# Effizienz und Sicherheit in der Versorgung der Mitralklappeninsuffizienz

## Vergleich katheterbasierter Mitralklappenreparatur mit minimalinvasiver Mitralklappenchirurgie über anterolaterale Minithorakotomie

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

**Franca Brigitta Cattelaens**

aus Siegburg

2024

Angefertigt mit der Genehmigung

der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Wilhelm Röll
2. Gutachter: PD Dr. med. Thomas Beiert

Tag der Mündlichen Prüfung: 23.09.2024

Aus der Klinik und Poliklinik für Herzchirurgie

# Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis……5
1. Einleitung ..... 8
1.1 Mitralklappeninsuffizienz ..... 8
1.1.1 Anatomische Grundlagen ..... 8
1.1.2 Epidemiologie, Definition und Pathophysiologie ..... 9
1.1.3 Klassifikation und Ätiologie ..... 9
1.1.4 Symptome ..... 11
1.1.5 Diagnostik ..... 12
1.1.6 Therapie ..... 14
1.1.7 Therapie der primären Mitralklappeninsuffizienz ..... 16
1.1.8 Therapie der sekundären Mitralklappeninsuffizienz ..... 17
1.1.9 Prognose ..... 19
1.2 Mitralklappenchirurgie ..... 19
1.2.1 Minimalinvasive Mitralklappenchirurgie ..... 21
1.2.2 Durchführung einer katheterbasierten „Edge to Edge“-Mitralklappenreparatur ..... 23
1.2.3 EVEREST-II (Endovascular Valve Edge-to-Edge Repair Study) ..... 25
1.2.4 “The Leipzig experience“- eine Studie zur minimalinvasiven Chirurgie ..... 27
1.3 Zielsetzung ..... 29
2. Material und Methoden ..... 30
2.1 Studientyp und Patient*innen-Kollektiv ..... 30
2.2. Datenerhebung und Follow-up ..... 32
2.3 Echokardiographische Befunde ..... 33
2.4 Statistische Auswertung ..... 35
3. Ergebnisse ..... 37

3.1. Demographische Variablen der Gesamtkohorte ..... 37
3.1.1. Variablen vor und nach dem Matching ..... 38
3.1.2. Charakteristika der Kohorte nach Matching ..... 39
3.2 Details der Prozeduren der Gesamtkohorte ..... 41
3.2.1. Details der Prozeduren der gematchten Kohorte ..... 41
3.3 30-Tage-Ergebnisse der Gesamtkohorte ..... 43
3.3.1. 30-Tage-Ergebnisse der gematchten Kohorte ..... 43
3.4 Follow-up der Gesamtkohorte ..... 45
3.4.1. Follow-up der gematchten Kohorte ..... 45
3.5 Mitralklappeninsuffizienz der Gesamtkohorte und der gematchten Kohorte ..... 46
3.6 Überleben der Gesamtkohorte und der gematchten Kohorte ..... 48
4. Diskussion ..... 50
4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse ..... 50
4.2 Diskussion der Methoden und Limitationen ..... 50
4.3 Diskussion der Ergebnisse ..... 52
4.3.2 Ergebnisse der MIC-MVS im Vergleich mit anderen Studien der chirurgischen Therapie der Mitralklappeninsuffizienz ..... 58
5. Zusammenfassung ..... 62
6. Abbildungsverzeichnis ..... 64
7. Tabellenverzeichnis ..... 65
8. Literaturverzeichnis ..... 66
9. Danksagung ..... 79

## Abkürzungsverzeichnis

| | |
|---|---|
| ACCESS-Europe | A Two-Phase-Observational Study of the MitraClip System in Europe |
| AKI | engl. Acute Kidney Injury |
| ASD | Atriumseptumdefekt |
| Atrium | latein. Vorhof |
| CABG | engl. coronary artery bypass graft, Koronararterien-Bypass |
| Chordae tendinae | latein. Sehnenfäden |
| CMR | engl. cardiovascular magnetic resonance, kardiale Magnet-resonanztomographie |
| COPD | Chronisch obstruktive Lungenerkrankung |
| CRT | kardiale Resynchronisationstherapie |
| Cuspis | latein., Synonym: Klappensegel |
| CW | engl. continous-wave, Doppler-Modus |
| EACTS | engl. European Association for Cardio-Thoracic Surgery |
| ECC | engl. extracorporal circulation |
| engl. | englisch |
| EROA | engl. effective regurgitation orifice area, effektive Regurgitationsfläche |
| ESC | engl. European Society of Cardiology |
| EuroSCORE | engl. European System for Cardiac Operative Risk Evaluation |
| EVEREST | engl. Endovascular Valve Edge-to-Edge Repair Study |
| EVEREST-HR | engl. Endovascular Valve Edge-to-Edge Repair High Risk Study |
| Follow-up | Nachbeobachtung bzw. Nachuntersuchung |
| GDMT | engl. guideline-directed medical therapy |
| GFR | Glomeruläre Filtrationsrate |
| Impella® | Herzunterstützungssystem |
| KDIGO | engl. Kidney Disease Improving Global Outcomes |
| KI | Konfidenzintervall |
| KÖF | Klappenöffnungsfläche |
| latein. | Lateinisch |

| | |
|---|---|
| LCOS | Low-cardiac-output-Syndrom |
| LVAD | linksventrikuläres Unterstützungssystem |
| LVEDD | linksventrikulärer enddiastolischer Diameter |
| LVEF | linksventrikuläre Ejektionsfraktion |
| LVESD | linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser |
| LVESI | engl. left ventricular end-systolic volume index |
| NYHA | New York Heart Association |
| MI | Mitralklappeninsuffizienz |
| Mm. papillares | latein. Papillarmuskel |
| MIC-MVS | engl. Minimally Invasive Mitral Valve Surgery |
| M-Mode | engl. motion, Ultraschallmodus |
| MVARC | engl. Mitral Valve Academic Research Consortium |
| PCI | perkutane koronare Intervention |
| PFO | persistierendes Foramen ovale |
| PISA | engl. proximate isovelocity surface area |
| PW | engl. pulsed-waved, Doppler-Modus |
| Remodeling | kardialer Umbauprozess, der durch eine Herzinsuffizienz entstehen kann |
| RF | Regurgationsfraktion |
| RVol | Regurgationsvolumen |
| Salvage-Therapie | engl. bergen, retten; Rettungstherapie |
| SAM | systolic anterior leaflet motion |
| SPAP | engl. systolic pulmonary arterial pressure, systolischer Pulmonalarteriendruck |
| STS | Society of Thoracic Surgeons |
| TAPSE | engl. tricuspid annular plane systolic excursion |
| TAVI | Transkatheter-Aortenklappen-Implantation |
| TCVT | Transcatheter Valve Treatment Sentinel Pilot Registry |
| TEE | transösophageale Echokardiographie |
| TEER | engl. Transcatheter Edge-to-Edge-Repair |
| TIA | transistorisch ischämische Attacke |

| | |
|---|---|
| TMVR | Transkatheter Mitral Valve Replacement, kathetergestützter Mitralklappenersatz |
| TRAMI | Transcatheter Mitral Valve Interventions-Register |
| TTE | transthorakale Echokardiographie |
| VA ECMO | venoarterielle extrakorporale Membranoygenierung |
| VC | latein. Vena contracta |
| VCW | latein. und engl. vena contracta width, Vena contracta Breite |
| Ventriculus | latein. Kammer, Ventrikel |
| vs. | versus |

# 1. Einleitung

## 1.1 Mitralklappeninsuffizienz

### 1.1.1 Anatomische Grundlagen

Das Herz hat vier Klappen. Zwei Segel- und zwei Taschenklappen. Die gefäßfreien Klappen liegen alle in einer Ventilebene und ermöglichen den Blutstrom in nur eine Richtung. Zu den Taschenklappen zählen die Aorten- und Pulmonalklappe, auch als Semilunarklappen bezeichnet. Die Mitral- und Trikuspidalklappe zählen zu den Segelklappen, Atrioventrikularklappen, welche zwischen Vorhof (Atrium, lateinisch: atrium) und Kammer (Ventrikel, lateinisch: Ventriculus) liegen.

Die Mitralklappe befindet sich zwischen den linken und die Trikuspidalklappe zwischen den rechten Herzhöhlen. Die Funktion der Taschenklappen besteht darin, den Blutstrom im Rahmen der Systole (Anspannungs- und Auswurfphase der Herzaktion) aus dem jeweiligen Ventrikel in den großen bzw. kleinen Kreislauf zu befördern und einen Rückstrom während der Diastole (Entspannungs- und Füllungsphase der Herzaktion) zu verhindern. Bei Öffnung der Pulmonalklappe gelangt demnach das Blut aus dem rechten Ventrikel über die Pulmonalarterien in den Lungenkreislauf, um dort mit Sauerstoff angereichert zu werden. Anschließend fließt es weiter in den linken Vorhof. Öffnet sich die Aortenklappe, strömt das Blut aus dem linken Ventrikel über die Aorta in den Körperkreislauf und versorgt die Organe.

Die Segelklappen öffnen sich passiv während der Diastole und ermöglichen somit die Füllung der Ventrikel. Während der Systole dienen sie dazu, den Rückfluss in die Vorhöfe zu unterbinden. Sind der Druck im linken Ventrikel und der Druck im linken Atrium identisch, schließen sich die Mitralklappensegel. Die Mitralklappe besteht aus zwei Segeln: dem Cuspis anterior und dem Cuspis posterior. Das Cuspis anterior ist von der Aortenklappe nicht getrennt („aortomitrale Kontinuität“).

An den inneren Rändern der Cuspides sind die Mm. papillares (M. papillaris anterior und posterior) des linken Ventrikels über Sehnenfäden (Chordae tendinae) mit den beiden MK-Segeln verbunden.

Die Cuspides werden jeweils in drei Segmente unterteilt: A1, A2, A3, P1, P2, P3. Am weitesten medial liegt hierbei P3. Außen sind die Cuspides über den Mitralklappenannulus verankert (Korenke, 2022).

### 1.1.2 Epidemiologie, Definition und Pathophysiologie

Mit zunehmendem Alter steigt die Prävalenz der moderaten bis schweren Herzklappenerkrankungen (Nkomo et al., 2006). Die Mitralklappeninsuffizienz (MI) ist in der westlichen Welt eine der häufigsten Erkrankungen (Nkomo et al., 2006; Iung et al., 2003). Bei dieser besteht ein unvollständiger Schluss der Mitralklappe, sodass ein Teil des Blutes zurückströmt und zu einer Volumenbelastung der vorgeschalteten Herzabschnitte, unteranderem des linken Vorhofs, führt (Schünke et al.,2015).

### 1.1.3 Klassifikation und Ätiologie

Die Mitralklappeninsuffizienz kann in eine akute und eine chronische Form unterteilt werden. Das kompensierte Stadium der chronischen MI ist durch verschiedene Adaptationsmechanismen gekennzeichnet (Gaasch und Meyer, 2008).

Bei der chronischen Form wird eine primäre und eine sekundäre MI unterschieden. Bei der primären sind veränderte Mitralklappensegel ursächlich: „Mitralklappenprolaps als myxomatöse Veränderung, degenerative Veränderungen, Infektionen, Entzündungen oder angeborene Anomalien“ (Zoghbi et al., 2017).

Der Morbus Barlow ist eine degenerative Mitralklappenerkrankung, bei der es zu myxomatösen Klappenveränderungen kommt. Diese Patient*innen sind oft jung (< 40 Jahre), weiblich und bei der ersten Vorstellung asymptomatisch (Anyanwu und Adams, 2007).

Bei der sekundären Mitralklappeninsuffizienz ist die Veränderung der Mitralklappenöffnung durch das Remodeling des linken Ventrikels und/oder linken Vorhofs entscheidend. Ursächlich für diesen Vorgang können ischämische, nicht-ischämische Ursachen oder eine Annulusdilatation sein. Die Koronare Herzkrankheit ist eine ischämische, die Kardiomyopathie eine nicht-ischämische Ursache. Die Annulusdilatation

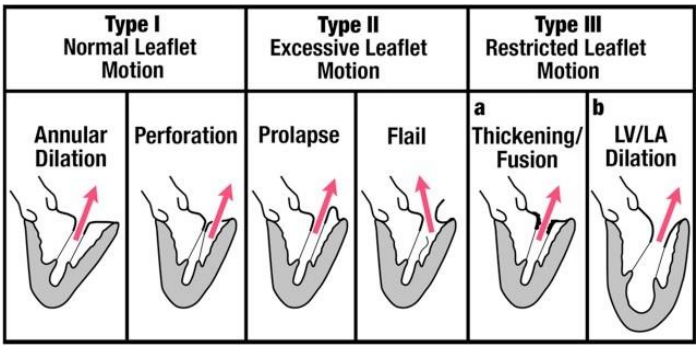
kann aus einem Vorhofflimmern oder einer restriktiven Kardiomyopathie resultieren (Zoghbi et al., 2017).

In der Echokardiographie erkennbare Ursachen können ein pathologischer Sphärizitäts-Index („SI = L/l (L: LV-Längsdurchmesser, l: LV-Querdurchmesser“) und ein nach außen verlagerter Papillarmuskel sein. Bei diesem besteht Zug auf der Mitralklappe und der Chordae („tethering“). Die Segel der Mitralklappe können durch die Verlagerung zum linken Ventrikel hin in geschlossener Position eine Zeltform („tenting“) und ein Möwenzeichen („seagull sign“) haben. Der Annulus kann, wie bereits oben beschrieben, dilatiert sein und die Segel der Klappe liegen einander nicht mehr an (Wilkenshoff und Kruck, 2017).

Eine andere gebräuchliche Einteilung der Mitralklappeninsuffizienz, die Einteilung von Alain Carpentier aus dem Jahr 1983, orientiert sich an der Bewegung der Segel (Abbildung 1). Er definierte 3 verschiedene Typen. Bei Typ 1 ist die Bewegung normal. Die Mitralklappeninsuffizienz basiert daher entweder auf einer Annulusdilatation oder einer Perforation der Segel. Typ 2 ist durch eine übermäßige Beweglichkeit der Segel charakterisiert, die aufgrund eines Prolapses, einer Verlängerung oder Ruptur der Chordae oder Papillarmuskel entsteht (Carpentier, 1983).

Bei einem „flail leaflet“ liegt eine Sehnenfadenruptur vor. Ein Teil der Klappe schlägt im Rahmen der Systole in den Vorhof um (Zoghbi et al., 2017; Korenke, 2022).

Der dritte und letzte Typ ist durch eine eingeschränkte Beweglichkeit der Klappensegel charakterisiert. Ein Verschluss bzw. eine Verdickung der Kommissuren oder der Chorda tendinae sind hier mögliche Ursachen (Carpentier, 1983). Eine restriktive Segelbewegung kann aber auch durch Zug an den Sehnenfäden (sogenanntes „Tethering“) durch Ventrikeldilatation entstehen (Wilkenshoff und Kruck, 2017).




Mitralklappeninsuffizienz

**Abb. 1:** Darstellung der Mechanismen der MI nach der Carpentier-Klassifikation (Zoghbi et al., 2017)

### 1.1.4 Symptome

Die chronische Mitralklappeninsuffizienz kann sich durch die Vergrößerung des linken Ventrikels lange in einem kompensierten Stadium ohne Symptome befinden. In diesem Stadium sind die Kontraktilität, die Ejektionsfraktion, die Vor- und Nachlast normal. Das Schlagvolumen ist aufgrund des hohen enddiastolischen Volumens erhöht. Dieses Stadium kann jedoch in ein dekompensiertes Stadium übergehen, welches durch eine Ejektionsfraktion < 50 %, eine erhöhte systolische Wandspannung, eine Dilatation des linken Ventrikels und einen erhöhten diastolischen linksventrikulären Druck charakterisiert ist (Gaasch und Meyer, 2008).

Der linke Vorhof vergrößert sich durch den Rückstrom des Blutes. Daraus kann eine Erhöhung des pulmonalen Drucks und ein Vorhofflimmern resultieren (Jovin et al., 2008).

Die akute Mitralklappeninsuffizienz ist eine wichtige Komplikation nach einem Herzinfarkt (Nishino et al., 2018) und kann in einem kardiogenen Schock oder einem Lungenödem enden (Stout und Verrier, 2009).

Die Symptome der Linksherzinsuffizienz werden mithilfe der New York Heart Assocation (NYHA) Klassifikation in vier Gruppen eingeteilt (Hoppe et al., 2005). Diese reicht von Klasse 1, in der keine Beschwerden vorliegen, bis Klasse 4, in der schon in Ruhe Beschwerden auftreten (Tabelle 1).

**Tab. 1:** NYHA-Klassifikation bei Herzinsuffizienz (New York Heart Association, 1964; deutsche Übersetzung von: (Hoppe et al., 2005)

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

### 1.1.5 Diagnostik

Die Diagnostik umfasst mehrere Untersuchungsarten. Der klinischen und apparativen Diagnostik kann sich eine invasive anschließen.

Bei der klinischen Untersuchung werden unter anderem auf Zeichen der Herz- und Mitralklappeninsuffizienz geachtet. Diese können ein lautes, systolisches und ein frühes diastolisches Geräusch in der Auskultation und eine Verlagerung des Herzspitzenstoßes sein. Im Röntgen kann eine Kardiomegalie mit Vergrößerung des linken Vorhofs und im Elektrokardiogramm ein Vorhofflimmern zu sehen sein (Enriquez-Sarano et al., 2009).

Die Doppler-Echokardiographie stellt die hauptsächliche Diagnostik dar (Enriquez-Sarano et al., 2009).

Die Echokardiographie dient der Unterscheidung zwischen primärer und sekundärer Mitralklappeninsuffizienz sowie der Pathologiedarstellung. Mittels Doppler kann der Insuffizienzjet dargestellt und der Schweregrad bestimmt werden. Bei der sekundären MI liegt aufgrund der Ringdilatation häufiger ein zentraler Jet vor, ein exzentrischer Jet bei der primären MI (Wilkenshoff und Kruck, 2017) (Abbildung 2).

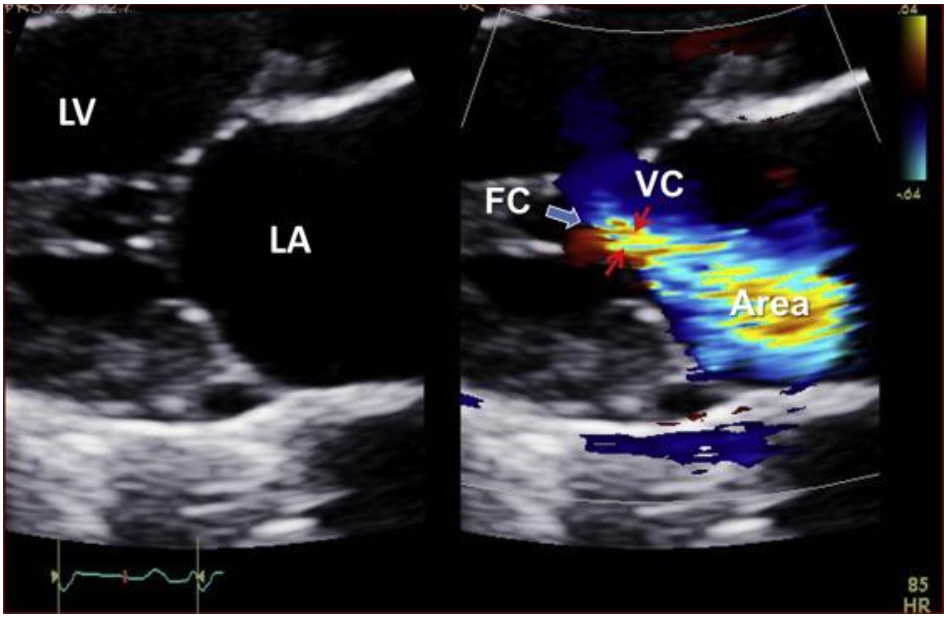
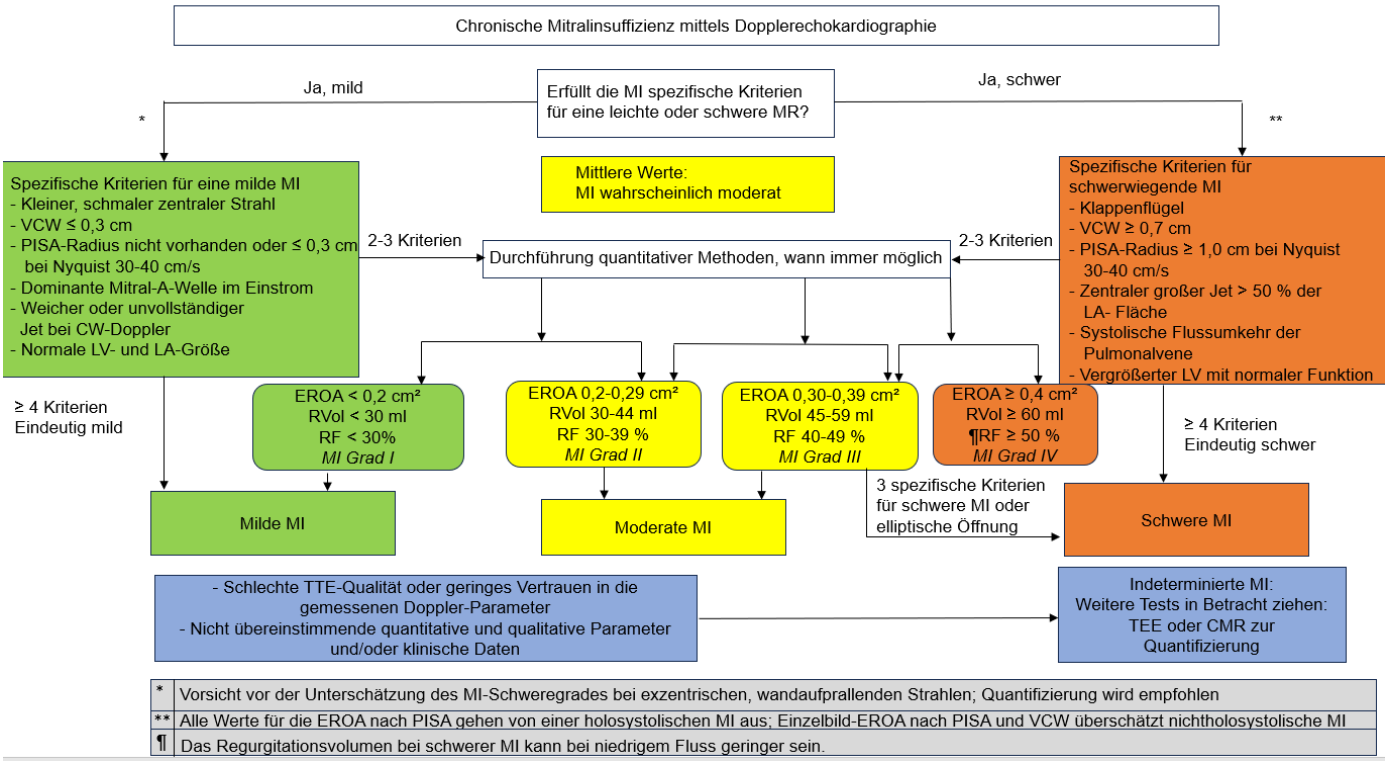



**Abb. 2:** Darstellung der drei Komponenten eines Farbfluss-Regurgitationsjet von Mitralklappeninsuffizienzen: Strömungskonvergenz (FC), Vena contracta und Jet-Bereich (Zoghbi et al., 2017)

Zur Graduierung der Mitralklappeninsuffizienz ergeben sich folgende Parameter: Die Einteilung in mild, moderat und hoch erfolgt primär anhand der EROA (engl. effective regurgitation orifice area), dem Regurgationsvolumen und der Regurgationsfraktion.

