mitralklappenersatz wären besonders spannend, sind jedoch in Anbetracht der Neuartigkeit dieses Verfahrens noch ausstehend.

4.9 Methodische Limitationen

Bisher sind weltweit vergleichsweise wenige Tendyne®-Implantationen durchgeführt worden. In unserer Studie untersuchten wir die ersten Implantationen am Universitätsklinikum Bonn. Der geringe Stichprobenumfang bringt einige Schwierigkeiten in der statistischen Auswertung sowie deren Interpretation mit sich. Die Teststärke (Power) ist geringer als bei größeren Stichproben: einige Effekte, die tatsächlich vorhanden sind, zeigen sich möglicherweise statistisch nicht signifikant und werden deshalb nicht aufgedeckt (größerer β -Fehler). Unterschiede zwischen den Gruppen

können daher mitunter nur deskriptiv ausgewertet werden, ohne einen Beleg in Form eines statistisch signifikanten Testergebnisses erbringen zu können. Insbesondere die Datenlage der Follow Up Untersuchungen zeigt sich lückenhaft. Dies ist wesentlich durch ein vermindertes Wahrnehmen von Kontrolluntersuchungen seitens der Patienten bedingt, was teilweise auf die Covid-19 Pandemie zurückzuführen ist.

Wilde et al. analysierten mitunter die gleichen Patienten mit jedoch insgesamt höheren Fallzahlen. Hier konnten einige Effekte, die sich auch in der vorliegenden Untersuchung numerisch abzeichneten, als statistisch signifikant nachgewiesen werden. Dazu zählen etwa die 30-Tages Mortalität sowie die Verbesserung gemäß NYHA nach Intervention (Wilde et al., 2023).

Das PS-Matching stellt eine Möglichkeit dar, trotz unseres kleinen Stichprobenumfanges eine möglichst gute Vergleichbarkeit von zwei Gruppen zu erreichen. Anhand der Baseline Charakteristika (s. Kapitel 3.2) ist ersichtlich, dass unsere beiden Gruppen hinsichtlich der für das PS-Matching genutzten Variablen angeglichen wurden. Auch bezüglich der Baseline NYHA-Stadien und des Summenscore sowie den Unterkategorien im KCCQ-12 zeigte sich eine ähnliche Ausgangslage.

Die beiden Gruppen hatten zudem eine ähnliche Verteilung hinsichtlich Ausprägung (Grad der MI) und Ätiologie (primär vs. sekundär) der Mitralklappeninsuffizienz. Im Vergleich zur europäischen Bevölkerung war in unserem Patientenkollektiv der Anteil jener Patienten mit einer primären MI etwas geringer (42,3 % vs. 55,1 %) und der Anteil der Patienten mit einer sekundären MI etwas höher (46,2 % vs. 30,8 %). In unserem Patientenkollektiv hatten 3 Patienten (11,5 %) eine MI gemischter Ätiologie, in der Allgemeinbevölkerung sind es ca. 14,1 % (Monteagudo Ruiz et al., 2018).

Trotz PS-Matching besteht die Möglichkeit, dass Unterschiede zwischen den Gruppen nicht allein durch die Art der Intervention zu erklären sind, sondern auch in nicht untersuchten oder statistisch nicht aufgedeckten Unterschieden zwischen den Gruppen (Störfaktoren) begründet sind. Durch das Matching kann nicht die Aussagekraft einer großen randomisierten, kontrollierten Studie erreicht werden, die noch ausstehend ist.

Auch die Durchführbarkeit einzelner Tests ist nicht immer gegeben. So sind hinsichtlich des 6MWT beispielsweise Patienten mit Wunden oder aktiven Infekten an der unteren Extremität mitunter nicht in der Lage, den Test zu absolvieren. Die kardiale Leistungsfähigkeit dieser Patienten kann jedoch dennoch gut sein.

4.10 Ausblick

Die Veröffentlichung der ersten Ergebnisse des SUMMIT-Trials (US-amerikanische FDA-Zulassungsstudie), der ebenfalls die Implantation der Tendyne®-Prothese mit der MitraClip®-Implantation vergleicht, wird mit Spannung erwartet. Es wird sich zeigen, ob die Daten dieser prospektiven, randomisierten und multizentrischen Studie unsere ersten Erkenntnisse bestätigen. Durch deutlich größere Fallzahlen sowie das randomisierte Studiendesign könnten aus den Ergebnissen auch wegweisende Erkenntnisse für die wachsende Gruppe von an Mitralklappeninsuffizienz Erkrankten abgeleitet werden. Die 5-Jahres Ergebnisse der CE-Zulassungsstudie (NCT02321514) werden zudem erste Langzeitergebnisse liefern. Der erheblich größere Stichprobenumfang dieser Studien lässt möglicherweise auch eine Subgruppenanalyse zu, sodass genauere Aussagen, beispielsweise bezüglich des periprozeduralen Risikos für bestimmte Patientenkohorten, getroffen werden könnten. So könnte in Zukunft für Patienten eine möglichst geeignete, effektive und zugleich sichere Therapieoption gewählt werden.

5. Zusammenfassung

Die Mitralklappeninsuffizienz (MI) ist eine häufige und schwere Erkrankung, die insbesondere die ältere Bevölkerung betrifft. Für dieses Patientenkollektiv ist die operative Therapie aufgrund von Komorbiditäten und reduziertem Allgemeinzustand oft keine sichere Option. Alternative, sichere und ebenso effektive Therapiemethoden sind für diesen wachsenden Anteil der Bevölkerung daher essentiell. Das interventionelle Edge-to-Edge-Verfahren mittels MitraClip® (MC) ist ein bereits länger etabliertes Verfahren, während der kathetergestützte Mitralklappenersatz mittels Tendyne® erst seit 2020 in der EU zugelassen ist. Die Sicherheit und Effektivität sowie der positive Effekt auf das klinische Outcome konnten in der Vergangenheit für beide Methoden in großen Studien nachgewiesen werden. Ein direkter Vergleich der beiden Methoden war bisher jedoch ausstehend. Ziel der vorliegenden Arbeit war es daher, neben der Mortalität auch die echokardiographischen, laborchemischen sowie klinischen Ergebnisse dieser beiden Interventionen unter Berücksichtigung von auftretenden Komplikationen miteinander zu vergleichen.

Die ersten Tendyne®-Interventionen am Universitätsklinikum Bonn wurden mittels Propensity-Score-Matching mit der MitraClip®-Intervention verglichen. Primäre Endpunkte waren das Überleben, keine ungeplante Rehospitalisierung bei Herzinsuffizienz sowie eine erfolgreiche Implantation. Darüber hinaus wurden Interventions- und Hospitalisierungsdauer, echokardiographische Parameter wie Grad der Mitralklappeninsuffizienz und Komplikationen wie Blutungen und Nierenschädigungen untersucht. Zudem erfolgte die Erfassung klinischer Parameter wie NYHA, 6-Minuten-Gehstrecke und Lebensqualität (KCCQ-12) bis zu 1 Jahr nach Intervention.

Die 1-Jahres-Mortalität lag bei 15,8 % in der MC- und 42,9 % in der Tendyne®-Gruppe. Patienten der Tendyne®-Gruppe wiesen eine hohe periprozedurale Mortalität (28,6 %) auf, in der MC-Gruppe traten hingegen keine periprozeduralen Tode auf ($p = 0,07$). Die Log Rank Analyse stellte keinen Unterschied hinsichtlich der Mortalität fest ($p = 0,12$). Auch hinsichtlich ungeplanter Hospitalisierungen wegen Herzinsuffizienz fand sich hier kein Unterschied ($p = 0,20$). Die MC- bzw. Tendyne®-Intervention verlief in 89,5 % bzw. 85,7 % technisch erfolgreich ($p > 0,999$). In beiden Gruppen führte die Intervention zu einer Verbesserung der MI (MC: $p < 0,001$; T: $p = 0,02$). Postinterventionell sowie 3 bis 6 Monate und 1 Jahr nach Intervention war die MI in der Tendyne®-Gruppe geringer als in

der MC-Gruppe ($p = 0,01$ bzw. $p = 0,02$ und $p = 0,02$). 4 der 6 Patienten (66,6 %), bei denen eine Tendyne[®]-Implantation erfolgt war, wiesen sogar eine vollständige Elimination der MI auf. In der Tendyne[®]-Gruppe war die eGFR postinterventionell statistisch signifikant schlechter als in der MC-Gruppe ($p = 0,02$) und es kam häufiger zu akutem Nierenversagen ($p = 0,047$). Die Tendyne[®]-Patienten hatten postinterventionell einen geringeren Hb-Wert ($p = 0,03$) und waren öfter auf eine Bluttransfusion angewiesen ($p = 0,047$). Die Tendyne[®]-Intervention dauerte länger als die MC-Implantation ($p = 0,04$) und auch der gesamt- und intensivstationäre Aufenthalt waren länger ($p < 0,001$ und $p < 0,001$). In der MC-Gruppe fiel im Vergleich zum Ausgangswert ein Anstieg des transmitralen Druckgradienten auf ($p < 0,001$). Klinisch zeigte sich 3 bis 6 Monate nach Intervention in keiner der beiden Gruppen eine Änderung der Herzinsuffizienz gemäß NYHA. Im 6-Minuten-Gehtest zeigten sich weder zwischen den Gruppen noch im Verlauf innerhalb einer Gruppe statistisch signifikante Unterschiede. Nur in der MC-Gruppe kam es im 3 – 6 Monats-Follow-Up zu einer Verbesserung der Lebensqualität im KCCQ-12 ($p = 0,02$). Das NT-proBNP änderte sich im Verlauf in keiner der beiden Gruppen, auch zwischen den Gruppen zeigten sich zu keinem Zeitpunkt ein Unterschied (3 – 6 Monate: $p = 0,41$; 1 Jahr: $p = 0,07$).

Wir konnten zeigen, dass der Mitralklappenersatz mittels Tendyne[®] eine effektive Methode ist, um die MI zu reduzieren oder sogar vollständig zu eliminieren. Das Verfahren stellt jedoch im Vergleich mit der MitraClip[®]-Implantation einen invasiven Eingriff mit hohem prozeduralem Risiko dar. Aufgrund der geringen Gruppengröße lässt sich noch keine ausreichend gute Aussagekraft erreichen. Unsere Beobachtungen verdeutlichen bereits die Bedeutung einer sorgfältigen präinterventionellen Diagnostik und Indikationsstellung. Für Patienten, die als inoperabel eingestuft werden und so keinem konventionellen Mitralklappenersatz zugeführt werden können, kann die Tendyne[®]-Implantation eine Alternative darstellen. Zukünftige Forschung kann zum einen an einer größeren Population das Outcome nach Tendyne[®]-Intervention untersuchen und zum anderen die Langzeitperformance des kathetergestützten Mitralklappenersatzes prüfen.

6. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Aufsicht auf die Klappenebene während der Systole, modifiziert nach Carpentier et al., 2010	9
Abb. 2: Aufsicht auf die Mitralklappe, A1 – A3: Segmente des anterioren Segels, P1 – P3: Segmente des posterioren Segels, AC = anterolaterale Kommissur; PC = posteromediale Kommissur, modifiziert nach Carpentier et al., 2010	10
Abb. 3: Mitralklappe im linken Herzen, Ansicht von ventral (Schünke et al., 2015)	10
Abb. 4: PISA-Methode: Auf das Klappenleck zuströmende Blut: die hemisphärische Schicht gleicher Geschwindigkeit ist blau dargestellt (Buck et al., 2002)	16
Abb. 5: Vier Größen des MitraClip®: NTR, NTW, XTR und XTW im Größenvergleich zu einer 1-Cent-Münze (mit freundlicher Genehmigung von Abbott Medical GmbH).....	33
Abb. 6: Implantation des MitraClip® bei transseptalem Zugang (mit freundlicher Genehmigung von Abbott Medical GmbH)	34
Abb. 7: Tendyne®-Prothese (mit freundlicher Genehmigung von Abbott Medical GmbH).....	35
Abb. 8: Effektstärke (Cohen's <i>d</i> bzw. Standardized mean difference) vor und nach PS-Matching: Für alle Kovariablen konnte eine Angleichung der Gruppen erreicht werden; LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LVEDV = linksventrikuläres enddiastolisches Volumen.....	39
Abb. 9: Baseline Charakteristika vor Intervention: Hinsichtlich der Matching Parameter zeigten sich zwischen den Gruppen keine statistisch signifikanten Unterschiede.....	40
Abb. 10: NYHA-Stadium vor Intervention: Zwischen den beiden Gruppen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied ($p = 0,39$).	41
Abb. 11: 6-Minuten-Gehtest vor Intervention: Es zeigte sich numerisch eine bessere Belastbarkeit der MitraClip®-Gruppe ohne statistisch signifikanten Unterschied ($p = 0,08$).	42
Abb. 12: KCCQ-12 Summary Score vor Intervention: Zwischen den beiden Gruppen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied ($p = 0,78$).	42
Abb. 13: Ätiologie der Mitralklappeninsuffizienz: Zwischen den beiden Gruppen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied ($p > 0,999$).	43
Abb. 14: Komorbidität: Hinsichtlich der untersuchten Komorbiditäten arterielle Hypertonie (aHT), Koronare Herzkrankheit (KHK), Vorhofflimmern (VHF), Hyperlipoproteinämie (HLP), Diabetes Mellitus (DM), Niereninsuffizienz (NI) und Dialyse gab es zwischen den Gruppen keine statistisch signifikanten Unterschiede.	44
Abb. 15: Vorherige Interventionen: Keine statistisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich vorheriger perkutaner Koronarintervention (PCI),	

Koronararterienbypass (CABG), Implantierbarem Kardioverter Defibrillator (ICD), Schrittmacher (SM), Kardialer Resynchronisationstherapie (CRT), Transkatheter-Aortenklappenimplantation (TAVI) und chirurgischem Bio-Aortenklappenersatz (Bio-AKE).....	45
Abb. 16: Kaplan-Meier-Überlebenskurven von MitraClip®- und Tendyne®-Intervention im Vergleich, Log Rank: $p = 0,12$	50
Abb. 17: Kumulative ungeplante Rehospitalisierung bei Herzinsuffizienz, Log Rank: $p = 0,20$	51
Abb. 18: Kumulatives Überleben ohne ungeplante Rehospitalisierung bei Herzinsuffizienz, Log Rank: $p = 0,01$	52
Abb. 19: Erfolgsraten gemäß MVARC-Kriterien: Zwischen den Gruppen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich technical success ($p > 0,999$), device success ($p = 0,41$) und procedural success ($p = 0,41$).....	53
Abb. 20: Interventionsdauer und Durchleuchtungszeit: Die Interventionsdauer war in der Tendyne®-Gruppe statistisch signifikant länger ($p = 0,04$). Die Durchleuchtungszeit war nicht unterschiedlich ($p = 0,16$).....	54
Abb. 21: Gesamt- und intensivstationäre Aufenthaltsdauer: Sowohl der Gesamt- als auch der intensivstationäre Aufenthalt war in der Tendyne®-Gruppe statistisch signifikant länger ($p < 0,001$ bzw. $p < 0,001$)......	55
Abb. 22: Blutungskomplikationen gemäß MVARC und BARC sowie Bedarf einer Bluttransfusion: Patienten der Tendyne®-Gruppe waren häufiger auf eine Bluttransfusion angewiesen ($p = 0,047$). Keine statistisch signifikanten Unterschiede jedoch deutliche Tendenz hinsichtlich der Blutungskomplikation gemäß MVARC bzw. BARC ($p = 0,06$ bzw. $p = 0,05$)......	57
Abb. 23: Hämoglobin (Hb): Zwischen den Gruppen bestand vor Intervention kein Unterschied ($p = 0,64$), nach Intervention jedoch schon ($p = 0,03$)......	58
Abb. 24: Postinterventionell akutes Nierenversagen (Acute Kidney Injury, AKI) gemäß modifizierten VARC-2-Kriterien des Mitral Valve Academic Research Consortium (MVARC) trat häufiger in der Tendyne®-Gruppe auf ($p = 0,02$).....	59
Abb. 25: eGFR vor Intervention, postinterventionell sowie 3 – 6 Monate und 1 Jahr nach Intervention: Statistisch signifikant geringere eGFR bei Entlassung in der Tendyne®-Gruppe ($p = 0,02$)......	60
Abb. 26: Grad der Mitralklappeninsuffizienz in der MitraClip®-Gruppe im Verlauf: Im Vergleich zum präinterventionellen Wert zeigte sich eine statistisch signifikante Verbesserung der MI postinterventionell ($p < 0,001$), 3 - 6 Monate ($p < 0,001$) sowie 1 Jahr nach Intervention ($p = 0,01$).....	62
Abb. 27: Grad der Mitralklappeninsuffizienz in der Tendyne®-Gruppe im Verlauf: Im Vergleich zum präinterventionellen Wert zeigte sich eine statistisch signifikante Verbesserung der MI postinterventionell ($p = 0,02$). Die	

Verbesserung nach 3 bis 6 Monaten sowie nach 1 Jahr war statistisch nicht signifikant ($p = 0,06$ bzw. $p = 0,16$)	63
Abb. 28: MPG: Vor Intervention, postinterventionell sowie 3 - 6 Monate und 1 Jahr nach Intervention: Statistisch signifikanter Anstieg des MPG in der MitraClip®-Gruppe von prä- zu postinterventionell ($p < 0,001$) und zu 3 – 6 Monate postinterventionell ($p = 0,03$). Keine statistisch signifikanten Änderungen in der Tendyne®-Gruppe.	64
Abb. 29: NYHA in der MitraClip®-Gruppe: Im Verlauf zeigten sich keine statistisch signifikanten Veränderungen.	68
Abb. 30: NYHA in der Tendyne®-Gruppe: Im Verlauf zeigten sich keine statistisch signifikanten Veränderungen.	68
Abb. 31: 6-Minuten-Gehtest vor, 3 bis 6 Monate sowie 1 Jahr nach Intervention: Im Verlauf keine statistisch signifikanten Änderungen.....	69
Abb. 32: KCCQ-12 Summenscore vor, 3 bis 6 Monate sowie 1 Jahr nach Intervention. Statistisch signifikante Verbesserung in der MitraClip®-Gruppe nach 3 bis 6 Monaten ($p = 0,02$).	70
Abb. 33: NT-proBNP vor, 3 bis 6 Monate sowie 1 Jahr nach Intervention: Keine statistisch signifikanten Veränderungen innerhalb einer oder zwischen den Gruppen.....	72
Abb. 34: Gesamtmortalität im Global Feasibility Trial (Muller et al., 2021)	77
Abb. 35: Gesamtmortalität in der Tendyne®-Gruppe unserer Studie.....	77
Abb. 36: Gesamtüberleben innerhalb eines Jahres (A) sowie innerhalb der ersten 30 Tage und zwischen 30 Tagen und einem Jahr (B) (Wilde et al., 2023)	78
Abb. 37: Therapieempfehlung bei schwerer, chronischer, primärer Mitralklappeninsuffizienz gemäß den ESC-Leitlinien von 2021 (Vahanian et al., 2021).....	95
Abb. 38: Therapieempfehlung bei schwerer, chronischer, sekundärer Mitralklappeninsuffizienz gemäß den ESC-Leitlinien von 2021 (Vahanian et al., 2021).....	96
Abb. 39: modifizierte VARC-2 Klassifikation und modifizierte BARC Klassifikation nach den Empfehlungen des Mitral Valve Academic Research Consortium (Stone et al., 2015a)	97
Abb. 40: Definition und Stadien des akuten Nierenversagens (Acute Kidney Injury, AKI), modifizierte VARC-2-Kriterien des Mitral Valve Academic Research Consortium (MVARC) (Stone et al., 2015a).....	98
Abb. 41: Definition von Erfolg (Technical, device, procedural, and patient success) gemäß MVARC (Stone et al., 2015a)	99
Abb. 42: KCCQ-12 Domänen: Vor, 3 bis 6 Monate sowie 1 Jahr nach Intervention: Oben links: Körperliche Einschränkung; oben rechts: Symptome; unten links: Psychische Lebensqualität; unten rechts: soziale Einschränkung: Statistisch signifikante Verbesserung von präinterventionell zu 3 – 6	

Monate nach Intervention in der MitraClip®-Gruppe in den Domänen Psychische Lebensqualität und Soziale Einschränkung.....	100
Abb. 43: Online-Tool zur Berechnung des EuroSCORE II	101
Abb. 44: Online Tool zur Berechnung des EuroSCORE II: Anmerkungen	102

7. Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Schweregradeinteilung der Mitralklappeninsuffizienz nach echokardiographischen Kriterien anhand von Grenzwerten der europäischen und amerikanischen Leitlinien (Baumgartner et al., 2017; Nishimura et al., 2017), modifiziert nach Baldus et al., 2018.....	17
Tab. 2: Ein- und Ausschlusskriterien	27
Tab. 3: Primäre und sekundäre Endpunkte	28
Tab. 4: NYHA-Klassifikation bei Herzinsuffizienz (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2019).....	30
Tab. 5: Studienprotokoll.....	37
Tab. 6: Baseline Charakteristika	46
Tab. 7: Gesamtmortalität nach 30 Tagen, 6 Monaten und 1 Jahr.....	49
Tab. 8: Blutungsereignisse gemäß MVARC- und BARC-Definition	56
Tab. 9: Postinterventionell akutes Nierenversagen (Acute Kidney Injury, AKI) gemäß modifizierten VARC-2-Kriterien des Mitral Valve Academic Research Consortium (MVARC).....	59
Tab. 10: Periprozedurales Outcome gemäß MVARC-Kriterien (innerhalb 30 Tage nach Intervention bzw. vor Entlassung).....	61
Tab. 11: Echokardiographische Daten prä- und postinterventionell.....	65
Tab. 12: Follow-Up Raten	66
Tab. 13: NYHA Vor, 3 - 6 Monate sowie 1 Jahr nach Intervention.....	67
Tab. 14: Kurzform des Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ-12) Vor, 3 bis 6 Monate sowie 1 Jahr nach Intervention: Zu keinem Zeitpunkt zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede	71
Tab. 15: Vergleich unserer Studie mit dem Global Feasibility Trial, Baseline Charakteristika.....	76
Tab. 16: Vergleich unserer Studie mit dem Global Feasibility Trial: Mortalität.....	77
Tab. 17: Vergleich unserer Studie (Tendyne®-Gruppe nach erfolgter Implantation) mit dem Global Feasibility Trial, Postinterventionelle Mitralklappeninsuffizienz.....	81

8. Anhang

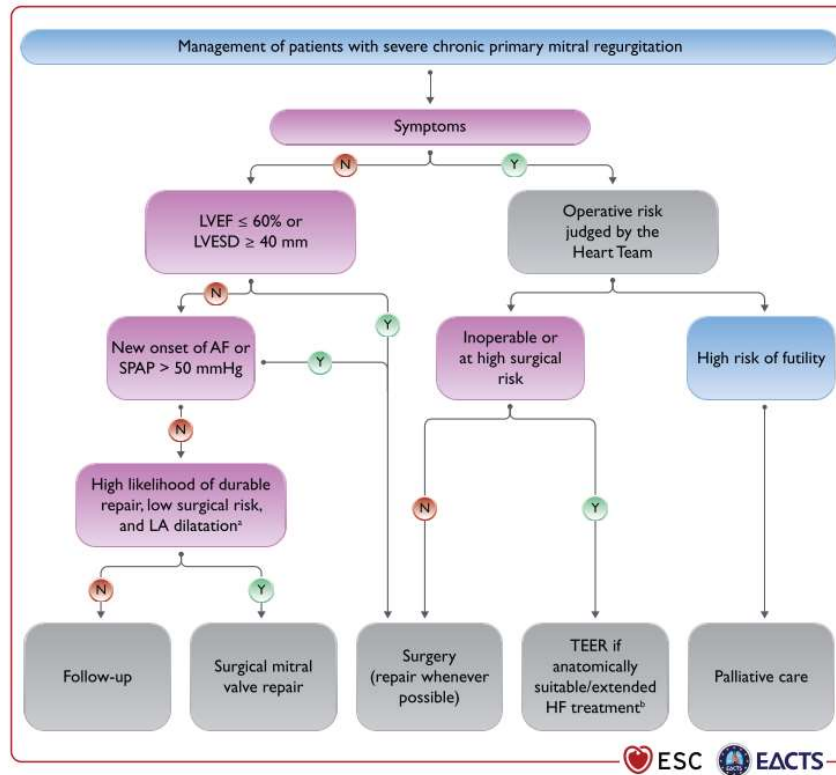


Figure 5: Management of patients with severe chronic primary mitral regurgitation. AF = atrial fibrillation; HF = heart failure; LA = left atrium/left atrial; LVEF = left ventricular ejection fraction; LVESD = left ventricular end-systolic diameter; SPAP = systolic pulmonary arterial pressure; TEER: transcatheter edge-to-edge repair. ^aLA dilatation: volume index ≥ 60 mL/m² or diameter ≥ 55 mm at sinus rhythm. ^bExtended heart failure treatment includes the following: CRT; ventricular assist devices; heart transplantation [247].

Abb. 37: Therapieempfehlung bei schwerer, chronischer, primärer Mitralklappeninsuffizienz gemäß den ESC-Leitlinien von 2021 (Vahanian et al., 2021)

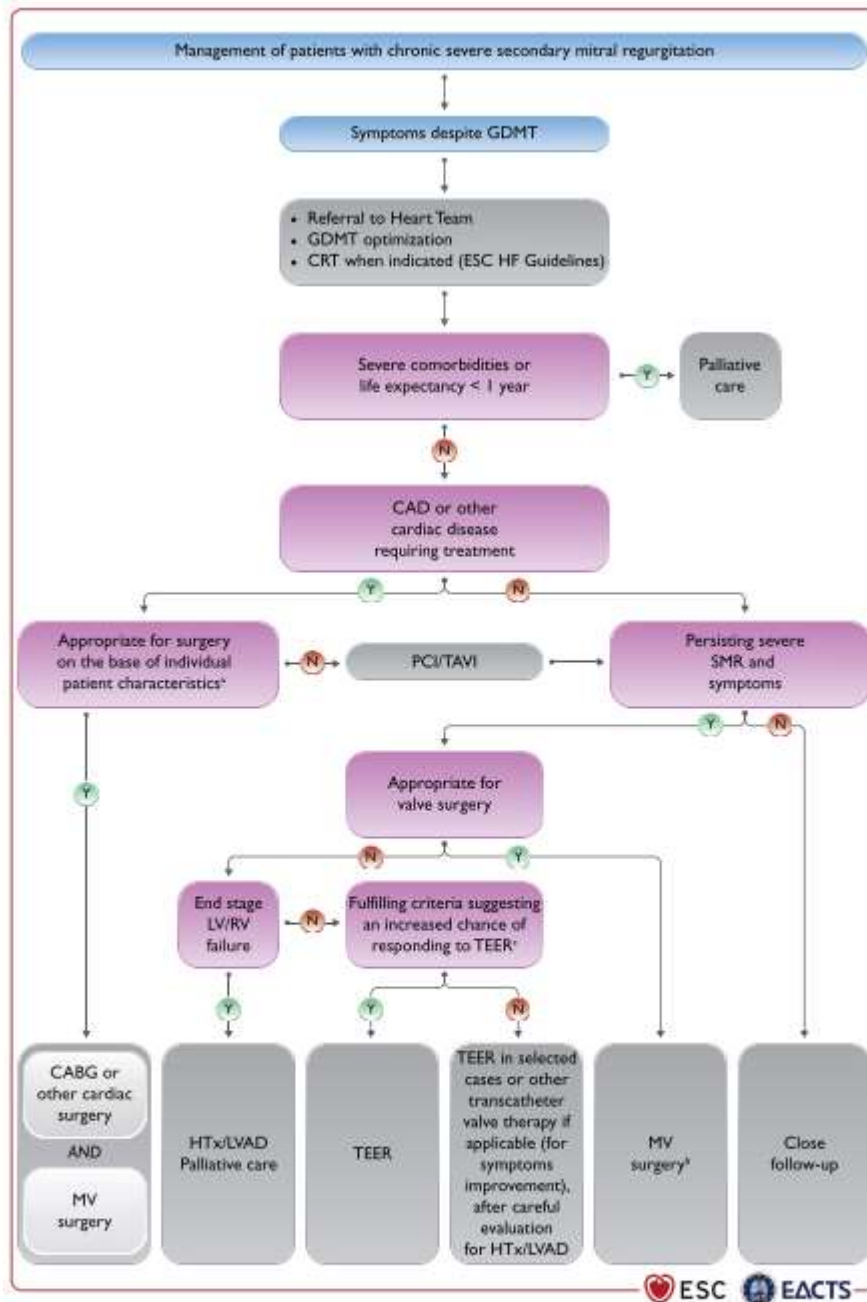


Figure 6: Management of patients with chronic severe secondary mitral regurgitation. CAD = coronary artery disease; CABG = coronary artery bypass grafting; CRT = cardiac resynchronization therapy; ESC = European Society of Cardiology; GDMT = guideline-directed medical therapy; HF = heart failure; HTx = heart transplantation; LVAD = left ventricular assist devices; LV = left ventricle/left ventricular; LVEF = left ventricular ejection fraction; MV = mitral valve; PCI = percutaneous coronary intervention; RV = right ventricle/right ventricular; SMR = secondary mitral regurgitation; TAVI = transcatheter aortic valve implantation; TEER = transcatheter edge-to-edge repair. ¹LVEF, predicted surgical risk, amount of myocardial viability, coronary anatomy/target vessels, type of concomitant procedure needed, TEER eligibility, likelihood of durable surgical repair, need of surgical mitral replacement, local expertise. ²Particularly when concomitant tricuspid valve surgery is needed. ³COAPT criteria (Cardiovascular Outcomes Assessment of the MitraClip Percutaneous Therapy for Heart Failure Patients With Functional Mitral Regurgitation): see Supplementary Table 7.

Abb. 38: Therapieempfehlung bei schwerer, chronischer, sekundärer Mitralklappeninsuffizienz gemäß den ESC-Leitlinien von 2021 (Vahanian et al., 2021)

