

**Mitral Regurgitation International Database Score
als Prädiktor für prozeduralen Erfolg, Mortalität
und Mitralklappeninsuffizienz-Rezidiv
im Follow-Up**

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades (Dr. med.)

der Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

Moritz Alexander Transier

aus Ostfildern

2026

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Ulrich Becher
2. Gutachter: Prof. Dr. Dieter Lütjohann

Tag der mündlichen Prüfung: 22.03.2026

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik II

Meinen Oma, Opa, Mama, Papa, Jakob und Antonia

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	7
1. Einleitung	9
1.1 Mitralklappeninsuffizienz	9
1.1.1 Ätiologie und Pathophysiologie	9
1.1.2 Prognose	11
1.1.3 Diagnostik	12
1.1.4 Biomarker	15
1.1.4.1 NT-proBNP	15
1.2 Aktuelle Daten	21
1.2.1 EVEREST Studie	21
1.2.2 MITRA-FR und COAPT	23
1.3 Fragestellung	25
2. Material und Methoden	26
2.1 Design	26
2.2 Einschluss	27
2.3 Untersuchungen	28
2.4 Datenerhebung	29
2.4.1 Ort der Datenerhebung	29
2.4.2 Methode der Datenerhebung	29

2.4.3 Klinischer Behandlungspfad	30
2.5 Statistische Auswertung	30
3. Ergebnisse	32
3.1 Patientenkollektiv	32
3.2 MIDA-Score	33
3.3 LogEuroSCORE	34
4. Diskussion	43
4.1 Anstieg des Mortalitätsrisikos	44
4.2 MIDA-Score auch für funktionelle MI	44
4.4 MIDA-Score und kombinierter Endpunkt	46
5. Zusammenfassung	48
6. Abbildungsverzeichnis	50
7. Tabellenverzeichnis	51
8. Literaturverzeichnis	52
9. Erklärung zum Eigenanteil	57
10. Danksagung	58

Abkürzungsverzeichnis

ACB	Aortokoronarer Bypass
ANP	Atriales natriuretisches Peptid
BNP	B-Typ natriuretisches Peptid
BMI	Body-Mass-Index
CI	Konfidenzintervall
COPD	Chronisch obstruktive lungenerkrankung
CNP	C-Typ natriuretisches Peptid
DM II	Diabetes Mellitus Typ II
DNP	natriuretische Dendroasis Peptid
EK	Erythrozytenkonzentrat
EROA	effective regurgitant orifice area
HR	Hazard Ratio
KHK	koronare Herzkrankheit
LVEF	linkventrikuläre Ejektionsfraktion
LVESD	linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser
MI	Mitralklappeninsuffizienz
MIDA	Mitral Regurgitation International Database
MR	Mitral regurgitation
NYHA	New York Heart Association
p.m.	punctum maximum

PAH	pulmonal arterielle Hypertonie
PISA	proximal isovelocity surface area= FCR
Reg. Vol.	Regurgitationsvolumen
RV	Regurgitationsvolumen
RVSP	rechtsventrikulärer systolischer Druck
TI	Trikuspidalinsuffizienz
TMVR	transcatheter mitral valve repair
VHF	Vorhofflimmern
ZNS	zentrales Nervensystem

1. Einleitung

1.1 Mitralklappeninsuffizienz

Die Mitralklappeninsuffizienz (MI) stellt das häufigste Klappenvitium in der westlichen Welt dar (Nkomo et al., 2006). Definitionsgemäß kommt es hierbei in der Systole zu einem retrograden Blutfluss aus dem linken Ventrikel in das linke Atrium. Vor allem mit zunehmendem Alter zeigen sich steigende Prävalenzen der Mitralklappeninsuffizienz. So zeigten Nkomo *et al.* 2016 auf, dass die Prävalenz dieser Erkrankung bei bis zu 9,3 % in der Gruppe der >75-Jährigen liegt (Nkomo et al., 2006). Gerade im Hinblick auf eine immer älter werdende Bevölkerung ist mit einer Zunahme der behandlungspflichtigen Mitralklappeninsuffizienzen zu rechnen. Des Weiteren wurde gezeigt, dass trotz der Häufigkeit dieser Klappenerkrankung und ihrer Assoziation mit einer erhöhten Mortalität aktuell zu wenig Patienten behandelt werden, weshalb auch hierdurch die Zahl der Therapien im Verlauf der nächsten Jahre vermutlich ansteigen wird (Dziadzko et al., 2018).

1.1.1 Ätiologie und Pathophysiologie

Die Mitralklappeninsuffizienz wird entweder nach ihrem Mechanismus (primär/sekundär), dem zeitlichen Verlauf (akut/chronisch) oder ihrer Ursache (ischämisch/nicht ischämisch) eingeteilt (Nickenig et al., 2013a). Die akute Mitralklappeninsuffizienz ist auf ein akutes Ereignis, wie eine akute Myokardischämie, ein Trauma oder auf destruktive Prozesse, wie eine bakterielle Endokarditis, zurückzuführen. Durch das plötzliche Eintreten der veränderten hämodynamischen Situation hat das Myokard keine ausreichende Zeit sich durch langwierige Umbauprozesse an die neue Kreislaufsituation anzupassen. Meist entsteht kurzfristig eine ausgeprägte Symptomatik durch eine Dysbalance zwischen der linksventrikulären Pumpfunktion und dem, aus dem Lungenkreislauf ankommendem Blutvolumen. Diese Symptomatik bewirkt einen erhöhten linksatrialen Druck, der wiederum ein Lungenödem und in Summe dann ein Vorwärtsversagen zur Folge haben kann. Hieraus resultiert meist die Indikation zur sofortigen Therapie (Stout et al., 2009).

Man kann die Ursachen der chronischen Mitralklappeninsuffizienz weiter in eine primäre und eine sekundäre Form unterteilen: Bei der sekundären Form liegt eine Veränderung des Klappenhalteapparats vor, die auf Pathologien des linken Ventrikels zurückzuführen sind. Hier sind beispielsweise eine dilatative Kardiomyopathie oder Myokarditis als mögliche Ursachen zu nennen. Hierbei kommt es zu Veränderungen der Geometrie, welche dann die Undichtigkeit der Klappe verursachen. So hat eine Volumenzunahme des linken Atriums, wie sie zum Beispiel bei Vorhofflimmern auftritt, oder aber ein erhöhter Querdurchmesser des linken Ventrikels eine Erweiterung des Mitralklappenanulus zur Folge. Daraus wiederum resultiert eine fehlerhafte Koaptation der Segel, die dann die Insuffizienz der Klappe hervorruft. Die sekundäre Form wird je nach Autor auch als funktionelle Mitralklappeninsuffizienz beschrieben.

Bei der primären Mitralklappeninsuffizienz kommt es zu Erkrankungen des Klappenhalteapparats oder zu Schäden an der Klappe selbst. Hier dient die Carpentier Klassifikation als weitere Klassifikationsmethode (Carpentier, 1983).

Tab. 1: Klassifikation der Mitralklappeninsuffizienz nach Carpentier

	Primär (degenerativ bzw. organisch)			Sekundär (funktionell)
	Typ I	Typ II	Typ III	Typ I/Typ IIIb
Nicht Ischämisch	-Degenerativ -Endokarditis (Perforation) -Kongenital	-Degenerativ -Endokarditis (rupturierte Chordae) -Traumatisch (rupturierte Chordae, Papillarmuskel -rheumatisch (akut)	-Rheumatisch (chronisch) -Iatrogen (Bestrahlung, Medikamente) -Inflammatorisch (Lupus, eosinophile Endokarditis, Endomyokardfibrose)	-Kardiomyopathie -Myokarditis -Andere Ursachen der linksventrikulären Dysfunktion
Ischämisch	-	-rupturierter Papillarmuskel		-funktionelle Ischämie

Das RV ist jenes Blutvolumen, das durch eine undichte Klappe in retrograde Richtung fließt (Nickenig et al., 2013a). Bei der Mitralklappeninsuffizienz kommt es zu einem retrograden Fluss in das linke Atrium. Jenes RV steht somit dem systemischen Kreislauf nicht zur Verfügung und die Herzleistung ist hierdurch zunächst erniedrigt und muss dann kompensatorisch erhöht werden um den Bedarf zu decken. Bei der sekundären Mitralklappeninsuffizienz kann die Größe des RVs stark variieren. Insbesondere bei zunehmender körperlicher Belastung kommt es im Rahmen einer sekundären Mitralklappeninsuffizienz zur Verschlechterung der hämodynamischen Situation und die Auswurfleistung reduziert sich durch eine weitere Zunahme der Insuffizienz.

Hierbei ist vor allem eine verstärkte Dilatation des linken Ventrikels und somit des Mitralklappenannulus zu beobachten. Neben des verstärkten tentings kommt es zu Veränderungen der Vor- und Nachlast, was sich zusätzlich negativ auf die Kreislagsituation auswirkt. Beim tenting kommt es zu einer Aufspannung der Klappensegel, was in seiner Form an ein Zelt (engl. tent) erinnert. Die Klappensegel sind deutlich in ihrer Beweglichkeit eingeschränkt, woraus ein fehlender Klappenschluss resultiert (Dal-Bianco et al., 2013) und somit ergibt sich aus der Volumenbelastung des linken Atriums durch retrograd fließendes Blut langfristig eine Volumenzunahme des selbigen. Im weiteren Verlauf der Erkrankung kommt es dann zum Anstieg der Drücke im linken Atrium und Ventrikel, die eine pulmonale Hypertonie zur Folge haben können (Zoghbi et al., 2017).

1.1.2 Prognose

Über die Prognose der Mitralklappeninsuffizienz gibt es derzeit sehr unterschiedliche Veröffentlichungen. Es konnte gezeigt werden, dass sich bei Patienten mit einer MI bei HI die Mortalität je nach Ausprägung der MI, im Vergleich zu einem ähnlichen Kollektiv der Gesamtbevölkerung (Bartko et al., 2021), deutlich erhöht. Außerdem zeigt sich, dass die Mortalität mit zunehmender MI deutlich ansteigt, wobei die etablierten Therapieoptionen nur in geringem Maße zur Anwendung kommen. Gerade der Zusammenhang zwischen einem steigendem Schweregrad der MI, dem zunehmendem Alter und der damit verbundenen weiteren Komorbiditäten deuten auf einen deutlich erhöhten Bedarf an einer interventionellen Therapie hin (Conrad et al., 2018).

1.1.3 Diagnostik

Die Diagnostik der MI ist typischerweise mehrstufig. Zunächst finden die körperliche Untersuchung und damit einhergehende klinische Untersuchung des Patienten statt. Typische Hinweise auf einen Klappendefekt sind die Symptome einer Herzinsuffizienz. Hier können sich Abgeschlagenheit genauso wie Ödeme, Schwindel oder Belastungsdyspnoe zeigen. In der Auskultation zeigt sich bei der MI typischerweise ein Systolikum mit p.m. über dem 5. ICR links parasternal. Weiter lassen sich unter Umständen Hinweise auf Pleuraergüsse oder eine Stauungslunge beobachten. Im nächsten Schritt empfiehlt sich eine Elektrokardiographie. Hierüber lassen sich weitere Rückschlüsse über den Zustand des Herzens ziehen. So weist ein Schenkelblock zum Beispiel auf eine mögliche Ventrikeldilatation hin; ein auffälliger Sokolow-Lyon-Index gibt Hinweise auf eine Hypertrophie. In der Röntgen Thorax Aufnahme kann sich neben Pleuraergüssen oder Stauungszeichen auch eine vergrößerte Herzsilhouette zeigen (Nickenig et al., 2013a). Diese eben genannten Untersuchungsmethoden lassen aber nur das Vorhandensein einer Mitralklappenveränderung vermuten. Über das Ausmaß bzw. die Ätiologie lassen sich hier keine Rückschlüsse ziehen. Im nächsten diagnostischen Schritt empfiehlt sich zunächst eine transthorakale Echokardiographie. Diese hat sich in den letzten Jahren zum Goldstandard der bildgebenden Diagnostik der Mitralklappeninsuffizienzen durchgesetzt (Vahanian et al., 2022a). Mit dieser bildgebenden Methode lassen sich neben der Klappenmorphologie noch viele weitere Parameter erfassen, welche es ermöglichen die Klappeninsuffizienz und Funktionalität des Herzens besser zu beurteilen. In einem ersten Schritt wird eine Mitralklappeninsuffizienz meist mit der farbkodierten Echokardiographie sichtbar gemacht. Hierbei werden die Flussrichtungen des Blutes durch das Gerät mittels verschiedener Farben dargestellt. Diese relativ einfache Methode ist allerdings nicht sehr spezifisch. Die zugrundeliegende Theorie geht davon aus, dass mit Zunahme der Insuffizienz auch das Regurgitationsvolumen zunimmt, welches sich dann in einem größeren Insuffizienzjet bzw. dessen Form zeigt (Vahanian et al., 2022a). Diese Methode zeigt aber abhängig vom linksatrialen Druck oder der Größe des linken Vorhofs sehr unterschiedliche Jet-Morphologien, wodurch schnell eine geringgradige Mitralklappeninsuffizienz überschätzt wird (McCully et al., 1994).

Geeigneter scheint die Messung der proximalen Geschwindigkeitskonvergenzzone auch PISA-Methode genannt.