Für die milde und die schwere Mitralklappeninsuffizienz liegen nochmal spezifische Kriterien vor, zum Beispiel ein umgekehrter Blutfluss in den Pulmonalvenen während der Systole oder ein vergrößerter linker Ventrikel bei normaler Funktion (Zoghbi et al., 2017) (Abbildung 3).




Abkürzungen: MI: Mitralklappeninsuffizienz, TEE: Transösophageale Echokardiographie, CMR: kardiale Magnetresonanztomographie, VCIW: Vena contracta width, RVol: Regurgationsvolumen, RF: Regurgationsfraktion

**Abb. 3:** Algorithmus für die Integration mehrerer Parameter des MI-Schweregrads modifiziert nach (Zoghbi et al., 2017)

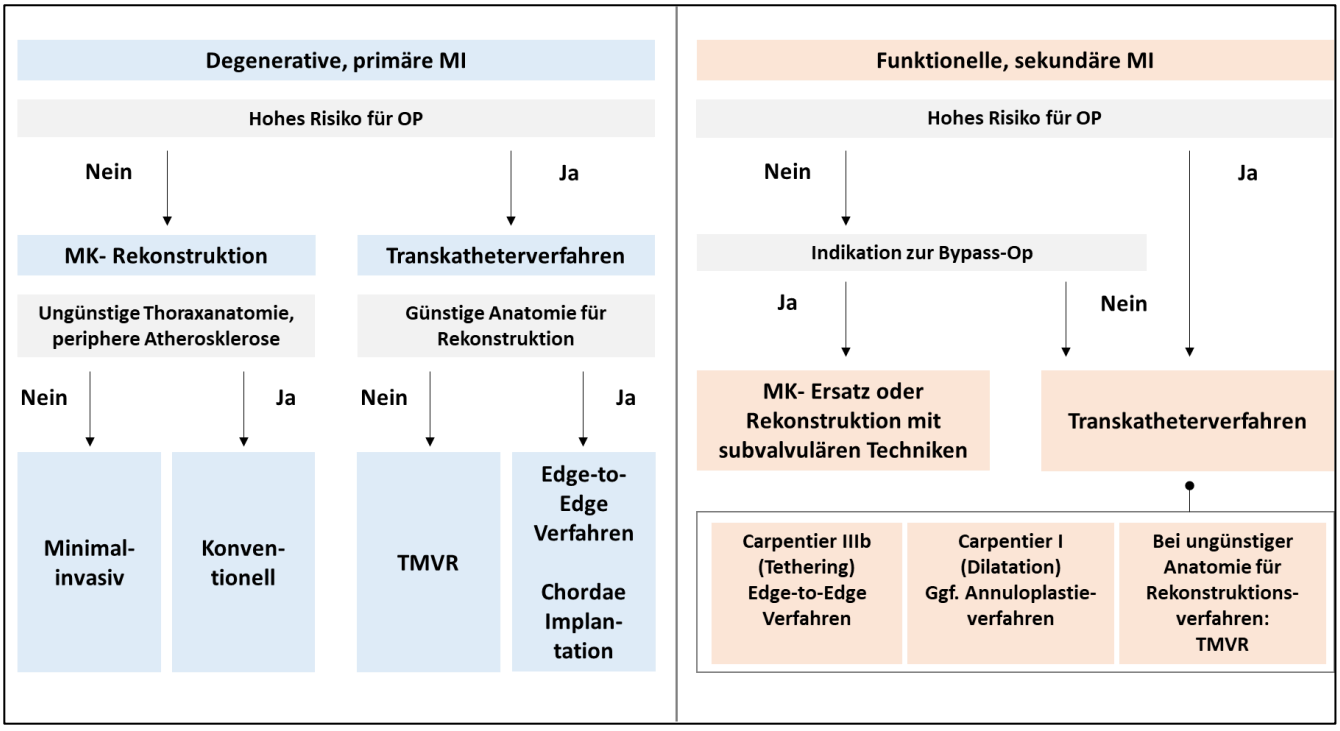
Die Vena contracta beschreibt die „Breite des Regurgationsjets direkt auf Klappenebene“ (Wilkenshoff und Kruck, 2017).

Die PISA (engl. proximal isovelocity surface area) wird verwendet, um die EROA (engl. effective regurgitation orifice area) zu berechnen. Mit Hilfe dieser kann das Regurgationsvolumen abgeschätzt werden (Zoghbi et al., 2003). Die PISA wird mittels Farbdoppler im Vierkammerblick dargestellt (Wilkenshoff und Kruck, 2017).

### 1.1.6 Therapie

Bei der Therapie der chronischen Mitralklappeninsuffizienz kommen verschiedene Verfahren zum Einsatz. Sie kann medikamentös, interventionell oder chirurgisch versorgt werden. Die interventionelle Therapie besteht in der Implantation eines sogenannten Clips (z.B. MitraClip™ (Abbott, Vascular, Inc., Menlo Park, California)), PASCAL-System

(Edwards Lifesciences Inc., Irvine, CA, USA), der direkten Anuloplastie mit dem Cardioband-System (Edwards Lifesciences Inc., Irvine, CA, USA) und der indirekten Anulolplastie (Carillon, Cardiac Dimensions, Kirkland, WA, USA) (Gerçek et al., 2021). Die chirurgische Prozedur kann über die mediane Sternotomie oder einen minimalinvasiven rechts anterloateralen Zugang erfolgen. Die Einteilung der Therapie erfolgt in den deutschen und amerikanischen Leitlinien nach primärer und sekundärer Mitralklappeninsuffizienz und wird für diese Arbeit auch genutzt (Nishimura et al., 2014; Baumgartner et al., 2017; Korenke, 2022).




„Algorithmus zu möglichen Therapiestrategien in Patient*innen mit Mitralklappeninsuffizienz, je nach klinischem Profil und anatomischen Faktoren. Bei der funktionellen MI sollte dieser Algorithmus nach Optimierung der medikamentösen Therapie sowie Evaluation einer möglichen kardialen Resynchronisationstherapie greifen. Patient*innen mit fortgeschrittener terminaler Herzinsuffizienz sollten frühzeitig für linksventrikuläre Unterstützungssysteme (LVAD) sowie Listung zur Herztransplantation evaluiert werden, wenn sie ein vertretbares Risikoprofil haben“ (aus der Habilitationsschrift von Fr. PD Dr. Miriam Silaschi, modifiziert nach (Taramasso et al., 2019).
Abkürzungen: MI: Mitralklappeninsuffizienz, MK: Mitralklappe, TMVR: Transkatheter Mitral Valve Replacement /Kathetergestützter Mitralklappenersatz.

**Abb. 4**: Therapie der Mitralklappeninsuffizienz (PD Dr. Miriam Silaschi, 2021)

Eine chirurgische Mitralklappenrekonstruktion kann bei asymptomatischen Patient*innen mit hochgradiger primärer Mitralklappeninsuffizienz erwogen werden, bei denen in den Verlaufsuntersuchungen eine Zunahme des LVESD oder eine Abnahme der LVEF festzustellen ist. Asymptomatische Patient*innen mit einer schweren MI und LVEF > 60 % oder mittelgradigen und erhaltener LVEF sollen klinisch und echokardiographisch kontrolliert werden (Vahanian et al., 2022).

### 1.1.7 Therapie der primären Mitralklappeninsuffizienz

Bei der operativen Therapie der primären Mitralklappeninsuffizienz ist die Rekonstruktion die Therapie der Wahl. Diese ist im Vergleich zum Mitralklappenersatz unter anderem mit einem besseren Überleben assoziiert (El Sabbagh et al., 2018).

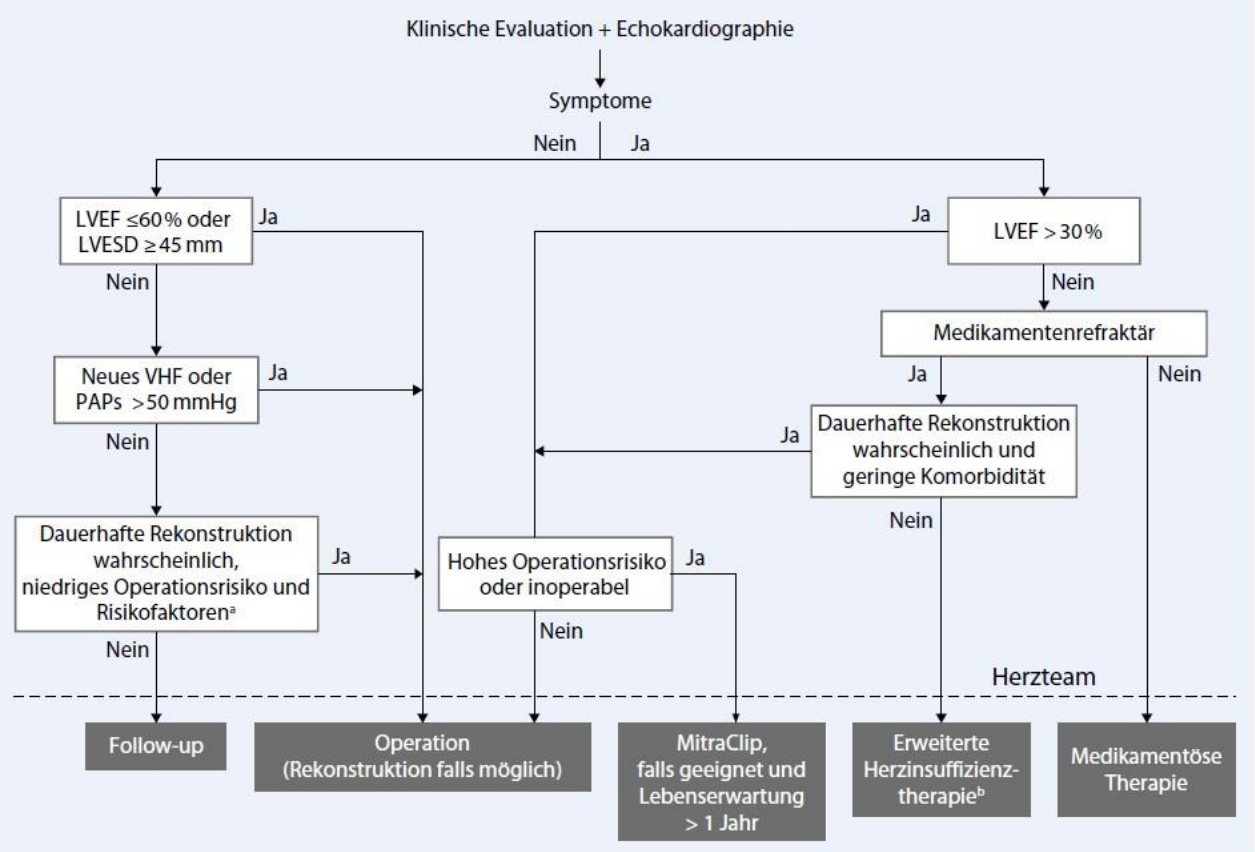
Abbildungen 4 und 5 geben eine Übersicht der Therapiemöglichkeiten.

Patient*innen mit einer schweren Mitralklappeninsuffizienz, Symptomen und einem akzeptablen OP-Risiko sollten operiert werden (Vahanian et al., 2022).

Eine OP-Indikation besteht ebenfalls bei asymptomatischen Patient*innen, bei einer LVEF (linksventrikuläre Ejektionsfraktion) ≤ 60 % (Grigioni et al., 2018) und einem LVESD (linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser) ≥ 40 mm (Tribouilloy et al., 2009). Weitere Indikationen sind ein Volumen ≥ 60 ml/$m^2$ oder ein Durchmesser ≥ 55 mm des linken Vorhofs (Essayagh et al., 2019; Rusinaru et al., 2011). Vorhofflimmern (Grigioni et al., 2019) und der systolische Pulmonalarteriendruck (SPAP, systolic pulmonary arterial pressure) > 50 mmHg (Barbieri et al., 2011) sind ebenso Faktoren für eine Operation. Diese sind mit einem schlechteren Outcome bei bereits vorhandener Ventrikeldilatation assoziiert und stellen unabhängig vom Symptomstatus eine Operationsindikation dar (Suri et al., 2013).

Bei hohem operativem Risiko oder bei Kontraindikationen stellt die perkutane Intervention auch eine sichere Behandlungsmöglichkeit dar (Feldman et al., 2011).

Auf die medikamentöse Therapie der MI wird im Folgenden nicht weiter eingegangen.




Therapie der hochgradigen primären Mitralklappeninsuffizienz. Bei hoher Wahrscheinlichkeit für ein dauerhaftes Rekonstruktionsergebnis sollte die operative Rekonstruktion erwogen werden bei Patient*innen mit „flail leaflet“ und LVESD ≥ 40 mm; eine operative Rekonstruktion kann erwogen werden bei einer der folgenden Bedingungen: LV-Volumen ≥60 mL/m² KÖF und Sinusrhythmus oder pulmonaler Belastungshypertonus (PAPs ≥ 60 mmHg). bDie erweiterte Herzinsuffizienztherapie umfasst: kardiale Resynchronisation, ventrikuläres Assistdevice, kardiales Restraintdevice, Herztransplantation. LVEF „left ventricular ejection fraction“, LVESD „left ventricular end-systolic diameter“, KÖF Klappenöffnungsfläche, PAPs systolischer pulmonalarterieller Druck, VHF Vorhofflimmern

**Abb. 5:** Therapie der hochgradigen primären Mitralklappeninsuffizienz (Nickenig et al., 2013)

### 1.1.8 Therapie der sekundären Mitralklappeninsuffizienz

Die operative Therapie der Mitralklappeninsuffizienz wird sehr zurückhaltend befürwortet, da es keinen bewiesenen Überlebensvorteil gibt, ein signifikantes OP-Risiko und eine hohe Rate an MI-Rezidiven besteht (Acker et al., 2014; Mihaljevic et al., 2007;

Wu et al., 2005). Die amerikanische und deutsche Leitlinie unterscheiden sich bei der Indikationsstellung.

Die Leitlinie der ESC (European Society of Cardiology) und die Leitlinie der EACTS (European Association for Cardio-Thoracic Surgery) sprechen unter anderem folgende Empfehlungen aus: Klasse I Empfehlungen stellen eine ausdrückliche Empfehlung zur Therapie dar, Klasse II Empfehlungen können erwogen werden und von Klasse III wird abgeraten. Bei den Evidenzleveln hat A die stärkste Evidenz und Level C ist eine Expertenmeinung (Baumgartner et al., 2017).

Eine Klasse 1B-Empfehlung gibt es nur für folgende zwei Fälle:

Bezüglich Patient*innen mit einer schweren sekundären Mitralklappeninsuffizienz, die eine leitliniengerechte medikamentöse Therapie (guideline- directed medical therapy (GDMT)) erhalten haben, soll ein Herzteam eine Entscheidung treffen (Ponikowski et al., 2016; Obadia et al., 2018; Bernard Iung et al., 2019; Stone et al., 2018).

Patient*innen, die einen Koronararterien-Bypass (coronary artery bypass graft, CABG) oder eine andere Herzoperation erhalten, sollen operiert werden (Acker et al., 2011; Deja et al., 2012; Acker et al., 2014).

Klasse IIa-Empfehlungen gibt es für folgende Fälle:

Eine perkutane Intervention und/oder Transkatheter-Aortenklappen-Implantation (TAVI) und sich möglicherweise anschließenden TEER sollte bei symptomatischen Patient*innen erwogen werden, deren OP-Untauglichkeit festgestellt wurde. (Vahanian et al., 2022 Klasse IIa C-Empfehlung).

Bei symptomatischen Patient*innen, die für eine Operation nicht geeignet sind, aber gute Bedingungen für das Ansprechen auf die Behandlung mitbringen, sollte ebenfalls eine perkutane Intervention erwogen werden (Stone et al., 2018; Mack et al., 2018; Adamo et al., 2021; Iung et al., 2020) (Klasse IIb B-Empfehlung).

Bei der medikamentösen Therapie der schweren sekundären Mitralklappeninsuffizienz steht die leitliniengerechte Medikation der Herzinsuffizienz im Vordergrund (Ponikowski et al., 2016).

Eine Klasse 1A-Empfehlung für die Resynchronisationstherapie gibt es für folgende Patient*innen (Ponikowski et al., 2016):

- symptomatische Patient*innen, die einen Sinusrhythmus haben, deren QRS-Dauer ≥ 150 msek und deren LVED ≤ 35 % liegt und die einen Linksschenkelblock im EKG haben.

- Patient*innen, die einen High-Degree-AV-Block haben und bei denen eine Indikation für ein ventrikuläres Pacing besteht. Diese Empfehlung gilt unabhängig von ihrem NYHA-Stadium und auch für Patient*innen mit Vorhofflimmern. Die Herzinsuffizienz kann des Weiteren in Form von einem Ventrikelunterstützungssystem, einer kardialen Resynchronisationstherapie oder einer Herztransplantation umfassend therapiert werden (Ponikowski et al., 2016).

### 1.1.9 Prognose

Die Prognose der Mitralklappeninsuffizienz ist von verschiedenen Faktoren abhängig (Nickenig et al., 2013). So sind zum Beispiel das Alter, die linksventrikuläre Pumpfunktion, die pulmonale Hypertonie, das Vorhofflimmern und die Rekonstruierbarkeit der Klappe als prognostische Faktoren zu nennen (Vahanian et al., 2012; Enriquez-Sarano et al., 2009). Weitere sind: „die neurohumorale Aktivierung, erniedrigte Sauerstoffsättigung unter Belastung, eine linksatriale Größe > 40-50 mm, der Schweregrad der Mitralklappeninsuffizienz, bereits durchgeführte Behandlung, die Komorbiditäten und die klinische Symptomatik.“ Bei Symptomen, Risikofaktoren und strukturellen Veränderungen entsteht eine Sterberate von bis zu 10 % pro Jahr (Nickenig et al., 2013).

## 1.2 Mitralklappenchirurgie

Die Mitralklappe wird eher rekonstruiert als ersetzt. Bei der Reparatur einer degenerativen Mitralklappeninsuffizienz mit „flail leaflet“ konnte im Vergleich zum Ersatz ein längeres Langzeitüberleben, eine verminderte perioperative Sterblichkeit und eine geringere klappenbezogene Komplikationsrate gezeigt werden (Lazam et al., 2017).

Alain Carpentier beschrieb bereits 1983 die „French Correction“, drei Grundprinzipien der Mitralklappenrekonstruktion, die heute noch gelten. Diese bestehen aus einer Stabilisierung des Annulus durch Annuloplastie, der Schaffung einer ausreichenden Koaptationsfläche der Segel sowie einer Herstellung der normalen Segelbeweglichkeit.

Für die Annuloplastik wird der Klappenapparat ausgemessen und die Öffnungsfläche und die Form der Öffnung wieder hergestellt.

Die Messung orientiert sich hierbei an dem vorderen Segel. Nach Ringimplantation wird die Dichtigkeit geprüft, indem eine Kochsalzlösung in den Ventrikelraum injiziert wird. Sind die Klappenöffnung und der Ring parallel zueinander und gibt es keinen Rückfluss über die Mitralklappe, ist das Ergebnis zufriedenstellend (Carpentier, 1983).

Liegt die Insuffizienz in dem Prolaps des hinteren Segels begründet, wird das vorgefallene Segel reseziert, die entsprechenden Anteile des Annulus wieder zusammengeführt und die freien Enden der Segel genäht. Ein Prothesenring wird implantiert, um eine weitere Dilatation des Annulus zu vermeiden (Carpentier, 1983).

Die Resektion kann entweder triangulär oder quadrangulär durchgeführt werden. Alternativ kann auch ein Sehnenfadenersatz statt einer Resektion erfolgen, welcher zunehmend Anwendung findet.

Bei Prolaps des vorderen Segels kann dieses entweder an sekundären Chordae fixiert werden oder durch Transposition der Chordae rekonstruiert werden. Elongierte Chordae werden in den gespaltenen Papillarmuskel eingenäht und dadurch verkürzt (Carpentier, 1983). Um das Problem des „SAM: systolic anterior leaflet motion“ zu vermeiden, wurden verschiedene Techniken der posterioren Segelresektion oder speziellen Chordae-Implantationstechniken entwickelt, sodass es seltener zu einer Obstruktion des Ausflusstraktes kommt (Rahmanian et al., 2010). Die eingeschränkte Beweglichkeit der Klappensegel kann durch eine Kommissurotomie, eine Resektion der sekundären Chordae oder Fenestrierung der marginalen Chorda beseitigt werden (Carpentier, 1983).

Wenn eine Rekonstruktion nach diesen Prinzipien nicht möglich ist oder zielführend erscheint, sollte ein Mitralklappenersatz erfolgen. Der erste Mitralklappenersatz fand 1961 statt (STARR und EDWARDS, 1961).

Dieser kann entweder mittels biologischer oder mechanischer Prothese durchgeführt werden. Bei der biologischen Prothese handelt es sich entweder um porcines oder bovines Material. Diese sind auf künstliche Nahtringe aufgezogen. Bei der mechanischen Prothese sind heutzutage die Zweiflügelprothesen üblich.

Generell werden die Prothesen eingenäht. Hierzu werden in der Regel filzarmierte Einzelknopfnähte verwendet, die ventrikulo-atrial oder atrio-ventrikulär gestochen werden können. Hierbei ist die epianuläre Klappennaht, vom Ventrikel in den Vorhof, gewebeschonender (Rahmanian et al., 2010). Die Operation findet unter Eröffnung der Herzhöhlen und Einsatz der Herz-Lungen-Maschine bei kardioplegischem Herzstillstand statt (STARR und EDWARDS, 1961). Der Zugang zur Mitralklappe kann hier entweder direkt linksatrial über die interatriale Furche oder transseptal über den rechten Vorhof und das Vorhofseptum erfolgen.

Der Ersatz der Mitralklappe kann entweder unter Erhalt des gesamten oder Teilen des subvalvulären Apparates stattfinden. Die ersten Mitralklappenersatz-Operationen fanden unter kompletter Resektion der Mitrasegel, der Chordae und der Papillarmuskelansätze statt (Rahmanian et al., 2010).

Bereits 1964 zeigte Lillehei in seiner Arbeit, dass der Erhalt des Apparates postoperative linksventrikuläre Funktionsstörungen vermindert. Im Allgemeinen führt eine komplette Resektion des subvalvulären Apparates zu einer Ventrikeldilatation. Lillehei erläuterte die Methode zum Erhalt des posterioren Segels, welches vor Implantation der Klappe an dem Mitralklappenannulus fixiert wurde (LILLEHEI et al., 1964).

Bei Erhalt des gesamten subvalvulären Apparates kann es zu einer Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstraktes durch das anteriore Segel kommen (Rahmanian et al., 2010). Heutzutage wird im Allgemeinen der Halteapparat des posterioren Segels komplett erhalten, der des anterioren Segels ganz oder teilweise reseziert, um eine Ausflusstraktobstruktion zu vermeiden.