Table 7 Definition of bleeding complications

MVARC Primary Bleeding Scale*	
I. Minor	Any overt, [†] actionable sign of haemorrhage (e.g., more bleeding than would be expected for a clinical circumstance, including bleeding found by imaging alone) that meets ≥ 1 of the following: requiring nonsurgical medical intervention by a health care professional; leading to hospitalization or increased level of care; prompting evaluation; or requires 1 or 2 U of whole blood or packed RBC transfusion and otherwise does not meet criteria for major, extensive, or life-threatening bleeding.
II. Major	Overt bleeding either associated with a drop in the haemoglobin of ≥ 3.0 g/dl [‡] or requiring transfusion of ≥ 3 U of whole blood or packed RBCs AND does not meet criteria of life-threatening or extensive bleeding.
III. Extensive	Overt source of bleeding with drop in haemoglobin of ≥ 4 g/dl [‡] or whole blood or packed RBC transfusion ≥ 4 U within any 24-h period, or bleeding with drop in haemoglobin of ≥ 6 g/dl [‡] or whole blood or packed RBC transfusion ≥ 4 U (BARC type 3b) within 30 days of the procedure.
IV. Life-threatening	Bleeding in a critical organ, such as intracranial, intraspinal, intraocular, or pericardial necessitating surgery or intervention, or intramuscular with compartment syndrome OR bleeding causing hypovolemic shock or hypotension (systolic blood pressure < 90 mm Hg lasting > 30 min and not responding to volume resuscitation) or requiring significant doses of vasopressors or surgery.
V. Fatal	Bleeding adjudicated as being a proximate cause of death. Severe bleeding adjudicated as being a major contributing cause of a subsequent fatal complication, such as MI or cardiac arrest, is also considered fatal bleeding.
Modified BARC Bleeding Scale (Secondary Use)[§]	
Type 0	No bleeding.
Type 1	Bleeding that is not actionable and does not cause the patient to seek unscheduled performance of studies, hospitalization, or treatment by a health care professional. May include episodes leading to self-discontinuation of medical therapy by the patient without consulting a health care professional.
Type 2	Any overt, [†] actionable sign of haemorrhage (e.g., more bleeding than would be expected for a clinical circumstance, including bleeding found by imaging alone) that does not fit the criteria for type 3, 4, or 5 but does meet ≥ 1 of the following: requiring nonsurgical medical intervention by a health care professional, leading to hospitalization or increased level of care, or prompting evaluation.
Type 3a	<ul style="list-style-type: none"> • Overt* bleeding plus haemoglobin drop of 3 to < 5 g/dl[‡] (provided drop is related to bleed) • Any transfusion with overt bleeding
Type 3b	<ul style="list-style-type: none"> • Overt bleeding plus haemoglobin drop ≥ 5 g/dl[‡] (provided drop is related to bleed) • Cardiac tamponade • Bleeding requiring surgical intervention for control (excluding dental/nasal/skin/haemorrhoid) • Bleeding requiring IV vasoactive agents
Type 3c	<ul style="list-style-type: none"> • Intracranial haemorrhage (does not include microbleeds or haemorrhagic transformation but does include intraspinal bleeding) • Subcategories confirmed by autopsy, imaging, or lumbar puncture • Intraocular bleeding compromising vision
Type 4 (periprocedural)	<ul style="list-style-type: none"> • Perioperative intracranial bleeding ≤ 48 h • Reoperation after closure of incision site for the purpose of controlling bleeding • Transfusion of ≥ 5 U whole blood or packed RBCs within 48-h period of the index procedure • Chest tube output ≥ 2 l within 24-h period
Type 5a:	Probable fatal bleeding. No autopsy or imaging confirmation but clinically suspicious.
Type 5b:	Definite fatal bleeding. Overt bleeding, autopsy, or imaging confirmation.

*Modified with permission from VARC-2.⁵ [†]"Overt" bleeding is defined by any of the following criteria being met: Reoperation after closure of sternotomy for the purpose of controlling bleeding; chest tube output > 2 l within any 24-h period, > 350 ml within the first post-operative hour, ≥ 250 ml within the second post-operative hour, or > 150 ml within the third post-operative hour; or visible bleeding from the vascular system either at or remote from the access/surgical site. [‡]Adjusted for the number of units of blood transfused (1 U packed red blood cells or whole blood is equivalent to 1 g/dl haemoglobin). [§]Modified from BARC.⁶
 BARC, bleeding academic research consortium; IV, intravenous; MVARC, Mitral Valve Academic Research Consortium; RBC, red blood cells; VARC, valve academic research consortium.

Abb. 39: modifizierte VARC-2 Klassifikation und modifizierte BARC Klassifikation nach den Empfehlungen des Mitral Valve Academic Research Consortium (Stone et al., 2015a)

Table 8 Definition and stages of acute kidney injury**Definition**

Maximal change in sCr from baseline to 7 days post-procedure

Stages

- Stage 1 Increase in sCr to 150%–199% (1.50–1.99x increase vs. baseline), increase of ≥ 0.3 mg/dl (≥ 26.4 mmol/l) within 48 h, or urine output < 0.5 ml/kg/h for ≥ 6 h but < 12 h
- Stage 2 Increase in sCr to 200%–299% (2.00–2.99x increase vs. baseline) or urine output < 0.5 ml/kg/h for ≥ 12 h but < 24 h
- Stage 3 Increase in sCr to $\geq 300\%$ ($> 3.0x$ increase vs. baseline), sCr of ≥ 4.0 mg/dl (≥ 354 mmol/l) with an acute increase of ≥ 0.5 mg/dl (44 mmol/l), urine output < 0.3 ml/kg/h for ≥ 24 h, or anuria for ≥ 12 h; patients receiving renal replacement therapy are considered stage 3 irrespective of other criteria

Adapted with permission from Kappetein et al.⁵

Abb. 40: Definition und Stadien des akuten Nierenversagens (Acute Kidney Injury, AKI), modifizierte VARC-2-Kriterien des Mitral Valve Academic Research Consortium (MVARC) (Stone et al., 2015a)

Table 10 Technical, device, procedural, and patient success

<p>I. Technical success (measured at exit from the catheterization laboratory)</p> <p>All of the following must be present:</p> <ul style="list-style-type: none"> I. Absence of procedural mortality; and II. Successful access, delivery, and retrieval of the device delivery system; and III. Successful deployment and correct positioning of the first intended device; and IV. Freedom from emergency surgery or reintervention related to the device or access procedure.
<p>II. Device success (measured at 30 days and at all later post-procedural intervals)</p> <p>All of the following must be present:</p> <ul style="list-style-type: none"> I. Absence of procedural mortality or stroke; and II. Proper placement and positioning of the device; and III. Freedom from unplanned surgical or interventional procedures related to the device or access procedure; and IV. Continued intended safety and performance of the device, including: <ul style="list-style-type: none"> A. No evidence of structural or functional failure (see Table 11, part I) B. No specific device-related technical failure issues and complications (see Table 11, part II) C. Reduction of MR to either optimal or acceptable levels* without significant mitral stenosis (i.e., post-procedure EROA is ≥ 1.5 cm² with a transmitral gradient < 5 mm Hg), and with no greater than mild (1+) paravalvular MR (and without associated haemolysis)
<p>III. Procedural success (measured at 30 days)</p> <p>All of the following must be present:</p> <ul style="list-style-type: none"> I. Device success (either optimal or acceptable),[†] and II. Absence of major device or procedure related serious adverse events, including: <ul style="list-style-type: none"> A. Death B. Stroke C. Life-threatening bleeding (MVARC scale) D. Major vascular complications E. Major cardiac structural complications F. Stage 2 or 3 acute kidney injury (includes new dialysis) G. Myocardial infarction or coronary ischaemia requiring PCI or CABG H. Severe hypotension, heart failure, or respiratory failure requiring intravenous pressors or invasive or mechanical heart failure treatments such as ultrafiltration or hemodynamic assist devices, including intra-aortic balloon pumps or left ventricular or biventricular assist devices, or prolonged intubation for ≥ 48 h. I. Any valve-related dysfunction, migration, thrombosis, or other complication requiring surgery or repeat intervention
<p>IV. Patient success (measured at 1 year)</p> <p>All of the following must be present:</p> <ul style="list-style-type: none"> I. Device success (either optimal or acceptable), and II. Patient returned to the pre-procedural setting; and III. No rehospitalizations or reinterventions for the underlying condition (e.g., mitral regurgitation, heart failure); and IV. Improvement from baseline in symptoms (e.g., NYHA improvement by ≥ 1 functional class); and V. Improvement from baseline in functional status (e.g., 6-min walk test improvement by ≥ 50 m); and VI. Improvement from baseline in quality-of-life (e.g., Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire improvement by ≥ 10)

*MR reduction is considered optimal when post-procedure MR is reduced to trace or absent. MR reduction is considered acceptable when post-procedure MR is reduced by at least 1 class or grade from baseline and to no more than moderate (2+) in severity. For clinical trials and registry studies, assessment of baseline and post-procedure MR must be made by an echocardiographic core laboratory. For large observational databases, baseline and post-procedure MR may be assessed by physicians trained in echocardiography evaluation.

[†]For 30-day evaluation of device success, the results from an immediate post-procedural transoesophageal echocardiogram and from a transthoracic echocardiogram taken within 24 to 48 h post-procedure may be used if the 30-day echocardiogram is absent. Device success determinations at post-procedural intervals beyond the initial 30 days should reflect findings from the patient history and an echocardiographic study obtained within the relevant pre-specified follow-up window.

CABG, coronary artery bypass grafting; EROA, effective regurgitant orifice area; MR, mitral regurgitation; MVARC, Mitral Valve Academic Research Consortium; NYHA, New York Heart Association; PCI, percutaneous coronary intervention.

Abb. 41: Definition von Erfolg (Technical, device, procedural, and patient success) gemäß MVARC (Stone et al., 2015a)

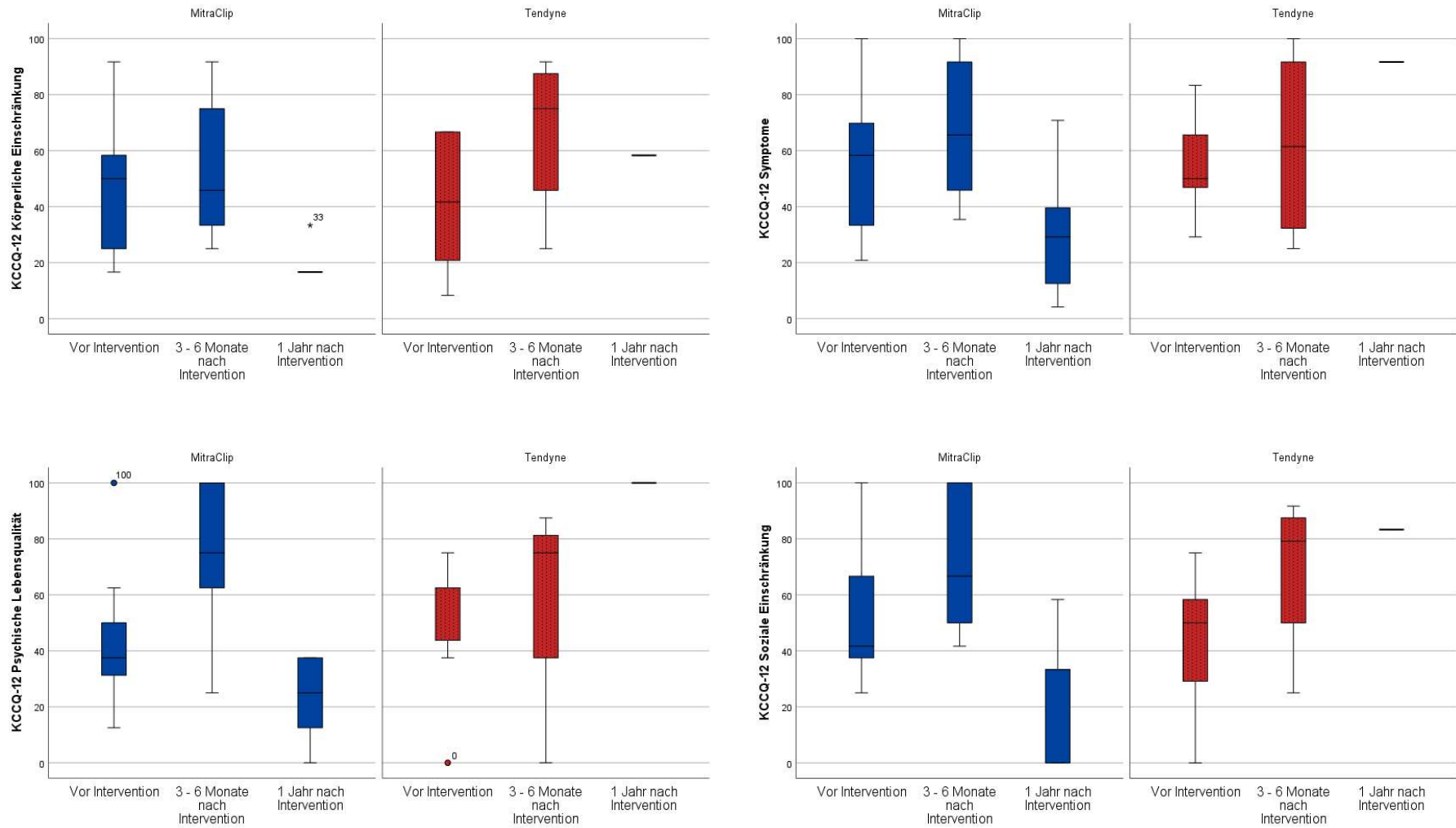


Abb. 42: KCCQ-12 Domänen: Vor, 3 bis 6 Monate sowie 1 Jahr nach Intervention:
 Oben links: Körperliche Einschränkung; oben rechts: Symptome; unten links: Psychische Lebensqualität; unten rechts: soziale Einschränkung; Statistisch signifikante Verbesserung von präinterventionell zu 3 – 6 Monate nach Intervention in der MitraClip®-Gruppe in den Domänen Psychische Lebensqualität und Soziale Einschränkung.