Mit Hilfe der bildgebenden Verfahren können neben den Ursachen der Mitralklappeninsuffizienz, auch die Veränderungen an der Klappe selbst, die Dimensionen der Ventrikel und der Vorhöfe oder deren Funktion klassifiziert und beurteilt werden. Eine pulmonale Hypertonie kann mit Hilfe der Flussprofile über die Trikuspidalklappe abgeschätzt werden.

Die Klassifikation der Mitralklappeninsuffizienz erfolgt auf Grundlage verschiedener Parameter, die durch ihre Kombination eine möglichst genaue Klassifizierung ermöglichen sollen (Tab. 2. Nickenig et. al 2013) (Nickenig et al., 2013a).

Tab. 2: Schweregradeinteilung der MI per Dopplerechokardiographie (Nickenig et al., 2013a) Tabelle enthält Grenzwerte für primäre Mitralklappeninsuffizienz. LA „left Atrium“, MI „Mitralklappeninsuffizienz, LV linker Ventrikel, Rvol Regurgitationsvolumen, RF Regurgitationsfraktion, ERO effective regurgitant orifice area.

Schweregradeinteilung der MI per Dopplerechokardiographie			
	Geringgradig	Mittelgradig	Hochgradig
Spezifisch	Schmalere zentraler Jet <4cm ² oder <10 % des LA	MI mehr als mild ohne Kriterien für hochgradige MI	VC ≥0,7cm
	VC < 0,3cm		Großer zentraler MI-Jet (Fläche >40 % des LA) oder mit einem die Vorhofwand treffenden Jet
	Keine oder geringe Flusskonvergenz		Große Flusskonvergenz

	Geringgradig	Mittelgradig	Hochgradig
Spezifisch			Systolische Flussumkehr in den Pulmonalvenen „Fail leaflet“ oder rupturierter Papillarmuskel
Unterstützend	Systolisch prominenter Fluss in den Pulmonalvenen	Mitralklappeninsuffizienz mehr als mild aber keine Kriterien der hochgradigen Mitralklappeninsuffizienz	Dichtes trianguläres Doppler MI-Signal
	A-Wellen- dominanter Fluss über Mitralklappe		E-Wellen-dominanter Mitralklappeneinfluss (>12m/s)
	MI Dopplersignal geringer Dichte		Vergrößerter LA und LV
	Normale LV- Größe		
Quantitative Variablen			
VC (cm)	<0,3	0,3-0,69	≥0,7
R _{vol} (ml/Schlag)	<30	30-44;45-59	≥60
RF(%)	<30	30-39;40-49	≥50
ERO (cm ²)	<0,20	0,20-0,29;0,30-0,39	≥0,40

In einem nächsten Schritt ist die transösophageale Echokardiographie eine weitere diagnostische Option, mit Hilfe derer die Klappenmorphologie noch detaillierter bestimmt werden kann. So sind dreidimensionale Modulationen möglich, mit Hilfe derer z.B. die

Möglichkeiten des Clippings evaluiert werden können (Enriquez-Sarano et al., 1999; Nickenig et al., 2013a). Zuletzt sollte insbesondere bei Patienten über 45 Jahren mit einer sekundären Mitralklappeninsuffizienz noch eine Herzkatheteruntersuchung angeschlossen werden (Nickenig et al., 2013a). Hierbei wird neben der Messung der Druckverhältnisse in den Pulmonalgefäßen beim Rechtsherzkatheter und der Ventrikel auch eine behandlungsbedürftige koronare Herzerkrankung mit Hilfe des Linksherzkatheters ausgeschlossen. Dieser Ausschluss ist insofern relevant, da KHK ein weiteres Argument für eine operative Versorgung darstellen kann (Deja et al., 2012; Vahanian et al., 2022a).

Im Rahmen der Herzinsuffizienztherapie können einige Laborparameter insbesondere für die Verlaufskontrolle genutzt werden. Das NT-pro BNP ist ein für die Dehnung des Vorhofs spezifischer Marker und ist insbesondere bei Patienten mit Herzinsuffizienz erhöht. Es konnte ein direkter Zusammenhang zwischen erhöhten NT-pro BNP Werten, der Ausprägung einer Mitralklappeninsuffizienz und einer schlechten Prognose hergestellt werden. (Detaint et al., 2005; Sutton et al., 2003). Dieser Parameter eignet sich auch als Verlaufsparemeter (Boekstegers et al., 2013).

1.1.4 Biomarker

1.1.4.1 NT-proBNP

In der Routinediagnostik der Herzinsuffizienz findet sich bisher das BNP. Es ist jedoch nicht das einzig bekannte natriuretische Peptid. So sind des Weiteren das ANP, CNP und deren Vorstufe, das ebenfalls aktive Urodilatin, bekannt. Zum aktuellen Zeitpunkt ist lediglich das BNP Teil der Herzinsuffizienzdiagnostik, da es anders als ANP vor allem im kranken Herzen vermehrt exprimiert wird (Löffler, 2007). Ausgelöst wird die vermehrte BNP Freisetzung durch Spannung der Myocyten im Vorhof und den Ventrikeln, ausgelöst durch erhöhte intraatriale bzw. intraventrikuläre Drücke oder aber durch eine Volumenüberladung (Kinnunen et al., 1993).

Die freigesetzte 108 Aminosäure lange Vorstufe des BNP wird unter anderem vermutlich durch Furin in zwei Teile gespalten. Der 78 Aminosäure lange N-terminale Teil wird als NT-proBNP bezeichnet und findet sich in der klinischen Labordiagnostik wieder, während der C-terminale Teil das aktive BNP bildet (Hall, 2004).

Über die Aktivierung des NP-Rezeptors führt es vor allem in der Niere zur Hemmung der Natriumrückresorption, was wiederum eine erhöhte Diurese zur Folge hat. Eine dilatative Wirkung in den Gefäßen ist auf eine Relaxation der glatten Muskulatur in diesen Geweben zurückzuführen. Zuletzt hemmt es die Hormone des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems, was eine gesteigerte Nierendurchblutung und somit eine verstärkte glomeruläre Filtrationsrate zur Folge hat (Horn et al., 2009).

Hinsichtlich der diagnostischen Relevanz ist NT-proBNP vor allem als negativer prädiktiver Wert aussagekräftig. So ist eine Herzinsuffizienz bei normwertigen NT-proBNP nahezu ausgeschlossen. Bezüglich der Grenzwerte ist zu beachten, dass diese unter anderem mit einem höheren Lebensalter ansteigen und auch geschlechterspezifisch unterschiedlich liegen (Behrends, 2010).

1.1.5 MIDA-Score

Der MIDA-Score wurde mit Hilfe der Daten der Mitral Regurgitation International Database (MIDA) erstellt. Insgesamt beinhaltet diese Datenbank die Daten von 3666 Patienten mit einer degenerativen MI und "flail leaflet" (Sehnenfädenruptur). Für die Entwicklung wurden leitliniengerechte prognostische Marker verwendet und hieraus der Score abgeleitet. Für diese Berechnung wurden insgesamt 2472 Patienten eingeschlossen. Weiter wurde der Score mit einer Patientenkohorte von 1194 Patienten validiert. Bis zur Entwicklung dieses Scores gab es lediglich Mortalitätsscores, die das Sterblichkeitsrisiko einer Operation einordnen sollten. Eine Einordnung eines Patienten mit degenerativer MI oder „flail leaflet“ anhand von verschiedenen Risikofaktoren vor und nach einer operativen Versorgung im Bezug auf das Gesamtüberleben war bisher nicht sicher möglich. Der MIDA-Score soll hier Abhilfe schaffen und es ermöglichen anhand klinischer und echokardiografischer Parameter das Mortalitätsrisiko des Patienten abzuschätzen.

Der MIDA-Score berechnet sich nach folgenden Kriterien:

Ein Alter von ≥ 65 Jahren bringt 3 Punkte, das Vorhandensein von Symptomen bringt ebenfalls 3 Punkte, genauso wie das Vorhandensein von Vorhofflimmern. Ist der

Durchmesser des linken Ventrikels $> 55\text{mm}$, so bringt dies einen Punkt, ebenso ein linksventrikulärer endsystolisch Durchmesser (LVESD) von $> 40\text{mm}$ und einer linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) von $< 60\%$. Zwei Punkte bringt ein rechtsventrikulärer systolisch Druck (RVSD) von $> 50\text{mmHg}$. Somit ist eine Mindestpunktzahl von 0 und eine maximale Punktzahl von 12 Punkten möglich. Eine Zunahme der MIDA-Score Punktzahl ist mit einem höheren 1-Jahres-Überleben, aber auch 5-Jahres-Überleben assoziiert.

1.1.2 Therapie

Die Therapieoptionen der Mitralklappeninsuffizienz können in folgende drei Ansätze unterteilt werden: operativ, interventionell und konservativ. Des Weiteren spielt die Ätiologie der MI eine entscheidende Rolle in der Auswahl der geeigneten Therapieoption.

Die konservative Therapie besteht aus einer Optimierung der Herzinsuffizienztherapie. So wird empfohlen Patienten mit einer symptomatischen primären MI mit Diuretika und Aldosteronantagonisten zu versorgen. Auch sollte eine Therapie mit Beta-Blocker in

nBetracht gezogen werden. Hat der Patient zusätzlich eine eingeschränkte LVEF, so wird eine Therapie mit ACE-Hemmern empfohlen. Bei Patienten mit sekundärer MI spielt die optimale medikamentöse Therapieeinstellung eine noch entscheidendere Rolle. Hier kommen eben genannte Präparate ebenso zum Einsatz, wobei diese entsprechend den aktuellen Leitlinien optimiert werden sollten, bevor weitere Therapieoptionen in Erwägung gezogen werden (Nickenig et al., 2013a).

Bei Patienten mit einer schweren primären Mitralklappeninsuffizienz mit oder ohne Symptomatik wird eine operative Versorgung angestrebt, sofern es keine Kontraindikationen und ein niedriges oder moderates perioperatives Risiko besteht. Bei Inoperabilität oder einem hohen perioperativen Risiko soll ein interventionelles Vorgehen angestrebt werden (Feldman et al., 2011).

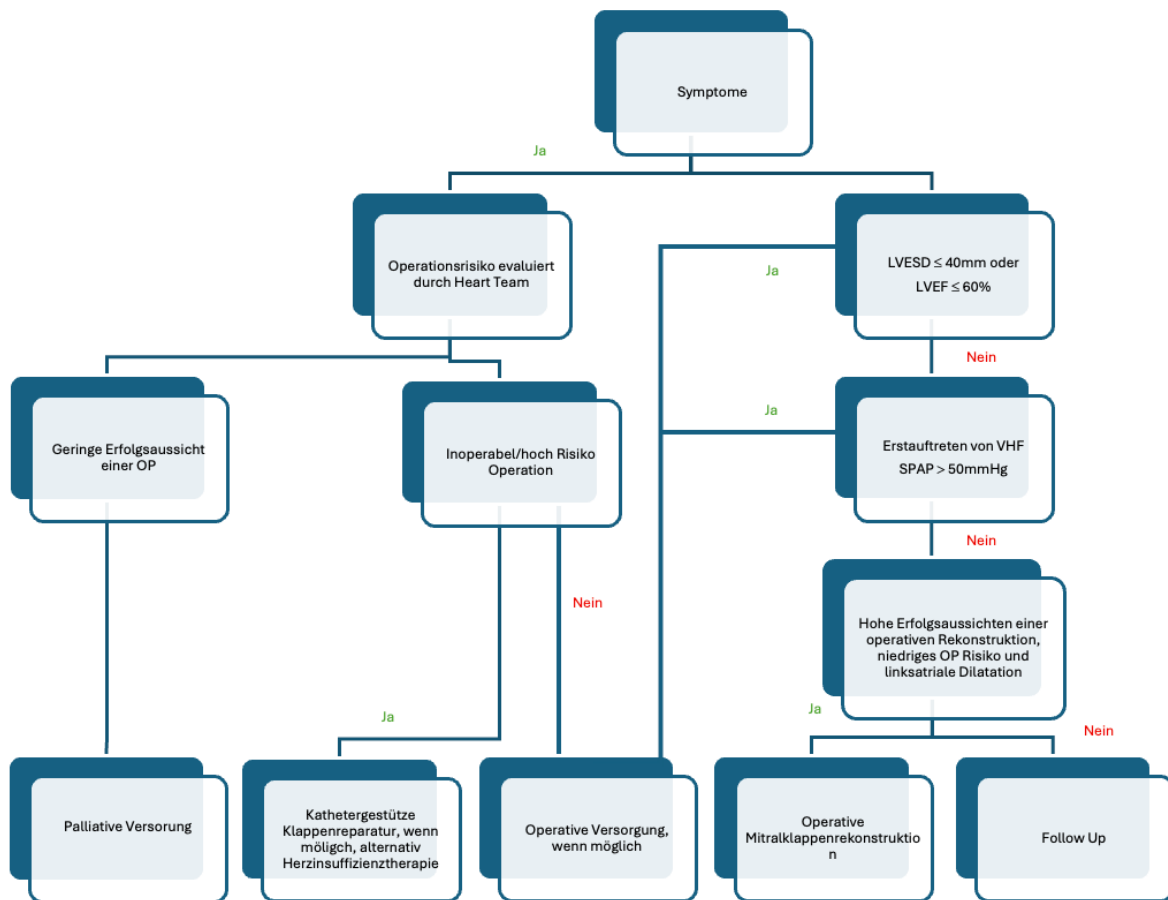


Abb.1: Behandlung von Patienten mit schwerer chronischer primärer Mitralinsuffizienz. VHF = Vorhofflimmern; LA = linker Vorhof/linker Vorhof; LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LVESD = linksventrikulärer postsystolischer Durchmesser; SPAP = systolischer pulmonaler arterieller Druck; A LA-Dilatation: Volumenindex > 60 ml/m² oder Durchmesser > 55 mm im Sinusrhythmus. B Die erweiterte Behandlung der Herzinsuffizienz umfasst Folgendes: CRT; Herzunterstützungsgeräte; Herztransplantation, nach (Vahanian et al., 2022b)