### 1.2.1 Minimalinvasive Mitralklappenchirurgie

Im Gegensatz zur offenen Sternotomie wird bei dieser Art der Operation ein anderer Zugangsweg gewählt, obgleich sich die Technik der Rekonstruktion oder des Ersatzes nicht unterscheidet. Die minimalinvasive Mitralklappenchirurgie erfolgt über eine anterolaterale Minithorakotomie im 3. oder 4. Interkostalraum der rechten Brust der Patient*innen in Rückenlage. Zunächst erfolgt die Kanülierung peripherer Gefäße (z.B. der Vasa femoralis) für die Herz-Lungen-Maschine unter Voll-Heparinisierung.

Alternativ kann bei atherosklerotischen Veränderungen der Femoralgefäße auch eine Kanülierung der A. axillaris erfolgen. Für die Thorakotomie wird ein 5-8 cm langer Schnitt gemacht, über den man in den Interkostalraum gelangt (Ramlawi und Gammie, 2016). Unter Schutz der Herz-Lungen-Maschine erfolgt die Eröffnung des Interkostalraums unter Apnoe und Diskonnektion des Beatmungstubus.

Ein Weichteilretraktor wird in Position gebracht. Das Perikard wird oberhalb des Nervus phrenicus horizontal eröffnet. In die aufsteigende Aorta wird ein Kardioplegiekatheter eingeführt und die Aorta mittels transthorakaler Aortenklemme abgeklemmt (Ramlawi und Gammie, 2016).

Über den Kardioplegiekatheter wird in die Aortenwurzel eine kalte, kristalloide Lösung gegeben, welche über Natriumentzug einen Herzstillstand erzeugt („Brettschneider Kardioplegie“). Ist der kardioplegische Zustand erreicht, wird das linke Atrium in der interatrialen Grube („Waterston Furche“) eröffnet. Die Technik des Mitralklappeneingriffes folgt den in 1.2 genannten Prinzipien. Im Anschluss an Rekonstruktion oder Ersatz erfolgt die sogenannte Wasserprobe, bei der der linke Ventrikel mit Kochsalzlösung gefüllt wird und eine mögliche Rest-Insuffizienz der Mitralklappe erkannt werden kann. Nach Durchführung des Mitralklappeneingriffes wird das linke Atrium wieder verschlossen und das Herz durch Kohlendioxid-Insuffliation entlüftet., Ein Entlüftungsmanöver erfolgt durch temporäre Drosselung der venösen Drainage („Anstauen“) sowie Ventilation der Lunge („Blähen“).

Im Anschluss erfolgt das Lösen der transthorakalen Aortenklemme und das Herz wird wieder perfundiert. Sobald sich ein stabiler Rhythmus eingestellt hat, wird die Herz-Lungen-Maschine entwöhnt, die Kanülen anschließend entfernt. Eine postoperative Blockade der Interkostalnerven ist empfohlen (Ramlawi und Gammie, 2016) (Abbildung 6).

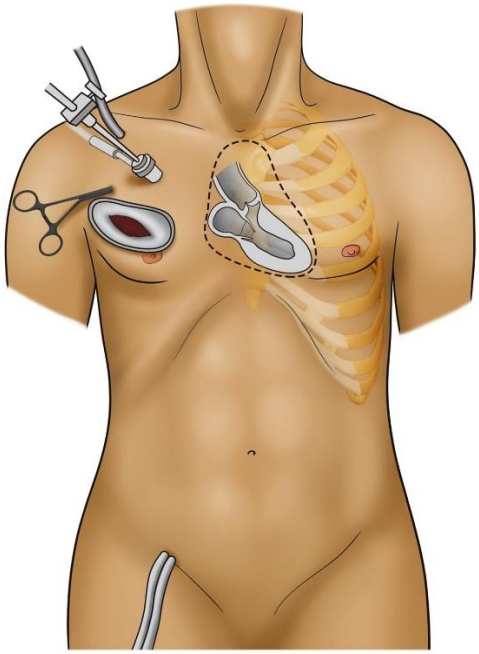


**Abb. 6:** Operationsaufbau und mögliche Kanülierungsstellen für die minimalinvasive Herzklappenchirurgie über die rechte anteriore Thorakotomie; axilläre Kanülierung, femorale Kanülierung modifiziert nach (Kruse et al., 2023)

Relative Kontraindikationen sind unter anderem die Verkalkung des Mitralklappenannulus oder der Aorta ascendens, eine Endokarditis, eine schwere Herzinsuffizienz mit stark eingeschränkter LV Funktion, eine Indikation zur begleitenden Myokardrevaskularisation (CABG), eine schwere Brustkorbdeformität und eine periphere arterielle Verschlusskrankheit (Ramlawi und Gammie, 2016).

### 1.2.2 Durchführung einer katheterbasierten „Edge to Edge“-Mitralklappenreparatur

Schätzungsweise 49 % der symptomatischen Patient*innen mit schwerer MI sind aufgrund ihrer Komorbiditäten oder ihres Alters für die chirurgische Operation nicht geeignet. Dies zeigt eine Studie von Mirabel aus dem Jahr 2007. Von den 5001 untersuchten Patient*innen hatten 877 eine isolierte Mitralklappeninsuffizenz. 546 von den 877 Patient*innen hatten eine schwere MI und 396 von den 546 Patient*innen Symptome. Diese 396 Patient*innen bildeten die Basis der Studie. 47 % dieser Patient*innen hatten eine sekun-

däre Mitralklappeninsuffizienz (Mirabel et al., 2007). Für inoperable oder sehr alte Patient*innen wurden katheterbasierte Verfahren zur Behandlung der Mitralklappeninsuffizienz entwickelt.

Die erste Transkatheterreparatur mit dem MitraClip™ (Abbott, Vascular, Inc., Menlo Park, California) wurde 2003 durchgeführt (Maisano et al., 2011).

Die „Edge-to-Edge“ Reparatur folgt dem Prinzip einer relativ alten chirurgischen Technik. Grundlage bietet die Alfieri- Technik, eine „double-orifice“-Technik, bei der auf der Seite der Mitralklappeninsuffizienz die freien Segelränder vernäht werden (Alfieri et al., 2001). So entstehen zwei Öffnungen der Klappe.

Der MitraClip™ besteht aus einer Kobalt-Chrom-Metalllegierung, teilweise mit Polyester überzogen. Dort wo sonst die Alfiernaht ist, zwischen anteriorem und posteriorem Segel, wird in diesem Verfahren der MitraClip™ platziert. Das Verfahren wird mit transösophagealer Echokardiographie in Vollnarkose und zweitweise unter fluoroskopischer Kontrolle durchgeführt. Der Clip wird über einen Katheter in der Leistenvene, nach einer transseptalen Punktion in den linken Vorhof und von diesem im geöffneten Zustand in den linken Ventrikel eingebracht. Dort angelangt, wird er zurückgezogen, sodass die Segel in den Armen des Clips zum Liegen kommen. Nun wird die korrekte Lage überprüft und der Clip geschlossen. In manchen Fällen kann ein zweiter oder sogar dritter Clip notwendig sein (Maisano et al., 2011) (Abbildung 7).

**Abb. 7:** Abbott MitraClip-Gerät für die perkutane Mitralklappenreparatur (Ramlawi und Gammie, 2016)

Es gibt auf dem Markt mehrere Produkte zur Therapie der Mitralklappeninsuffizienz. Das PASCAL-System (Edwards, Irvine, CA, USA), die direkte Anuloplastie mit dem Cardioband-System (Edwards, Irvine, CA, USA) und die indirekte Anulolplastie (Carillon, Cardiac Dimensions, Kirkland, WA, USA) (Gerçek et al., 2021).

### 1.2.3 EVEREST-II (Endovascular Valve Edge-to-Edge Repair Study)

Die EVEREST-II-Studie ist eine randomisierte, multizentrische Studie, die von 2005 bis 2008 durchgeführt wurde. Hierfür wurden 279 Patient*innen mit MI-Graden 3+ oder 4+ und Eingriffsindikationen in zwei Gruppen eingeteilt. Eine Gruppe der perkutanen Intervention und eine Gruppe der Operation im Verhältnis 2:1. In der Gruppe der perkutanen Intervention hatten 49 Patient*innen (27 %) eine sekundäre und 135 (74 %) eine primäre Mitralklappeninsuffizienz. Bei der Operations-Gruppe waren es 26 (27 %) mit einer sekundären und 69 (72 %) mit einer primären Mitralklappeninsuffizienz (Feldman et al., 2011). Die Abbildung 8 gibt eine Übersicht über die Kohorten.

Die perkutane Intervention wurde mittels MitraClip™, die chirurgische Operation mittels Sternotomie durchgeführt.

Bei Betrachtung des einjährigen Follow-up zeigt sich, dass in der perkutanen-Interventions-Gruppe 20 % im ersten Jahr nochmal operiert werden mussten (Operations-Gruppe: 2 %, $p < 0{,}001$) und die Rate der schwerwiegenden Ereignisse nach

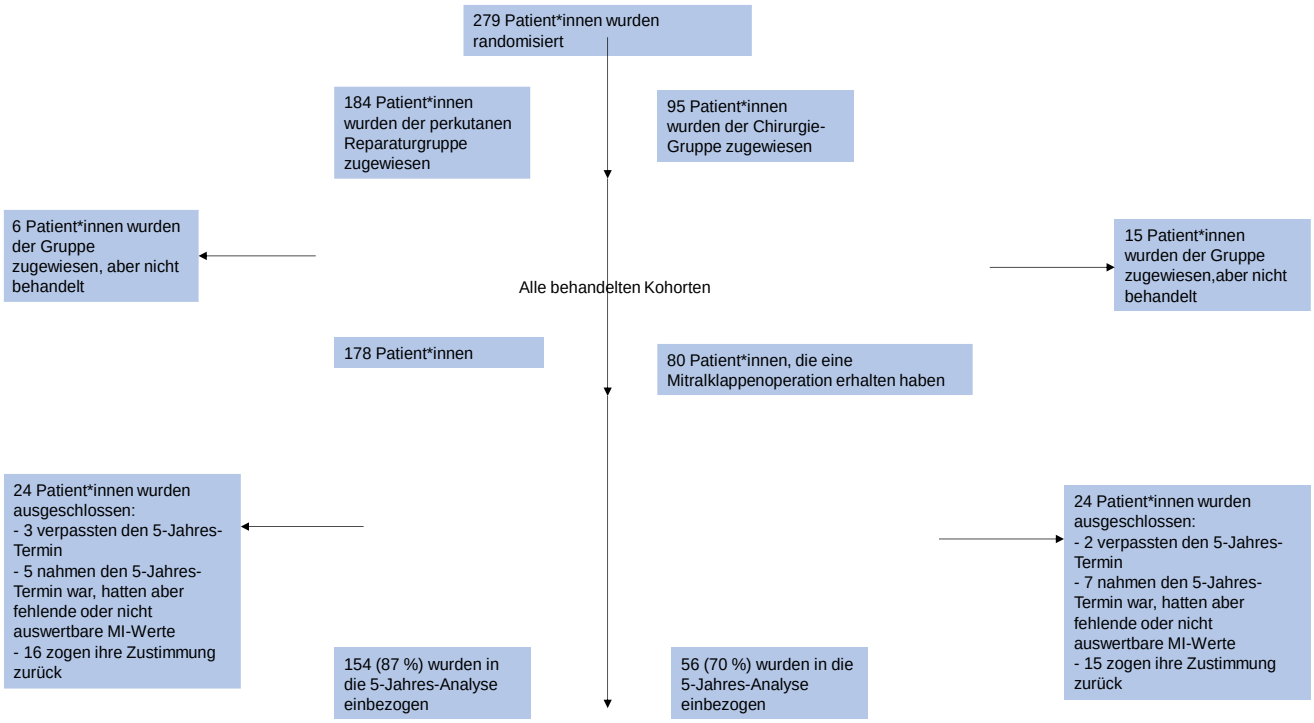
30 Tagen in der Operations-Gruppe höher war (15 % in der Gruppe der perkutanen Intervention vs. 48 % in der Operations-Gruppe p < 0,001). Werden die Transfusionen nicht eingeschlossen, waren es in beiden Gruppen 9 Patient*innen (5 % vs. 10 % (p = 0,230). In beiden Gruppen starben 2 Patient*innen (1 % vs. 2 %, p = 0,890) innerhalb von 30 Tagen. Die Mortalität (6 %) war in beiden Gruppen nach 12 Monaten gleich (p = 1,000). Die durch die NYHA ermittelte Herzinsuffizienzsymptomatik (NYHA 3 oder 4) war in der Operations-Gruppe schwerwiegender (2 % vs. 13 %, p = 0,002). Die Anzahl der Patient*innen mit MI-Grad 3+ oder 4+ und daraus folgend die Reduktion der MI waren in beiden Gruppen vergleichbar (21 % in der perkutanen vs. 20% in der Operations-Gruppe, p = 1,000) (Feldman et al., 2011). Die Endpunkte nach 5 Jahren sind in Tabelle 2 dargestellt. Die Ergebnisse des Follow-up lassen sich demnach folgendermaßen zusammenfassen: Bei der Mitralklappenchirurgie wird der MI-Grad deutlicher reduziert, weniger Patient*innen mussten erneut operiert werden und der primäre Endpunkt wurde häufiger erreicht (Kein Tod, keine MI-Grad 3+ oder 4+ und keine Mitralklappenoperation oder Reoperation). Die Rate der schwerwiegenden Komplikationen im ersten Jahr postoperativ ist jedoch beim MitraClip™ geringer, sodass er eine sichere Alternative zur Operation darstellt für solche Patient*innen, die ein hohes Operationsrisiko aufweisen und bei denen eine hohe Komplikationsrate in der früh-postoperativen Phase erwartbar ist. Solche Patient*innen mit hohem Operationsrisiko zu identifizieren und für Clip-Verfahren auszuwählen, ist derzeit Tätigkeit des Heart-Teams.

**Tab. 2:** All-Treated-Kohorte: Endpunkte nach 5 Jahren modifiziert nach (Feldman et al., 2015)

„Die Werte sind in % (n). *Einschließlich Patient*innen, die den 5-Jahres-Besuch abgeschlossen haben und bei denen ein MR-Grad vorlag oder die vor dem Ausscheiden aus der Studie verstarben oder sich einer MV-Operation unterzogen.“ Abkürzungen: MI: Mitralklappeninsuffizienz, MK: Mitralklappe

**Alle behandelten Kohorten: Effektiver Endpunkt und Komponenten nach 5 Jahren***

| **5 Jahre** | **Perkutane Reparatur (n = 154)** | **Chirurgie (n = 56)** | **p-Wert** |
|---|---|---|---|
| Freiheit von Tod, MK-Chirurgie oder Reoperation und 3+ oder 4+ MI | 44,2 (68) | 64,3 (36) | 0,01 |
| Tod | 20,8 (32) | 26,8 (15) | 0,36 |
| MK-Chirurgie oder Reoperation | 27,9 (43) | 8,9 (5) | 0,003 |
| 3+ oder 4+ MI | 12,3 (19) | 1,8 (1) | 0,02 |
| **5 Jahre, wenn das erste Jahr ereignisfrei war** | **Perkutane Reparatur (n = 87)** | **Chirurgie (n = 48)** | **p-Wert** |
| Freiheit von Tod, MK-Chirurgie oder Reoperation und 3+ oder 4+ MI | 69,0 (60) | 75,0 (36) | 0,55 |
| Tod | 16,1 (14) | 16,7 (8) | > 0,99 |
| MK-Chirurgie oder Reoperation | 5,7 (5) | 6,3 (3) | > 0,99 |
| 3+ oder 4+ MI | 11,5 (10) | 2,1 (1) | 0,10 |




„Die Daten werden für die Patient*innen der vollständig behandelten Kohorte gezeigt, die für den effektiven 5-Jahres-Endpunkt ausgewertet wurden. Da für den primären Endpunkt eine echokardiografische Beurteilung der Mitralinsuffizienz (MI) erforderlich war, wurden Patient*innen mit fehlendem MI-Grad bei der 5-Jahres-Nachbeobachtung von der Analyse ausgeschlossen.“ Abkürzungen: MI: Mitralklappeninsuffizienz

**Abb.8:** All-Treated-Kohorte modifiziert nach (Feldman et al., 2015)

### 1.2.4 “The Leipzig experience“- eine Studie zur minimalinvasiven Chirurgie

Im Herzzentrum in Leipzig wurden von Mai 1999 bis Dezember 2010 Daten zur minimalinvasiven Mitralklappenchirurgie gesammelt. Insgesamt wurden die Daten von 3438 Patient*innen erhoben. 2829 erhielten eine Mitralklappenreparatur, 609 einen Mitralklappenersatz (Rekonstruktionsrate: 81,2 %). Wie hoch der Anteil der primären und sekundären MI war, wurde vom Autor nicht angegeben. 45 Patient*innen (1,6 %) mussten durch Versagen der Mitralklappenreparatur doch einen Ersatz erhalten. Somit lag die Rekon-

struktionsrate der Patient*innen, die präoperativ für eine Rekonstruktion vorgesehen waren, insgesamt bei 98,4 %. Eine Konversion von Minithorakotomie auf komplette Sternotomie fand in 1,4 % der Fälle statt. Die Eingriffe wurden in mehreren Fällen mit anderen Prozeduren verbunden. So erhielten 390 eine Rekonstruktion, 7 einen Ersatz der Trikuspidalklappe. Bei 302 Patient*innen wurde ein bestehendes persistierendes Foramen ovale (PFO) und/oder der Atriumseptumdefekt (ASD) verschlossen. 955 Patient*innen erhielten eine Kryoablation bei Vorhofflimmern. Bei dieser wird Gewebe durch Gefrieren zerstört (Erinjeri und Clark, 2010). Das Follow-up wurde durchschnittlich nach 5,4 ± 3,1 Jahren erhoben und betrug 100 %. 113 Patient*innen mussten erneut operiert werden. Somit betrug die Reoperationsfreiheit 96,6 ± 0,4 % und 92,9 ± 0,9 % nach 5 und 10 Jahren. Die 30-Tage-Mortalität betrug 0,8 %, es verstarben in der Zeit 23 Patient*innen. Von den 45 Patient*innen, die doch einen Mitralklappenersatz erhalten mussten, waren dies 2 (4,4 %) in den ersten 30 Tagen und 5 ein Jahr nach der Operation. Das Gesamtüberleben aller Patient*innen betrug 85,7 ± 0,6 % und 71,5 ± 1,2 % nach 5 und 10 Jahren. Das Gesamtüberleben der Patient*innen, die eine Mitralklappenreparatur erhielten, lag bei 87,0 ± 0,7 % und 74,2 ± 1,4 % nach 5 und 10 Jahren (Davierwala et al., 2013). Eine detaillierte Übersicht über die postoperativen Ergebnisse bietet die Tabelle 3.

**Tab. 3:** Verteilung der postoperativen Ergebnisse modifiziert nach (Davierwala et al., 2013)

| Verteilung der postoperativen Ergebnisse | |
|---|---|
| Ergebnisse | n (%) |
| 30-Tage-Mortalität | 23 (0,8) |
| Low-Output-Syndrom | 31 (1,1) |
| Fehlgeschlagene Mitralklappenreparatur | 45 (1,6) |
| Re-Exploration bei Blutungen | 198 (7) |
| Herzinfarkt | 18 (0,6) |
| Sepsis | 24 (0,8) |
| Schlaganfall | 57 (2) |
| Postoperative neue Dialyse | 87 (3,1) |
| Postoperatives symptomatisches neuropsychotisches Syndrom | 71 (2,5) |
| Krankenhausaufenthalt, Tage | 12,2±9,4 |
| Kontinuierliche Variablen ausgedrückt als Standard ± mittlere Abweichung. | |

## 1.3 Zielsetzung

Bisherige Vergleichsstudien zwischen katheterbasierten Verfahren und Chirurgie vergleichen den MitraClip™ mit der konventionellen Chirurgie über eine mediane Sternotomie. In Deutschland werden aber derzeit 59,4 % der Mitralklappeneingriffe bereits minimal-invasiv durchgeführt (Beckmann et al., 2023). Einen Vergleich minimal-invasiver Mitralklappenchirurgie mit der Edge-to-Edge Reparatur gibt es bisher noch nicht.

In dieser Arbeit soll die interventionelle „Edge-to-Edge“ Reparatur mit minimal invasiver Mitralklappenchirurgie verglichen werden. Dabei werden vor allem die postoperative Mortalität, Major Adverse Events, die Reduktion der Mitralklappeninsuffizienz und die Reoperationsrate betrachtet.

Die Hypothese dieser Arbeit lautet daher, dass die minimal-invasive Mitralklappen-chirurgie hinsichtlich der Effizienz in der Reduktion der MI der interventionellen Reparatur überlegen ist, jedoch häufiger zu perioperativen Komplikationen führt.

# 2. Material und Methoden

## 2.1 Studientyp und Patient*innen-Kollektiv

In dieser retrospektiven Beobachtungsstudie wurden die Daten der Patient*innen erhoben, die in den Jahren 2010-2021 am Universitätsklinikum Bonn einen isolierten Eingriff an der Mitralklappe ohne geplante Sternotomie erhalten haben. Dieser Eingriff hat entweder als perkutane Intervention mit Implantation eines MitraClips™ oder als minimalinvasive Chirurgie stattgefunden. Patient*innen, welche keinen MitraClip™ erhalten haben und bei denen die Prozedur somit abgebrochen wurde, wurden ausgeschlossen.

Es erfolgte zunächst die Analyse der Gesamtkohorten (723 TEER vs. 123 MIC-MVS- Patient*innen). Bei diesen Patient*innen wurde zur weiteren Vergleichbarkeit ein Case-Control-Matching mit folgenden Daten durchgeführt: Alter, Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF), EuroSCORE II und Ätiologie der Mitralklappeninsuffizienz.

Eine gut erhaltene LVEF entspricht 60%, eine leichtgradig eingeschränkte 50-60 %, eine mittelgradig eingeschränkte 35-50 % und eine hochgradig eingeschränkte < 35 %.

Die Trikuspidalklappeninsuffizienz wird wie die Mitralklappeninsuffizienz echokardiographisch bestimmt, jedoch in 5 Grade eingeteilt: leichtgradig, mittelgradig, hochgradig, massiv und sintflutartig.

Der EuroSCORE II („European system for cardiac operative risk evaluation“) dient der Vorhersagewahrscheinlichkeit, nach herzchirurgischen Operationen zu sterben (Nashef et al., 2012). In diesen Score fließen patient*innen-, herz- und operationsbezogene Faktoren ein. Diese Faktoren werden mit unterschiedlichen Werten gewichtet, sodass sich am Ende der Kalkulation eine Prozentzahl ergibt. Bei den patient*innenbezogenen Faktoren fließen das Geschlecht, eine aktive Endokarditis, ein insulinpflichtiger Diabetes, ein kritischer prä-operativer Status, stattgefundene Operationen am Herzen, das Alter, eine chronische Lungenerkrankung, extrakardiale Arterienerkrankung, Nierenfunktionsstörung und die eingeschränkte Mobilität mit ein.