Patient related factors			Cardiac related factors		
Age ¹ (years)	<input type="text" value="0"/>	<input type="text" value="0"/>	NYHA	<input type="text" value="select"/>	<input type="text" value="0"/>
Gender	<input type="text" value="select"/>	<input type="text" value="0"/>	CCS class 4 angina ⁸	<input type="text" value="no"/>	<input type="text" value="0"/>
Renal impairment ² <i>See calculator below for creatinine clearance</i>	<input type="text" value="normal (CC >85ml/min)"/>	<input type="text" value="0"/>	LV function	<input type="text" value="select"/>	<input type="text" value="0"/>
Extracardiac arteriopathy ³	<input type="text" value="no"/>	<input type="text" value="0"/>	Recent MI ⁹	<input type="text" value="no"/>	<input type="text" value="0"/>
Poor mobility ⁴	<input type="text" value="no"/>	<input type="text" value="0"/>	Pulmonary hypertension ¹⁰	<input type="text" value="no"/>	<input type="text" value="0"/>
Previous cardiac surgery	<input type="text" value="no"/>	<input type="text" value="0"/>	Operation related factors		
Chronic lung disease ⁵	<input type="text" value="no"/>	<input type="text" value="0"/>	Urgency ¹¹	<input type="text" value="elective"/>	<input type="text" value="0"/>
Active endocarditis ⁶	<input type="text" value="no"/>	<input type="text" value="0"/>	Weight of the intervention ¹²	<input type="text" value="isolated CABG"/>	<input type="text" value="0"/>
Critical preoperative state ⁷	<input type="text" value="no"/>	<input type="text" value="0"/>	Surgery on thoracic aorta	<input type="text" value="no"/>	<input type="text" value="0"/>
Diabetes on insulin	<input type="text" value="no"/>	<input type="text" value="0"/>			
EuroSCORE II <input type="text" value="0"/>					
EuroSCORE II					
 Note: This is the 2011 EuroSCORE II	<input type="button" value="Calculate"/>	<input type="button" value="Clear"/>			

Abb. 43: Online-Tool zur Berechnung des EuroSCORE II

Notes about euroSCORE II

[1] **Age** - in completed years. Some of the weighting for age is now incorporated into the renal impairment risk factor, so it is important that all risk factors are entered to give reliable risk estimations - see note [2]. Of over 20,000 patients in the EuroSCORE database, only 21 patients were aged over 90 - therefore the risk model may not be accurate in these patients. Please exercise clinical discretion in interpreting the score. The oldest patient in the EuroSCORE database was 95 - EuroSCORE II is not validated in patients over this age.

[2] **Renal impairment** - there are now 3 categories based on creatinine clearance calculated using Cockcroft-Gault formula. Unlike serum creatinine in the old EuroSCORE model, some of the weighting for *age* is directly incorporated into this factor, as *age* is a component of *creatinine clearance*. The 3 categories are:

- on dialysis (regardless of serum creatinine level)
- moderately impaired renal function (50-85 ml/min)
- severely impaired renal function (<50 ml/min) off dialysis

$$\text{Creatinine clearance (ml/min)} = (140 - \text{age (years)}) \times \text{weight (kg)} \times (0.85 \text{ if female}) / [72 \times \text{serum creatinine (mg/dl)}]$$

Cockcroft-Gault creatinine clearance calculator - for euroSCORE II renal impairment			
Plasma creatinine* ($\mu\text{mol/L}$ only) <i>note: 1 mg/dL = 88.4 $\mu\text{mol/L}$</i>	<input type="text"/>	Weight* (kg)	<input type="text"/>
Age (years) <i>note: 18 - 95 for EuroSCORE II</i>	<input type="text"/>	Sex <i>m or f - lowercase only</i>	<input type="text"/>
<input type="button" value="Clear"/>			
Creatinine clearance (ml/min)	<input type="text"/>		
	<i>Click in box for result</i>		

* **Weight** (and **creatinine**) have not been directly included in the main EuroSCORE II calculator because they are not **direct** risk factors in the EuroSCORE II model, other than they contribute to creatinine clearance.

[3] **Extracardiac arteriopathy** - one or more of the following

- claudication
- carotid occlusion or >50% stenosis
- amputation for arterial disease
- previous or planned intervention on the abdominal aorta, limb arteries or carotids

[4] **Poor mobility** - severe impairment of mobility secondary to musculoskeletal or neurological dysfunction

[5] **Chronic lung disease** - long term use of bronchodilators or steroids for lung disease

[6] **Active endocarditis** - patient still on antibiotic treatment for endocarditis at time of surgery

[7] **Critical preoperative state** - ventricular tachycardia or ventricular fibrillation or aborted sudden death, preoperative cardiac massage, preoperative ventilation before anaesthetic room, preoperative inotropes or IABP, preoperative acute renal failure (anuria or oliguria <10ml/hr)

[8] **CCS class 4 angina** - angina at rest

[9] **Recent MI** - myocardial infarction within 90 days

[10] **Pulmonary hypertension** - systolic pulmonary artery pressure, now in 2 classes

- **moderate**: PA systolic pressure (31-55 mm Hg)
- **severe**: PA systolic pressure (>55mm Hg)

[11] **Urgency** - now four classes:

- **elective**: routine admission for operation.
- **urgent**: patients who have not been electively admitted for operation but who require intervention or surgery on the current admission for medical reasons. These patients cannot be sent home without a definitive procedure.
- **emergency**: operation before the beginning of the next working day after decision to operate.
- **salvage**: patients requiring cardiopulmonary resuscitation (external cardiac massage) en route to the operating theatre or prior to induction of anaesthesia. This does not include cardiopulmonary resuscitation following induction of anaesthesia

[12] **Weight of the intervention** - include major interventions on the heart such as

- CABG
- valve repair or replacement
- replacement of part of the aorta
- repair of a structural defect
- maze procedure
- resection of a cardiac tumour

Abb. 44: Online Tool zur Berechnung des EuroSCORE II: Anmerkungen

9. Literaturverzeichnis

Abbott. MitraClip G4 Features - Tailored. Optimized. Proven. Verfügbar unter <https://mitraclip.com/physician/mitraclip-procedure/mitraclip-features> (Zugriffsdatum: 17.12.2023)

Abbott Vascular. MitraClip NTR/XTR Clip Delivery System: Instructions for Use, 2019

Abbott Vascular. Tendyne Mitral Valve System: Instructions for Use, 2020

Alfieri O, Maisano F, Bonis M de, Stefano PL, Torracca L, Oppizzi M, La Canna G. The double-orifice technique in mitral valve repair: a simple solution for complex problems. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2001; 122: 674–681

Arnold SV, Stone GW, Mack MJ, Chhatrwalla AK, Austin BA, Zhang Z, Ben-Yehuda O, Kar S, Lim DS, Lindenfeld J, Abraham WT, Cohen DJ. Health Status Changes and Outcomes in Patients With Heart Failure and Mitral Regurgitation: COAPT Trial. *J Am Coll Cardiol*, 2020; 75: 2099–2106

Austin PC. Primer on statistical interpretation or methods report card on propensity-score matching in the cardiology literature from 2004 to 2006: a systematic review. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2008; 1: 62–67

Avierinos J-F, Brown RD, Foley DA, Nkomo V, Petty GW, Scott C, Enriquez-Sarano M. Cerebral ischemic events after diagnosis of mitral valve prolapse: a community-based study of incidence and predictive factors. *Stroke*, 2003; 34: 1339–1344

Avierinos J-F, GERSH BJ, Melton LJ, Bailey KR, Shub C, Nishimura RA, Tajik AJ, Enriquez-Sarano M. Natural history of asymptomatic mitral valve prolapse in the community. *Circulation*, 2002; 106: 1355–1361

Badano LP, Muraru D, Enriquez-Sarano M. Assessment of functional tricuspid regurgitation. *Eur Heart J*, 2013; 34: 1875–1885

Badhwar V, Sorajja P, Duncan A, Thourani V, Schaefer U, Grayburn P, Dumonteil N, Babaliaros V, Garatti A, Leipsic J, Chuang M, Blanke P, Muller D. Mitral regurgitation

severity predicts one-year therapeutic benefit of Tendyne transcatheter mitral valve implantation. *EuroIntervention*, 2019; 15: e1065-e1071

Baldus S, Kuck KH, Rudolph V, Nef H, Eggebrecht H, Boekstegers P, Wöhrle J, Ince H, Möllmann H, Stellbrink C, Hausleiter J, v. Bardeleben S, Kelm M, Elsässer A. Interventionelle Therapie von AV-Klappenerkrankungen – Fokus Mitralklappeninsuffizienz. *Der Kardiologe*, 2018; 12: 128–144

Baldus S, Schillinger W, Franzen O, Bekeredjian R, Sievert H, Schofer J, Kuck K-H, Konorza T, Möllmann H, Hehrlein C, Ouarrak T, Senges J, Meinertz T. MitraClip therapy in daily clinical practice: initial results from the German transcatheter mitral valve interventions (TRAMI) registry. *Eur J Heart Fail*, 2012; 14: 1050–1055