Leidet der Patient unter einer sekundären Mitralklappeninsuffizienz, so gestaltet sich das Therapieschema etwas komplexer. Zunächst steht die Therapie der Grunderkrankung im Vordergrund. Häufig kommt es in Folge einer ischämischen Kardiomyopathie zu einer sekundären Mitralklappeninsuffizienz. Demnach steht hier die Optimierung der medikamentösen Herzinsuffizienztherapie im Vordergrund. Wenn indiziert, soll auch ein CRT implantiert werden. Liegt die Lebenserwartung über einem Jahr, liegt eine koronare Herzkrankheit vor und benötigt der Patient eine kardiochirurgische Bypass-Versorgung, und so soll im selben Eingriff eine Mitralklappenrekonstruktion oder ggf. ein

Mitralklappenersatz durchgeführt werden (Deja et al., 2012). Ist der Patient jedoch inoperabel, dann soll zunächst ein interventioneller Versuch unternommen werden, um die koronare Perfusion zu verbessern (Vahanian et al., 2022a). Bleiben die Symptome der sekundären MI erhalten, dann muss erneut die Option einer Mitralklappenrekonstruktion/-ersatz evaluiert werden. Ist diese Therapieoption aber nicht durchführbar und es liegt kein Linksherzversagen vor, so soll ein interventioneller Klappeneingriff erfolgen (Mack et al., 2021).

Die operative Versorgung einer schweren behandlungsbedürftigen Mitralklappeninsuffizienz stellt nach wie vor die beste Therapieoption dar (Nickenig et al., 2013b), und es werden zwei Operationsverfahren unterschieden: Die klappenerhaltende Mitralklappenrekonstruktion steht dem Mitralklappenersatz durch ein Implantat gegenüber. Bei der Mitralklappenrekonstruktion ist die Rekonstruktion mit Anuloplastie das aktuell etablierteste Verfahren und hinsichtlich der Langzeitkomplikationen dem Mitralklappenersatz überlegen (Jung et al., 2019). Bei diesem Verfahren, das auf Alain Carpentier zurückgeht, wird der Mitralklappenring mittels eines Implantates gerafft (Carpentier et al., 1980). Gleichzeitig werden defekte Anteile des Segels repariert oder reseziert. Bei einem Prolaps aufgrund eines Sehnenfadenrisses können auch diese ersetzt werden. Im Gegensatz zum Erhalt der Klappenstruktur gibt es auch die Möglichkeit des Mitralklappenersatzes. Hierbei wird der komplette Klappenapparat reseziert und durch ein biologisches oder mechanisches Implantat ersetzt. Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2019 konnte zeigen, dass bei Patienten mit einer degenerativen Mitralklappeninsuffizienz die Mitralklappenrekonstruktion dem Mitralklappenersatz in Bezug auf Langzeitkomplikationen überlegen ist (Jung et al., 2019). Veränderungen des Klappenapparats selbst z.B. durch Verkalkungen oder rheumatische Veränderungen können die Rekonstruktion der Klappe so weit erschweren, dass hier nur ein Mitralklappenersatz in Frage kommt (Vahanian et al., 2022a).

Soll die Mitralklappeninsuffizienz eines Patienten durch ein interventionelles Verfahren therapiert werden, so hat sich hierfür besonders das MitraClip System etabliert. Bei diesem System werden katheterbasiert die Mitralklappensegel rund um den Insuffizienzjet mittels eines Clips miteinander verbunden. Bei dem verwendeten Clip handelt es sich um

eine mit einem Polyesternetz überzogene Cobalt-Chrom Klammer, die durch ihren Überzug schnell endothelialisieren soll. Die Prozedur wird echokardiographisch durch eine transösophagelae Echokardiographie (TEE) und mittels Durchleuchtung überwacht und durchgeführt. Der Patient ist hierfür in Vollnarkose, benötigt aber keine Herz-Lungen-Maschine. Der venöse Zugang erfolgt über die Femoralgefäße, bevor dann das Vorhofseptum punktiert wird. Das Device-System, an dessen Spitze der zusammengefaltete Clip sitzt, wird nun unter Vollheparinisierung vorgeschoben und unter echokardiologischer Leitung wird der Clip dort platziert, wo der Insuffizienzjet am größten ist. Durch Schließen des Clips werden die beiden Segel fixiert. Im Anschluss wird die Lage des Clips und eine mögliche Restinsuffizienz bestimmt, bevor der Clip neu positioniert oder freigesetzt wird. Je nach Größe der residuellen Insuffizienz kann es von Nöten sein, einen zweiten Clip zu implantieren (Boekstegers et al., 2013; Rodriguez et al., 2021).

1.2 Aktuelle Daten

1.2.1 EVEREST Studie

Die erste Studie zur praktischen Anwendung des MitraClip wurde im Jahre 2003 veröffentlicht. Hier wurde untersucht, wie sich der Clip nach Implantation im Schweine-Modell verhält - untersucht wurde nach 6 Wochen, 6 Monaten und einem Jahr. Im Verlauf konnten weder thromboembolische Ereignisse noch Stenosen der Mitralklappe beobachtet werden. Die Clips zeigten sich im Verlauf voll endothelialisiert (St. Goar et al., 2003). In der EVEREST I Studie („Endovascular Valvular Edge to Edge Repair Study“) wurde das MitraClip System zum ersten Mal am Menschen angewandt. Hier wurden insgesamt 27 Patienten mit symptomatischer mittel- bis hochgradiger MI oder aber asymptomatische Patienten, die neben der mittel- bis hochgradigen MI auch noch eine reduzierte LVEF zeigten, mit einem Clip versorgt. Von den 27 Patienten mussten drei Patienten sofort und drei weitere Patienten im Verlauf konventionell chirurgisch versorgt werden, da die MI nicht ausreichend reduziert werden konnte. Bei 85 % der Patienten zeigten sich innerhalb von 30 Tagen nach Intervention keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, wie ein Schlaganfall, eine kardiale Dekompensation oder ein akutes Koronarsyndrom (Feldman et al., 2005). Insgesamt konnte postinterventionell bei 18 Patienten eine Reduktion der MI auf $\leq 2+$ erreicht werden, welche sich nach 30 Tagen noch bei 14 Patienten und nach 6 Monaten noch bei 13 Patienten stabil zeigte.

Die logische Konsequenz der guten Ergebnisse aus der EVEREST I Studie war die EVEREST II Studie. Bei dieser randomisierten Studie wurde die Standardmethode des operativen Mitralklappenersatzes bzw. der Mitralklappenrekonstruktion dem Clipping gegenübergestellt. Insgesamt bestand die untersuchte Gruppe aus 279 Patienten, die wie in der EVEREST I Studie, entweder an einer symptomatischen mittel- bis hochgradigen MI oder an einer asymptomatischen mittel- bis hochgradigen MI plus einer Folgeerkrankung der MI litten (Vorhofflimmern, Reduktion der LVEF oder PAH). Des Weiteren wurde in der Studie eine LVEF von $>25\%$ gefordert.

Die primären Endpunkte wurden folgendermaßen definiert: Das Überleben nach 12 Monaten, keine Operation aufgrund einer Mitralklappendysfunktion und eine MI Grad 3+ oder 4+. Außerdem wurden einige weitere Punkte als schwerwiegende unerwünschte

Ereignisse definiert, deren auftreten innerhalb der ersten 30 Tage nach Intervention beobachtet worden sind. Zu diesen Punkten zählten: Überleben, Auftreten eines Schlaganfalls, Notwendigkeit einer Bluttransfusion von mehr als 2 EKs, myokardialer Infarkt, Nierenversagen, dringender herzchirurgischer Eingriff, Reoperation aufgrund einer misslungenen primären Operation, Sepsis, tiefe Wundinfektion, neu aufgetretenes Vorhofflimmern, Notwendigkeit einer Beatmung von >48h oder gastrointestinale Beschwerden, die operativ behandelt werden müssen,

Zu den sekundären Endpunkten zählten neben der Veränderung der Lebensqualität die Klassifikation nach NYHA-Score, auch die Veränderungen des Volumens des linken Ventrikels.

Die 279 Patienten wurden 2:1 randomisiert, wodurch 184 dem interventionellen Arm und 95 dem chirurgischen Arm zugeteilt worden sind. Durchgeführt wurde das Clipping dann bei 178 Patienten, von denen insgesamt 41 (23 %) weiterhin eine MI III+ oder IV+ aufzeigten, weshalb diese im weiteren Verlauf operiert worden sind.

Die kombinierten primären Endpunkte zeigten eine Unterlegenheit des MitraClip (55 %) im Vergleich zur Operation (73 %). Bei genauerer Betrachtung ergibt sich diese Unterlegenheit nur durch die residuelle Mitralklappeninsuffizienz und/oder notwendigen Operation im Verlauf. In Bezug auf das Gesamtüberleben nach 12 Monaten zeigte sich in beiden Gruppen eine Todesrate von 6 %.

Bei den o.g. schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen zeigte sich in der Gruppe der interventionell versorgten Patienten ein statistisch signifikant selteneres Auftreten (15 % zu 48 % operierten Patienten)

Bei so zum Teil unterschiedlichen Zahlen, die für oder wider eine Intervention sprechen, gibt die Subgruppenanalyse weitere Aufschlüsse. So wurde nach Ätiologie, vorbestehender LVEF, Geschlecht und Alter aufgeschlüsselt und es zeigte sich, dass vor allem Patienten mit einer funktionellen Mitralklappeninsuffizienz, genauso wie über 70-Jährige und nicht zuletzt Patienten mit einer reduzierten LVEF von unter 60 %, deutlich von der Intervention profitieren ($p=0,02$, $p=0,009$ und $p=0,06$) (Feldman et al., 2011). Diese Tendenz konnte auch im 4-Jahres Follow-Up erneut beobachtet werden. Hier zeigte

sich, dass Patienten über 70 Jahren und Patienten mit einer funktionellen MI am meisten von dem interventionellen Verfahren profitierten (Mauri et al., 2013).

Darüber hinaus zeigte sich auch hier, dass vor allem jene Patienten, die initial mit einem MitraClip versorgt wurden, im ersten Jahr doch noch chirurgisch versorgt werden mussten (24,8 % im Vergleich zu 5,5 % $p < 0,001$). In Bezug auf die Todesrate und das Vorhandensein einer MI 3+/4+ zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede (17,4 % zu 17,8 % $p = 0,914$ beim Tod und 21,7 % zu 24,7 % $p = 0,745$ bei der vorhandenen MI) (Mauri et al., 2013).

1.2.2 MITRA-FR und COAPT

Die oben genannte Daten erweckten relativ deutlich den Eindruck, dass insbesondere ältere Patienten mit einer funktionellen MI vom MitraClip profitierten. So wurde in multizentrischen randomisierten Studien in Frankreich die MitraClip Implantation zusammen mit der leitliniengerechten medikamentösen Therapie der reinen leitliniengerechten medikamentösen Therapie gegenübergestellt. Diese Studie wird als MITRA-FR (Multicentre Study of Percutaneous Mitral Valve Repair MitraClip Device in Patients With Severe Secondary Mitral Regurgitation) abgekürzt. Insgesamt wurden 304 Patienten im Verhältnis 1:1 auf die beiden Arme aufgeteilt. Überraschenderweise zeigte sich hier sowohl in Bezug auf die Todesrate als auch auf eine ungeplante Hospitalisierung, kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen - so liegt die Todesrate in der interventionsgruppe bei 24,3 % und die Todesrate der Kontrollgruppe bei 22,4 % (Obadia et al., 2018).

Interessanterweise wurde etwa zur selben Zeit eine zweite multizentrische, randomisierte Studie mit derselben Fragestellung aus den USA veröffentlicht, die ein auf den ersten Blick ein komplett anderes Bild zeigt. In der sogenannten COAPT Studie (Cardiovascular Outcomes Assessment of the MitraClip Percutaneous Therapy for Heart Failure Patients with Functional Mitral Regurgitation) wurde ebenfalls das Implantieren eines MitraClip plus leitliniengerechter medikamentöser Therapie der leitliniengerechten medikamentösen Therapie gegenübergestellt. In dieser Studie wurden 614 Patienten eingeschlossen, die in insgesamt 78 Zentren in den USA und Canada rekrutiert worden sind. Auch hier erfolgte

eine 1:1 Randomisierung in die Interventions- und Kontrollgruppe. Es zeigte sich allerdings eine statistisch signifikante Reduktion der herzinsuffizienzbedingten Hospitalisationen und der Gesamtsterblichkeit von 29,1 % in der MitraClip plus medikamentöse Therapie, zu 46,1% bei der alleinigen medikamentösen Therapie (HR 0,53; 95 % CI 0,49-0,82; $p < 0,001$) (Obadia et al., 2018; Stone et al., 2018).