Als herzbezogene Faktoren sind die Angina Klasse 4 der Canadian Cardiovascular Society, die NYHA-Klassifikation, ein Myokardinfarkt in den letzten 90 Tagen, Funktion des linken Ventrikels und eine pulmonale Hypertonie relevant. Die Angina pectoris wird in Grad 1 bis 4 eingeteilt und richtet sich nach der körperlichen Belastbarkeit. Die links-ventrikuläre Ejektionsfraktion wird in gut (> 50 %), moderat (31-50 %), schwach (21-

30 %) und sehr schwach (≤ 20 %) eingeteilt. Bei der pulmonalen Hypertonie wird zwischen einer moderaten (systolischer Pulmonalarteriendruck 31-55 mmHg) und schweren (systolischer Pulmonalarteriendruck > 55 mmHg) unterschieden. Die NYHA-Klassifikation erfolgt wie bereits bekannt in 4 Grade.

Operationsbezogen gehen die Dringlichkeit (elektiv, dringlich, notfallmäßig oder Salvage-Therapie), die Operation an der thorakalen Aorta und Schwere der Operation in die Vorhersagewahrscheinlichkeit mit ein. Bei der Schwere der Operation ist entscheidend, ob das Perikard eröffnet wird (isolierte CABG, single Prozedur ohne CABG, 2 oder 3 Prozeduren) (Royal Papworth Hospital NHS Foundation Trust, 2022).

Patient*innen, die eine geplante offene-chirurgische Operation mit medianer Sternotomie oder eine Endokarditis hatten, wurden aus der Studie ausgeschlossen (Abbildung 9). Eine präoperative, individuelle Betrachtung der Erkrankungen fand leitliniengerecht durch ein interdisziplinäres Herzteam statt. Die routinemäßige präoperative Diagnostik beinhaltete bei allen Patient*innen ein Elektrokardiogramm (EKG), eine transthorakale Echokardiographie (TTE), eine transösophageale Echokardiographie (TEE), einen Links- und Rechtsherzkatheter und ein CT. Es wurden alle Prozeduren eingeschlossen, die auch komplett durchgeführt wurden. Das heißt katheterbasierte Prozeduren, in denen kein Clip platziert wurde, wurden ausgeschlossen. Die primären Endpunkte wurden folgendermaßen definiert:

Reduktion der Mitralklappeninsuffizienz bis zur Entlassung auf leichtgradig, Mortalität nach 30 Tagen und einem Jahr. Als sekundäre Endpunkte wurden die postoperative Blutung, der Schlaganfall, das Nierenversagen, die kardiale Rehospitalisierung und die Reintervention bzw. Operation an der Mitralklappe definiert (Silaschi et al., 2024).

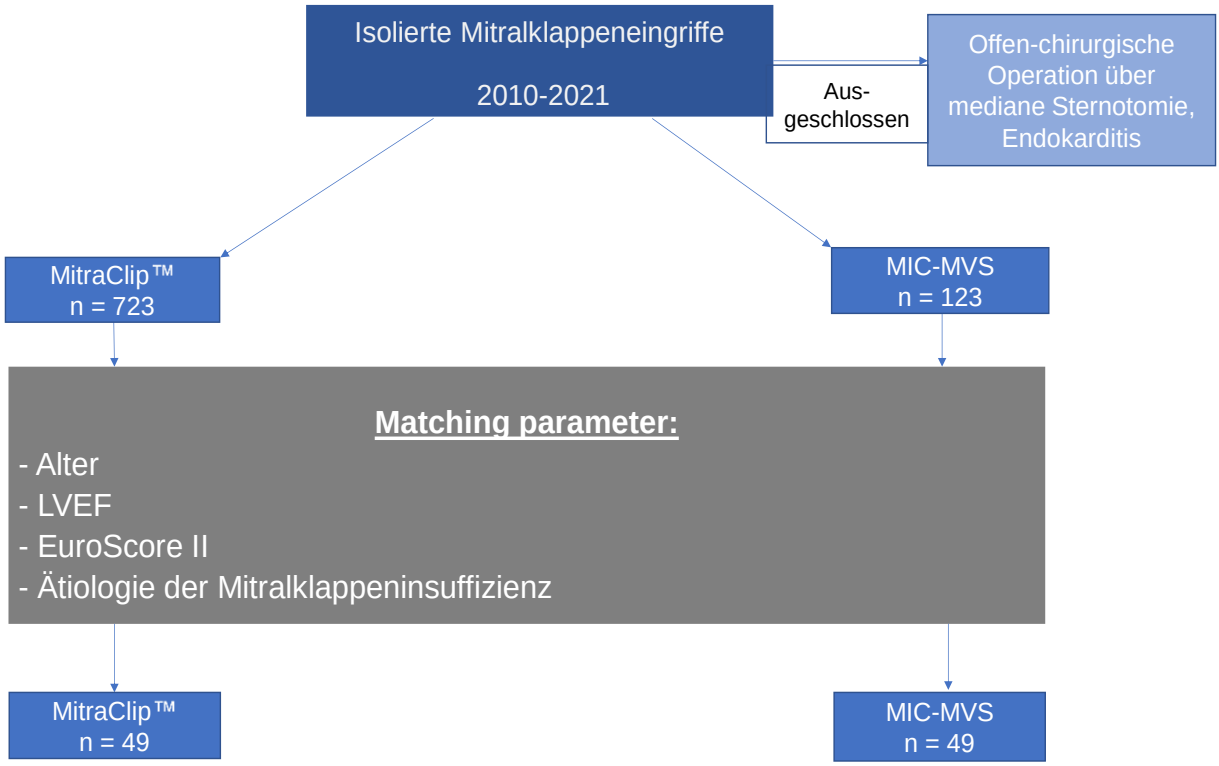



**Abb. 9**: Studiendesign

MIC-MVS: engl. Minimally Invasive Mitral Valve Surgery, LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion

## 2.2. Datenerhebung und Follow-up

Für diese Studie gibt es ein positives Ethikvotum vom 11. Juni 2021 mit dem Aktenzeichen 169/20. Dieses positive Votum erlaubte die Erhebung, die Analyse und die Nachbeobachtung der Patient*innen mit Eingriffen an der Mitral- und Trikuspidalklappe. Diese Patient*innen gaben zu dieser Studie, die im Sinne der Deklaration von Helsinki durchgeführt wurde, ihr schriftliches Einverständnis ab. Die Daten der Patient*innen wurden prä-, peri- und postoperativ erhoben. Für die postoperative Erhebung wurden die Patient*innen telefonisch kontaktiert und ihnen ein Fragebogen zu schweren postoperativen Komplikationen zugeschickt. Der jüngste Echokardiographiebefund wurde bei den Hausärzten oder Kardiologen angefragt.

Echokardiographisch wurden der Grad der Mitralklappeninsuffizienz, die EROA (effective regurgitation orifice area), die Vena contracta, die TAPSE (tricuspid annular plane systolic excursion), der systolische Pulmonalarteriendruck (sPAP), die LVESVI (left ventricular

end-systolic volume index), LVEDD (left ventricular end diastolic diameter) und die LVEF (left ventricular ejection fraction) dokumentiert. Die LVEDD und das linksventrikuläre systolische Volumen wurden, wenn nicht vorhanden, nachgemessen. Erhielten die Patient*innen postoperativ eine Dialyse, wurde dies als akutes Nierenversagen im Rahmen der schwerwiegenden Komplikationen erfasst.

## 2.3 Echokardiographische Befunde

Für die nicht-invasive Beurteilung des Herzens ist die Echokardiographie nicht mehr wegzudenken (Solomon, 2007). Diese kann entweder transthorakal oder transösophageal durchgeführt werden.

Bei der transösophagealen Echokardiographie wird eine Sonde in den, an den linken Vorhof angrenzenden, Ösophagus der Patient*innen eingeführt (Korenke, 2022).

Die transthorakale Untersuchung findet in Linksseitenlage statt. Bei dieser Arbeit wurde sowohl auf transthorakale als auch transösophageale Echokardiographien zurückgegriffen. Im Falle eines Vorliegens beider Untersuchungen, wurde den Befunden des TEEs aufgrund der vermuteten besseren Genauigkeit Vorzug gegeben.

Echokardiographisch bedeutsamer Parameter der Rechtsherzinsuffizienz ist: die TAPSE (tricuspid annular plane systolic excursion). Hierfür wird die Bewegung des lateralen Trikuspidalklappenannulus während der Systole im Vierkammerblick gemessen
(Kaul et al., 1984). Die TI wird in 5 Schweregrade eingeteilt: leichtgradig, mittelgradig, hochgradig, massiv und sintflutartig. Eine pulmonale Hypertonie liegt vor, wenn der mittlere Pulmonalarteriendruck ≥ 25 mmHg beträgt. Gemessen wird dieser im Rechtherzkatheter (Hoeper et al., 2013).

Echokardiographisch bedeutsame Parameter der Linksherzinsuffizenz sind:

LVESVI (left ventricular end-systolic volume index) und die LVEF (linksventrikuläre Ejektionsfraktion). LVESVI (left ventricular end-systolic volume index) gibt Auskunft über die linksventrikuläre kontraktile Leistung.

Das linksventrikuläre endsystolische Volumen wurde im Rahmen dieser Arbeit nachträglich für die chirurgisch versorgten Patient*innen gemessen und anschließend mittels der DuBois-Formel auf die Körperoberfläche bezogen.

„Körperoberfläche [$m^2$] = 0.007184 x Körpergröße [cm] $^{0.725}$ x Körpergewicht [kg] $^{0.425}$“ (Du Bois und Du Bois, 1989)

Die LVEF (linksventrikuläre Ejektionsfraktion) wird nach der modifizierten Simpson´s Regel berechnet und ergibt sich aus der Formel: „EF = (EDV-ESV/EDV).“ (Lang et al., 2015). Sie ist ein entscheidender Parameter bei der Evaluation zur Operation.

Das Ausmaß der postoperativen Blutung wurde anhand der BARC-Bleeding Skala eingeteilt (siehe Tabelle 4)

**Tab. 4:** Bleeding Academic Research Consortium: Definition von Blutungen Barc-Bleeding modifiziert nach (Mehran et al., 2011)

CABG: Koronararterien-Bypass-Transplantation. * Transfusionskorrigiert (1 U gepackte rote Blutkörperchen oder 1 U Vollblut = 1 g/dl Hämoglobin). † Cell-Saver-Produkte werden nicht gezählt.

| | Bleeding Academic Research Consortium: Definition von Blutungen |
|---|---|
| Typ 0 | keine Blutung |
| Typ 1 | Blutungen, die nicht einklagbar sind und den Patienten nicht dazu veranlassen, außerplanmäßige Untersuchungen, Krankenhausaufenthalte oder Behandlungen durch medizinisches Fachpersonal in Anspruch zu nehmen; dazu können auch Episoden gehören, die dazu führen, dass der Patient die medizinische Therapie selbst abbricht, ohne einen Arzt zu konsultieren. |
| Typ 2 | Jedes offensichtliche, verwertbare Anzeichen einer Blutung (z. B. eine stärkere Blutung, als aufgrund der klinischen Umstände zu erwarten wäre, einschließlich einer Blutung, die allein durch bildgebende Verfahren festgestellt wurde), die nicht den Kriterien für Typ 3, 4 oder 5 entspricht, aber mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt:<br>(1) sie erfordert einen nicht-chirurgischen, medizinischen Eingriff durch medizinisches Fachpersonal,<br>(2) sie führt zu einem Krankenhausaufenthalt oder einer erhöhten Pflegestufe<br>oder (3) sie veranlasst eine Untersuchung. |
| Typ 3 | |
| Typ 3a | Offene Blutung plus Hämoglobinabfall von 3 bis < 5 g/dl* (sofern der Hämoglobinabfall mit der Blutung zusammenhängt)<br>Jede Transfusion mit offener Blutung |
| Typ 3b | Offene Blutung plus Hämoglobinabfall ≥ 5 g/dl* (vorausgesetzt, der Hämoglobinabfall steht im Zusammenhang mit der Blutung)<br>Kardiale Tamponade<br>Blutungen, die einen chirurgischen Eingriff zur Kontrolle erfordern (ausgenommen Zahn-/Nasen-/Haut-/Hämorrhoidenblutungen)<br>Blutungen, die intravenöse vasoaktive Substanzen erfordern |
| Typ 3c | Intrakranielle Blutung (ohne Mikroblutungen oder hämorrhagische Transformation, aber mit intraspinaler Blutung)<br>Unterkategorien, bestätigt durch Autopsie oder Bildgebung oder Lumbalpunktion<br>Intraokulare Blutung, die das Sehvermögen beeinträchtigt |
| Typ 4 | CABG-bedingte Blutungen<br>Perioperative intrakranielle Blutung innerhalb von 48 Stunden<br>Reoperation nach Verschluss der Sternotomie zum Zweck der Blutstillung<br>Transfusion von ≥ 5 U Vollblut oder gepackten roten Blutkörperchen innerhalb eines 48-Stunden-Zeitraums†<br>Verabreichung einer Thoraxdrainage ≥ 2 L innerhalb eines Zeitraums von 24 Stunden |
| Typ 5 | Tödliche Blutung |
| Typ 5a | Wahrscheinlich tödliche Blutung; keine Bestätigung durch Autopsie oder Bildgebung, aber klinisch verdächtig |
| Typ 5b | Eindeutig tödliche Blutung; offene Blutung oder Bestätigung durch Autopsie oder Bildgebung |

Eine mögliche schwerwiegende Komplikation der Operation besteht in einem „Low Cardiac Output Syndrome“ also einem Kreislaufversagen mit Notwendigkeit zur mechanischen Kreislaufunterstützung. Hierfür kommt eine sogenannte ECMO (extrakorporale Membranoxygenierung) zum Einsatz.
Zur Einteilung des akuten Nierenversagens postoperativ wurde die AKI-Einteilung (Acute Kidney Injury) der KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) verwendet (Tabelle 5). Hierbei wurden aufgrund der retrospektiven Natur der Studie nur die Kreatininwerte zur Einteilung verwendet.

**Tab. 5:** AKIN-Stadien modifiziert nach (Kellum und Lameire, 2013)
Einstufung der akuten Nierenschädigung
Abkürzung: GFR: Glomeruläre Filtrationsrate

| Stadium | Serumkreatinin | Urinausscheidung |
|---|---|---|
| 1 | 1,5- bis 1,9-facher Anstieg des Ausgangswertes oder ≥ 0,3 mg/dl (≥ 26,5 µmol/l) Anstieg | < 0,5 ml/kg/Stunde für 6 bis 12 Stunden |
| 2 | 2,0 bis 2,9-facher Ausgangswert | < 0,5 ml/kg/Stunde für ≥ 12 Stunden |
| 3 | 3,0-facher Ausgangswert oder Anstieg des Serumkreatinins auf ≥ 4,0 mg/dl (≥ 353,6 µmol/l)<br>Beginn einer Nierenersatztherapie oder bei Patienten < 18 Jahren eine Abnahme der geschätzten GFR auf < 35 ml/Minute pro 1,73 m² | < 0,3 ml/kg/Stunde für ≥ 24 Stunden oder Anurie für ≥ 12 Stunden |

In dieser Arbeit wurden diese Endpunkte nach dreißig Tagen und zwölf Monaten aufgenommen.
Der mittlere Druckgradient über der Mitralklappe wird enddiastolisch im CW-Doppler mit der vereinfachten Bernoulli-Gleichung berechnet. Er gibt Auskunft über die Schwere einer Mitralklappenstenose, welche als postoperative Komplikation sowohl nach Mitralklappenrekonstruktion als auch „Edge-to-Edge“ Reparatur auftreten kann (Baumgartner et al., 2009). Die glomeruläre Filtrationsrate wurde mit der Cockcroft und Gault Formel:
„Ccr = (140 – age) (wt kg) /72 × $S_{cr}$ (mg/100 ml) (15 % less in females) “berechnet (Cockcroft und Gault, 1976) (Scr = Serumkreatinin).

## 2.4 Statistische Auswertung

Die Patient*innengruppen wurden, wie in Abschnitt 2.1 beschrieben, anhand verschiedener Parameter mittels Case-Control Methode gematcht, um eine Vergleichbarkeit zwischen den Gruppen zu schaffen.

Für dieses Matching wurde jeweils ein Patient oder eine Patientin aus den beiden Gruppen genommen, die am nächsten anhand der definierten Parameter beieinander lagen. Für das Alter wurde eine maximale tolerable Differenz von 4 Jahren festgelegt, für die LVEF eine maximale Differenz von 5 %, für den EuroSCORE II eine maximale Differenz von 1,5 %. Die Ätiologie der MI (primär oder sekundär) wurde exakt gematcht und musste übereinstimmen. Das Case-Control-Matching erfolgte automatisiert über die MedCalc Software (MedCalc Software Ltd., Ostend, Belgium). Hieraus ergaben sich 49 Paare. Die übrigen Berechnungen erfolgten mit den Statistik-Softwares SPSS 19.0 (IBM, Armonk, NY USA) und MedCalc (MedCalc Software Ltd., Ostend, Belgium), die Graphen wurden mit GraphPad Prism 5.0 (GraphPad Software Inc., La Jolla, CA USA) erstellt.

Die Kaplan-Meier-Analyse diente zur Darstellung der Überlebenswahrscheinlichkeiten. Die Kurven wurden mit dem Log-Rank-Test verglichen. Für das mediane Follow-up wurden die Shemper und Smith Methode verwendet.

Es wurde ein 95 % Konvidenzintervall für die Mittelwerte genommen. Dichotome Variablen wurden durch den exakten Fischertest und $X^2$-Test verglichen. Der gepaarte und der ungepaarte T-Test wurden für kontinuierliche Variablen verwendet. Als statistisch signifikant wurde bei einem zweiseitigen Test ein $p < 0,05$ angesehen.

# 3. Ergebnisse

## 3.1. Demographische Variablen der Gesamtkohorte

Für Patient*innen, die eine Edge-to-Edge Reparatur erhielten, wird im Folgenden die Abkürzung TEER verwendet, für die minimal-invasiv operierten Patient*innen die Abkürzung MIC-MVS. Es werden jeweils Ergebnisse der Gesamtkohorte sowie anschließend der gematchten Kohorte präsentiert. Die Analyse der demographischen Variablen der Gesamtkohorten zeigte, dass sich die Gruppen anhand fast aller untersuchten Ausgangsvariablen signifikant unterschieden (siehe Tabelle 6). TEER-Patient*innen waren signifikant älter, hatten einen höheren durchschnittlichen EuroSCORE II, eine eingeschränktere LVEF, mehr Komorbiditäten und häufiger vorangegangene Koronarinterventionen und Herzoperationen. Der Grad der MI, gemessen anhand der Vena contracta, war in beiden Kohorten vergleichbar, der linksventrikuläre enddiastolische Diameter ebenfalls. Eine begleitende höhergradige TI und reduzierte TAPSE lag bei TEER-Patient*innen häufiger vor.

**Tab. 6:** Demographische Variablen der Gesamtkohorte modifiziert nach (Silaschi et al., 2024)

LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion, EuroSCORE: European System for Cardiac Operative Risk Evaluation, COPD: chronic obstructive pulmonary disease, TIA: Transitorisch ischämische Attacke, PCI: perkutane koronare Intervention, PAP: pulmonary artery pressure, Tapse: tricuspid annular plane systolic excursion, LVEDD: linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser, NYHA: New York Heart Association

| | **TEER (n = 723)** | **MIC-MVS (n = 123)** | **p-Wert** |
|---|---|---|---|
| Alter | 78,3 (77,7-78,8) | 61,5 (59,0-63,9) | **< 0.010** |
| Geschlecht (weiblich), (%) | 305 (42,2) | 52 (42,3) | 0,983 |
| Body Mass Index | 26,1 (25,6-26,6) | 26,3 (25,5-27,2) | 0,590 |
| Logistischer EuroSCORE II, % | 5,5 (5,2-5,9) | 1,3 (1,1-1,5) | **< 0,010** |
| LVEF, % | 48,4 (47,3-49,6) | 60,4 (58,8-62,0) | **< 0,010** |
| Glomeruläre Filtrationsrate, ml/min | 45,9 (44,3-47,5) | 93,5 (86,8-100,1) | **< 0,010** |
| Frühere Herzoperationen, % | 183 (25,3) | 2 (1,6) | **< 0,010** |
| COPD, % | 132 (18,2) | 11 (8,9) | **< 0,010** |
| Vorheriger Schlaganfall/Vorherige TIA, % | 70 (9,7) | 7 (5,7) | **< 0,010** |
| Koronare Herzkrankheit, % | 403 (55,7) | 16 (13,0) | **< 0,010** |
| Vorherige PCI, % | 284 (39,3) | 4 (3,3) | **< 0,010** |
| Permanenter Herzschrittmacher/ interner Defibrillator vorhanden, % | 251 (34,7) | 6 (4,9) | **< 0,010** |
| Kreatinin, mg/dl | 1,5 (1,4-1,6) | 0,9 (0,9-1,0) | **< 0,010** |
| Vorhofflimmern/Vorhofflattern in der Vorgeschichte | 546 (75,5) | 40 (32,5) | **< 0,010** |
| Systolischer PAP, mmHg | 42,2 (41,1-43,4) | 45,6 (41,9-49,4) | **0,020** |
| TAPSE, mm | 18,4 (17,9-18,8) | 23,7 (22,3-25,2) | **< 0,010** |
| Vena contracta MK, mm | 0,7 (0,6-0,7) | 0,7 (0,6-0,7) | 1,000 |
| LVEDD, mm | 52,7 (51,8-53,7) | 51,1 (49,3-53,0) | 0,120 |
| Trikuspidalklappeninsuffizienz, Grad<br>- Kein<br>- Leichtgradig<br>- Mittelgradig<br>- Hochgradig<br>- Massiv<br>- Sintflutartig | <br>9/709 (1,3)<br>200/709 (28,2)<br>259/709 (36,5)<br>171/709 (24,1)<br>58/709 (8,2)<br>12/709 (1,7) | <br>36 (29,3)<br>56 (45,5)<br>15 (12,2)<br>13 (10,6)<br>3 (2,4)<br>0 | **< 0.010** |

### 3.1.1. Variablen vor und nach dem Matching

In der Tabelle 7 sind die Variablen vor und nach dem Matching dargestellt. Vergleicht man nun die Daten der TEER-Gruppe (Transcatheter Edge-to-Edge-Repair) verändert sich die Gruppengröße von n = 723 zu n = 49. Das Patient*innen-Alter sank durch das Matching von 78,3 Jahren (95 % KI: 77,7-78,8) auf 71,7 Jahre (95 % KI: 69,3-74,1) Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion stieg von 48,4 % (95 % KI: 47,3-49,6) auf 60,0 % (95 % KI: 57,7-62,2). Der EuroSCORE II sank von 5,5 % (95 % KI: 5,2-5,9) auf 2,3 % (95 % KI: 1,9-2,7). Die Ausgangspopulation aus TEER-Patient*innen bestand mehrheitlich aus solchen mit

sekundärer Mitralklappeninsuffizienz. Durch das Matching wurden vor allem Patient*innen mit primärer MI herausgefiltert.

Bei den Patient*innen, die eine MIC-MVS erhalten haben, unterschieden sich die Daten vor und nach dem Matching ebenfalls. Die Gruppengröße reduzierte sich von n = 123 auf n = 49. So erhöhte sich der Altersdurchschnitt von 61,5 Jahre (95 % KI: 59,0-63,9) auf 70,0 Jahre (95 % KI: 67,9-72,1). Die Veränderung der linksventrikulären Ejektionsfraktion war durch das Matching gering: 60,4 % (95 % KI: 58,8-62,0) auf 60,5 (95 % KI: 58,4-62,4). Der EuroSCORE II stieg von 1,3 (95 % KI: 1,1-1,5) auf 1,8 (95 % KI: 1,4-2,2). Die Ätiologie der Mitralklappeninsuffizienz war sowohl vor als auch nach dem Matching überwiegend primär: 82,9 % (102/123) und 81,6 % (40/49). Der Anteil der sekundären MI stieg von 17,1 % (21/123) auf 18,4 % (9/49). Eine gemischte Ätiologie lag nicht vor.