Baldus S, v. Bardeleben RS, Eggebrecht H, Elsässer A, Hausleiter J, Ince H, Kelm M, Kuck KH, Lubos E, Nef H, Raake P, Rillig A, Rudolph V, Schulze PC, Schlitt A, Stellbrink C, Möllmann H. Interventionelle Therapie von AV-Klappenerkrankungen – Kriterien für die Zertifizierung von Mitralklappenzentren. *Der Kardiologe*, 2020

Barbieri A, Bursi F, Grigioni F, Tribouilloy C, Avierinos JF, Michelena HI, Rusinaru D, Szymansky C, Russo A, Suri R, Bacchi Reggiani ML, Branzi A, Modena MG, Enriquez-Sarano M. Prognostic and therapeutic implications of pulmonary hypertension complicating degenerative mitral regurgitation due to flail leaflet: a multicenter long-term international study. *Eur Heart J*, 2011; 32: 751–759

Barras CD, Myers KA. Nitinol - its use in vascular surgery and other applications. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2000; 19: 564–569

Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, Bonis M de, Hamm C, Holm PJ, Iung B, Lancellotti P, Lansac E, Rodriguez Muñoz D, Rosenhek R, Sjögren J, Tornos Mas P, Vahanian A, Walther T, Wendler O, Windecker S, Zamorano JL. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*, 2017; 38: 2739–2791

Bevölkerungspyramide: Altersstruktur Deutschlands von 1950 - 2060. Verfügbar unter <https://service.destatis.de/bevoelkerungspyramide/#!y=2043&a=20,75&v=2>

(Zugriffsdatum: 16.06.2023)

Bittner V. Prediction of Mortality and Morbidity With a 6-Minute Walk Test in Patients With Left Ventricular Dysfunction. *JAMA*, 1993; 270: 1702

Blackstone EH, Suri RM, Rajeswaran J, Babaliaros V, Douglas PS, Fearon WF, Miller DC, Hahn RT, Kapadia S, Kirtane AJ, Kodali SK, Mack M, Szeto WY, Thourani VH, Tuzcu EM, Williams MR, Akin JJ, Leon MB, Svensson LG. Propensity-matched comparisons of clinical outcomes after transapical or transfemoral transcatheter aortic valve replacement: a placement of aortic transcatheter valves (PARTNER)-I trial substudy. *Circulation*, 2015; 131: 1989–2000

Brookhart MA, Schneeweiss S, Rothman KJ, Glynn RJ, Avorn J, Stürmer T. Variable selection for propensity score models. *Am J Epidemiol*, 2006; 163: 1149–1156

Buck T, Breithardt O-A, Faber L, Fehske W, Flachskampf FA, Franke A, Hagedorff A, Hoffmann R, Kruck I, Kücherer H, Menzel T, Pethig K, Tiemann K, Voigt J-U, Weidemann F, Nixdorff U. Manual zur Indikation und Durchführung der Echokardiographie. *Clin Res Cardiol Suppl*, 2009; 4: 3–51

Buck T, Plicht B, Wenzel RR, Hunold P, Erbel R. Echokardiographische Flussquantifizierung zur Schweregradbestimmung von Klappeninsuffizienzen. *Herz*, 2002; 27: 254–268

Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz – Langfassung, 3. Auflage. Version 2., 2019

Buzzatti N, Bonis M de, Denti P, Barili F, Schiavi D, Di Giannuario G, La Canna G, Alfieri O. What is a "good" result after transcatheter mitral repair? Impact of 2+ residual mitral regurgitation. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2016; 151: 88–96

Cahill TJ, Prothero A, Wilson J, Kennedy A, Brubert J, Masters M, Newton JD, Dawkins S, Enriquez-Sarano M, Prendergast BD, Myerson SG. Community prevalence, mechanisms and outcome of mitral or tricuspid regurgitation. *Heart*, 2021; 107: 1003–1009

Carabello BA. Left Ventricular Adaptation to Pressure and/or Volume Overload. In: Otto CM, Bonow RO, Hrsg. Valvular Heart Disease. Philadelphia, PA: Saunders, 2014: 63–69

Carpentier A. Cardiac valve surgery--the "French correction". J Thorac Cardiovasc Surg, 1983; 86: 323–337

Carpentier A, Adams DH, Filsoufi F. Carpentier's reconstructive valve surgery. Maryland Heights, Mo: Saunders/Elsevier, 2010

Carpentier A, Deloche A, Dauptain J, Soyer R, Blondeau P, Piwnica A, Dubost C, McGoon DC. A new reconstructive operation for correction of mitral and tricuspid insufficiency. J Thorac Cardiovasc Surg, 1971; 61: 1–13

Condado JA, Acquatella H, Rodriguez L, Whitlow P, Vélez-Gimo M, St Goar FG. Percutaneous edge-to-edge mitral valve repair: 2-year follow-up in the first human case. Catheter Cardiovasc Interv, 2006; 67: 323–325

David TE, Ivanov J, Armstrong S, Feindel CM, Cohen G. Late results of heart valve replacement with the Hancock II bioprosthesis. J Thorac Cardiovasc Surg, 2001; 121: 268–277

Deutscher Herzbericht 2021. Deutsche Herzstiftung e.V., Reg. Frankfurt am Main: Georg Thieme Verlag KG, 2022

Enriquez-Sarano M, Akins CW, Vahanian A. Mitral regurgitation. Lancet, 2009; 373: 1382–1394

Enriquez-Sarano M, Rossi A, Seward JB, Bailey KR, Tajik AJ. Determinants of Pulmonary Hypertension in Left Ventricular Dysfunction. J Am Coll Cardiol, 1997; 29: 153–159

2011. EuroSCORE II calculator. Verfügbar unter www.euroscore.org/calc.html (Zugriffsdatum: 21.08.2020)

Faller H, Steinbüchel T, Schowalter M, Spertus JA, Störk S, Angermann CE. Der Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) -- ein neues krankheitsspezifisches Messinstrument zur Erfassung der Lebensqualität bei chronischer Herzinsuffizienz --

Psychometrische Prüfung der deutschen Version. *Psychother Psychosom Med Psychol*, 2005; 55: 200–208

Feldman T, Foster E, Glower DD, Glower DG, Kar S, Rinaldi MJ, Fail PS, Smalling RW, Siegel R, Rose GA, Engeron E, Loghin C, Trento A, Skipper ER, Fudge T, Letsou GV, Massaro JM, Mauri L. Percutaneous repair or surgery for mitral regurgitation. *N Engl J Med*, 2011; 364: 1395–1406

Feldman T, Kar S, Elmariah S, Smart SC, Trento A, Siegel RJ, Apruzzese P, Fail P, Rinaldi MJ, Smalling RW, Hermiller JB, Heimansohn D, Gray WA, Grayburn PA, Mack MJ, Lim DS, Ailawadi G, Herrmann HC, Acker MA, Silvestry FE, Foster E, Wang A, Glower DD, Mauri L. Randomized Comparison of Percutaneous Repair and Surgery for Mitral Regurgitation: 5-Year Results of EVEREST II. *J Am Coll Cardiol*, 2015; 66: 2844–2854

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

Frerker C, Schmidt T, Schlüter M, Bader R, Schewel J, Schewel D, Thielsen T, Kreidel F, Alessandrini H, Schlingloff F, Schäfer U, Kuck K-H. Transcatheter implantation of aortic valve prostheses into degenerated mitral valve bioprostheses and failed annuloplasty rings: outcomes according to access route and Mitral Valve Academic Research Consortium (MVARC) criteria. *EuroIntervention*, 2016; 12: 1520–1526

Gertz ZM, Raina A, Saghy L, Zado ES, Callans DJ, Marchlinski FE, Keane MG, Silvestry FE. Evidence of atrial functional mitral regurgitation due to atrial fibrillation: reversal with arrhythmia control. *J Am Coll Cardiol*, 2011; 58: 1474–1481

Goel SS, Bajaj N, Aggarwal B, Gupta S, Poddar KL, Ige M, Bdair H, Anabtawi A, Rahim S, Whitlow PL, Tuzcu EM, Griffin BP, Stewart WJ, Gillinov M, Blackstone EH, Smedira NG, Oliveira GH, Barzilai B, Menon V, Kapadia SR. Prevalence and outcomes of unoperated patients with severe symptomatic mitral regurgitation and heart failure: comprehensive analysis to determine the potential role of MitraClip for this unmet need. *J Am Coll Cardiol*, 2014; 63: 185–186

Goldstein D, Moskowitz AJ, Gelijns AC, Ailawadi G, Parides MK, Perrault LP, Hung JW, Voisine P, Dagenais F, Gillinov AM, Thourani V, Argenziano M, Gammie JS, Mack M, Demers P, Atluri P, Rose EA, O'Sullivan K, Williams DL, Bagiella E, Michler RE, Weisel RD, Miller MA, Geller NL, Taddei-Peters WC, Smith PK, Moquete E, Overbey JR, Kron IL, O'Gara PT, Acker MA. Two-Year Outcomes of Surgical Treatment of Severe Ischemic Mitral Regurgitation. *N Engl J Med*, 2016; 374: 344–353

Green CP, Porter CB, Bresnahan DR, Spertus JA. Development and evaluation of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire: a new health status measure for heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 2000; 35: 1245–1255

Grigioni F, Avierinos J-F, Ling LH, Scott CG, Bailey KR, Tajik AJ, Frye RL, Enriquez-Sarano M. Atrial fibrillation complicating the course of degenerative mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol*, 2002; 40: 84–92

Grigioni F, Benfari G, Vanoverschelde J-L, Tribouilloy C, Avierinos J-F, Bursi F, Suri RM, Guerra F, Pasquet A, Rusinaru D, Marcelli E, Théron A, Barbieri A, Michelena H, Lazam S, Szymanski C, Nkomo VT, Capucci A, Thapa P, Enriquez-Sarano M. Long-Term Implications of Atrial Fibrillation in Patients With Degenerative Mitral Regurgitation. *J Am Coll Cardiol*, 2019; 73: 264–274

Grigioni F, Enriquez-Sarano M, Ling LH, Bailey KR, Seward JB, Tajik AJ, Frye RL. Sudden death in mitral regurgitation due to flail leaflet. *J Am Coll Cardiol*, 1999; 34: 2078–2085

Gross L, Kugel MA. Topographic Anatomy and Histology of the Valves in the Human Heart. *Am J Pathol*, 1931; 7: 445-474.7

Guida P, Mastro F, Scrascia G, Whitlock R, Paparella D. Performance of the European System for Cardiac Operative Risk Evaluation II: a meta-analysis of 22 studies involving 145,592 cardiac surgery procedures. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2014; 148: 3049-57.e1

Hammermeister K, Sethi GK, Henderson WG, Grover FL, Oprian C, Rahimtoola SH. Outcomes 15 years after valve replacement with a mechanical versus a bioprosthetic valve: final report of the Veterans Affairs randomized trial. *J Am Coll Cardiol*, 2000; 36: 1152–1158