Dieser enorm große Unterschied bei einem auf den ersten Blick ähnlich aufgebauten Studiendesign wirkt irritierend. Bei genauerer Betrachtung fallen doch einige kleine Unterschiede der Einschlusskriterien beider Studien auf. So war die in der COAPT Studie geforderte EROA von $0,3\text{cm}^2$ mit einem RV von mehr als 45ml größer, als die geforderten $0,2\text{cm}^2$ und 30 ml RV in der MITRA-FR Studie. Auch waren die LV-Volumina (LVEDV) in COAPT mit $101 \pm 34\text{ml/m}^2$ kleiner als in MITRA-FR, bei welcher diese im Schnitt $135 \pm 35\text{ml/m}^2$ betragen. Daraus folgend wird angenommen, dass das Patientenkollektiv in der COAPT Studie insgesamt einen ausgeprägteren Befund der Mitralklappeninsuffizienz zeigte als jenes der MITRA-FR Studie (Obadia et al., 2018; Stone et al., 2018). Allgemein kann man davon ausgehen, dass in der MITRA-FR Studie kränkere Patienten beobachtet und therapiert worden sind, als es in der COAPT-Studie der Fall war. So waren hier auch mittel- bis schwergradige rechtsventrikuläre Dysfunktionen, ebenso eine schwere pulmonale Hypertonie Ausschlusskriterien. Es ist anzunehmen, dass das Patientenkollektiv der COAPT Studie eine vergleichsweise höhergradige MI bei insgesamt weniger schwer belasteten Ventrikeln zeigte, während MITRA-FR eher Patienten einschloss, die zwar eine etwas weniger schwere MI aber dafür stärker geschädigte Ventrikel aufwiesen. Untersucht man das COAPT Kollektiv mit einer Subgruppenanalyse und filtert hier nach Patienten mit einem LVEDV-Index, der über 96ml/m^2 liegt und bei denen eine geringere Ausprägung der MI festzustellen war ($\text{EROA} \leq 0,3\text{cm}^2$), dann zeigt sich auch hier keine Überlegenheit der Kombination von leitliniengerechter medikamentöser Therapie plus MitraClip im Vergleich zur reinen leitliniengerechten medikamentösen Therapie (Friedrichs et al., 2019). Es zeigt sich immer mehr, dass die Auswahl jener Patienten, die von der MitraClip Implantation profitieren, sehr differenziert und sorgfältig erfolgen muss, nicht zuletzt sind weiter Daten erforderlich, um diese Population weiter einzugrenzen.

1.3 Fragestellung

Die insgesamt hohe Häufigkeit und die Tendenz zur weiteren Zunahme der Mitralklappeninsuffizienz, insbesondere im höheren Lebensalter führt zwangsläufig dazu, dass auch immer mehr Patienten eine behandlungsbedürftige Mitralklappeninsuffizienz entwickeln. Schon die wenigen großen Studien haben gezeigt, wie wichtig es ist, das Patientenkollektiv nach eben jenen Patienten zu selektieren, welche wirklich vom Mitralklappenclipping profitieren können.

So soll diese Arbeit untersuchen, inwieweit der MIDA-Score dafür geeignet ist, bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz und behandlungsbedürftiger Mitralklappeninsuffizienz das Outcome der Patienten einschätzen zu können.

Des Weiteren soll untersucht werden, ob sich der MIDA-Score als prädiktiver Wert für den weiteren Verlauf der therapierten MI eignet.

Zuletzt soll untersucht werden, ob der MIDA-Score, der initial für eine chirurgische Therapie entwickelt wurde, auch für eine interventionelle Therapieentscheidung genutzt werden kann.

2. Material und Methoden

2.1 Design

Diese retrospektive multizentrische Beobachtungsstudie wurde im Zuge des Aufbaus eines Registers aller Patienten mit MitraClip Versorgung am Universitätsklinikum Bonn in der Klinik für Innere Medizin II, der Klinik für Innere Medizin des Universitätsklinikums Düsseldorf und der Klinik für Innere Medizin der Universitätsklinik Köln durchgeführt.

Zunächst wurden die Daten aller Patienten, die im Zeitraum von August 2010 bis September 2018 mindestens einen MitraClip erhalten haben, untersucht.

Folgende Parameter waren für den Einschluss erforderlich:

- Alter
- Symptome einer Herzinsuffizienz
- Vorhofflimmern
- Durchmesser des linken Atriums
- RVSP
- LVESD
- LVEF
- MitraClip Prozedur
- 1-Jahres Follow-Up

Die Follow-Up Daten wurden bei Ambulanzbesuchen oder wenn fehlend, telefonisch eingeholt. Waren die Daten des Registers in einem der oben genannten Punkte unvollständig, so wurden diese Patienten nicht eingeschlossen.

Der MIDA-Score wurde nach Enriquez-Sarano et. al. (Jahr) für jeden Patienten nach folgenden Regeln berechnet.

Tab.3: MIDA-Score Berechnung, je zutreffendem Parameter werden Punkte addiert

Parameter	Vergebene Punkte
Alter \geq 65	3
Symptome	3
Vorhofflimmern	1
LAD \geq 55mm	1
RVSP $>$ 55mmHg	2
LVEDD \geq 40mm	1
LVEF \leq 60 %	1

Hieraus ergibt sich eine minimale Punktzahl von „0“ und eine maximale Punktzahl von „12“. Neben der Berechnung des MIDA-Scores wurden die Patienten aufgrund der errechneten Punktzahl und der Terzile in drei Risikogruppen eingeteilt: niedriges (0-6 Punkte), mittleres (7-8 Punkte) und erhöhtes (9-12 Punkte) Risiko.

2.2 Einschluss

Eingeschlossen wurden alle Patienten, die im Zeitraum von August 2010 bis September 2018 am Uniklinikum Bonn, an der Uniklinik Düsseldorf und am Universitätsklinikum Köln eine MitraClip Prozedur bei sekundärer oder primärer Mitralklappeninsuffizienz erhalten haben, bei denen die für die Berechnung des MIDA-Scores nötigen Parameter vorhanden und die Endpunkte bekannt waren. Hieraus ergab sich eine Patientenkohorte von 680 Patienten. Eine gemischte Ätiologie (primär und sekundär) wurde in den Analysen als sekundäre Mitralklappeninsuffizienz gewertet.

2.3 Untersuchungen

Im Rahmen der Evaluation der Durchführbarkeit der MitraClip Prozedur wurden bei den Patienten präinterventionell folgenden Untersuchungen durchgeführt:

- Transthorakale Echokardiographie:
 - Bestimmen der Klappenmorphologie
 - Grad der Mitralklappeninsuffizienz
 - Globale Pumpfunktion
 - Messung der für den MIDA-Score nötigen Parameter (LAD, RVSP, LVESD, LVEF)
- Transösophageales Echokardiogramm:
 - Einteilung des Insuffizienzgrades mithilfe der PISA Methode
 - Beurteilung Klappenmorphologie
 - EROA Berechnung
- Präinterventionelle Laboruntersuchung
- Abklärung einer interventionsbedürftigen KHK mittels Linksherzkatheter

Postinterventionell erfolgte vor Entlassung eine weitere transthorakale Echokardiographie (TTE) zum Ausschluss eines Perikarderguss und zur Beurteilung des Interventionsergebnisses.

Zunächst erfolgte eine präinterventionelle Untersuchung mittels TTE. Hier wurde zu Beginn die Größe des linken Ventrikels und des linken Vorhofes bestimmt. Über diese Parameter lassen sich indirekte Hinweise über die Ausprägung der MI ziehen. Die Quantifizierung des Regurgitationsjets erfolgte in einem nächsten Schritt. Mittels der PISA (proximal isovelocity surface area) kann mit Hilfe von Geschwindigkeitsmessungen nicht nur die EROA, sondern auch das Reg. Vol. bestimmt werden. Hierbei werden die physikalischen Flusseigenschaften von Flüssigkeiten vor einer Engstelle genutzt. Es

können dopplerechokardiographisch drei Zonen vor der Klappe identifiziert werden, mit Hilfe derer die EROA und hiermit auch das Reg. Vol. berechnet werden kann (Enriquez-Sarano et al., 1995; Lancellotti et al., 2013). In einem weiteren Schritt wurde dann mittels TEE die Klappenmorphologie genauer beurteilt. Wenn verfügbar, wurde ebenfalls ein 3D TEE angefertigt, mit dem sich die Klappenstruktur noch detaillierter darstellen und die Intervention planen lässt.

2.4 Datenerhebung

2.4.1 Ort der Datenerhebung

Die in dieser Arbeit verwendeten Daten wurden vor Ort im Herzzentrum des Universitätsklinikums Bonn erhoben. Die Erhebung erfolgte mit dem Ziel ein Register aufzubauen, das alle mit einem MitraClip versorgtem Patienten am Herzzentrum des Universitätsklinikums Bonn erfasst. Dieses ist ein Zusammenschluss mehrerer Kliniken und zeichnet sich durch ein breites Spektrum an Behandlungsmöglichkeiten aus. So besitzt es neben 3 Operationssälen, 6 Herzkatheterlaboratorien auch einen Hybrid-OP. Die optimale Betreuung der Patienten ist auf 7 Stationen und 2 Intensivstationen sichergestellt. Es werden hier etwa 7000 stationäre und 16000 ambulante Patienten jährlich versorgt. Des Weiteren wurden auch die MitraClip Interventionen der Uniklinik Düsseldorf und der Uniklinik Köln ausgewertet und zu einem HeartFailure Rhineland Register zusammengefasst.

2.4.2 Methode der Datenerhebung

Im Rahmen des Aufbaus eines MitraClip Registers Rheinleind wurden zunächst mit Hilfe der Operationen- und Prozedurenschlüssel, sowie des ICD-10 Codes jene Patienten identifiziert, bei denen eine MitraClip Implantation erfolgte. Daraufhin wurden die digitalen Patientenakten all dieser vorselektierten Patienten in Orbis durchgesehen und alle im Vorfeld als relevant eingestuft Informationen herausgearbeitet. Die nötigen echokardiographischen Befunde wurden durch eigene Messungen komplettiert. Fehlende Informationen, insbesondere das Follow-Up betreffend, wurden bei den Patienten selbst

erfragt und ergänzt. Im Rahmen des stationären Aufenthalts wurden die Patienten bereits vorab über eine spätere Datenerhebung informiert und stimmten dieser schriftlich zu. Die Daten wurden im weiteren Verlauf anonymisiert, sodass bei der Auswertung kein Rückschluss auf die jeweilige Person möglich war. Die Daten wurden dann in SPSS importiert, bevor hiermit die statistische Auswertung durchgeführt wurde. Dieses Vorgehen wurde durch ein positives Votum der Ethikkommission

2.4.3 Klinischer Behandlungspfad

Die Zuweisung der Patienten mit Mitralklappeninsuffizienz erfolgte zum einen aus dem Universitätsklinikum Bonn, oder aber aus peripheren Häusern ebenso von niedergelassenen Kardiologen. Zunächst wurden die Patienten für ein MitraClip evaluiert. Hierfür erhielten alle eine Blutentnahme, ein transthorakale Echokardiographie, eine transösophageale Echokardiographie und eine Herzkatheteruntersuchung zum Ausschluss einer interventionsbedürftigen koronaren Herzkrankheit. Im Anschluss wurde jeder Patient in der interdisziplinären Herzkonferenz vorgestellt und das weitere Procedere beschlossen. Die interdisziplinäre Herzkonferenz setzt sich aus einem Kardiologen, Herzchirurgen und Anästhesisten zusammen, die gemeinsam das ideale Therapiekonzept für jeden Patienten individuell erarbeiten. Die Patienten erhielten meist in einem zweiten Aufenthalt einen MitraClip. Dieser Eingriff erfolgte in Narkose und ständiger echokardiographischer Kontrolle. Postinterventionell wurden die Patienten auf der Intensiv- oder Überwachungsstation überwacht, bevor sie nach zirka 7 Tagen von Normalstation entlassen werden konnten.

2.5 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit der Software SPSS Statistics von IBM in der Version 24.0.0.

Begonnen wurde mit der Testung auf Normalverteilung mit Hilfe des Kolmogorov-Smirnov-Tests. Kontinuierliche Variablen zeigten keine Normalverteilung und wurden als Median (Interquartilbereich) angegeben. Die kategorischen Variablen wurden in Prozent angegeben. Hinsichtlich der echokardiographischen Nachbeobachtungszeit wurde eine

Darstellung der mittleren Anzahl der Tage \pm der Standardabweichung angegeben. Der ANOVA- oder Kruskal-Wallis-Test für kontinuierliche Variablen wurde angewendet um die Unterschiede der 3 MIDA-Score-Gruppen zu beurteilen. Eine Gruppenvergleichsanalyse von kategorialen Variablen erfolgte mittels des Chi-Quadrat-Tests. Mögliche Mehrfachvergleiche wurden mittels Bonferroni-Korrektur korrigiert.