**Tab. 7:** Variablen vor und nach dem Matching modifiziert nach (Silaschi et al., 2024)

LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion, EuroSCORE: European System for Cardiac Operative Risk Evaluation

| Vor dem Matching | | | | Nach dem Matching | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Variable** | **TEER (n = 723)** | **MIC-MVS (n = 123)** | **p-Wert** | **TEER (n = 49)** | **MIC-MVS (n = 49)** | **p-Wert** |
| Alter | 78,3 (77,7-78,8) | 61,5 (59,0-63,9) | < 0,010 | 71,7 (69,3-74,1) | 70,0 (67,9-72,1) | 0,300 |
| LVEF, % | 48,4 (47,3-49,6) | 60,4 (58,8-62,0) | < 0,010 | 60,0 (57,7-62,2) | 60,5 (58,4-62,4) | 0,730 |
| EuroSCORE II, % | 5,5 (5,2-5,9) | 1,3 (1,1-1,5) | < 0,010 | 2,3 (1,9-2,7) | 1,8 (1,4-2,2) | 0,080 |
| Primäre MI, n (%) | 254 (35,1) | 102 (82,9) | < 0,010 | 40 (81,6) | 40 (81,6) | 1,000 |
| Sekundäre MI, n (%) | 428 (49,2) | 21 (17,1) | | 9 (18,4) | 9 (18,4) | |
| Sonstige (z.B. frühere Clips), n (%) | 41 (5,7) | 0 | | - | - | |

### 3.1.2. Charakteristika der Kohorte nach Matching

Im Folgenden sollen die wichtigsten Charakteristika der Kohorte beschrieben werden. Neben den Parametern (Alter und EuroSCORE II) wurden noch weitere gelistet. In folgenden Vergleichen wird die TEER-Gruppe zuerst genannt, gefolgt von der MIC-MVS-Gruppe (engl. Minimally-invasive mitral valve surgery). Das durchschnittliche Alter lag wie oben bereits beschrieben bei 71,7 Jahren (95 % KI: 69,3-74,1) vs. 70,0

Jahren (95 % KI: 67,9-72,1, p = 0,300). Der EuroSCORE II lag bei 2,3 % (95 % KI: 1,9-2,7) vs. 1,8 % (95 % KI: 1,4-2,2) (p = 0,080). Die LVEF war in beiden Gruppen beinahe gleich, 60,0 (95 % KI: 57,7-62,2) vs. 60,5 % (95 % KI: 58,4-62,4) (p = 0,730). In der Tabelle 8 sind die Charakteristika der Kohorten nach dem Matching dargestellt.

Auch nach diesem Matching bestanden hinsichtlich einiger Ausgangsvariablen noch signifikante Unterschiede. In der TEER-Gruppe hatten Patient*innen häufiger eine KHK 46,9 % (23/49) vs. 12,2 % (6/49) (p < 0,010), hatten vorher eine PCI (perkutane koronare Intervention) (34,7 % (17/49) vs. 6,1 % (3/49) erhalten (p < 0,010)) und/oder hatten Vorhofflimmern bzw. Vorhofflattern (69,4 % (34/49) vs. 40,8 % (20/49) (p = 0,010)). Bei der TEER-Gruppe hatten die meisten Patient*innen eine leicht- oder mittelgradige Trikuspidalklappeninsuffizienz, bei der MIC-MVS-Gruppe die Mehrheit der Patient*innen eine leichtgradige.

**Tab. 8:** Charakteristika der Kohorten nach dem Matching modifiziert nach (Silaschi et al., 2024)

LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion, EuroSCORE: European System for Cardiac Operative Risk Evaluation, COPD: chronic obstructive pulmonary disease, TIA: Transitorisch ischämische Attacke, Pavk: periphere arterielle Verschlusskrankheit, PCI: perkutane koronare Intervention, PAP: pulmonary artery pressure, Tapse: tricuspid annular plane systolic excursion, LVEDD: linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser, NYHA: New York Heart Association

| | **TEER (n = 49)** | **MIC-MVS (n = 49)** | **p-Wert** |
|---|---|---|---|
| Alter | 71,7 (69,3-74,1) | 70,0 (67,9-72,1) | 0,297 |
| Geschlecht (weiblich), (%) | 21 (42,9) | 25 (51,0) | 0,424 |
| Body Mass Index | 25,5 (23,9-27,1) | 26,7 (25,3-28,1) | 0,269 |
| Logistischer EuroSCORE II, % | 2,3 (1,9-2,7) | 1,8 (1,4-2,2) | 0,076 |
| LVEF, % | 60,0 (57,7-62,2) | 60,5 (58,4-62,4) | 0,733 |
| Glomeruläre Filtrationsrate, ml/min | 60,6 (52,7-68,6) | 76,3 (67,4-85,3) | **0,010** |
| Frühere Herzoperationen, % | 4 (8,2) | 0 | **0,042** |
| COPD, % | 12 (24,5) | 6 (12,2) | 0,118 |
| Pavk | 4 (8,2) | 2 (4,1) | 0,400 |
| Vorheriger Schlaganfall/Vorherige TIA, % | 7 (14,3) | 4 (8,2) | 0,342 |
| Koronare Herzkrankheit, % | 23 (46,9) | 6 (12,2) | **< 0,01** |
| Vorherige PCI, % | 17 (34,7) | 3 (6,1) | **< 0,01** |
| Permanenter Herzschrittmacher/ interner Defibrillator vorhanden, % | 6 (12,2) | 1 (2,0) | 0,051 |
| Kreatinin, mg/dl | 1,2 (1,0-1,5) | 1,0 (0,9-1,1) | 0,066 |
| Vorhofflimmern/Vorhofflattern in der Vorgeschichte | 34 (69,4) | 20 (40,8) | **< 0,01** |
| Systolischer PAP, mmHg | 42,9 (37,7-48,2) | 45,6 (41,1-50,1) | 0,471 |
| TAPSE, mm | 20,2 (18,6-21,8) | 25,4 (23,7-27,1) | **< 0,01** |
| Vena contracta MK, mm | 0,7 (0,7-0,8) | 0,7 (0,6-0,8) | 0,947 |
| LVEDD, mm | 51,0 (48,7-53,3) | 50,4 (47,7-53,2) | 0,369 |
| Trikuspidalklappeninsuffizienz, Grad<br>- Kein<br>- Leichtgradig<br>- Mittelgradig<br>- Hochgradig<br>- Massiv<br>- Sintflutartig | <br>1 (2,0)<br>19 (38,8)<br>19 (38,8)<br>8 (16,3)<br>2 (4,1) | <br>9 (18,4)<br>29 (59,1)<br>9 (18,4)<br>2 (4,1)<br>0 | **< 0,01** |
| NYHA III/IV, % | 34 (69,4) | 23 (46,9) | **0,025** |

3.2 Details der Prozeduren der Gesamtkohorte

3.2.1. Details der Prozeduren der gematchten Kohorte

Die Details der Prozeduren sind in Tabelle 9 und 10 aufgeführt.

Die Prozedur dauerte bei der Gesamtkohorte 77,5 Minuten (95 % KI: 72,8-82,1) in der TEER-Gruppe und 273,1 Minuten (95 % KI: 260,4-285,7; p < 0,010) in der MIC-MVS-

Gruppe. Eine Reparatur erhielten 121 der 123 MIC-MVS-Patient*innen der Gesamtkohorte (98,4 %), 2 einen Ersatz (1,6 %). Ein MitraClip™ wurden 691 der 723 TEER-Patient*innen der Gesamtkohorte implantiert (95,6 %), 343 benötigten zwei oder mehr Clips (47,4 %). Bei der gematchten Kohorte war die Notwendigkeit von zwei oder mehr Clips bei 25 (51,1 %) gegeben. Eine Konversion zur Sternotomie musste in der Gesamtkohorte bei 5 Patient*innen in der TEER-Gruppe (0,7 %) und bei 6 Patient*innen in der MIC-MVS-Gruppe (4,9 %) ($p < 0,010$) durchgeführt werden. Bei den MIC-MVS Patient*innen erfolgten häufig zusätzliche Eingriffe.

**Tab. 9:** Details der Prozeduren und 30-Tage-Ergebnisse der Gesamtkohorte modifiziert nach (Silaschi et al., 2024)

HLM: Herz-Lungen-Maschine, TEER: Transkatheter "Edge-to-Edge Repair", PFO: persistierendes Foramen ovale, ASD: Atriumseptumdefekt, TIA: Transistorisch ischämische Attacke, LCOS: Low-cardiac-output-Syndrom, VA ECMO: venoarterielle-extrakorporale Membranoxygenierung, Impella®: Herzunterstützungssystem, MI: Mitralklappeninsuffizienz, MIC-MVS: Minimally Invasive Mitral Valve Surgery

| Prozedurdaten und 30-Tage-Follow-up | TEER (n = 723) | MIC-MVS (n = 123) | p-Wert |
|---|---|---|---|
| Prozedurzeit, Minuten | 77,5 (72,8-82,1) | 273,1 (260,4-285,7) | < 0,010 |
| Zeit an der HLM, Minuten | n/a | 192,5 (182-202) | |
| Aortenabklemmzeit, Minuten | n/a | 127,1 (120-134) | |
| Mitralklappenreparatur (chirurgisch), n (%) | n/a | 121 (98,4) | n.a. |
| Mitralklappenersatz (chirurgisch), n (%) | n/a | 2 (1,6) | |
| TEER-Methode, n (%) | | | |
| MitraClip™ | 691 (95,6) | | |
| Pascal | 32 (4,4) | | |
| Anzahl der eingesetzten Clips, n (%) | 380 (52,6) | | |
| 1 Clip | 299 (41,3) | | |
| 2 Clips | 44 (6,1) | | |
| 3 Clips | | | |
| Begleitende Verfahren, n (%) | n/a | | |
| Schrittmacherexplantation | | 0 | |
| Rhythmusablationstherapie | | 21 (17,1) | |
| Vorhofohrverschluss | | 18 (14,6) | |
| PFO/ASD Verschluss | | 16 (13,0) | |
| Operation der Trikuspidalklappe | | 17 (13,8) | |
| Wechsel zur Sternotomie, n (%) | 5 (0,7) | 6 (4,9) | < 0,010 |
| 30-Tage-Mortalität, n (%) | 26 (3,6) | 3 (2,4) | 0,780 |
| TIA, n (%) | 0 | 0 | 1,000 |
| Schlaganfall, n (%) | 6 (0,8) | 1 (0,8) | |
| Starke Blutungen (BARC 3 oder 4), n (%) | 24 (3,3) | 23 (18,7) | < 0,010 |
| LCOS mit, n (%) | | | |
| VA ECMO | 2 (0,3) | 5 (4,1) | < 0,010 |
| Impella (linkes Herz) | 1 (0,1) | 1 (0,8) | 0,270 |
| Impella (rechtes Herz) | 0 | 0 | 1,000 |
| Dialysepflichtiges Nierenversagen, n (%) | 4 (0,5) | 7 (5,7) | < 0,010 |
| Krankenhausaufenthalt, Tage | 7,0 (6,6-7,5) | 18,1 (14,9-21,3) | < 0,010 |
| MI-Schweregrad bei Entlassung, n (%) | | | < 0,010 |
| Kein | 46/696 (6,6) | 38/107 (35,5) | |
| Mild | 479/696 (68,8) | 61/107 (57,0) | |
| Moderat | 131/696 (18,8) | 6/107 (5,6) | |
| Moderat-Schwer | 28/696 (4,0) | 2/107 (1,9) | |
| Schwer | 12/696 (1,7) | 0 | |
| Mittlerer Mitralgradient bei Entlassung, mmHg | 3,8 (3,6-3,9) | 3,6 (3,3-3,9) | 0,32 |

**Tab. 10:** Details der Prozeduren und 30-Tage-Ergebnisse der gematchten Kohorte modifiziert nach (Silaschi et al., 2024)

HLM: Herz-Lungen-Maschine, TEER: Transkatheter "Edge-to-Edge Repair", PFO: persistierendes Foramen ovale, ASD: Atriumseptumdefekt, TIA: Transistorisch ischämische Attacke, LCOS: Low-cardiac-output-Syndrom, VA ECMO: venoarterielle extrakorporale Membranoxygenierung, Impella®: Herzunterstützungssystem, MI: Mitralklappeninsuffizienz, MIC-MVS: Minimally Invasive Mitral Valve Surgery

| Prozedurdaten und 30-Tage-Follow-up | TEER (n = 49) | MIC-MVS (n = 49) | p-Wert |
|---|---|---|---|
| Prozedurzeit, Minuten | 72,8 (60,5-85,1) | 266,8 (247,4-286,3) | < 0,010 |
| Mitralklappenreparatur (chirurgisch), n (%) | n/a | 49 (100) | n/a |
| Mitralklappenersatz (chirurgisch), n (%) | n/a | 0 | |
| TEER-Methode, n (%) | | | |
| MitraClip™ | 48 (98,0) | | |
| Pascal | 1 (2,0) | | |
| Anzahl der eingesetzten Clips, n (%) | | | |
| 1 Clip | 24 (48,9) | | |
| 2 Clips | 21 (42,9) | | |
| 3 Clips | 4 (8,2) | | |
| Begleitende Verfahren, n (%) | n/a | | n/a |
| Schrittmacherexplantation | | 0 | |
| Rhythmusablationstherapie | | 9 (18,4) | |
| Vorhofohrverschluss | | 5 (10,2) | |
| PFO/ASD Verschluss | | 6 (12,2) | |
| Operation der Trikuspidalklappe | | 0 | |
| Wechsel zur Sternotomie, n (%) | 0 | 3 (6,1) | 0,340 |
| 30-Tage-Mortalität, n (%) | 3 (6,1) | 2 (4,1) | 1,000 |
| TIA, n (%) | 0 | 0 | 1,000 |
| Schlaganfall, n (%) | 0 | 1 (2,0) | 1,000 |
| Starke Blutungen (BARC 3 oder 4), n (%) | 2 (4,1) | 8 (16,3) | 0,090 |
| LCOS mit, n (%) | | | 0,620 |
| VA ECMO | 1 (2,0) | 3 (6,1) | |
| Impella (linkes Herz) | 0 | 0 | |
| Impella (rechtes Herz) | 0 | 0 | |
| Dialysepflichtiges Nierenversagen, n (%) | 1 (2,0) | 4 (8,2) | 0,360 |
| Krankenhausaufenthalt, Tage | 5,7 (4,6-6,9) | 23,5 (16,4-30,5) | < 0,010 |
| MI-Schweregrad bei Entlassung, n (%) | | | < 0,010 |
| Kein | 1/48 (2,1) | 21/47 (44,7) | |
| Mild | 33/48 (68,8) | 20/47 (42,5) | |
| Moderat | 8/48 (16,7) | 6/47 (12,8) | |
| Moderat-Schwer | 4/48 (8,3) | 0 | |
| Schwer | 2/48 (4,1) | 0 | |
| Mittlerer Mitralgradient bei Entlassung, mmHg | 4,1 (3,6-4,6) | 3,4 (3,0-3,8) | 0,040 |

## 3.3 30-Tage-Ergebnisse der Gesamtkohorte

### 3.3.1. 30-Tage-Ergebnisse der gematchten Kohorte

Primäre Endpunkte der Studie sind die Gesamtmortalität nach 30 Tagen und einem Jahr und die Reduktion der Mitralklappeninsuffizienz bei Entlassung und nach einem Jahr. Eine Übersicht über die MI-Grade der Gesamtkohorte und der gematchten Kohorte bieten die Abbildungen 10 und 11.

Die Mortalität wird in den Abbildungen 12 und 13 dargestellt (Silaschi et al., 2024).

Die 30-Tage-Ergebnisse der Gesamtkohorte und der gematchten Kohorte werden in der Tabelle 9 und 10 dargestellt. Die sekundären Endpunkte, welche nach 30 Tagen erhoben wurden, sind der neu aufgetretene Schlaganfall, das dialysepflichtige Nierenversagen und die postoperative Blutung. Weitere sekundäre Endpunkte sind der erneut kardial bedingte Krankenhausaufenthalt und die erneute Intervention bzw. Operation an der Mitralklappe (Silaschi et al., 2024). Diese werden unter 3.4 beschrieben.

In der Gesamtkohorte lag die 30-Tage-Mortalität in der TEER-Gruppe bei 3,6 % (26/723), bei dir MIC-MVS-Gruppe bei 2,4 % (3/123) ($p = 0,780$). Ein BARC-Bleeding-Ereignis Typ 3 oder 4 gab es bei 3,3 % (24/723) vs. 18,7 % (23/123) ($p < 0,010$). Eine venoarterielle ECMO (extrakorporale Membranoxygenierung) war in 0,3 % (2/723) vs. 4,1 % (5/123) notwendig ($p < 0,010$). Dialysepflichtig wurden 0,5 % (4/723) der TEER-Patient*innen und 5,7 % (7/123) der MIC-MVS-Patient*innen ($p < 0,010$). Die Patient*innen der TEER-Gruppe blieben durchschnittlich 7,0 Tage (95 % KI: 6,6-7,5) im Krankenhaus. In der MIC-MVS-Gruppe waren es 18,1 Tage (95% KI: 14,9-21,3) ($p < 0,010$). Eine hochgradige Mitralklappeninsuffizienz konnte bei Entlassung noch bei 1,7 % (12/696) der TEER-Patient*innen festgestellt werden ($p < 0,010$). In beiden Gruppen erlitten 0,8 % einen Schlaganfall (6/723 vs. 1/123). In der gematchten Kohorte lag die 30-Tage-Mortalität bei 6,1 % (3/49) in der TEER-Gruppe und bei 4,1 % (2/49) in der MIC-MVS-Gruppe ($p = 1,000$). Die Patient*innen blieben im Schnitt 5,7 Tage (95 % KI: 4,6-6,9) vs. 23,5 Tage (95 % KI: 16,4-30,5) im Krankenhaus ($p < 0,010$). Eine schwere Mitralklappeninsuffizienz wurde bei 4,1 % (2/48) der TEER-Patient*innen bei Entlassung noch festgestellt ($p < 0,010$). In der TEER-Gruppe erlitt kein Patient und keine Patientin einen Schlaganfall, und in der MIC-MVS-Gruppe 2,0 % der Patient*innen (1/49). Ein BARC-Bleeding-Ereignis Typ 3 oder 4 gab es bei 4,1 % (2/49) vs. 16,3 % (8/49) ($p = 0,090$). Eine venoarterielle ECMO (extrakorporale Membranoxygenierung) war in 2 % (1/49) vs. 6,1 % (3/49) notwendig ($p = 0,620$). Dialysepflichtig wurden 2 % (1/49) der TEER-Patient*innen und 8,2 % (4/49) der MIC-MVS-Patient*innen ($p = 0,360$).

## 3.4 Follow-up der Gesamtkohorte

### 3.4.1. Follow-up der gematchten Kohorte

Das Follow-up beinhaltet die sekundären Endpunkte der erneuten Operation an der Mitralklappe nach einem Jahr und insgesamt und den erneuten kardial bedingten Krankenhausaufenthalt (siehe Tabelle 11).

Im Rahmen des Follow-ups der Gesamtkohorte, welches im Mittel nach 662,3 Tagen (95 % KI: 278-732) in der TEER-Gruppe und nach 574,9 (95 % KI: 511-638) (p = 0,160) stattfand, mussten im ersten Jahr in der TEER-Gruppe 22/697 (3,1 %) Patient*innen eine erneute Prozedur an der Mitralklappe erhalten. Im gesamtem Follow-up waren dies 39/697 Patient*innen (5,6 %). In der MIC-MVS-Gruppe war dies bei keinem Patienten und keiner Patientin der Fall. Diese erneute Prozedur fand im Durchschnitt nach 505,5 (95% KI: 614-710) statt. Einen kardial bedingten Krankenhausaufenthalt im ersten Jahr mussten 75 (10,8 %) der TEER-Gruppe und 6 (5,0 %) der MIC-MVS-Patient*innen wahrnehmen (p = 0,070). Das Follow-up der gematchten Kohorte fand in der TEER-Gruppe nach 784 Tagen (95 % KI: 574-995) und in der MIC-MVS-Gruppe nach 564 Tagen (95 % KI: 478-650) (p = 0,050) statt. In der TEER-Gruppe war ein erneuter Eingriff an der Mitralklappe in 10,9 % (5/46) generell notwendig, dieser im ersten Jahr bei 2,2 % (1/46), bei der MIC-MVS-Gruppe bei keinem Patienten und keiner Patientin (p = 0,060 und p = 1,000). Dieser Eingriff fand nach 1144 Tagen statt (95 % KI: 546-2834). In der MIC-MVS-Gruppe war dies bei keinem Patienten und keiner Patientin notwendig. Einen erneuten kardialen bedingten Krankenhausaufenthalt benötigten im ersten Jahr 4 Patient*innen beider Gruppen (8,7 % vs. 8,5 %) (p = 1,000).