Innere Medizin 2018. Herold G, Reg. Köln: Gerd Herold, 2018

lung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Bärwolf C, Levang OW, Tornos P, Vanoverschelde J-L, Vermeer F, Boersma E, Ravaut P, Vahanian A. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J*, 2003; 24: 1231–1243

lung B, Delgado V, Rosenhek R, Price S, Prendergast B, Wendler O, Bonis M de, Tribouilloy C, Evangelista A, Bogachev-Prokophiev A, Apor A, Ince H, Laroche C, Popescu BA, Piérard L, Haude M, Hindricks G, Ruschitzka F, Windecker S, Bax JJ, Maggioni A, Vahanian A. Contemporary Presentation and Management of Valvular Heart Disease: The EURObservational Research Programme Valvular Heart Disease II Survey. *Circulation*, 2019

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

Kappetein AP, Head SJ, Généreux P, Piazza N, van Mieghem NM, Blackstone EH, Brott TG, Cohen DJ, Cutlip DE, van Es G-A, Hahn RT, Kirtane AJ, Krucoff MW, Kodali S, Mack MJ, Mehran R, Rodés-Cabau J, Vranckx P, Webb JG, Windecker S, Serruys PW, Leon MB. Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document. *J Am Coll Cardiol*, 2012; 60: 1438–1454

Klaar U, Gabriel H, Bergler-Klein J, Pernicka E, Heger M, Mascherbauer J, Rosenhek R, Binder T, Maurer G, Baumgartner H. Prognostic value of serial B-type natriuretic peptide measurement in asymptomatic organic mitral regurgitation. *Eur J Heart Fail*, 2011; 13: 163–169

Krishnaswamy A, Griffin BP. Myxomatous Mitral Valve Disease. In: Otto CM, Bonow RO, Hrsg. *Valvular Heart Disease*. Philadelphia, PA: Saunders, 2014: 278–294

Lancellotti P, Magne J, Dulgheru R, Ancion A, Martinez C, Piérard LA. Clinical significance of exercise pulmonary hypertension in secondary mitral regurgitation. *Am J Cardiol*, 2015; 115: 1454–1461

Lancellotti P, Pellikka PA, Budts W, Chaudhry FA, Donal E, Dulgheru R, Edvardsen T, Garbi M, Ha J-W, Kane GC, Kreeger J, Mertens L, Pibarot P, Picano E, Ryan T, Tsutsui JM, Varga A. The clinical use of stress echocardiography in non-ischaemic heart disease: recommendations from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2016; 17: 1191–1229

Lancellotti P, Pibarot P, Chambers J, La Canna G, Pepi M, Dulgheru R, Dweck M, Delgado V, Garbi M, Vannan MA, Montaigne D, Badano L, Maurovich-Horvat P, Pontone G, Vahanian A, Donal E, Cosyns B. Multi-modality imaging assessment of native valvular regurgitation: an EACVI and ESC council of valvular heart disease position paper. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2022; 23: e171-e232

Lancellotti P, Tribouilloy C, Hagendorff A, Popescu BA, Edvardsen T, Pierard LA, Badano L, Zamorano JL. Recommendations for the echocardiographic assessment of native valvular regurgitation: an executive summary from the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2013; 14: 611–644

Lang RM, Addetia K, Narang A, Mor-Avi V. 3-Dimensional Echocardiography: Latest Developments and Future Directions. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2018; 11: 1854–1878

Le Tourneau T, Messika-Zeitoun D, Russo A, Detaint D, Topilsky Y, Mahoney DW, Suri R, Enriquez-Sarano M. Impact of left atrial volume on clinical outcome in organic mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol*, 2010; 56: 570–578

Lee R, Haluska B, Leung DY, Case C, Mundy J, Marwick TH. Functional and prognostic implications of left ventricular contractile reserve in patients with asymptomatic severe mitral regurgitation. *Heart*, 2005; 91: 1407–1412

Leon MB, Piazza N, Nikolsky E, Blackstone EH, Cutlip DE, Kappetein AP, Krucoff MW, Mack M, Mehran R, Miller C, Morel M-a, Petersen J, Popma JJ, Takkenberg JJM,

Vahanian A, van Es G-A, Vranckx P, Webb JG, Windecker S, Serruys PW. Standardized endpoint definitions for Transcatheter Aortic Valve Implantation clinical trials: a consensus report from the Valve Academic Research Consortium. *J Am Coll Cardiol*, 2011; 57: 253–269

Lim DS, Reynolds MR, Feldman T, Kar S, Herrmann HC, Wang A, Whitlow PL, Gray WA, Grayburn P, Mack MJ, Glower DD. Improved functional status and quality of life in prohibitive surgical risk patients with degenerative mitral regurgitation after transcatheter mitral valve repair. *J Am Coll Cardiol*, 2014; 64: 182–192

Lutter G, Lozonschi L, Ebner A, Gallo S, Marin y Kall C, Missov E, Marchena E de. First-in-human off-pump transcatheter mitral valve replacement. *JACC Cardiovasc Interv*, 2014; 7: 1077–1078

Magne J, Lancellotti P, Piérard LA. Exercise pulmonary hypertension in asymptomatic degenerative mitral regurgitation. *Circulation*, 2010; 122: 33–41

Magne J, Mahjoub H, Dulgheru R, Pibarot P, Pierard LA, Lancellotti P. Left ventricular contractile reserve in asymptomatic primary mitral regurgitation. *Eur Heart J*, 2014; 35: 1608–1616

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

Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, Gibson CM, Caixeta A, Eikelboom J, Kaul S, Wiviott SD, Menon V, Nikolsky E, Serebruany V, Valgimigli M, Vranckx P, Taggart D, Sabik JF, Cutlip DE, Krucoff MW, Ohman EM, Steg PG, White H. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation*, 2011; 123: 2736–2747

Ming K, Rosenbaum PR. Substantial gains in bias reduction from matching with a variable number of controls. *Biometrics*, 2000; 56: 118–124

Mirabel M, lung B, Baron G, Messika-Zeitoun D, Détaint D, Vanoverschelde J-L, Butchart EG, Ravaud P, Vahanian A. What are the characteristics of patients with severe, symptomatic, mitral regurgitation who are denied surgery? *Eur Heart J*, 2007; 28: 1358–1365

2022. MitraClip Transcatheter Mitral Valve Repair | Abbott. Verfügbar unter <https://www.cardiovascular.abbott/us/en/hcp/products/structural-heart/transcatheter-valve-solutions/mitraclip.html> (Zugriffsdatum: 27.02.2023)

Moat N, Duncan A, Lindsay A, Quarto C, Blanke P, Leipsic J, Grayburn P, Davies S. Transcatheter mitral valve replacement for the treatment of mitral regurgitation: in-hospital outcomes of an apically tethered device. *J Am Coll Cardiol*, 2015; 65: 2352–2353

Mokadam NA, Stout KK, Verrier ED. Management of acute regurgitation in left-sided cardiac valves. *Tex Heart Inst J*, 2011; 38: 9–19

Monteagudo Ruiz JM, Galderisi M, Buonauro A, Badano L, Aruta P, Swaans MJ, Sanchis L, Saraste A, Monaghan M, Theodoropoulos KC, Papitsas M, Liel-Cohen N, Kobal S, Bervar M, Berlot B, Filippatos G, Ikonomidis I, Katsanos S, Tanner FC, Cassani D, Faletra FF, Leo LA, Martinez A, Matabuena J, Grande-Trillo A, Alonso-Rodriguez D, Mesa D, Gonzalez-Alujas T, Sitges M, Carrasco-Chinchilla F, Li CH, Fernandez-Golfin C, Zamorano JL. Overview of mitral regurgitation in Europe: results from the European Registry of mitral regurgitation (EuMiClip). *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2018; 19: 503–507

Muller DWM, Sorajja P, Duncan A, Bethea B, Dahle G, Grayburn P, Babaliaros V, Guerrero M, Thourani VH, Bedogni F, Denti P, Dumonteil N, Modine T, Jansz P, Chuang ML, Blanke P, Leipsic J, Badhwar V. 2-Year Outcomes of Transcatheter Mitral Valve Replacement in Patients With Severe Symptomatic Mitral Regurgitation. *J Am Coll Cardiol*, 2021; 78: 1847–1859

Müller L. Chirurgie der Mitral- und Trikuspidalklappe. In: Stanger O, Hrsg. *Kompodium der modernen Herzchirurgie beim Erwachsenen*. Vienna: Springer Vienna, 2020: 135–149

Nashef SAM, Roques F, Michel P, Gauducheau E, Lemeshow S, Salamon R. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *Eur J Cardiothorac Surg*, 1999; 16: 9–13

Nashef SAM, Roques F, Sharples LD, Nilsson J, Smith C, Goldstone AR, Lockowandt U. EuroSCORE II. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2012; 41: 734-44; discussion 744-5

Neuss M, Schau T, Isotani A, Pilz M, Schöpp M, Butter C. Elevated Mitral Valve Pressure Gradient After MitraClip Implantation Deteriorates Long-Term Outcome in Patients With Severe Mitral Regurgitation and Severe Heart Failure. *JACC Cardiovasc Interv*, 2017; 10: 931–939

Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Fleisher LA, Jneid H, Mack MJ, McLeod CJ, O’Gara PT, Rigolin VH, Sundt TM, Thompson A. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*, 2017; 135: e1159-e1195

Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet*, 2006; 368: 1005–1011

O’Gara PT, Loscalzo J. Mitral Regurgitation. In: Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J, Hrsg. *Harrison’s Principles of Internal Medicine*, 20e. New York, NY: McGraw-Hill Education, 2018

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

Orban M, Orban M, Lesevic H, Braun D, Deseive S, Sonne C, Hutterer L, Grebmer C, Khandoga A, Pache J, Mehilli J, Schunkert H, Kastrati A, Hagl C, Bauer A, Massberg S,

Boekstegers P, Nabauer M, Ott I, Hausleiter J. Predictors for long-term survival after transcatheter edge-to-edge mitral valve repair. *J Interv Cardiol*, 2017; 30: 226–233

Ormiston JA, Shah PM, Tei C, Wong M. Size and motion of the mitral valve annulus in man. I. A two-dimensional echocardiographic method and findings in normal subjects. *Circulation*, 1981; 64: 113–120

Osnabrugge RL, Speir AM, Head SJ, Fonner CE, Fonner E, Kappetein AP, Rich JB. Performance of EuroSCORE II in a large US database: implications for transcatheter aortic valve implantation. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2014; 46: 400-408

Overtchouk P, Ben-Ali W, Prendergast B, Conradi L, Hahn R, Granada J, Modine T. Comparison of Mitral Valve Replacement and Repair for Degenerative Mitral Regurgitation: a Meta-analysis and Implications for Transcatheter Mitral Procedures. *Curr Cardiol Rep*, 2020; 22: 79