Das Gesamtüberleben sowie die kombinierten Endpunkte aus Gesamtüberleben und kardial bedingter Rehospitalisierung wurden mittels Kaplan-Meier-Kurven dargestellt. Um die statistische Signifikanz der errechneten Kurven zu vergleichen, kam der log-rank-Test zum Einsatz.

Hinsichtlich des prädiktiven Wertes von Parametern in Bezug auf ein ereignisfreies Überleben wurde die Cox-Regressionsanalyse herangezogen. Jene Parameter, die in der univariablen Analyse statistisch signifikante Prädiktoren waren, wurden für die multivariable Analyse miteingeschlossen.

Eine Multikollinearität wurde unter Verwendung von Varianzinflationsfaktoren überprüft und konnte ausgeschlossen werden, da die Varianzinflationsfaktoren unter 5 waren. Da bei 10,4 % (71 von 680) der Patienten die präprozeduralen NT-proBNP-Werte fehlten, wurden diese durch mehrfache Imputation von Daten ersetzt. Die verbleibende Mitralklappeninsuffizienz wurde mit logistischer Regressionsanalyse auf Assoziation mit dem MIDA-Score untersucht. Sowohl die Hazard Ratio als auch das 95 % Konfidenzintervall werden dargestellt. Der Grenzwert für eine statistische Signifikanz wurde als $p < 0,05$ festgelegt.

3. Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

Insgesamt erhielten 1010 Patienten eine MitraClip Intervention an den 3 untersuchten Zentren. Von diesen 1010 Patienten waren bei 680 Patienten, die für den MIDA-Score erforderlichen Daten verfügbar, sodass nur diese Patienten eingeschlossen werden konnten.

Das mediane Alter der Patientenkohorte lag bei 78 Jahren (73-83 Jahre) wobei hiervon 40 % weiblichen Geschlechts waren.

Die Basisdaten des Kollektivs sind in Tabelle 4 dargestellt.

Tab. 4: Basisdaten des Patientenkollektivs. Werte geben die Anzahl der Patienten an (n) oder Median (MN).

Parameter:	
Anzahl der Patienten	680
Alter, Jahren	78 (73-83)
Weibliches Geschlecht	40 % (n=271)
BMI, kg/m ²	25,4
Log. EuroSCORE	17% (9-31 %)
NT-proBNP MN	2764 ng/L (1395-5951ng/L)
LVEF MN	44 % (32-57 %)
Sekundäre MI	63 % (n=431)
Diabetes Mellitus	28,8 % (n=196)
Chronisch obstruktive Lungenerkrankung	18,5 % (n=126)
Insgesamt implantierte Clips	995

Der EuroSCORE wurde auf der Webseite des Royal Papworth Hospital NHS Foundation für jeden Patienten individuell berechnet.

3.2 MIDA-Score

Für jeden Patienten, bei dem alle nötigen Parameter vorhanden waren, wurde der individuelle MIDA-Score berechnet. Anhand dessen wurden die Patienten in 3 Kategorien eingeteilt. Die Gruppe mit einem niedrigen MIDA-Score wurde definiert mit einem Score von 0-7. Alle Patienten mit einem Score von 8-9 wurde als mittlerer MIDA-Score definiert und alle Patienten mit einem MIDA-Score zwischen 10 und 12 als hoher MIDA-Score.

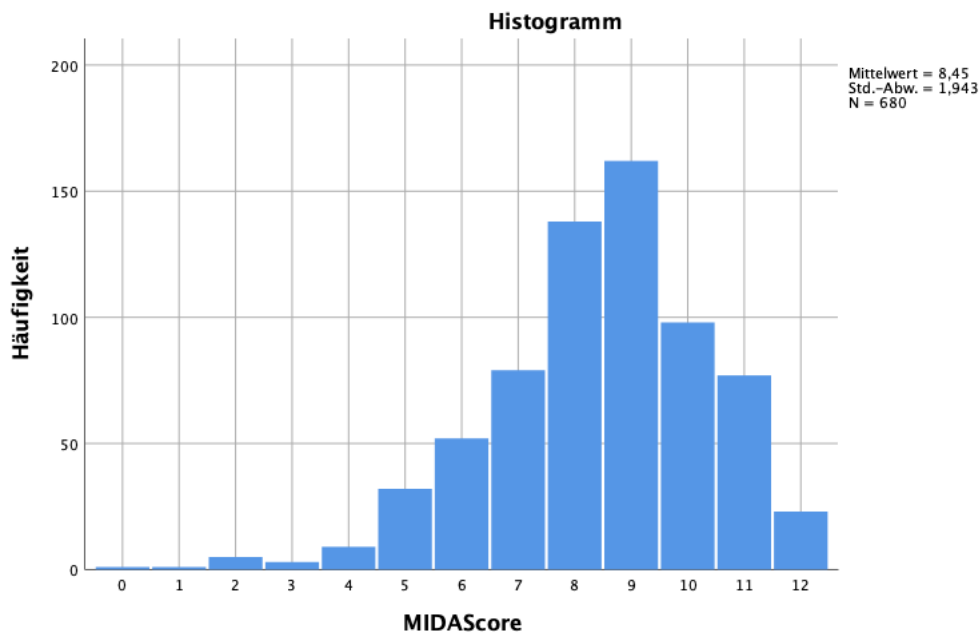


Abb. 2: Häufigkeitsverteilung des MIDA-Scores in der untersuchten Kohorte

Aufgrund dieser Klassifikation wurden 182 (27 %) der Gruppe „niedriger MIDA-Score“ zugeteilt. 300 (44 %) der Patienten hatten einen MIDA-Score von 8-9 und 198 (29 %) der Patienten hatten einen MIDA-Score von 10-12. Es konnte gezeigt werden, dass sich alle MIDA-Score Parameter abhängig von diesen Tertilen statistisch signifikant veränderten.

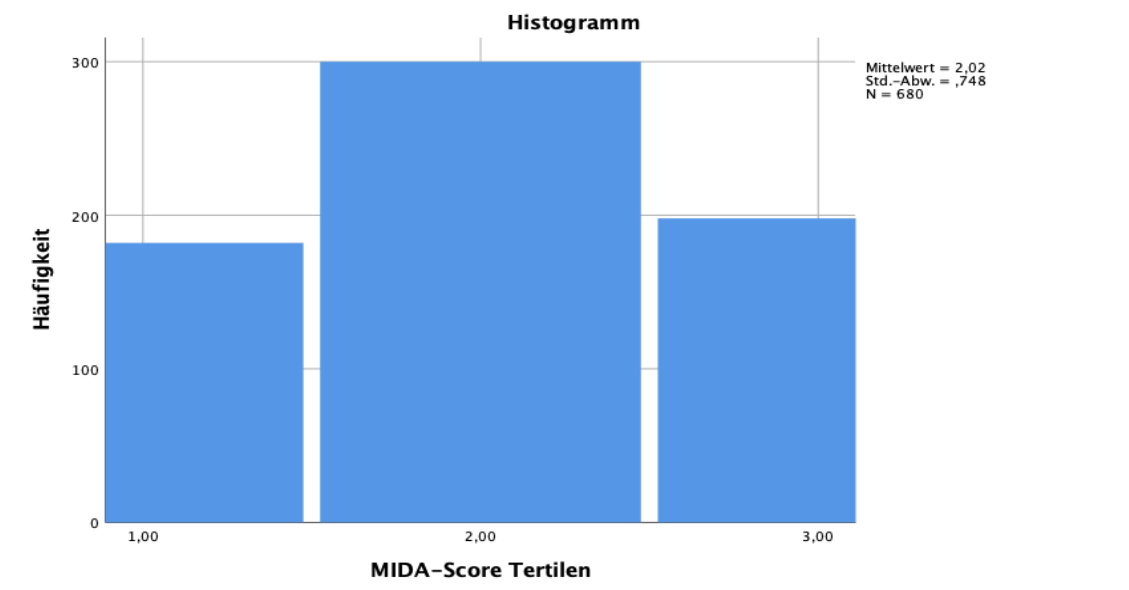


Abb. 3: Häufigkeitsverteilung nach Gruppierung in MIDA-Score Gruppen 1: Gruppe mit MIDA-Score <7, 2: Gruppe mit MIDA-Score 8-9, 3: Gruppe mit MIDA-Score >9

3.3 LogEuroSCORE

Eine Zunahme entlang dieser Gruppierung zeigte sich auch beim LogEuroSCORE, welcher sich von 14,6 % (8,5-27,9 %) zu 14,8 % (8,1-28,6 %) und zuletzt zu 20,6 % (12,6-36,0 %) in der Gruppe mit steigendem MIDA-Score erhöhte ($p < 0,001$).

NT-proBNP

Auch das NT-proBNP zeigte sich mit Zunahme des MIDA-Scores mit statistisch signifikanter Steigerung ($p < 0,001$). So zeigten Patienten mit niedrigem MIDA-Score einen Medianes NT-proBNP von 1842 pg/ml (848-3836 pg/ml), während der Wert für einen mittleren MIDA-Score bei 2703 pg/ml (1513-5925 pg/ml) und für einen hohen MIDA-Score 3923 pg/ml (2011-7722 pg/ml) liegt.

Die GFR zeigte sich mit Zunahme des MIDA-Scores als abnehmend. So konnte im Median bei einem niedrigen MIDA-Score eine GFR von 56ml/min (42-70ml/min) bei einem mittleren MIDA-Score eine GFR von 49 ml/min (35-62ml/min) und bei der Gruppe

mit hohem MIDA-Score eine GFR von 43ml/min (31-58ml/min) bestimmt werden. Auch hier zeigte sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen einem höheren MIDA-Score und einer Abnahme der Filtrationsleistung der Nieren ($p < 0,001$). Hinsichtlich des Auftretens einer Mitralklappeninsuffizienz über Grad II hinaus konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang beobachtet werden. Auch zeigte sich hinsichtlich der Genese der Mitralklappeninsuffizienz kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den drei gebildeten Gruppen.

Folgende Tabelle zeigt die Baseline Charakteristik in Abhängigkeit der jeweiligen MIDA-Score Gruppe.

Tab. 5: Baseline Charakteristik je MIDA-Score Gruppe; Werte in Anzahl (%) o. median, BMI Body-Mass-Index; CABG coronar arterien Bypass Operation; NYHA, New York Heart Association; MI, Mitralklappeninsuffizienz; *P-Wert von <0,05 wird als statistisch signifikant angenommen

	Niedriger MIDA-Score	Mittlerer MIDA-Score	Hoher MIDA-Score	P-Wert
Anzahl Patienten (n)	182(27 %)	300 (44 %)	198(29 %)	
Klinische Charakteristik				
Alter (Jahren)	76 (63-82)	79 (74-83)	79 (75-83)	<0,001*
Weibliches Geschlecht	76 (42 %)	116 (39 %)	81 (41 %)	0,772*
BMI, kg/m ²	25,3 (22,6-28,7)	25,2 (22,9-28,1)	26,0 (23,3-28,7)	0,295*
Log EuroSCORE, %	14,6 (8,5-27,9)	14,8 (8,1-28,6)	20,6 (12,6-36,0)	<0,001*
Diabetes Mellitus	44 (24 %)	82 (27 %)	70 (35 %)	0,042*
Art. Hypertonie	156 (86 %)	251 (84 %)	167 (84 %)	0,834*
Vorrausgegangener Schlaganfall	28 (15 %)	37 (12 %)	30 (15 %)	0,548*
Chronisch obstruktive Lungenerkrankung	25 (14 %)	58 (19 %)	43 (22 %)	0,120*
Koronare Herzkrankheit	104 (57 %)	201 (67 %)	130 (66 %)	0,071*
Vorausgegangener aortocoronarer Bypass	44 (24 %)	93 (31 %)	70 (35 %)	0,059*
Vorausgegangene Klappen-OP	20 (11 %)	43 (14 %)	29 (15 %)	0,501*
Vorhofflimmern	82 (45 %)	208 (69 %)	160 (81 %)	<0,001*
NYHA >II	86 (47 %)	286 (96 %)	198 (100 %)	<0,001*
Karotisstenose	42 (23 %)	89 (30 %)	48 (24 %)	0,206*
Echokardiographie				
Funktionelle MI	114 (63 %)	186 (62 %)	131 (66 %)	0,622*
Mitralklappeninsuffizienz >II	147 (83 %)	254 (86 %)	160 (82 %)	0,475*
Trikuspidalklappensuffizienz>II	34 (19 %)	75 (25 %)	49 (25 %)	0,239*
Linksventrikuläre ejektionsfraktion, %	51 (33-62)	45 (32-57)	42 (32-53)	0,004*
Linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser ≥ 40mm	111 (61 %)	221 (74 %)	159 (80 %)	<0,001*
Linkes Atrium ≥55mm	17 (9 %)	17(6 %)	66(33 %)	<0,001*
systolischer Pulmonalarteriendruck, mmHg	43 (34-54)	43 (42-50)	60 (54-69)	<0,001*
Laborwert				
NT-proBNP, ng/L	1842 (848-3836)	2703 (1513-5925)	3923 (211-722)	<0,001*
Glomeruläre filtrationsrate, ml/min	56 (42-70)	49 (35-62)	43 (31-58)	<0,001*
Leukozyten, G/L	7,0 (5,9-8,4)	7,0 (5,9-8,3)	6,9 (5,6-8,5)	0,785*

Ätiologie der Mitralklappeninsuffizienz

Bei 431 (63 %) der eingeschlossenen 680 Patienten war eine funktionelle Mitralklappeninsuffizienz nachzuweisen. Im Zuge der Gruppierung der Patienten nach MIDA-Score stellte sich die Verteilung folgendermaßen dar:

In der Gruppe „niedriger MIDA-Score“ waren 114 (63 %) Patienten mit funktioneller MI vertreten, während es in der Gruppe mit „mittlerem MIDA-Score“ 186 (62 %) waren und in der Gruppe „hoher MIDA-Score“ 131 (66 %)

Follow-Up

Im Laufe des 2 Jahre-Follow-Ups starben insgesamt 131 von 680 (19 %) der eingeschlossenen Patienten. Hierbei zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede ($P < 0,001$) zwischen den einzelnen MIDA-Score Gruppen: In der Gruppe der Patienten mit niedrigem MIDA-Score verstarben 15 von 182, was 8,2 % entspricht. In der Gruppe mit mittlerem MIDA-Score verstarben 64 von 300 Patienten, was 21,3 % entspricht, und unter den Patienten mit einem hohen MIDA-Score waren es 52 von 198 Patienten, die verstarben (26,3 %).