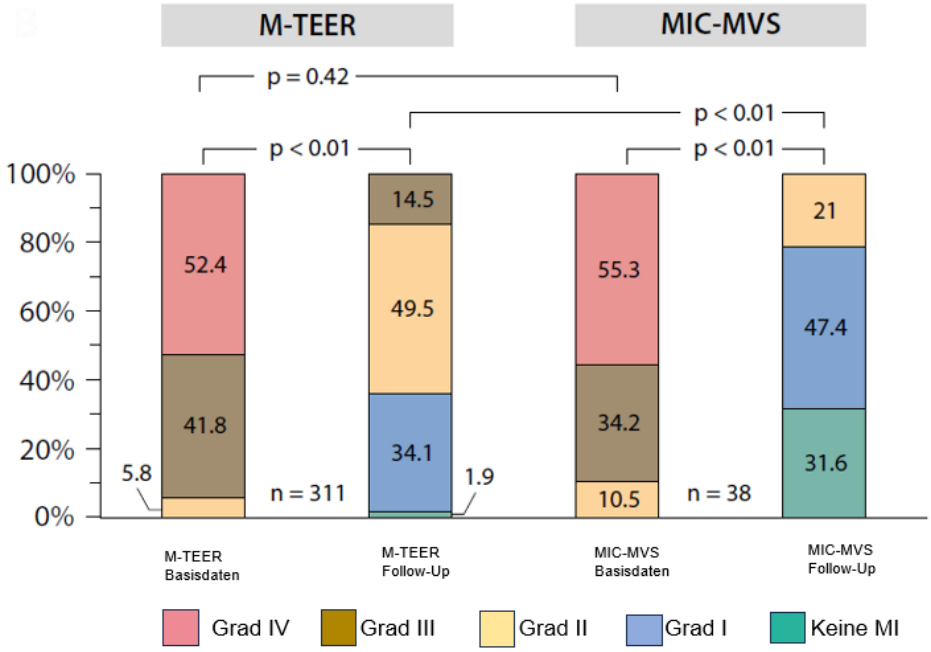
**Tab. 11:** Follow-up der Gesamtkohorte und der gematchten Kohorte modifiziert nach (Silaschi et al., 2024)

| **Follow-up Daten der Gesamtkohorte** | **TEER (n = 697)** | **MIC-MVS (n = 120)** | **p-Wert** |
|---|---|---|---|
| Kardiale Rehospitalisierung nach 1 Jahr, n (%) | 75 (10,8) | 6 (5,0) | 0,070 |
| Reintervention oder Operation an der Mitralklappe, ingesamt, n (%) | 39 (5,6) | 0 | <0,010 |
| Reintervention oder Operation an der Mitralklappe nach 1 Jahr, n (%) | 22 (3,1) | 0 | 0,060 |
| Zeit bis zur Reintervention oder Operation, Tage | 505,5 (614-710) | n/a | n/a |
| Mittlere Dauer der Nachbeobachtung, Tage | 662,3 (278-732) | 574,9 (511-638) | 0,160 |
| **Follow-up Daten der gematchten Kohorte** | **TEER (n = 46)** | **MIC-MVS (n = 47)** | **p-Wert** |
| Kardiale Rehospitalisierung nach 1 Jahr, n (%) | 4 (8,7) | 4 (8,5) | 1,000 |
| Reintervention oder Operation an der Mitralklappe nach 1 Jahr, n (%) | 1 (2,2) | 0 | 1,000 |
| Reintervention oder Operation an der Mitralklappe, ingesamt, n (%) | 5 (10,9) | 0 | 0,060 |
| Zeit bis zur Reintervention oder Operation, Tage | 1144 (546-2834) | n/a | n/a |
| Mittlere Dauer der Nachbeobachtung, Tage | 784 (574-995) | 564 (478-650) | 0,050 |

### 3.5 Mitralklappeninsuffizienz der Gesamtkohorte und der gematchten Kohorte

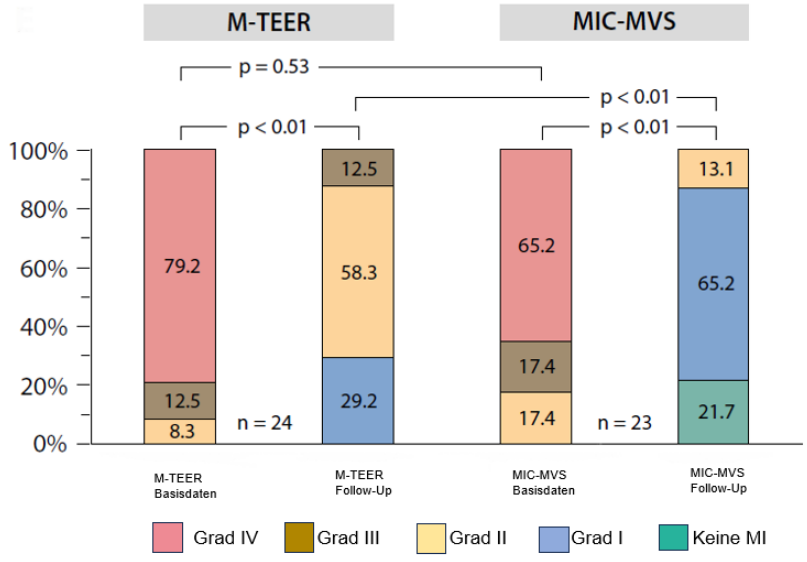
In der Gesamtkohorte hatten ungefähr die Hälfte der TEER-Patient*innen und der MIC-MVS-Patient*innen am Anfang eine MI Grad 4 (52,4 % vs. 55,3 %) (p = 0,420), bei Entlassung über die Hälfte eine MI Grad 1 (68,8 % vs. 57 %) (p < 0,010). Im Follow-up hatten 49,5 % der TEER-Gruppe eine MI Grad 2 und 47,4 % in der MIC-MVS-Gruppe einen MI Grad 1 (p < 0,010). Bei Entlassung hatten 6,6 % vs. 35,5 % (p < 0,010) der Patient*innen und im Follow-up 1,9 % vs. 31,6 % (p < 0,010) keine Mitralklappeninsuffizienz mehr. Der mittlere Gradient lag bei Entlassung bei 3,8 mmHg (95 % KI: 3,6-3,9) und 3,6 mmHg (95 % KI: 3,3-3,9) (p = 0,320).

In der gematchten Kohorte hatte der Großteil der Patient*innen zu Beginn eine MI Grad 4 (79,2 % vs. 65,2 %) (p = 0,530) und bei Entlassung eine MI Grad 1 (68,8 % vs. 42,5 %) (p < 0,010). Im Follow-up unterschieden sich die Gruppen. In der TEER-Gruppe hatte der Großteil der Patient*innen eine MI Grad 2 und der Großteil der Patient*innen der MIC-MVS-Gruppe eine MI ersten Grades (58,3 % vs. 65,2 %) (p < 0,010). In der TEER-Gruppe gab es keinen Patienten und keine Patientin ohne Mitralklappeninsuffizienz, in der MIC-MVS-Gruppe waren es 21,7 % (p < 0,010). Der mittlere Gradient lag bei Entlassung bei 4,1 mmHg (95 % KI: 3,6-4,6) vs. bei 3,4 mmHg (95 % KI: 3,0-3,8) (p = 0,040) (Abbildung 10 und 11).




Abkürzungen: M-TEER: Mitralklappe-Transcatheter Edge-to-Edge-Repair, MIC-MVS: Minimally Invasive Mitral Valve Surgery

**Abb. 10:** Mitralklappeninsuffizienzgrade der Gesamtkohorte modifiziert nach (Silaschi et al., 2024)

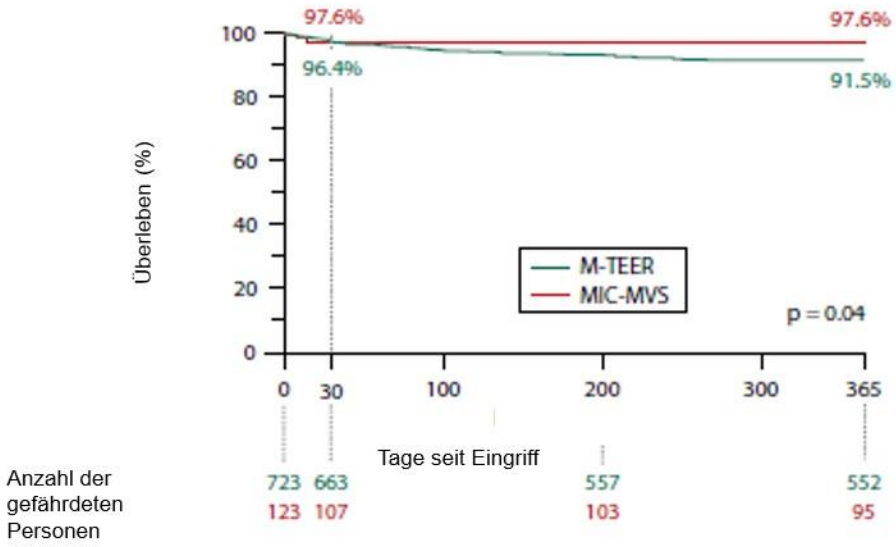



Abkürzungen: M-TEER: Mitralklappe-Transcatheter Edge-to-Edge-Repair, MIC-MVS: Minimally Invasive Mitral Valve Surgery

**Abb. 11:** Mitralklappeninsuffizienzgrade der gematchten Kohorte modifiziert nach (Silaschi et al., 2024)

3.6 Überleben der Gesamtkohorte und der gematchten Kohorte

In den Abbildungen 12 und 13 ist das Überleben der Gesamtkohorte und der gematchten Kohorte in Form einer Kaplan- Meier Kurve illustriert. In der Gesamtkohorte lag das Überleben nach einem Jahr bei 97,6 % vs. 91,5 % (p = 0,040), in der gematchten Kohorte bei 95,9 % vs. 86,4 % (p = 0,140).




Abkürzungen: M-TEER: Mitralklappe-Transcatheter Edge-to-Edge-Repair, MIC-MVS: Minimally Invasive Mitral Valve Surgery

**Abb. 12:** Überleben der Gesamtkohorte modifiziert nach (Silaschi et al., 2024)

Abkürzungen: M-TEER: Mitralklappe-Transcatheter Edge-to-Edge-Repair, MIC-MVS: Minimally Invasive Mitral Valve Surgery

**Abb. 13:** Überleben der gematchten Kohorte modifiziert nach (Silaschi et al., 2024)

# 4. Diskussion

## 4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Mit dieser Arbeit wurde ein Vergleich zwischen Patient*innen mit einer Mitralklappeninsuffizienz geschaffen, die entweder einen TEER- oder MIC-MVS- Eingriff erhielten. Die Gesamtkohorte bestand aus 846 Patient*innen, welche durch ein Fallkontroll-Matching bestimmter Parameter in Gruppen mit intermediärem Risikoprofil von jeweils 49 Patient*innen vergleichbaren Alters eingeteilt wurden.

Die Patient*innen der gematchten Kohorten waren etwa 70 Jahre alt. Die Patient*innen der TEER-Gruppe hatten ein geringeres Überleben nach einem Jahr, dieser Unterschied verschwand jedoch nach Matching für die wichtigsten Komorbiditäten und Alter. Die MIC-MVS Patient*innen hatten postoperativ mehr Blutungsereignisse und längere Krankenhausaufenthalte. Patient*innen mit einer TEER erhielten häufiger erneute Eingriffe an der Mitralklappe und die Reduktion der MI war weniger effizient. Dennoch zeigten diese Patient*innen im ersten Jahr nicht häufiger kardial bedingte Rehospitalisierungen. Die Reduktion der Mitralklappeninsuffizienz gelang in beiden gematchten Gruppen, bei der TEER auf 70,9 % und in der MIC-MVS auf 87,2 % nicht relevanter MI bei Entlassung ($p < 0{,}010$). Im Follow-up waren es in der TEER-Gruppe noch 29,2 % und in der MIC-MVS-Gruppe 86,9 % ($p < 0{,}010$) (Silaschi et al., 2024). In der gematchten Kohorte erhielten 100 % der Patient*innen eine Mitralklappenrekonstruktion. Dies zeigt, dass eine operative Rekonstruktion der Mitralklappe bei primärer Mitralklappeninsuffizienz fast immer möglich ist. Die vorliegende Untersuchung schafft eine Basis für zukünftige prospektiv randomisierte Vergleichsstudien zwischen TEER und MIC-MVS, indem sie hilft, ein Patient*innen-Kollektiv von intermediärem Risikoprofil zu definieren, welche für solch prospektive Studien randomisierbar wären. Gleichzeitig geben die hier vorgelegten Ergebnisse Herzteams Hilfestellung bei der Entscheidungsfindung zur geeigneten Therapie.

## 4.2 Diskussion der Methoden und Limitationen

Das Patient*innen-Kollektiv, welches minimalinvasiv operiert wird oder interventionell einen mittels Edge-to-Edge Verfahren (MitraClip™) behandelt wird, ist sehr unterschiedlich. Ältere, multimorbide Patient*innen erhalten eher einen Edge-to-Edge Eingriff als eine

Operation. Dies wird durch die grundlegend unterschiedlichen Merkmale der Gesamtkohorte deutlich. Die Unterschiede in den Gesamtkohorten reflektieren die Herz-Team-basierte Entscheidungsfindung bei der Wahl der geeigneten Therapie für die Patient*innen. Durch Case-Control-Matching erfolgte der Versuch, eine Schnittmenge zwischen den Patient*innen-Gruppen zu finden, welche sich in den Ergebnissen vergleichen lässt. Hierbei sollte eine Gruppe von Patient*innen mit intermediärem Risiko gebildet werden, die auch Gegenstand zukünftiger randomisierter Studien sein könnte. Grundlage für das Matching bildeten die Variablen LVEF, Alter, EuroSCORE II und die Ätiologie der Mitralklappeninsuffizienz. Studien, die minimal invasive Mitralklappenchirurgie mit TEER vergleichen, gibt es aktuell nicht. Durch das Matching bildeten sich die zwei Gruppen, die TEER-Gruppe und MIC-MVS-Gruppe, bestehend aus Patient*innen in einem Alter von ca. 70 Jahren mit einem EuroSCORE II von etwa 2 %, was einem intermediären operativen Risiko entspricht. Dennoch unterschieden sich die Patient*innen trotz Matching anhand einiger Parameter. Das operative Risikoprofil der Gruppen war vergleichbar, jedoch bestanden aufgrund des retrospektiven Designs Einschränkungen in Form von Verzerrungen. Trotz des Fallkontroll-Matchings blieben Unterschiede in den Merkmalen der Patient*innen möglich. Die Größe der Stichprobe war begrenzt und die Auswertung der Mortalität aufgrund des zeitlich begrenzten Follow-ups erstmal nur nach einem Jahr möglich (Silaschi et al., 2024). Dies reflektiert weiterhin, dass die Schnittmenge zwischen beiden Populationen noch sehr klein ist und auch die Interpretation der Ergebnisse erschwert ist.

Die Prozeduren wurden, wie in Abschnitt 1.2.1 und 1.2.2 erläutert, durchgeführt.

Die Datenerhebung ist aufgrund der retrospektiven Natur der Studie limitiert. Bei den echokardiographischen Verlaufsparametern stand vor allem der Grad der Mitralklappeninsuffizienz im Vordergrund. Die postoperativen Kontrollen fanden überwiegend bei den niedergelassenen Kardiologen oder Hausärzten statt. Eine unabhängige Beurteilung durch ein sogenanntes „Corelab“ fand nicht statt. Die Anzahl der Patient*innen, deren Echodaten mit in die Analyse eingeflossen sind, ist stets zusätzlich angegeben. Die Klassifikation mittels NYHA erfolgte anhand der telefonischen Befragung der Patient*innen. Es fand keine Analyse der Daten zum linksventrikulären „reverse“ Remodeling statt (Silaschi et al., 2024)

Daten wurden nicht anhand der Kriterien der MVARC (Mitral Valve Academic Research Consortium) gesammelt, da die Endpunkte nicht gemäß den Definitionen erhoben und analysiert wurden. Dies war auch retrospektiv nicht möglich.

Das Follow-up der Patient*innen variiert in der Länge, da es ein Längsschnitt-Follow-up und kein systematisch erfolgtes Follow-up war. Die durchschnittliche Nachbeobachtungsdauer waren in der Gesamtkohorte 662,3 Tage (95% KI: 278-732) in der TEER-Gruppe und 574,9 (95 % KI: 511-638) (p = 0,160) in der MIC-MVS-Gruppe. In der gematchten Kohorte waren es 784 (95 % KI: 574-995) und 564 Tage (95 % KI: 478-650) (p = 0,050).

## 4.3 Diskussion der Ergebnisse

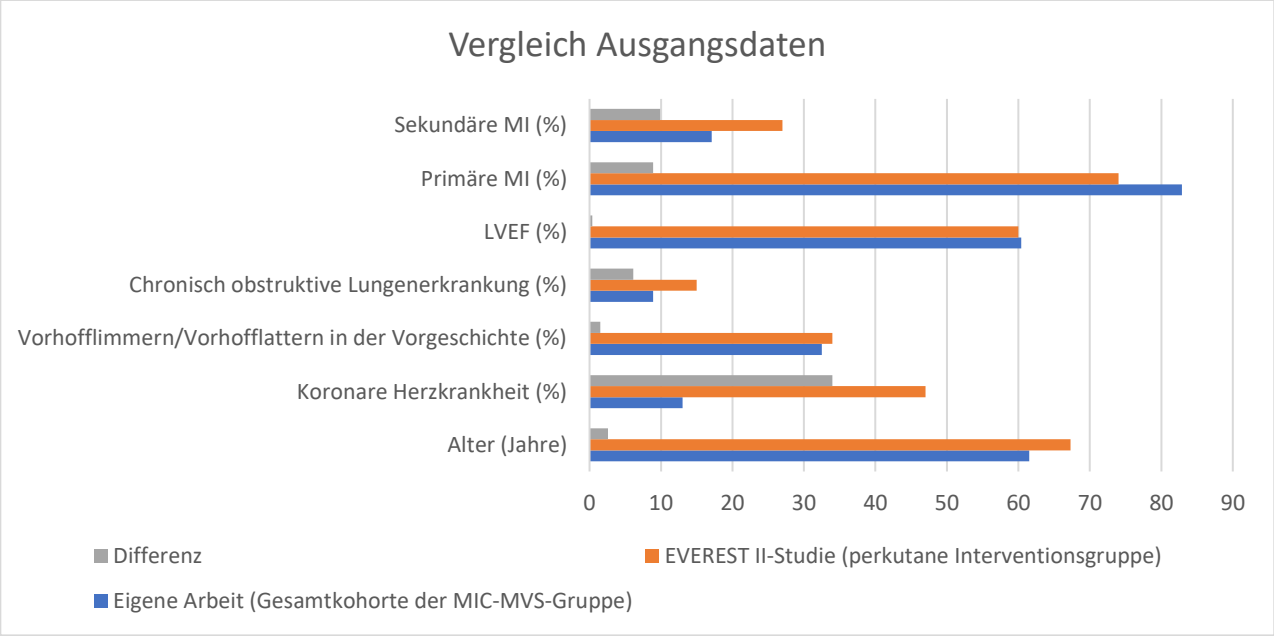
### 4.3.1 Ergebnisse der katheterbasierten „Edge-to-Edge“ Mitralklappenreparatur (EVEREST-II-Studie und EVEREST-II-HR-Studie) im Vergleich mit unserer MIC-MVS-Kohorte

Die EVEREST-II-Studie wurde bereits im Abschnitt 1.2.3 vorgestellt. In diesem Abschnitt wird die Kohorte der perkutanen Intervention der EVEREST-II-Studie und die der EVEREST-II-HR-Studie mit unseren chirurgischen Patient*innen der Gesamtkohorte verglichen. Die EVEREST-II-Studie war eine der ersten großen randomisierten Studien, welche von 2005 bis 2008 Patient*innen mit Mitralklappeninsuffizienzen 3. oder 4. Grades einschloss und in 184 Fällen mit interventioneller und 95 mit operativer Therapie randomisierte (Feldman et al., 2011). Die Daten der EVEREST-II-Studie werden in den Vergleichen zuerst genannt. Beginnend bei den Ausgangsdaten fällt auf, dass die Patient*innen der Gruppe der perkutanen Reparatur in der EVEREST-II-Studie älter waren als in unserer MIC-MVS-Gruppe der Gesamtkohorte (67,3 ± 12,8 vs. 61,5 Jahre (95 % KI: 59,0-63,9)). Die Patient*innen der EVEREST-II-Gruppe hatten mehr Komorbiditäten, waren also kränker. Eine koronare Herzerkrankung war bei den EVEREST-II-Patient*innen häufiger vorhanden (47 % vs. 13 %). COPD (15 % vs. 8,9 %) und Vorhofflimmern bzw. Vorhofflattern (34 % vs. 32,5 %) waren ebenfalls bei den Patient*innen der EVEREST-II-Studie häufiger vertreten. Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion war beinahe identisch (60,0 ± 10,1 % vs. 60,4 % (95 % KI: 58,8-62,0)). Die Ätiologie der Mitralklappeninsuffizienz unterschied sich im Vergleich mit unserer Gesamtkohorte der MIC-MVS-Gruppe nicht gravierend. So lag der Anteil der primären MI bei 74 % vs. 82,9 % und der Anteil der sekundären MI bei 27 % vs. 17,1 %.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Patient*innen der eigenen MIC-MVS-Gruppe der Gesamtkohorte insgesamt ein geringeres Risikoprofil aufwiesen als die Patient*innen der EVEREST-II-Studie (Feldman et al., 2011) (Abbildung 14). Als Endpunkte wurden hier primäre Endpunkte nach 30 Tagen für die Sicherheit und nach 12 Monaten für die Effektivität definiert. Diese sind in Tabelle 12 aufgeführt und wurden bereits unter Abschnitt 1.2.3 erläutert.

Vergleicht man nun die Endpunkte nach 30 Tagen der EVEREST-II-Studie mit unserer Gesamtkohorte der MIC-MVS-Gruppe, hatten in der EVEREST-II-Studie 1 % einen Schlaganfall in der interventionellen Gruppe. In unserer Gesamtkohorte der MIC-MVS Gruppe hatten 0,8 % einen Schlaganfall und 2,4 % starben in den ersten 30 Tagen. Ein Nierenversagen trat bei den interventionell versorgten Patient*innen in der EVEREST-II-Studie bei < 1 % auf. In unserer MIC-MVS-Gruppe waren 5,7 % aufgrund des Nierenversagens dialysepflichtig (Feldman et al., 2011) (Tabelle 12). Die Reduktion der Mitralklappeninsuffizienz nach 12 Monaten war sowohl bei den chirurgisch versorgten Patient*innen in der EVEREST-II-Studie als auch in unserer Arbeit in der Gruppe der chirurgisch versorgten Patient*innen effektiver. So hatten 43 % der Patient*innen der interventionellen Gruppe der EVEREST-II-Studie noch eine maximal leichtgradige MI. Nach operativer Korrektur stieg der Anteil dieser Patient*innen in der EVEREST-II-Studie auf 76 % an, im eigenen Patient*innen-Kollektiv waren es 79 % ($p < 0,001$) (Feldman et al., 2011)

In unserer gematchten MIC-MVS-Gruppe lag das Alter bei 70 Jahren (95 % KI: 67,9-72,1), der Anteil an koronaren Herzkrankheiten und COPD bei 12,2 %, bekanntes Vorhofflimmern bzw. Vorhofflattern bei 40,8 %, durchgeführte PCI bei 6,1 % und die LVEF bei 60,5 % (95 % KI: 58,4-62,4). Der Anteil der primären MI lag bei 81,6 %. Eine sekundäre MI lag bei 18,4 % der Patient*innen vor. Bei Betrachtung der Endpunkte zeigte sich bei 2 % der Patient*innen ein Schlaganfall, 4,1 % verstarben in den ersten 30 Tagen und 8,2 % erlitten ein dialysepflichtiges Nierenversagen. Im Follow-up hatten in der MIC-MVS-Gruppe 86,9 % keine oder eine leichtgradige MI.