Pape H-C, Klinke R, Brenner B, Silbernagl S. *Physiologie*. s.l.: Georg Thieme Verlag KG, 2014

Pellikka PA, Nagueh SF, Elhendy AA, Kuehl CA, Sawada SG. American Society of Echocardiography recommendations for performance, interpretation, and application of stress echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*, 2007; 20: 1021–1041

Perloff JK, Roberts WC. The mitral apparatus. Functional anatomy of mitral regurgitation. *Circulation*, 1972; 46: 227–239

Playford D, Weyman AE. Mitral valve prolapse: time for a fresh look. *Rev Cardiovasc Med*, 2001; 2: 73–81

Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, Falk V, González-Juanatey JR, Harjola V-P, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GMC, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special

contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*, 2016; 18: 891–975

Puls M, Lubos E, Boekstegers P, Bardeleben RS von, Ouarrak T, Butter C, Zuern CS, Bekeredjian R, Sievert H, Nickenig G, Eggebrecht H, Senges J, Schillinger W. One-year outcomes and predictors of mortality after MitraClip therapy in contemporary clinical practice: results from the German transcatheter mitral valve interventions registry. *Eur Heart J*, 2016; 37: 703–712

Quarto C, Davies S, Duncan A, Lindsay A, Lutter G, Lozonschi L, Moat N. Transcatheter Mitral Valve Implantation: 30-day Outcome of First-in-Man Experience With an Apically Tethered Device. *Innovations (Phila)*, 2016; 11: 174–178

Roques F. The logistic EuroSCORE. *Eur Heart J*, 2003; 24: 882

Rosenbaum PR, Rubin DB. The central role of the propensity score in observational studies for causal effects. *Biometrika*, 1983; 70: 41–55

Rosenhek R, Bonis M de. Mitral regurgitation. In: Camm AJ, Lüscher TF, Maurer G, Serruys PW, Hrsg. *ESC CardioMed*. [Oxford]: Oxford University Press, 2020

Roul G, Germain P, Bareiss P. Does the 6-minute walk test predict the prognosis in patients with NYHA class II or III chronic heart failure? *Am Heart J*, 1998; 136: 449–457

Salzer A, Bradl I, Mey W, Schneider W, Grieshaber R. Kontraktile Reserve als neuer Parameter zur Bestimmung der Leistungsfähigkeit des Herzmuskels mit Hilfe eines nichtinvasiven Messverfahrens. *Z Kardiol*, 2002; 91: 701–709

Schünke M, Schulte E, Schumacher U, Voll M, Wesker K. *Prometheus Lernatlas*. Stuttgart: Thieme, 2015

Sobotta J, Paulsen F, Waschke J. *Innere Organe*. München: Elsevier Urban & Fischer, 2010

Sorajja P, Moat N, Badhwar V, Walters D, Paone G, Bethea B, Bae R, Dahle G, Mumtaz M, Grayburn P, Kapadia S, Babaliaros V, Guerrero M, Satler L, Thourani V, Bedogni F,

Rizik D, Denti P, Dumonteil N, Modine T, Sinhal A, Chuang ML, Popma JJ, Blanke P, Leipsic J, Muller D. Initial Feasibility Study of a New Transcatheter Mitral Prosthesis: The First 100 Patients. *J Am Coll Cardiol*, 2019; 73: 1250–1260

Spertus JA, Jones PG. Development and Validation of a Short Version of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2015; 8: 469–476

Stone GW, Adams DH, Abraham WT, Kappetein AP, Généreux P, Vranckx P, Mehran R, Kuck K-H, Leon MB, Piazza N, Head SJ, Filippatos G, Vahanian AS. Clinical trial design principles and endpoint definitions for transcatheter mitral valve repair and replacement: part 2: endpoint definitions: A consensus document from the Mitral Valve Academic Research Consortium. *Eur Heart J*, 2015a; 36: 1878–1891

Stone GW, Lindenfeld J, Abraham WT, Kar S, Lim DS, Mishell JM, Whisenant B, Grayburn PA, Rinaldi M, Kapadia SR, Rajagopal V, Sarembock IJ, Brieke A, Marx SO, Cohen DJ, Weissman NJ, Mack MJ. Transcatheter Mitral-Valve Repair in Patients with Heart Failure. *N Engl J Med*, 2018; 379: 2307–2318

Stone GW, Vahanian AS, Adams DH, Abraham WT, Borer JS, Bax JJ, Schofer J, Cutlip DE, Krucoff MW, Blackstone EH, Généreux P, Mack MJ, Siegel RJ, Grayburn PA, Enriquez-Sarano M, Lancellotti P, Filippatos G, Kappetein AP. Clinical Trial Design Principles and Endpoint Definitions for Transcatheter Mitral Valve Repair and Replacement: Part 1: Clinical Trial Design Principles: A Consensus Document From the Mitral Valve Academic Research Consortium. *J Am Coll Cardiol*, 2015b; 66: 278–307

Stout KK, Verrier ED. Acute valvular regurgitation. *Circulation*, 2009; 119: 3232–3241

Thoemmes F. Propensity score matching in SPSS, 2012

Tischler MD, Battle RW, Saha M, Niggel J, LeWinter MM. Observations suggesting a high incidence of exercise-induced severe mitral regurgitation in patients with mild rheumatic mitral valve disease at rest. *J Am Coll Cardiol*, 1995; 25: 128–133

Tribouilloy C, Grigioni F, Avierinos JF, Barbieri A, Rusinaru D, Szymanski C, Ferlito M, Tafanelli L, Bursi F, Trojette F, Branzi A, Habib G, Modena MG, Enriquez-Sarano M.

Survival implication of left ventricular end-systolic diameter in mitral regurgitation due to flail leaflets a long-term follow-up multicenter study. *J Am Coll Cardiol*, 2009; 54: 1961–1968

Tsang W, Freed BH, Lang RM. Three-Dimensional Anatomy of the Aortic and Mitral Valves. In: Otto CM, Bonow RO, Hrsg. *Valvular Heart Disease*. Philadelphia, PA: Saunders, 2014: 14–29

Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J, Capodanno D, Conradi L, Bonis M de, Paulis R de, Delgado V, Freemantle N, Gilard M, Haugaa KH, Jeppsson A, Jüni P, Pierard L, Prendergast BD, Sádaba JR, Tribouilloy C, Wojakowski W. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2021; 60: 727–800

Vogelhuber J, Weber M, Sinning J-M, Nickenig G. Kathetergeführter Mitralklappenersatz: aktueller Stand. *Herz*, 2019; 44: 602–610

Wahlers T, Strauch JT. Chirurgie der erworbenen AV-Klappen-Erkrankungen. In: Ziemer G, Haverich A, Hrsg. *Herzchirurgie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2010: 635–663

Webb JG, Murdoch DJ, Boone RH, Moss R, Attinger-Toller A, Blanke P, Cheung A, Hensey M, Leipsic J, Ong K, Sathanathan J, Wood DA, Ye J, Tartara P. Percutaneous Transcatheter Mitral Valve Replacement: First-in-Human Experience With a New Transseptal System. *J Am Coll Cardiol*, 2019; 73: 1239–1246

Wilde N, Tenaka T, Vij V, Sugiura A, Sudo M, Eicheler E, Silaschi M, Vogelhuber J, Bakhtiary F, Nickenig G, Weber M, Zimmer S. Characteristics and outcomes of patients undergoing transcatheter mitral valve replacement with the Tendyne system. *Clin Res Cardiol*, 2023: 1–10

Yoganathan AP, Cape EG, Sung H-W, Williams FP, Jimoh A. Review of hydrodynamic principles for the cardiologist: Applications to the study of blood flow and jets by imaging techniques. *J Am Coll Cardiol*, 1988; 12: 1344–1353

Yoon S-H, Whisenant BK, Bleiziffer S, Delgado V, Dhoble A, Schofer N, Eschenbach L, Bansal E, Murdoch DJ, Ancona M, Schmidt T, Yzeiraj E, Vincent F, Niikura H, Kim W-K, Asami M, Unbehaun A, Hirji S, Fujita B, Silaschi M, Tang GHL, Kuwata S, Wong SC, Frangieh AH, Barker CM, Davies JE, Lauten A, Deuschl F, Nombela-Franco L, Rampat R, Nicz PFG, Masson J-B, Wijeyesundera HC, Sievert H, Blackman DJ, Gutierrez-Ibanes E, Sugiyama D, Chakravarty T, Hildick-Smith D, Brito FS de, Jensen C, Jung C, Smalling RW, Arnold M, Redwood S, Kasel AM, Maisano F, Treede H, Ensminger SM, Kar S, Kaneko T, Pilgrim T, Sorajja P, van Belle E, Prendergast BD, Bapat V, Modine T, Schofer J, Frerker C, Kempfert J, Attizzani GF, Latib A, Schaefer U, Webb JG, Bax JJ, Makkar RR. Outcomes of transcatheter mitral valve replacement for degenerated bioprostheses, failed annuloplasty rings, and mitral annular calcification. *Eur Heart J*, 2019; 40: 441–451

Zoghbi WA, Adams D, Bonow RO, Enriquez-Sarano M, Foster E, Grayburn PA, Hahn RT, Han Y, Hung J, Lang RM, Little SH, Shah DJ, Shernan S, Thavendiranathan P, Thomas JD, Weissman NJ. Recommendations for Noninvasive Evaluation of Native Valvular Regurgitation: A Report from the American Society of Echocardiography Developed in Collaboration with the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *J Am Soc Echocardiogr*, 2017; 30: 303–371

10. Danksagung

Mein herzlicher Dank gilt meinem Doktorvater PD Dr. Marcel Weber für die Anregung und Unterstützung, für die Übernahme der Betreuung sowie für die Begutachtung der vorliegenden Arbeit. Zudem möchte ich Prof. Dr. Jan-Malte Sinning für die Überlassung dieses spannenden Themas danken.

Prof. Dr. med. Wilhelm Röll bin ich für seine Tätigkeit als Zweitgutachter dankbar.

Ich möchte mich zudem bei der gesamten Arbeitsgruppe „Echokardiographie“ des UKB bedanken, mit der ich gemeinsam die Datenerhebung durchführen konnte.

Ich danke zudem meiner Familie: Meinen Eltern, meinen Brüdern sowie meinen Großeltern. Vielen Dank für die ständige Unterstützung und Motivation während Studium und Promotion. Ein besonderer Dank gilt meiner Mutter für die Durchsicht dieser Arbeit.

Dem Team der Chirurgie im Spital Altstätten möchte ich für die Motivation sowie den stetigen Antrieb insbesondere während der Endphase dieser Arbeit danken.

Schließlich möchte ich den teilnehmenden Patienten danken, die diese Studie erst möglich machten.