Deutlich wird dieser Zusammenhang auch in der Kaplan Meier Kurve:

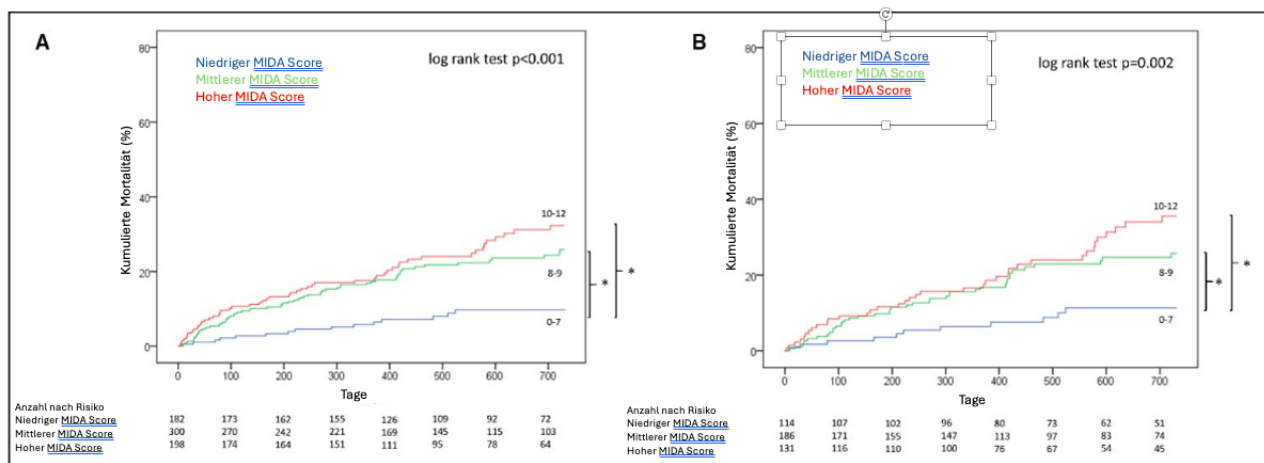


Abb. 4: Abbildung A zeigt die Mortalität abhängig von der Eingruppierung in die MIDA-Score Gruppen bezogen auf die Gesamtheit der untersuchten Patienten, während Abbildung B die Mortalität abhängig von der Eingruppierung in die MIDA-Score Gruppen bei Patienten mit funktioneller MI zeigt. (Kavsur et al., 2021)

Sowohl die Kaplan Meier Kurven, als auch der Log-Rank-Test bestätigten eine erhöhte Rate an 2-Jahres Mortalität mit steigendem MIDA-Score. 8,2% vs 21,3 % vs 26,3 % ($p < 0,001$) für die Gesamtheit der Patienten (Abbildung 1A) sowie 1 % (11/114) vs 22 % (41/186) vs 28 % (37/131); $p = 0,001$) für Patienten mit funktioneller MI (Abbildung 1B) für die Gruppen mit niedrigem, mittleren und hohem MIDA-Score. .

Eine durchgeführte univariable Cox Regressionsanalyse legte außerdem offen, dass eine Zunahme des MIDA-Scores um einen Punkt einer Zunahme der Hazard Ratio um 21 % zur Folge hat (95 % CI, 10-34%, $P < 0,001$). Für die Mortalität blieb der MIDA-Score auch nach einer multivariablen Anpassung ein statistisch signifikanter Prädiktor (HR, 1,13 (95 % CI, 1,03-1,25; $P = 0,013$)).

Tab. 6: Cox Regessionsanalyse für Patienten mit funktioneller Mitralklappeninsuffizienz; BMI, Body-Mass-Index; KHK, Koronare Herzkrankheit; ACB, Aorto-coronare-Bypassoperation; MI, Mitralklappeninsuffizienz; TI, Trikuspidalklappeninsuffizienz; GFR, glomeruläre Filtrationsrate; *P-Werte von <0,05 werden als statistisch signifikant betrachtet.

Klinische Daten	Gesamte Kohorte			
	Univariabler Vorhersagewert 2-jahres Mortalität		Multivariabler Vorhersagewert 2-jahres Mortalität	
	HR (95 %CI)	P-Wert	HR (95% CI)	P-Wert
MIDA-Score				
Niedriger MIDA-Score	1,00 (Ref)		1,00 (Ref)	
Mittlerer MIDA-Score	2,9 (1,65-5,08)	<0,001	2,46 (1,39-4,34)	0,002*
Hoher MIDA-Score	3,57 (2,01-6,33)	<0,001	2,67 (1,48-4,81)	0,001*
MIDA-Score (pro Zunahme um 1 Punkt)	1,22 (1,10-1,34)	<0,001	1,13 (1,03-1,25)	0,013*
Weibliches Geschlecht	0,65	0,023	0,68 (0,47-1,002)	0,051*
BMI (kg/m ²)	0,99 (0,95*1,03)	0,650		
Log EuroSCORE (pro %)	1 (0,998-1,001)	0,915		
Diabetes mellitus	1,65 (1,16-2,34)	0,005	1,54 (1,08-2,2)	0,018*
Art. Hypertonie	0,96 (0,60-1,54)	0,877		
Vorausgegangener Schlaganfall	1,43 (0,92-2,22)	0,115		
KHK	1,46 (1,001-2,14)	0,050	1,27 (0,86-1,88)	0,230*
Vorausgegangener ACB	1,331 (0,92-1,88)	0,134		
Vorausgegangene Klappenoperation	1,48 (0,95-2,33)	0,086		
Carotisstenose	0,69 (0,45-1,07)	0,096		
Anzahl der Clips je Eingriff	1,21 (0,92-1,6)	0,177		
Echokardiographische Werte				
Funktionelle MI	1,13 (0,78-1,63)	0,510		
MI (pro Grad)	1,36 (1,05-1,75)	0,019	1,04 (0,77-1,4)	0,798*
TI (pro Grad)	1,38 (1,12-1,70)	0,003	1,33 (1,06-1,66)	0,013*
Laborparameter				
NT-proBNP, pg/ml	1 (1,000006-1,00002)	0,001	1 (1-1,00002)	0,061*
GFR, ml/,min	0,98 (0,97-0,99)	0,001	0,99 (0,98-0,999)	0,027*
Leukozyten, G/L	1,02 (0,96-1,09)	0,546		

Neben dem MIDA-Score konnten eine Trikuspidalklappeninsuffizienz, ebenso wie Diabetes Mellitus und die Nierenfunktion als weitere unabhängige Prädiktoren für die Mortalität ausgemacht werden.

Vergleicht man die Gruppe der Patienten mit einem MIDA-Score von <8 mit der Gruppe von Patienten, die einen MIDA-Score von 8-9 aufweisen, so zeigte sich ein HR von 2,49 (95 % CI, 1,39-4,3 P=0,002). Im Vergleich mit der Gruppe von Patienten mit einem MIDA-Score von über 9 zeigte sich eine HR von 2,67 (95 % CI, 1,48-4,81 P=0,001) bezüglich der Mortalität.

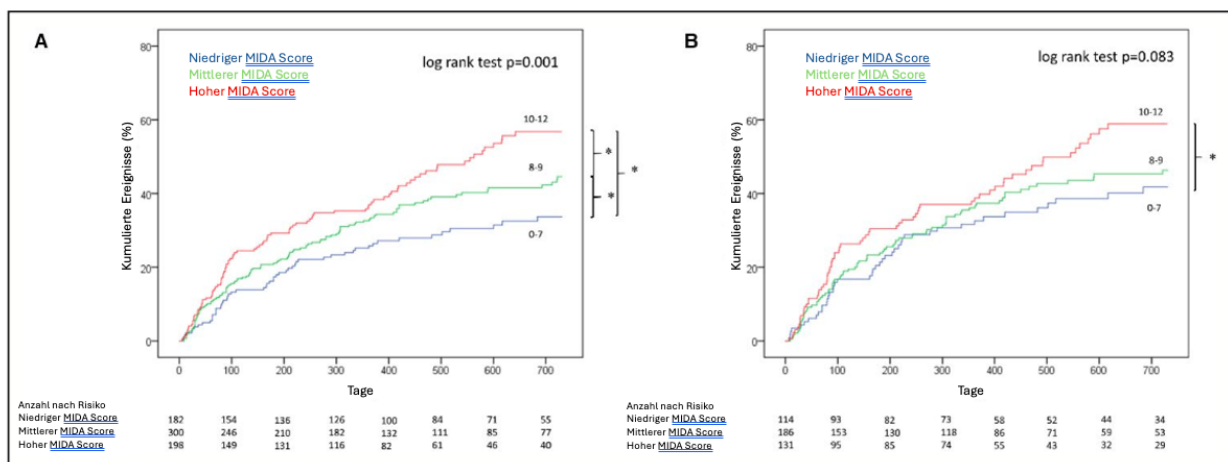


Abb. 5: Kombiniertes Endpunkt der Mortalität und hospitalisierungspflichtiger Herzinsuffizienz nach Einteilung in MIDA-Score Gruppen zeigt bei niedrigem MIDA-Score ein längeres ereignisfreies Überleben für die gesamte Kohorte (A). Pat. mit funkt. MI zeigten höhere Raten des kombinierten Endpunkts bei hohem MIDA-Score. * zeigt $P < 0,05$. (Kavsur et al., 2021)

Im Laufe des Follow-Ups sind 181 der 680 Patienten (26,62 %) wegen einer Herzinsuffizienz erneut stationär behandelt worden. Der gemeinsame Endpunkt bestehend aus der Mortalität oder der erneuten Hospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz. Dies wurde unter den Patienten mit einem MIDA-Score von <7 bei 54 von 182 beobachtet (30 %), bei den Patienten mit einem MIDA-Score von 8-9 bei 113 von 300 (38 %) und bei den Patienten mit einem MIDA-Score von >9 bei 94 von 198 (48 %) entspricht ($P=0,002$).

Auch hier zeigte sich eine deutliche Zunahme der gemeinsamen Endpunkte mit steigendem MIDA-Score. Eine Punkt Zunahme des MIDA-Scores war mit einer 10 %igen Zunahme von Tod oder Hospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz vergesellschaftet (95 % CI, 3 %-19 %, $P=0,006$). Des Weiteren blieb auch hier der MIDA-Score ein prädiktiver Wert, was das Auftreten des gemeinsamen Endpunktes betrifft [HR 1,07 (95 % CI, 1,002-1,15, $P=0,042$)]. Eine Subgruppenanalyse zeigte, dass eine funktionelle Mitralklappeninsuffizienz mit zunehmendem MIDA-Score auch eine zunehmende Anzahl an Ereignissen mit sich bringt, wobei hier dennoch keine statistische Signifikanz aufgezeigt werden konnte ($p=0,083$).

Residuelle Mitralklappeninsuffizienz

Insgesamt waren von 680 Patienten, die eingeschlossen werden konnten, bei 654 echokardiographische Daten nach Prozedur und vor Entlassung verfügbar. Bei 416 Patienten waren weitere Follow-Up Echos verfügbar.