Abkürzungen: MI: Mitralklappeninsuffizienz, LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion, PCI: Perkutane koronare Intervention

**Abb. 14:** Vergleich Ausgangsdaten

**Tab. 12:** Primäre Endpunkte nach 12 Monaten und Major Adverse Events in EVEREST-II-Studie nach 30 Tagen in der Intention-to-Treat Population modifiziert nach (Feldman et al., 2011)

* Die 12-monatige Wirksamkeitsanalyse umfasste 181 Patient*innen in der Gruppe mit perkutaner Reparatur und 89 Patient*innen in der Chirurgie-Gruppe. Die 30-Tage-Sicherheitsanalyse umfasste 180 Patient*innen in der Gruppe mit perkutaner Reparatur und 94 in der chirurgischen Gruppe. NA bedeutet nicht anwendbar. † Die Raten der Komponenten des zusammengesetzten primären Endpunkts ergeben nicht die Gesamtsumme der Raten des zusammengesetzten Endpunkts, da die Patient*innen mehr als ein Ereignis haben können. ‡ Diese Komponente ist die Rate der ersten Mitralklappenoperation in der Gruppe der perkutanen Reparaturen und die Rate der Reoperation aufgrund einer Mitralklappenfehlfunktion in der Operationsgruppe. ∫ Die Patient*innen konnten nach 30 Tagen mehr als ein unerwünschtes Ereignis haben. ¶ Dieser P-Wert wurde berechnet, um die Überlegenheit der perkutanen Reparatur im Vergleich zur Operation bei einer Sicherheitsmarge von -2 % zu testen. ‖ Ein Schlaganfall trat bei einem/einer Patient*in auf, der sich der Randomisierung unterzog, aber nicht behandelt wurde.

| **Ereignis** | **Perkutane Reparatur** | **Chirurgie** | **p-Wert** |
|---|---|---|---|
| | **Anzahl** | **%** | |
| Primärer effektiver Endpunkt | | | |
| Freiheit vom Tod, von Operationen wegen einer Mitralklappenfehlfunktion, und von Grad 3+ oder 4+ Mitralinsuffizienz† | 100 (55) | 65 (73) | 0,007 |
| Tod | 11 (6) | 5 (6) | 1,00 |
| Chirurgie bei Mitralklappen-Dysfunktion‡ | 37 (20) | 2 (2) | < 0,001 |
| Mitralklappeninsuffizienz Grad 3 oder 4 | 38 (21) | 18 (20) | 1,00 |
| **Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis nach 30 Tagen** § | | | |
| Jedes schwerwiegende unerwünschte Ereignis | 27 (15) | 45 (48) | < 0,001 |
| Jedes schwerwiegende unerwünschte Ereignis außer Transfusionen | 9 (5) | 9 (10) | 0,23 |
| Tod | 2 (1) | 2 (2) | 0,89 |
| Herzinfarkt | 0 | 0 | NA |
| Reoperationen nach fehlgeschlagener chirurgischer Reparatur oder Ersatz | 0 | 1 (1) | 0,74 |
| Dringende oder notfallmäßige kardiovaskuläre Eingriffe wegen unerwünschter Ereignisse | 4 (2) | 4 (4) | 0,57 |
| Schwerer Schlaganfall | 2 (1) | 2 (2) | 0,89 |
| Nierenversagen | 1 (< 1) | 0 | 1,00 |
| Schwere Wundinfektion | 0 | 0 | NA |
| Mechanische Beatmung >48h | 0 | 4 (4) | 0,02 |
| Gastrointestinale Komplikation, die eine Operation erfordert | 2 (1) | 0 | 0,78 |
| Neuaufgetretenes permanentes VHF | 2 (1) | 0 | 0,78 |
| Sepsis | 0 | 0 | NA |
| Transfusion ≥ 2 Einheiten Blut | 24 (13 | 42 (45) | < 0,001 |

In der EVEREST-II-HR-Studie wiesen die Patient*in ein höheres Risiko auf. Hier wurden Patient*in mit einer symptomatischen MI Grad 3 oder 4 und einer geschätzten chirurgischen Sterblichkeitsrate ≥ 12 % (Society of Thoracic Surgeons (STS) oder anhand spezifischer Protokollkriterien ermittelt) eingeschlossen. Die Daten der Vergleichsgruppe, welche eine Standardtherapie erhielten, wurden anschließend retrospektiv betrachtet. Diese Standardtherapie war bei 86 % der Fälle medikamentös und bei 14 % chirurgisch. Die Hochrisikogruppe bestand aus 78 Patient*innen, die Vergleichsgruppe aus 36 Patient*innen (Whitlow et al., 2012). In dieser Studie waren die Patient*innen der Hochrisikogruppe durchschnittlich 76,7 ± 9,8 Jahre und in der Vergleichsgruppe 77,2 ± 13,0 (p = 0,850) Jahre alt. Eine KHK hatten 84,2 % vs. 71,4 % (p = 0,130) und eine COPD 34,6 % vs. 33,3 (p = 0,950). Die LVEF lag bei 54,4 ± 13,7 und 55,2 ± 18,1 (p = 0,820). Eine primäre Mitralklappeninsuffizienz hatten 41,0 % und 36,1 % (p = 0,490), eine sekundäre 59,0 % und 63,9 % (p = 0,490). Insgesamt 88,5 % vs. 77,8 % (p = 0,160) der Patient*innen hatten ≥ 5 Komorbiditäten (Whitlow et al., 2012). Bei 4 % der Hochrisikopatient*innen konnte kein Clip eingesetzt werden. Bei einem/einer Patient*in wurde keine ausreichende Reduktion der MI erreicht, bei zwei Patient*innen kam es vor Implantation zu Komplikationen. Die 30-Tage-Mortalität lag bei 7,7 % vs. 8,3 %. Bei der Analyse des High Risk Armes der EVEREST-II-Studie nach 30 Tagen fallen bei 17,9 % der Patient*innen, die einen MitraClip™ erhielten, besonders die Transfusionen auf (Whitlow et al., 2012).

Die effektiven Endpunkte nach 12 Monaten waren die Freiheit von Tod, Benefits der Patient*innen unter anderem gemessen an der NYHA-Klassifikation und Freiheit vom Tod und MI > 2+. Eine Mitralklappeninsuffizienz ≤ 1 hatten nach 12 Monaten 33 % der Patient*innen. Kein High-Risk Patient musste nach 30 Tagen oder 12 Monaten eine Reoperation erhalten, 7,7 % starben nach 30 Tagen und 24,4 % insgesamt nach 12 Monaten. Einen schweren Schlaganfall erlitten nach 30 Tagen und 12 Monaten 2,6 %.

Im Vergleich mit weiteren Studien liegt die Mortalitätsrate unserer Gesamtkohorte der MIC-MVS-Patient*innen mit 2,4 % nach 30 Tagen und 2,4 % nach 12 Monaten im unteren Bereich. Im TEER Arm der EVEREST-II-Studie lag sie bei 1 % (n = 184), bei der EVEREST-II-HR-Studie bei 7,7 % (n = 78). Diese lag mit 7,7 % deutlich unter den kalkulierten Mortalitäten (18,2 % laut Protokoll (p = 0,006) und 14,2 laut STS-Score (p = 0,060)). Nach 12 Monaten betrug die Mortalität in der Hochrisikogruppe 24,4 %, in der Vergleichsgruppe, welche die Standardtherapie erhielt, 44,7 % (p = 0,047) (Whitlow et al., 2012).

Die ACCES-EU-Studie, eine andere Studie von MitraClip™ Patient*innen mit höherem Risikoprofil, ergab bei n = 576 eine 30-Tage-Mortalität von 3,4 % (Maisano et al., 2013). Die TCVT-Studie (n = 799) zeigte eine in-Hospital-Mortalität von 2,9 % (Nickenig et al., 2014). In Abbildung 15 sind die einzelnen Mortalitäten übersichtlich dargestellt.

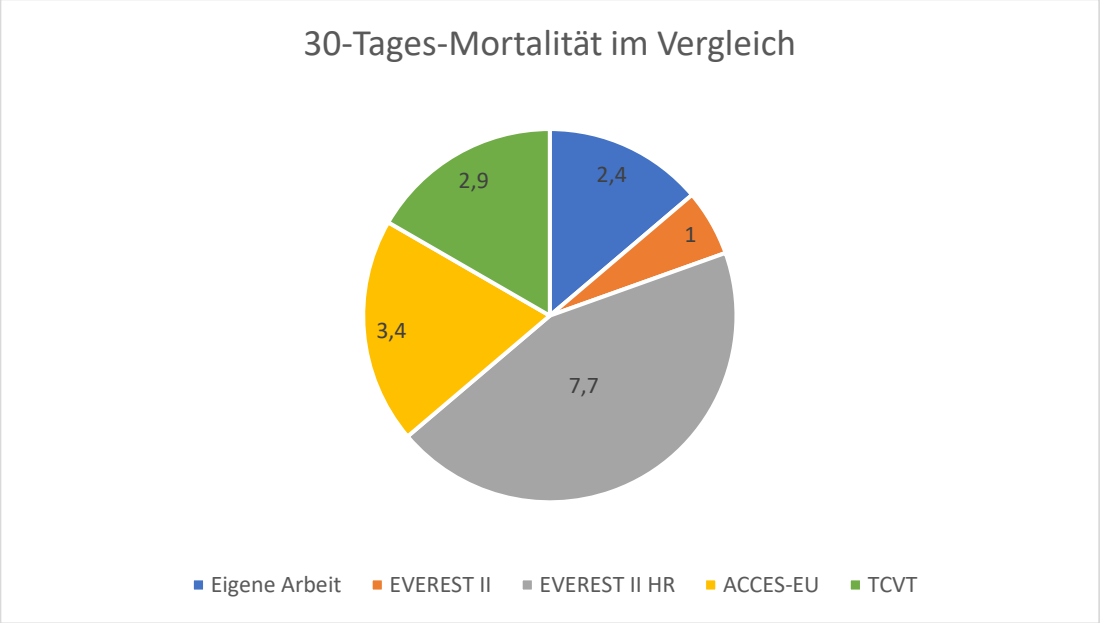



**Abb. 15**: 30-Tage-Mortalität im Vergleich modifiziert nach (Korenke, 2022)

**Tab. 13:** Mortalitäten verschiedener Studien modifiziert nach (Korenke, 2022)

*nach Kaplan-Meier, **In-Hospital-Mortalität

| | Studie | n<br><br>(TEER vs. MIC-MVS bzw. Chirurgie) | Mortalität nach 30 Tagen (%)<br><br>(TEER vs. MIC-MVS bzw. Chirurgie) | Mortalität nach 1 Jahr (%)<br><br>(TEER vs. MIC-MVS bzw. Chirurgie) | Reoperationsrate nach 1 Jahr (%)<br><br>(TEER vs. MIC-MVS bzw. Chirurgie) |
|---|---|---|---|---|---|
| eigene Arbeit | | 723 vs. 123 | 3,6 vs.2,4<br>(p = 0,780) | 8,5 vs. 2,4 | 3,1 vs. 0 (p = 0,060) |
| Feldmann et al., 2011,2012, 2015 (Feldman et al., 2011; Feldman et al., 2012; Feldman et al., 2015)<br>Mauri et al., 2013 (Mauri et al., 2013) | EVEREST II | 184 vs. 95 | 1 vs. 2<br>(p = 0,890) | 6 vs. 6<br>(p = 1,000) | **20 vs. 2<br>(p < 0,001)** |
| Kar et al., 2011, 2014 (Kar et al., 2011; Kar et al., 2014); Whitlow et al., 2012 (Whitlow et al., 2012) | EVEREST II HR | 78 | 7,7 | 24,4 | 0 |
| Maisano et al., 2013 (Maisano et al., 2013) | ACCES-EU | 567 | 3,4 | 17,3 | - |
| Kalbacher et al., 2019 (Kalbacher et al., 2019) | TRAMI | 799 | - | 19,7* | - |
| Nickenig et al., 2014 | TCVT | 628 | 2,9** | 15,3* | 3,8 |
| Swaans et al., 2014 (Swaans et al., 2014) | | 139 vs. 59 | - | 14,2 vs. 14,8 | - |

### 4.3.2 Ergebnisse der MIC-MVS im Vergleich mit anderen Studien der chirurgischen Therapie der Mitralklappeninsuffizienz

Die Ergebnisse der minimalinvasiven Chirurgie lassen sich ebenfalls in den Kontext verfügbarer Literatur bringen. Die 30-Tage-Mortalität der Patient*innen in dieser Arbeit betrug 2,4 %. In vergleichbaren Studien war sie z.T. etwas niedriger. So berichten Davierwala et al. über eine Mortalität von 0,8 % (Davierwala et al., 2013). In dieser Studie waren die Patient*innen im Vergleich zu unserem Patient*innen-Kollektiv mit 60,3 ± 13 Jahren deutlich jünger und zeigten eine LVEF von 56,8 ± 18,9. Die Krankenhausmortalität bei einer anderen Studie betrug 1,3 % (Galloway et al., 2009). In dieser Studie erhielten 1601 Patient*innen einen Eingriff an der Mitralklappe, 530 über eine Sternotomie und 1071 über

eine rechtsseitige Thorakotomie. Die Patient*innen, die ihren Eingriff über eine rechtsseitige Thorakotomieerhielten, waren 60,4 ± 14,0 Jahre alt. Bei 66,5 % (712) wurde die Mitralklappe isoliert operiert (Galloway et al., 2009). Bei einer Studie mit 1000 Patient*innen und geringem operativen Risiko betrug die operative Sterblichkeit 0,8 % (McClure et al., 2013). Die Patient*innen waren 57 ± 13 Jahre alt und hatten eine Ejektionsfraktion von 62,5 ± 8. (McClure et al., 2013). Betrachtet man die gesamte Mortalität aller Patient*innen, die an der Mitralklappe operiert wurden, nach zehn und nach fünfzehn Jahren, beträgt die Mortalität 14,2 % (95 % KI: 15,5-13,1) und 27,5 % (95 % KI: 19,3-25,7) (David et al., 2013).

Die LVEF ist ebenfalls relevant für die Mortalität. So liegt die 30-Tage-Mortalität bei Patient*innen mit einer LVEF > 0,40 (n = 963) bei 1,7 %, bei einer LVEF ≤ 0,40 (n = 140) bei 2,1 % (p = 0,70) (Atluri et al., 2013).

Die Rate an Reparaturen der Gesamtkohorte liegt mit 98,4 % in unserer Analyse in einem Bereich, der mit anderen Studien vergleichbar ist.

Unsere Analyse betrachtete das Überleben bis ein Jahr postoperativ. Eine längerfristige Nachbeobachtung ist zukünftig geplant. Davierwala et al. berichten von einer 1-Jahresüberlebensrate von > 90 % der Patient*innen (Davierwala et al., 2013). In weiteren Studien lebten nach einem Jahr noch 981 von 1000 Patient*innen, welche im Durchschnitt bei Studieneinschluss 57 ± 13 Jahre alt waren (McClure et al., 2013) ,98,4 ± 0,9 % mit einem durchschnittlichen Alter von 56 ± 14 Jahren (Castillo et al., 2014). Nach 10 Jahren waren es in einer anderen Studie 98,7 ± 1,2 % nach 10 Jahren (D'Alfonso et al., 2012). Insgesamt lässt sich zusammenfassen, dass die minimal-invasive Mitralklappenchirurgie exzellente Langzeitüberlebensraten im Niedrig-Risiko Bereich bietet.

Cheng et al. haben gezeigt, dass sich die Zeit des kardiopulmonalen Bypasses, die Aortenabklemmzeit und die Prozedurzeit durch die minimalinvasive Vorgehensweise in der Chirurgie verlängert (Cheng et al., 2011).

Ein weiteres vergleichbares postoperatives Kriterium ist das freie Operationsintervall. In dieser Arbeit musste kein Patient und keine Patientin einen weiteren Eingriff an der Mitralklappe erhalten. Der durchschnittliche Nachbeobachtungszeitraum betrug 574,9 Tage (95 % KI: 511-638).

Bei Davierwala et al. betrug die Freiheit von Operationen 96,6 ± 0,4 % nach 5 Jahren und 92,9 ± 0,9 % nach 10 Jahren (Davierwala et al., 2013). Bei McClure et al. betrug sie nach

fünf, zehn und fünfzehn Jahren 96 ± 1 %, 95 ± 1 % und 90 ± 3 % bei den Patient*innen, welche eine Mitralklappenrekonstruktion erhalten haben (McClure et al., 2013). Castillo et al. berichten nach sieben Jahren von 94,1 ± 0,5 % Patient*innen ohne Re-Operation (Castillo et al., 2014), bei D'Alfonso et al. waren nach zehn Jahren 98,5 ± 1,1 % der Patient*innen frei von Rezidiveingriffen (D'Alfonso et al., 2012).

Galloway et al. stellten das freie Operationsintervall von sternotomierten und minimalinvasiv-operierten Patient*innen einander gegenüber. Dieses Intervall betrug nach acht Jahren 91 ± 2 % vs. 95 ± 1 % (p = 0,240) (Galloway et al., 2009).

Bei David et al. waren es nach einem Jahr 99,1 % (95% KI: 98,7-99,3), nach 5 Jahren 97,3 % (95% KI: 96,4-98,1), nach 10 Jahren 95,9 % (95% KI: 94,4-97,0) und 94,9 % (95 % KI: 93,0-96,2) nach 15 Jahren. Insgesamt lässt sich also feststellen, dass nach minimal-invasiven operativen Eingriffen an der Mitralklappe Reoperationen selten notwendig sind und die Versorgung dauerhaft ist, da die Reoperationsraten nach 5 und 10 Jahren niedrig bleiben. Dem steht eine Reoperationsrate über das gesamte Beobachtungsintervall bei TEER-Patient*innen in unserer Gesamtkohorte von 5,6 % bei durchschnittlicher Nachbeobachtungsdauer von 662,3 Tagen gegenüber. Die in der EVEREST-II-Studie berichteten Reoperationsraten sind vermutlich aufgrund der wachsenden Erfahrung mit TEER-Verfahren nicht mehr korrekt und liegen in aktuellen TEER-Studien bei 5,99 %. Der Median der Zeit bis zur Reintervention lag bei 4,5 (2-13) Monaten. (El-Shurafa et al., 2020). Dies entspricht im Prozentsatz auch unseren Beobachtungen nach TEER. Es lässt sich also insgesamt schlussfolgern, dass die MI effektiver durch eine Operation korrigiert wird.

Die verbesserte Effektivität wird durch eine höhere Invasivität – trotz minimal invasiven Vorgehens – der Operation „erkauft". Dies spiegelt sich im Profil postoperativer Komplikationen wider. Eine Konversion zur Sternotomie fand in dieser Arbeit bei 4,9 % der MIC-MVS-Patient*innen statt und war häufiger notwendig als bei TEER. In der Studie von Davierwala waren es hierzu im Vergleich 1,4 % (Davierwala et al., 2013).

Die Invasivität geht mit einer höheren Rate postoperativer Blutungen einher und der mittlere Krankenhausaufenthalt war länger. In dieser Arbeit erlitten 0,8 % einen Schlaganfall, 5,7 % hatten ein dialysepflichtiges Nierenversagen.

In der Studie von Davierwala et al. erlitten 0,6 % der Patient*innen einen Herzinfarkt, 2 % einen Schlaganfall und 3,1 % benötigten postoperativ neu eine Dialyse (Davierwala et al., 2013).
In der Gruppe der chirurgischen Patient*innen der EVEREST-II-Studie starben 2 % nach 30 Tagen, 2 % hatten einen schweren Schlaganfall und keiner der Patient*innen ein dialysepflichtiges Nierenversagen (Feldman et al., 2011)

## 5. Zusammenfassung

Diese Studie stellt die Ergebnisse der minimalinvasiven Mitralklappenchirurgie und des Edge-to-Edge-Verfahren gegenüber. Bisherige Studien betrachteten diese Verfahren entweder einzeln oder im Vergleich mit der medianen Sternotomie. Somit ist der Vergleich in dieser Arbeit neuartig. Die minimalinvasive Mitralklappenchirurgie ist mittlerweile eine fest etablierte Prozedur im Rahmen der Mitralklappentherapie. Mehr als die Hälfte der Mitralklappeneingriffe in Deutschland werden minimal-invasiv durchgeführt. Ein Vergleich zwischen beiden Verfahren ist vor allem vor dem Hintergrund der zunehmenden Ausweitung der TEER-Verfahren auf jüngere Patient*innen zwingend notwendig. Die vorliegende Arbeit dient außerdem als Hypothesen-generierend für eine zukünftige randomisierte Studie zwischen TEER und MIC-MVS. Sie gibt Aufschluss darüber, welche Einschlusskriterien für diese Studie definiert werden könnten, da durch diese Arbeit die bereits bestehende Schnittmenge zwischen beiden Therapieverfahren identifiziert wurde. Beide Verfahren sind sicher und in sich effektiv, mit unterschiedlichen Vor- und Nachteilen. Mit dieser Arbeit wurde ein Vergleich zwischen Patient*innen mit einer Mitralklappeninsuffizienz geschaffen, die entweder einen TEER- oder MIC-MVS-Eingriff erhielten. Die Gesamtkohorte bestand aus 846 Patient*innen, welche durch Matching bestimmter Parameter in Gruppen mit vergleichbarem Risikoprofil von jeweils 49 Patient*innen eingeteilt wurden. Die Patient*innen der TEER-Gruppe hatten ein geringeres Überleben nach einem Jahr, dieser Unterschied verschwand jedoch nach Matching für die wichtigsten Komorbiditäten und Alter. Die Reduktion der Mitralklappeninsuffizienz gelang in beiden Gruppen. In der TEER-Gruppe war diese jedoch weniger effektiv und die Reoperationsrate im Nachbeobachtungszeitraum insgesamt höher, die Rehospitalisierungsraten unterschieden sich jedoch nicht. Die postoperativen Komplikationen von MIC-MVS reflektieren die höhere Invasivität des Eingriffs. Beide Prozeduren TEER und MIC-MVS sind dennoch mit einem niedrigen Risiko verbunden. Der Vorteil der katheterbasierten Verfahren liegt hier sicherlich in der geringeren Invasivität bei jedoch auch geringerer Effektivität mit höherer Rate an erneut notwendigen Eingriffen

und somit geringerer Langzeit-Haltbarkeit des Ergebnisses. Dennoch sollten Patient*innen welche erwartbar einen komplikativen Verlauf nach minimal-invasiver Chirurgie (solche mit Blutungsrisiko, sehr eingeschränkter Lungenfunktion und eingeschränkter Mobilität sowie Frailty) haben könnten, trotz jungen Alters für alternative, katheterbasierte Therapieverfahren evaluiert werden. Bei Patient*innen mit vertretbarem operativem Risiko bleibt die minimal-invasive Chirurgie im Bereich der primären Mitralklappeninsuffizienz der Gold-Standard.
Mit Hilfe der vorliegenden Arbeit können Patient*innen-Gruppen im mittleren Risikobereich definiert werden, um zukünftig die beiden Verfahren (TEER und MIC-MVS) randomisiert miteinander vergleichen zu können (Silaschi et al., 2024).

Auf Basis dieser Analyse sollten weitere Studien initiiert werden, um die Ergebnisse auch im Langzeitverlauf zu bestätigen und weitere Kriterien für zukünftige Entscheidungen im Herzteam (TEER vs. MIC-MVS) zu evaluieren.