Betrachtet man die residuelle Mitralklappeninsuffizienz nach Eingriff, zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede je nach MIDA Score Gruppe, welche aber nicht statistisch signifikant waren. ($p=0,022$) Es ergaben sich Raten einer residuellen $MI \geq II$ von 30 % für die Gruppe mit MIDA-Score <7 , 27 % bei einem MIDA-Score von 8-9 und 39 % bei einem MIDA-Score von >9 . ($p=0,022$)

Anders stellt sich die Situation im weiteren Verlauf dar: In den Follow-Up Echokardiographien, welche in einem Zeitraum von 323 ± 169 Tagen stattfanden, zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied ($p < 0,001$) zwischen den einzelnen Gruppen. In der niedrigen MIDA-Score Gruppe zeigte sich bei 33 % der Patienten eine $MI \geq II$, bei 44% aus der Gruppe mit mittlerem MIDA-Score und bei 59 % aus der Gruppe mit hohem MIDA-Score. Auch nach einer Subgruppenanalyse der Patienten mit funktioneller Mitralklappeninsuffizienz ergab sich ein ähnliches Bild. Hier konnte vor Entlassung kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen gezeigt werden. Im weiteren Follow-Up ergab sich dann aber eine statistisch signifikante Zunahme der $MI \geq II$ in der Gruppe der Patienten mit hohem MIDA-Score ($p=0,001$). So war eine $MI \geq II$ oder höher bei 31 % der Patienten mit MIDA-Score <7 , bei 43 % der Patienten mit MIDA-Score 8-9 und bei 61 % der Patienten mit MIDA-Score über 9 nachzuweisen. In der

Regressionsanalyse konnte bestätigt werden, dass der MIDA-Score als prädiktiver Wert für die MI im Verlauf geeignet ist [OR 1,23 (95 % CI, 1,1-1,37, $p < 0,001$)]. Abbildung einfügen

In einem letzten Schritt stellte sich die Frage, ob eine Verschlechterung der MI im Follow-Up mit einem höhergradigen MIDA-Score in Verbindung gebracht werden kann. Hierzu wurde eine erfolgreiche MitraClip Prozedur dadurch definiert, dass nach Eingriff eine MI von $< II$ vorgelegen hat. Eine Verschlechterung wurden dann als $MI \geq II$ im Follow-Up definiert. Insgesamt konnte bei 284 Patienten bei Entlassung eine MI von unter Grad II nachgewiesen werden. Hiervon zeigten 97 Patienten (34 %) eine $MI \geq II$ im Follow-Up. Es konnte gezeigt werden, dass je zusätzlichem MIDA-Score Punkt, die Wahrscheinlichkeit eines $MI \geq II$ Rezidivs um das 1,18-fache anstieg (95 % CI, 1,03-1,35, $P=0,019$).

Betrachtet man die MIDA-Score Tertilen im Zusammenhang mit der Progression der MI so war ein statistisch signifikanter Zusammenhang nachweisbar (OR, 1,61 (CI, 1,14-2,23) $p=0,008$).

4. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, inwieweit der MIDA-Score als relevanter Risiko Score für Patienten, die einer TMVR mit dem MitraClip System unterzogen werden, geeignet ist.

Die Mitralklappeninsuffizienz gehört zu den häufigsten Klappenvitien der westlichen Welt und die Behandlung dieses Vitiums wird in Zukunft einen immer größeren Stellenwert in der Therapie von Klappenerkrankungen einnehmen. Die MI wird entweder nach ihrem Mechanismus (primär/sekundär), nach dem zeitlichen Verlauf (akut/chronisch) oder nach ihrer Ursache (ischämisch/nicht ischämisch) eingeteilt.

Die Diagnosesicherung und eine genauere Einteilung erfolgt in verschiedenen Stufen. Als Goldstandard hat sich die Echokardiographie etabliert, mit dieser wird die Klappenmorphologie und der Insuffizienzgrad visuell dargestellt (Vahanian et al., 2022a). Mit Hilfe der erhobenen Parameter findet eine Einteilung in drei Grade statt.

In einem weiteren Schritt sollt bei Patienten über 45 Jahren eine pulmonale Hypertonie genauso, wie eine KHK ausgeschlossen werden (Nickenig et al., 2013a).

Mit dem MIDA-Score wurde mit Hilfe eines großen Patientenkollektivs ein Score entwickelt, der bei einer degenerativen MI und genauso wie bei einem „fail leaflet“ eine gute Prognose hinsichtlich der Mortalität liefert. In den MIDA-Score fließen neben dem Alter, die Symptomatik auch verschiedene echokardiographische Parameter ein. Je niedriger der Score des einzelnen Patienten ist, desto geringer ist sein Mortalitätsrisiko.

Hinsichtlich der möglichen Therapieoptionen gibt es neben der operativen und konservativen Therapie auch die interventionelle Therapie, welche in dieser Arbeit betrachtet wird. Die Entscheidung, welche Therapieform gewählt wird, hängt neben dem Schweregrad der MI, der Komorbiditäten, der Ätiologie auch vom Patienten selbst ab.

MIDA-Score

4.1 Anstieg des Mortalitätsrisikos

Es konnte gezeigt werden, dass eine Zunahme des MIDA-Scores um 1 Punkt einen Anstieg des Mortalitätsrisikos um das 1,13 fache zur Folge hat. Betrachtet man den gemeinsamen Endpunkt aus Hospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz und Tod, so zeigt sich ein Anstieg um das 1,07 fache pro 1 Punkt Zunahme des MIDA-Scores.

Eine Zuteilung in die Gruppe des mittleren oder hohen MIDA-Scores ergab sogar einen Anstieg des Mortalitätsrisikos um das 2,46 fache für einen MIDA-Score von 8-9 bzw. um das 2,67 fache für einen MIDA-Score von >9.

Der MIDA-Score ist ein relativ neuer, einfach zu handhabender Score, dessen Entwicklung auf eine großen Patientenkohorte basiert. Initial wurden ausschließlich Patienten mit einer primären MI evaluiert, für welche der Score auch konzipiert wurde. Der Score kombiniert solche klinischen Parameter, die bekannt für eine höhere Mortalität sind, wie Alter und Herzinsuffizienz, mit echokardiografischen Merkmalen wie LVESD und LAD, welche mit einem schlechteren Ergebnis nach TMVR assoziiert sind.

Auch für die hier untersuchte Patientenpopulation, mit mehreren Komorbiditäten, die ein hohes oder untragbares Operationsrisiko mit sich brachten, ebenso wie einen erhöhten medianen LogEUROScore

4.2 MIDA-Score auch für funktionelle MI

In einer Subgruppenanalyse konnte gezeigt werden, dass der MIDA-Score auch bei Patienten mit funktioneller MI und nach einer TMVR seine Vorhersagekraft beibehält. Das ist insofern bemerkenswert, da der MIDA-Score als Prognosemodell für Patienten mit einer degenerativen MI entwickelt wurde.

Die 2-Jahres Mortalität der Patienten mit einer funktionellen MI war mit 10 % höher als die postprozedurale Sterblichkeit aller Patienten der niedrigen MIDA-Score Gruppe, in welcher sie lediglich bei 8,2 % lag. Noch deutlicher wird der Unterschied wenn man die Eingangs erwähnten Studien COAPT (Coapt Percutan Therapy for Heart Failure Patients With Funktional Mitral Regurgitation) und MITRA-FR (Multicentre Study of Percutaneous Mitral Valve Repair MitraClip Device in Patients With Severe Secondary Mitral

Regurgitation) und deren Ergebnisse betrachtet. Hier lag die 2-Jahres Mortalität bei 29,1 % in der COAPT Population und in der MITRA-FR Studie wurde die 1-Jahres Mortalität mit 24,3 % angegeben. Die hier genannten Studien zeigten ein sehr unterschiedliches Bild, was die Ergebnisse einer MitraClip Intervention bei Patienten mit funktioneller MI angeht. Beim Versuch die unterschiedlichen Ergebnisse zu erklären, rückten insbesondere die Einschlusskriterien in den Vordergrund. Es ist davon auszugehen, dass die Patienten der MITRA-FR Studie eine weniger ausgeprägte MI zeigten, als es bei den Patienten der COAPT-Studie der Fall war. So lag bei COAPT die EROA als Einschlusskriterium bei $>3,0\text{cm}^2$ und das RV bei $>45\text{ml}$, während MITRA-FR eine EROA von $>2\text{cm}^2$ und ein RV von $>2,0\text{cm}$ voraussetze. Auch unterscheiden sich die LV-Volumina der Patientenkohorten deutlich voneinander, wobei die linken Ventrikel der Patienten, die in COAPT eingeschlossen wurden, kleiner waren, als die der MITRA-FR Patienten.

Somit scheinen in der COAPT Studie Patienten mit gesünderen linken Ventrikeln, aber ausgeprägteren Klappenschäden eingeschlossen zu sein. In einer Subgruppenanalyse der COAPT Studie, gefiltert nach ähnlichen Patienten, wie sie in die MITRA-FR Studien eingeschlossen wurden, kommt man auf ähnliche Untersuchungsergebnisse. Grundsätzlich fehlt nach wie vor ein ideales Mittel um die Patientenauswahl für die TMVR zu optimieren. Der MIDA-Score bietet, wie diese Arbeit gezeigt hat, einen weiteren Baustein zur klinischen Entscheidungsfindung, indem eine Risikostratifizierung besser möglich ist.

Das Fehlen einer Kontrollgruppe führt allerdings dazu, dass die vorliegende Arbeit keine Empfehlung oder Bedenken gegenüber der TMVR in den einzelnen MIDA-Subgruppen geben kann. Genauso wenig kann die Wirkung der TMVR abhängig von den MIDA-Subgruppen bestimmt werden. Hierfür sind weitere prospektive Untersuchungen mit Kontrollgruppen erforderlich.

4.3 MIDA-Score auch für residuelle MI aussagekräftig

Im weiteren wurde ein Zusammenhang zwischen dem MIDA-Score und einer postprozeduralen MI von $\geq \text{II}$ festgestellt. Dies betrifft sowohl eine residuelle MI von $\geq \text{II}$ bei Entlassung oder aber im Follow-Up.

Betrachtet man die Gruppen von niedrigem, mittlerem und hohem MIDA-Score präprozedural, so konnten keine Unterschiede in der Verteilung einer $MI \geq II$ nachgewiesen werden. Betrachtet man nun diese Patienten nach Entlassung bzw. im Follow-Up (Mittelwert von 323 ± 169 Tagen nach TMVR) so zeigte sich hier ein deutliches Gefälle von einer höheren Zahl von $MI \geq II$ in der Gruppe der Patienten mit hohem MIDA-Score im Vergleich zu jenen mit mittlerem MIDA-Score oder niedrigem Werten (59 %, 44 % und 33 % für hohen, mittleren und niedrigen MIDA-Score). Ähnliche Werte zeigten sich auch bei Patienten mit einer funktionellen MI. Diese Ergebnisse konnten mit Hilfe der Regressionsanalyse bestätigt werden und zusätzlich zeigte diese auch eine deutliche Zunahme der Progression der MI im weiteren Beobachtungszeitraum mit Zunahme des MIDA-Scores. Gerade hinsichtlich der nötigen echokardiographischen Kontrollintervalle ist dieser Informationsgewinn von Vorteil. Diese prädiktive Aussagekraft kann auch in Bezug auf die Nachhaltigkeit der TMVR bzw. deren Effizienz sinnvolle Aussagen treffen.

Weitere Analysen zeigten zusätzliche prädiktive Faktoren für die Mortalität. Neben der glomerulären Filtrationsrate zeigten ein bestehender Diabetes Mellitus und eine Trikuspidalklappeninsuffizienz eine Vorhersagefähigkeit. Diese Parameter sind bereits als Risikofaktoren für eine erhöhte Mortalität bekannt (Chorin et al., 2019). Bei der weiteren Subgruppenanalyse zeigte sich jedoch, dass ein bestehender Diabetes Mellitus keine ausreichende Vorhersagefähigkeit hat, was den kombinierten Endpunkt aus Mortalität und Hospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz angeht. Ähnliches gilt für die Trikuspidalklappeninsuffizienz und Glomeruläre Filtrationsrate, die bei Patienten mit einer funktionellen MI keine ausreichende Vorhersagefähigkeit besitzen.

4.4 MIDA-Score und kombinierter Endpunkt

Eine häufig beobachtete Komplikation der MI ist die Hospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz, weshalb diese als Teil des kombinierten Endpunktes definiert wurde. Es konnte gezeigt werden, dass der MIDA-Score auch für den kombinierten Endpunkt aus Gesamtüberleben und Herzinsuffizienz bedingter Hospitalisierung eine Vorhersagekraft besitzt. Nicht zuletzt ist die Hospitalisierung eine Belastung für die Patienten und für das Gesundheitssystem-. Mit Zunahme des MIDA-Scores nahm das ereignisfreie Intervall ab.

In der Subgruppenanalyse der Patienten mit funktioneller MI war keine statistische Signifikanz zwischen MIDA-Score und kombiniertem Endpunkt nachweisbar. Der P Wert lag knapp oberhalb des Signifikanzniveaus. Hierfür sind folgende mögliche Erklärungen denkbar. Zum einen ist es möglich, dass tatsächlich keine statistische Signifikanz besteht. Angesichts des Trends in der Kaplan Meyer Kurve könnte diese fehlende statistische Signifikanz aber auch mit der Größe der Subgruppe innerhalb der Stichprobe zusammenhängen und eine mögliche statistische Signifikanz erst mit einer größeren Stichprobe erreicht wird. Eine weitere denkbare Ursache ist in der Pathophysiologie der funktionellen MI zu suchen. Es ist bekannt, dass eine zugrunde liegende linksventrikuläre Dysfunktion im weiteren Krankheitsverlauf an Relevanz zunimmt und diese schlussendlich für die Hospitalisierung verantwortlich ist. Für dieses Szenario wäre eine Erweiterung, bzw. Anpassung des MIDA-Scores von Nöten um diese Patientengruppe ideal abdecken zu können.