# 6. Abbildungsverzeichnis

**Abbildung 1:** Darstellung der Mechanismen der MI nach der Carpentier-Klassifikation (Zoghbi et al., 2017) ..... 11
**Abbildung 2:** Darstellung der drei Komponenten eines Farbfluss-Regurgitationsjet von Mitralklappeninsuffizienzen: Strömungskonvergenz (FC), Vena contracta und Jet-Bereich (Zoghbi et al., 2017) ..... 13
**Abbildung 3:** Algorithmus für die Integration mehrerer Parameter des MI-Schweregrads modifiziert nach (Zoghbi et al., 2017) ..... 14
**Abbildung 4**: Therapie der Mitralklappeninsuffizienz (PD Dr. Miriam Silaschi, 2021) ... 15
**Abbildung 5:** Therapie der hochgradigen primären Mitralklappeninsuffizienz (Nickenig et al., 2013) ..... 17
**Abbildung 6:** Operationsaufbau und mögliche Kanülierungsstellen für die minimalinvasive Herzklappenchirurgie über die rechte anteriore Thorakotomie; A: axilläre Kanülierung (Kruse et al., 2023)..... 23
**Abbildung 7:** Abbott MitraClip-Gerät für die perkutane Mitralklappenreparatur (Ramlawi und Gammie, 2016) ..... 25
**Abbildung 8:** All-Treated-Kohorte modifiziert nach (Feldman et al., 2015) ..... 27
**Abbildung 9**: Studiendesign.....**Fehler! Textmarke nicht definiert.**
**Abbildung 10:** Mitralklappeninsuffizienzgrade der Gesamtkohorte (Silaschi et al., 2024) ..... 47
**Abbildung 11:** Mitralklappeninsuffizienzgrade der gematchten Kohorte modifiziert nach (Silaschi et al., 2024)..... 47
**Abbildung 12:** Überleben der Gesamtkohorte modifiziert nach (Silaschi et al., 2024).. 48
**Abbildung 13:** Überleben der gematchten Kohorte modifiziert nach (Silaschi et al., 2024) ..... 49
**Abbildung 14:** Vergleich Ausgangsdaten ..... 54
**Abbildung 15**: 30-Tage-Mortalität im Vergleich modifiziert nach (Korenke, 2022)..... 57

# 7. Tabellenverzeichnis

**Tabelle 1:** NYHA-Klassifikation bei Herzinsuffizienz (New York Heart Association, 1964; deutsche Übersetzung von: (Hoppe et al., 2005) ..... 12
**Tabelle 2:** All-Treated-Kohorte: Endpunkte nach 5 Jahren modifiziert nach (Feldman et al., 2015) ..... 26
**Tabelle 3:** Verteilung der postoperativen Ergebnisse modifiziert nach (Davierwala et al., 2013) ..... 28
**Tabelle 4:** Bleeding Academic Research Consortium: Definition von Blutungen Barc-Bleeding modifiziert nach (Mehran et al., 2011) ..... 34
**Tabelle 5:** AKIN-Stadien modifiziert nach (Kellum und Lameire, 2013) ..... 35
**Tabelle 6:** Demographische Variablen der Gesamtkohorte modifiziert nach (Silaschi et al., 2024) ..... 38
**Tabelle 7:** Variablen vor und nach dem Matching modifiziert nach (Silaschi et al., 2024) ..... 39
**Tabelle 8:** Charakteristika der Kohorten nach dem Matching modifiziert nach (Silaschi et al., 2024) ..... 41
**Tabelle 9:** Details der Prozeduren und 30-Tage-Ergebnisse der Gesamtkohorte modifiziert nach (Silaschi et al., 2024) ..... 42
**Tabelle 10:** Details der Prozeduren und 30-Tage-Ergebnisse der gematchten Kohorte modifiziert nach (Silaschi et al., 2024) ..... 43
**Tabelle 11:** Follow-up der Gesamtkohorte und der gematchten Kohorte modifiziert nach (Silaschi et al., 2024) ..... 46
**Tabelle 12:** Primäre Endpunkte nach 12 Monaten und Major Adverse Events in EVEREST-II-Studie nach 30 Tagen in der Intention-to-Treat Population modifiziert nach (Feldman et al., 2011) ..... 55
**Tabelle 13:** Mortalitäten verschiedener Studien modifiziert nach (Korenke, 2022) ..... 58

## 8. Literaturverzeichnis

Acker MA, Jessup M, Bolling SF, Oh J, Starling RC, Mann DL, Sabbah HN, Shemin R, Kirklin J, Kubo SH. Mitral valve repair in heart failure: five-year follow-up from the mitral valve replacement stratum of the Acorn randomized trial. J Thorac Cardiovasc Surg 2011; 142: 569-574, 574.e1

Acker MA, Parides MK, Perrault LP, Moskowitz AJ, Gelijns AC, Voisine P, Smith PK, Hung JW, Blackstone EH, Puskas JD, Argenziano M, Gammie JS, Mack M, Ascheim DD, Bagiella E, Moquete EG, Ferguson TB, Horvath KA, Geller NL, Miller MA, Woo YJ, D'Alessandro DA, Ailawadi G, Dagenais F, Gardner TJ, O'Gara PT, Michler RE, Kron IL. Mitral-Valve Repair versus Replacement for Severe Ischemic Mitral Regurgitation. N Engl J Med 2014; 370: 23–32

Adamo M, Fiorelli F, Melica B, D'Ortona R, Lupi L, Giannini C, Silva G, Fiorina C, Branca L, Chiari E, Chizzola G, Spontoni P, Espada Guerreiro C, Curello S, Petronio AS, Metra M. COAPT-Like Profile Predicts Long-Term Outcomes in Patients With Secondary Mitral Regurgitation Undergoing MitraClip Implantation. JACC Cardiovasc Interv 2021; 14: 15–25

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

Anyanwu AC, Adams DH. Etiologic classification of degenerative mitral valve disease: Barlow's disease and fibroelastic deficiency. Semin Thorac Cardiovasc Surg 2007; 19: 90–96

Atluri P, Woo YJ, Goldstone AB, Fox J, Acker MA, Szeto WY, Hargrove WC. Minimally invasive mitral valve surgery can be performed with optimal outcomes in the presence of left ventricular dysfunction. Ann Thorac Surg 2013; 96: 1596-15601; discussion 1601-1602

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

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

Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, Chambers JB, Evangelista A, Griffin BP, Iung B, Otto CM, Pellikka PA, Quiñones M. Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice. J Am Soc Echocardiogr 2009; 22: 1-23; quiz 101-102

Beckmann A, Meyer R, Lewandowski J, Markewitz A, Blaßfeld D, Böning A. German Heart Surgery Report 2022: The Annual Updated Registry of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. Thorac Cardiovasc Surg 2023; 71: 340–355

Bernard Iung, Xavier Armoiry, Alec Vahanian, Florent Boutitie, Nathan Mewton, Jean-Noël Trochu, Thierry Lefévre, David Messika-Zeitoun, Patrice Guérin, Bertrand Cormier, Eric Brochet, Helene Thibault, Dominique Himbert, Sophie Thivolet, Guillaume Leurent, Guillaume Bonnet, Erwan Donal, Nicolas Piriou, Christophe Piot, Gilbert Habib, Frédéric Rouleau, Didier Carrié, Mohammed Nejjari, Patrick Ohlmann, Christophe Saint Etienne, Lionel Leroux, Martine Gilard, Géraldine Samson, Gilles Rioufol, Delphine Maucort-Boulch,

Jean-François Obadia. Percutaneous repair or medical treatment for secondary mitral regurgitation: outcomes at 2 years. Eur J Heart Fail 2019; 21:1619-1627

Carpentier A. Cardiac valve surgery—the “French correction”. J Thorac Cardiovasc Surg 1983; 86: 323–337

Castillo JG, Anyanwu AC, El-Eshmawi A, Adams DH. All anterior and bileaflet mitral valve prolapses are repairable in the modern era of reconstructive surgery. Eur J Cardiothorac Surg 2014; 45: 139-145; discussion 145

Cheng DCH, Martin J, Lal A, Diegeler A, Folliguet TA, Nifong LW, Perier P, Raanani E, Smith JM, Seeburger J, Falk V. Minimally invasive versus conventional open mitral valve surgery: a meta-analysis and systematic review. Innovations 2011; 6: 84–103

Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of Creatinine Clearance from Serum Creatinine. Nephron 1976; 16: 31–41

D’Alfonso A, Capestro F, Zingaro C, Matteucci S, Rescigno G, Torracca L. Ten Years’ Follow-Up of Single-Surgeon Minimally Invasive Reparative Surgery for Degenerative Mitral Valve Disease. Innovations 2012; 7: 270–273

David TE, Armstrong S, McCrindle BW, Manlhiot C. Late Outcomes of Mitral Valve Repair for Mitral Regurgitation Due to Degenerative Disease. Circulation 2013; 127: 1485–1492

Davierwala PM, Seeburger J, Pfannmueller B, Garbade J, Misfeld M, Borger MA, Mohr FW. Minimally invasive mitral valve surgery: “The Leipzig experience”. Ann Cardiothorac Surg 2013; 2: 744–750

Deja MA, Grayburn PA, Sun B, Rao V, She L, Krejca M, Jain AR, Leng Chua Y, Daly R, Senni M, Mokrzycki K, Menicanti L, Oh JK, Michler R, Wróbel K, Lamy A, Velazquez EJ, Lee KL, Jones RH. Influence of Mitral Regurgitation Repair on Survival in the Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure Trial. Circulation 2012; 125: 2639–2648

Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. Nutrition; 5: 303-311; discussion 312-313

El Sabbagh A, Reddy YNV, Nishimura RA. Mitral Valve Regurgitation in the Contemporary Era: Insights Into Diagnosis, Management, and Future Directions. JACC Cardiovasc Imaging 2018; 11: 628–643

El-Shurafa H, Arafat AA, Albabtain MA, AlFayez LA, AlOtaiby M, Algarni KD, Pragliola C. Reinterventions after transcatheter edge to edge mitral valve repair: Is early clipping warranted? J Card Surg 2020; 35: 3362–3367

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

Erinjeri JP, Clark TWI. Cryoablation: mechanism of action and devices. J Vasc Interv Radiol 2010; 21: S187-191

Essayagh B, Antoine C, Benfari G, Messika-Zeitoun D, Michelena H, Le Tourneau T, Mankad S, Tribouilloy CM, Thapa P, Enriquez-Sarano M. Prognostic Implications of Left Atrial Enlargement in Degenerative Mitral Regurgitation. JACC 2019; 74: 858–870

Feldman T, Foster E, Glower DD, 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, Foster E, Qureshi M, Whisenant B, Williams J, Glower D, Mauri L. TCT-788 The EVEREST II Randomized Controlled Trial (RCT): Three Year Outcomes. JACC 2012; 60: B229-B230

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. JACC 2015; 66: 2844–2854

Gaasch WH, Meyer TE. Left Ventricular Response to Mitral Regurgitation. Circulation 2008; 118: 2298–2303

Galloway AC, Schwartz CF, Ribakove GH, Crooke GA, Gogoladze G, Ursomanno P, Mirabella M, Culliford AT, Grossi EA. A Decade of Minimally Invasive Mitral Repair: Long-Term Outcomes. Ann Thorac Surg 2009; 88: 1180–1184

Gerçek M, Rudolph V, Baldus S, Körber MI. Kathetergestützte Therapie der Mitral- und Trikuspidalklappe. Kardiologe 2021; 15: 109–114

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. JACC 2019; 73: 264–274

Grigioni F, Clavel M-A, Vanoverschelde J-L, Tribouilloy C, Pizarro R, Huebner M, Avierinos J-F, Barbieri A, Suri R, Pasquet A, Rusinaru D, Gargiulo GD, Oberti P, Théron A, Bursi F, Michelena H, Lazam S, Szymanski C, Nkomo VT, Schumacher M, Bacchi-Reggiani L, Enriquez-Sarano M. The MIDA Mortality Risk Score: development and external validation of a prognostic model for early and late death in degenerative mitral regurgitation. Eur Heart J 2018; 39: 1281–1291

Hoeper MM, Bogaard HJ, Condliffe R, Frantz R, Khanna D, Kurzyna M, Langleben D, Manes A, Satoh T, Torres F, Wilkins MR, Badesch DB. Definitions and Diagnosis of Pulmonary Hypertension. JACC 2013; 62: D42-D50

Hoppe UC, Böhm M, Dietz R, Hanrath P, Kroemer HK, Osterspey A, Schmaltz AA, Erdmann E. Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz. Z Kardiol 2005; 94: 488–509

Iung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Bärwolf C, Levang OW, Tornos P, Vanoverschelde J-L, Vermeer F, Boersma E, Ravaud 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

Iung B, Messika-Zeitoun D, Boutitie F, Trochu J-N, Armoiry X, Maucort-Boulch D, Obadia J-F, Vahanian A. Characteristics and Outcome of COAPT-Eligible Patients in the MITRA-FR Trial. Circulation 2020; 142: 2482–2484

Jovin A, Oprea DA, Jovin IS, Hashim SW, Clancy JF. Atrial fibrillation and mitral valve repair. Pacing Clin Electrophysiol 2008; 31: 1057–1063

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 of Cardiol 2019; 277: 35–41

Kar S, Foster E, Glower D, Feldman T. Mitraclip therapy demonstrates continued clinical benefit and favorable left ventricular remodeling at two years in high risk surgical patients with significant mitral regurgigation : analysis of the EVEREST II HIGH RISK registry. JACC 2011; 57: E1308

Kar S, Whitlow P, Pedersen W, Lim S, Smalling R, Bajwa T, Reisman M, Foster E, Mauri L, Feldman T. Effectiveness of transcatheter reduction of significant mitral regurgitation in high surgical risk patients with Mitraclip: Final 5 year results of the EVEREST II HIGH RISK registry. JACC 2014; 63: A1683

Kaul S, Tei C, Hopkins JM, Shah PM. Assessment of right ventricular function using two-dimensional echocardiography. Am Heart J 1984; 107: 526–531

Korenke J. Behandlung der Mitralklappeninsuffizienz mithilfe des MitraClip-Verfahrens: echokardiografische Langzeitergebnisse aus dem klinischen Alltag. Dissertationsschrift aus der LMU München: Medizinische Fakultät. https://edoc.ub.uni-muenchen.de/29753/ (Zugriffsdatum: 22.10.2023)

Kruse J, Silaschi M, Velten M, Wittmann M, Alaj E, Ahmad AE-S, Zimmer S, Borger MA, Bakhtiary F. Femoral or Axillary Cannulation for Extracorporeal Circulation during Minimally Invasive Heart Valve Surgery (FAMI): Protocol for a Multi-Center Prospective Randomized Trial. J Clin Med 2023; 12: 5344

Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, Lancellotti P, Muraru D, Picard MH, Rietzschel ER, Rudski L, Spencer KT, Tsang W, Voigt J-U. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2015; 16: 233–270

Lazam S, Vanoverschelde J-L, Tribouilloy C, Grigioni F, Suri RM, Avierinos J-F, Meester C de, Barbieri A, Rusinaru D, Russo A, Pasquet A, Michelena HI, Huebner M, Maalouf J, Clavel M-A, Szymanski C, Enriquez-Sarano M. Twenty-Year Outcome After Mitral Repair Versus Replacement for Severe Degenerative Mitral Regurgitation. Circulation 2017; 135: 410–422

Solomon SD. Echocardiographic Instrumentation and Principles of Doppler Echocardiography. In: Solomon SD, Bulwer B, Hrsg. Essential echocardiography. Totowa, New Jersey: Humana Press, 2007: 3

Lillehei CW, Levy MJ, Bonnabeau RC, JR. Mitral valve replacement with preservation of papillary muscles and chordae tendineae. J Thorac Cardiovasc Surg 1964; 47: 532–543

Mack MJ, Abraham WT, Lindenfeld J, Bolling SF, Feldman TE, Grayburn PA, Kapadia SR, McCarthy PM, Lim DS, Udelson JE, Zile MR, Gammie JS, Gillinov AM, Glower DD, Heimansohn DA, Suri RM, Ellis JT, Shu Y, Kar S, Weissman NJ, Stone GW. Cardiovascular Outcomes Assessment of the MitraClip in Patients with Heart Failure and Secondary Mitral Regurgitation: Design and rationale of the COAPT trial. Am Heart J 2018; 205: 1–11

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. JACC 2013; 62: 1052–1061

Maisano F, La Canna G, Colombo A, Alfieri O. The Evolution From Surgery to Percutaneous Mitral Valve Interventions: The Role of the Edge-to-Edge Technique. JACC 2011; 58: 2174–2182

Mauri L, Foster E, Glower DD, Apruzzese P, Massaro JM, Herrmann HC, Hermiller J, Gray W, Wang A, Pedersen WR, Bajwa T, Lasala J, Low R, Grayburn P, Feldman T. 4-Year Results of a Randomized Controlled Trial of Percutaneous Repair Versus Surgery for Mitral Regurgitation. JACC 2013; 62: 317–328

McClure RS, Athanasopoulos LV, McGurk S, Davidson MJ, Couper GS, Cohn LH. One thousand minimally invasive mitral valve operations: Early outcomes, late outcomes, and echocardiographic follow-up. J Thorac Cardiovasc Surg 2013; 145: 1199–1206

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

Mihaljevic T, Lam B-K, Rajeswaran J, Takagaki M, Lauer MS, Gillinov AM, Blackstone EH, Lytle BW. Impact of Mitral Valve Annuloplasty Combined With Revascularization in Patients With Functional Ischemic Mitral Regurgitation. JACC 2007; 49: 2191–2201

Mirabel M, Iung 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

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 744-745

Nickenig G, Estevez-Loureiro R, Franzen O, Tamburino C, Vanderheyden M, Lüscher TF, Moat N, Price S, Dall'Ara G, Winter R, Corti R, Grasso C, Snow TM, Jeger R, Blankenberg S, Settergren M, Tiroch K, Balzer J, Petronio AS, Büttner H-J, Ettori F, Sievert H, Fiorino MG, Claeys M, Ussia GP, Baumgartner H, Scandura S, Alamgir F, Keshavarzi F, Colombo A, Maisano F, Ebelt H, Aruta P, Lubos E, Plicht B, Schueler R, Pighi M, Di Mario C. Percutaneous mitral valve edge-to-edge repair: in-hospital results and 1-year follow-up of 628 patients of the 2011-2012 Pilot European Sentinel Registry. JACC 2014; 64: 875–884

Nickenig G, Mohr FW, Kelm M, Kuck K-H, Boekstegers P, Hausleiter J, Schillinger W, Brachmann J, Lange R, Reichenspurner H. Konsensus der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung – und der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie zur Behandlung der Mitralklappeninsuffizienz. Kardiologe 2013; 7: 76–90

Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Guyton RA, O'Gara PT, Ruiz CE, Skubas NJ, Sorajja P, Sundt TM, Thomas JD. 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 Practice Guidelines. JACC 2014; 63: e57-185

Nishino S, Watanabe N, Kimura T, Kuriyama N, Shibata Y. Acute Versus Chronic Ischemic Mitral Regurgitation. Circulation: Cardiovascular Imaging 2018; 11: e007028

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

Obadia J-F, Messika-Zeitoun D, Leurent G, Iung B, Bonnet G, Piriou N, Lefèvre T, Piot C, Rouleau F, Carrié D, Nejjari 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

PD Dr. Miriam Silaschi. Habilitationsschrift Universität Bonn 2021

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. Euro Heart J 2016; 37: 2129–2200

Rahmanian PB, Strauch JT, Wahlers T. Mitralklappenersatz mit Erhalt des subvalvulären Apparats. Z Herz Thorax Gefasschir 2010; 24: 83–90

Ramlawi B, Gammie JS. Mitral Valve Surgery: Current Minimally Invasive and Transcatheter Options. Methodist Debakey Cardiovasc J 2016; 12: 20–26

Royal Papworth Hospital NHS Foundation Trust, 2022. EuroSCORE II calculator. https://www.euroscore.org/index.php?id=17&lang=en (Zugriffsdatum: 22.09.2022)

Rusinaru D, Tribouilloy C, Grigioni F, Avierinos JF, Suri RM, Barbieri A, Szymanski C, Ferlito M, Michelena H, Tafanelli L, Bursi F, Mezghani S, Branzi A, Habib G, Modena MG, Enriquez-Sarano M. Left Atrial Size Is a Potent Predictor of Mortality in Mitral Regurgitation Due to Flail Leaflets. Circulation: Cardiovasc Imaging 2011; 4: 473–481

Schünke M, Schulte E, Schumacher U, Voll M, Wesker K. Herzklappen und Auskultationsorte. In: Schünke M, Schulte E, Schumacher U, Voll M, Wesker K, Hrsg. Prometheus LernAtlas-Innere Organe. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2015: 108-109

Silaschi M, Cattelaens F, Alirezaei H, Vogelhuber J, Sommer S, Sugiura A, Schulz M, Tanaka T, Sudo M, Zimmer S, Nickenig G, Weber M, Bakhtiary F, Wilde N. Transcatheter Edge-to-Edge Mitral Valve Repair versus Minimally Invasive Mitral Valve Surgery: An Observational Study. J Clin Med 2024; 13:1327

STARR A, EDWARDS ML. Mitral replacement: clinical experience with a ball-valve prosthesis. Ann Surg 1961; 154: 726–740

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

Stout KK, Verrier ED. Acute Valvular Regurgitation. Circulation 2009; 119: 3232–3241

Suri RM, Vanoverschelde J-L, Grigioni F, Schaff HV, Tribouilloy C, Avierinos J-F, Barbieri A, Pasquet A, Huebner M, Rusinaru D, Russo A, Michelena HI, Enriquez-Sarano M. Association Between Early Surgical Intervention vs Watchful Waiting and Outcomes for Mitral Regurgitation Due to Flail Mitral Valve Leaflets. JAMA 2013; 310: 609–616

Swaans MJ, Bakker AL, Alipour A, Post MC, Kelder JC, Kroon TL de, Eefting FD, Rensing BJ, van der Heyden JA. Survival of Transcatheter Mitral Valve Repair Compared With Surgical and Conservative Treatment in High-Surgical-Risk Patients. JACC Cardiovasc Interv 2014; 7: 875–881

Taramasso M, Gavazzoni M, Nickenig G, Maisano F. Transcatheter mitral repair and replacement: which procedure for which patient? EuroIntervention 2019; 15: 867–874

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. JACC 2009; 54: 1961–1968

Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Barón-Esquivias G, Baumgartner H, Borger MA, Carrel TP, Bonis M de, Evangelista A, Falk V, Iung B, Lancellotti P, Pierard L, Price S, Schäfers H-J, Schuler G, Stepinska J, Swedberg K, Takkenberg J, Oppell UO von, Windecker S, Zamorano JL, Zembala M. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). Eur Heart J 2012; 33: 2451–2496

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 Heart J 2022; 43: 561–632

Whitlow PL, Feldman T, Pedersen WR, Lim DS, Kipperman R, Smalling R, Bajwa T, Herrmann HC, Lasala J, Maddux JT, Tuzcu M, Kapadia S, Trento A, Siegel RJ, Foster E, Glower D, Mauri L, Kar S. Acute and 12-Month Results With Catheter-Based Mitral Valve Leaflet Repair: The EVEREST II (Endovascular Valve Edge-to-Edge Repair) High Risk Study. JACC 2012; 59: 130–139

Wilkenshoff U, Kruck I, Mühr-Wilkenshoff F. Mitralklappeninsuffizienz. In: Wilkenshoff U, Kruck I, Mühr-Wilkenshoff F, Hrsg. Handbuch der Echokardiografie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2017: 114-121

Wu AH, Aaronson KD, Bolling SF, Pagani FD, Welch K, Koelling TM. Impact of mitral valve annuloplasty on mortality risk in patients with mitral regurgitation and left ventricular systolic dysfunction. JACC 2005; 45: 381–387

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

Zoghbi WA, Enriquez-Sarano M, Foster E, Grayburn PA, Kraft CD, Levine RA, Nihoyannopoulos P, Otto CM, Quinones MA, Rakowski H, Stewart WJ, Waggoner A, Weissman NJ. Recommendations for evaluation of the severity of native valvular regurgitation with two-dimensional and doppler echocardiography. J Am Soc Echocardiogr 2003; 16: 777–802

## 9. Danksagung

Mein größter Dank geht an meine Betreuerin Frau PD Dr. Silaschi, die mir während der gesamten Zeit mit Rat und Tat zur Seite stand.
Ein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Röll.
Ich danke ebenfalls Herrn Univ.-Prof. Dr. Nickenig, dem Team der Medizinischen Klinik und Poliklinik II, Herrn Rowlands und Frau Friese.