5. Zusammenfassung

Als Mitralklappeninsuffizienz wird die Undichtigkeit der Mitralklappe während der Systole bezeichnet, hierbei entsteht eine Regurgitation in die Pulmonalvenen. Sie ist das häufigste Klappenvitium der westlichen Welt. Als Therapieoptionen stehen unter anderem das Kathetergestützte Mitralklappen Clipping (TMVR) zur Verfügung. Bisherige Studien zum Outcome nach einem MitraClip zeigten unterschiedliche Ergebnisse und es gab Hinweise, dass die richtige Selektion der Patienten für ein Mitralklappen Clipping im Bezug auf das Outcome von entscheidender Bedeutung ist. Ziel dieser Arbeit war es zu untersuchen, ob der Mitral Regurgitation Internation Database Mortality Risk (MIDA) -Score, ursprünglich für die operative Versorgung einer degenerativen Mitralklappeninsuffizienz entwickelt, als prädiktiver Score in Bezug auf das Outcome der Patienten nach interventioneller Therapie der Mitralklappeninsuffizienz geeignet ist. In dieser retrospektiven Untersuchung konnten die Daten von 680 Patienten (40 % Weiblich, Alter 78 (73-83)) untersucht werden. Die Patienten erhielten in der Zeit zwischen August 2010 und September 2018 mindestens einen MitraClip in der Universitätsklinik Bonn, der Universitätsklinik Köln oder der Universitätsklinik Düsseldorf.

Die Patienten wurden anhand ihres MIDA-Scores in 3 Gruppen kategorisiert: Jene mit einem niedrigen (0-7), mittlerem (8-9) und hohem (10-12) MIDA-Score. Der Nachbeobachtungszeitraum erstreckte sich über zwei Jahre, wobei das Gesamtüberleben als primärer Endpunkt definiert wurde. Das Gesamtüberleben oder eine Hospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz waren als kombinierter Endpunkt definiert worden. Während der 2 Jahre nach Intervention starben 15 von 182 (8,2 %) Patienten mit niedrigem MIDA-Score, es starben 64 von 300 (21,3 %) Patienten mit mittlerem MIDA-Score und es starben 52 von 198 (26,3 %) mit hohem MIDA-Score. Im Weiteren konnte gezeigt werden, dass mit der Zunahme des MIDA-Scores um 1 Punkt, das Mortalitätsrisiko um 13 % stieg, während das Risiko einer Hospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz oder Mortalität um 7 % pro MIDA-Score Punkt zunimmt. Es konnte gezeigt werden, dass der MIDA-Score als prädiktiver Wert dazu geeignet ist, das Mortalitätsrisiko nach TMVR zu bestimmen. Die Ätiologie der Mitralklappeninsuffizienz spielt dabei keine Rolle. Im Weiteren wurde gezeigt, dass der MIDA-Score auch hinsichtlich des gemeinsamen Endpunkts aus Gesamtüberleben oder Hospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz als prädiktiver Wert geeignet ist. In einer

Subgruppenanalyse wurde gezeigt, dass der MIDA-Score, seine Vorhersagekraft auch bei Patienten mit einer funktionellen Mitralklappeninsuffizienz nach TMVR beibehält. Im Weiteren war es möglich, einen Zusammenhang zwischen dem MIDA-Score und einer residuellen Mitralklappeninsuffizienz nach Intervention bzw. einer Exazerbation der residuellen Mitralklappeninsuffizienz nach Intervention aufzuzeigen. Schlussendlich sollten die Ergebnisse dieser Arbeit im weiteren Verlauf durch prospektive randomisierte Arbeiten mit einer Kontrollgruppe bestätigt werden.

6. Abbildungsverzeichnis

Abb.1: Behandlung von Patienten mit schwerer chronischer primärer Mitralinsuffizienz.	18
Abb. 2: Häufigkeitsverteilung des MIDA-Scores in der untersuchten Kohorte.....	33
Abb. 3: Häufigkeitsverteilung nach Gruppierung in MIDA-Score Gruppen	34
Abb. 4: Abbildung A zeigt die Mortalität abhängig von der Eingruppierung in die MIDA-Score Gruppen bezogen auf die Gesamtheit der untersuchten Patienten	37

7. Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Klassifikation der Mitralinsuffizienz nach Carpentier	10
Tab. 2: Schweregradeinteilung der MI per Dopplerechokardiographie (Nickenig et al., 2013a) Tabelle enthält Grenzwerte für primäre Mitralklappeninsuffizienz. LA „left Atrium“, MI „Mitralklappeninsuffizienz, LV linker Ventrikel, Rvol Regurgitationsvolumen, RF Regurgitationsfraktion, ERO effective regurgitant orifice area.	13
Tab.3: MIDA-Score Berechnung, je zutreffendem Parameter werden Punkte addiert.....	27
Tab. 4: Basisdaten des Patientenkollektivs. Werte geben die Anzahl der Patienten an (n) oder Median (MN).	32
Tab. 5: Baseline Charakteristik je nach MIDA-Score Gruppe	36

8. Literaturverzeichnis

Bartko PE, Heitzinger G, Pavo N, Heitzinger M, Spinka G, Prausmüller S, Arfsten H, Andreas M, Gabler C, Strunk G, Mascherbauer J, Hengstenberg C, Hülsmann M, Goliash G. Burden, treatment use, and outcome of secondary mitral regurgitation across the spectrum of heart failure: observational cohort study. *BMJ (Clinical research ed.)* 2021; 373: n1421

Biochemie des Menschen: das Lehrbuch für das Medizinstudium, 4., aktualisierte und erw. Aufl. ed 2009;

Biochemie und Pathobiochemie: mit ... 192 Tabellen, [+ online specials, lehrbuch-medizin.de], 8., völlig neu bearb. Aufl. ed, Springer-Lehrbuch 2007;

Boekstegers P, Hausleiter J, Baldus S, von Bardeleben RS, Beucher H, Butter C, Franzen O, Hoffmann R, Ince H, Kuck KH, Rudolph V, Schäfer U, Schillinger W, Wunderlich N. Interventionelle Behandlung der Mitralklappeninsuffizienz mit dem MitraClip®-Verfahren: Empfehlungen des Arbeitskreises Interventionelle Mitralklappentherapie der Arbeitsgemeinschaft Interventionelle Kardiologie (AGIK) der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie und der Arbeitsgemeinschaft Leitende Kardiologische Krankenhausärzte e. V. (ALKK). *Der Kardiologe* 2013; 7: 91–104

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

Carpentier A, Chauvaud S, Fabiani JN, Deloche A, Relland J, Lessana A, D’Allaines C, Blondeau P, Piwnica A, Dubost C. Reconstructive surgery of mitral valve incompetence: ten-year appraisal. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1980; 79: 338–348

Chorin E, Rozenbaum Z, Topilsky Y, Konigstein M, Ziv-Baran T, Richert E, Keren G, Banai S. Tricuspid regurgitation and long-term clinical outcomes. *Eur Heart J Cardiovascular Imaging* 2019; jez216

Conrad N, Judge A, Tran J, Mohseni H, Hedgecote D, Crespillo AP, Allison M, Hemingway H, Cleland JG, McMurray JJV, Rahimi K. Temporal trends and patterns in heart failure incidence: a population-based study of 4 million individuals. *Lancet* 2018; 391: 572–580

Dal-Bianco JP, Levine RA. Anatomy of the mitral valve apparatus: role of 2D and 3D echocardiography. *Cardiol Clin* 2013; 31: 151–164

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

Detaint D, Messika-Zeitoun D, Avierinos J-F, Scott C, Chen H, Burnett JC, Enriquez-

Sarano M. B-type natriuretic peptide in organic mitral regurgitation: determinants and impact on outcome. *Circulation* 2005; 111: 2391–2397

Dziadzko V, Clavel M-A, Dziadzko M, Medina-Inojosa JR, Michelena H, Maalouf J, Nkomo V, Thapa P, Enriquez-Sarano M. Outcome and undertreatment of mitral regurgitation: a community cohort study. *Lancet* 2018; 391: 960–969

Enriquez-Sarano M, Freeman WK, Tribouilloy CM, Orszulak TA, Khandheria BK, Seward JB, Bailey KR, Tajik AJ. Functional anatomy of mitral regurgitation: accuracy and outcome implications of transesophageal echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 1129–1136

Enriquez-Sarano M, Miller FA, Hayes SN, Bailey KR, Tajik AJ, Seward JB. Effective mitral regurgitant orifice area: Clinical use and pitfalls of the proximal isovelocity surface area method. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 703–709

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, Wasserman HS, Herrmann HC, Gray W, Block PC, Whitlow P, St Goar F, Rodriguez L, Silvestry F, Schwartz A, Sanborn TA, Condado JA, Foster E. Percutaneous mitral valve repair using the edge-to-edge technique: six-month results of the EVEREST Phase I Clinical Trial. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 2134–2140

Friedrichs K, Rudolph V. MITRA-FR und COAPT. *Herz* 2019; 44: 592–595

Hall C. Essential biochemistry and physiology of (NT-pro)BNP. *Eur J Heart Fail* 2004; 6: 257–260

Jung JC, Jang M-J, Hwang HY. Meta-Analysis Comparing Mitral Valve Repair Versus Replacement for Degenerative Mitral Regurgitation Across All Ages. *Am J Cardiol* 2019; 123: 446–453

Kavsir R, Spieker M, Iliadis C, Metze C, Transier M, Tiyerili V, Horn P, Baldus S, Kelm M, Nickenig G, Westenfeld R, Pfister R, Becher MU. Mitral Regurgitation International Database (MIDA) Score Predicts Outcome in Patients With Heart Failure Undergoing Transcatheter Edge-to-Edge Mitral Valve Repair. *J Am Heart Assoc* 2021; 10: e019548

Kinnunen P, Vuolteenaho O, Ruskoaho H. Mechanisms of atrial and brain natriuretic peptide release from rat ventricular myocardium: effect of stretching. *Endocrinology* 1993; 132: 1961–1970

Lancellotti P, Tribouilloy C, Hagendorff A, Popescu BA, Edvardsen T, Pierard LA, Badano L, Zamorano JL. Recommendations for the echocardiographic assessment of native

valvular regurgitation: an executive summary from the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2013; 14: 611–644

Mack MJ, Lindenfeld J, Abraham WT, Kar S, Lim DS, Mishell JM, Whisenant BK, Grayburn PA, Rinaldi MJ, Kapadia SR, Rajagopal V, Sarembock IJ, Brieke A, Rogers JH, Marx SO, Cohen DJ, Weissman NJ, Stone GW. 3-Year Outcomes of Transcatheter Mitral Valve Repair in Patients With Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2021; 77: 1029–1040

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, EVEREST II Investigators. 4-year results of a randomized controlled trial of percutaneous repair versus surgery for mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 317–328

McCully RB, Enriquez-Sarano M, Tajik AJ, Seward JB. Overestimation of severity of ischemic/functional mitral regurgitation by color Doppler jet area. *Am J Cardiol* 1994; 74: 790–793

Nickenig G, Mohr FW, Kelm M, Kuck K-H, Bookstegers 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. *Der Kardiologe* 2013a; 7: 76–90

Nickenig G, Mohr FW, Kelm M, Kuck K-H, Bookstegers 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. *Der Kardiologe* 2013b; 7: 82

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, Lung 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

Physiologie: 93 Tabellen, Duale Reihe 2010;

Rodriguez E, Raissi R, Bott M, Morse MA. MitraClip™: a step by step guide for surgeons. *Ann Cardiothorac Surg* 2021; 10: 180–182

St. Goar FG, Fann JI, Komtebedde J, Foster E, Oz MC, Fogarty TJ, Feldman T, Block

PC. Endovascular Edge-to-Edge Mitral Valve Repair. *Circulation* 2003; 108: 1990–1993

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

Sutton TM, Stewart RAH, Gerber IL, West TM, Richards AM, Yandle TG, Kerr AJ. Plasma natriuretic peptide levels increase with symptoms and severity of mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 2280–2287

Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J, Capodanno D, Conradi L, De Bonis M, De Paulis R, Delgado V, Freemantle N, Gilard M, Haugaa KH, Jeppsson A, Jüni P, Pierard L, Prendergast BD, Sádaba JR, Tribouilloy C, Wojakowski W, ESC/EACTS Scientific Document Group, Neumann F-J, Myers P, Abdelhamid M, Achenbach S, Asteggiano R, Barili F, Borger MA, Carrel T, Collet J-P, Foldager D, Habib G, Hassager C, Irs A, Iung B, Jahangiri M, Katus HA, Koskinas KC, Massberg S, Mueller CE, Nielsen JC, Pibarot P, Rakisheva A, Roffi M, Rubboli A, Shlyakhto E, Siepe M, Sitges M, Sondergaard L, Sousa-Uva M, Tarantini G, Zamorano JL, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J, Capodanno D, Conradi L, De Bonis M, De Paulis R, Delgado V, Freemantle N, Gilard M, Haugaa KH, Jeppsson A, Jüni P, Pierard L, Prendergast BD, Sádaba JR, Tribouilloy C, Wojakowski W, ESC National Cardiac Societies, Benchabi Y, Chilingaryan A, Metzler B, Rustamova Y, Shumavets V, Lancellotti P, Smajic E, Trendafilova-Lazarova D, Samardzic J, Karakyriou M, Palecek T, Sanchez Dahl J, Meshaal MS, Palm K, Virtanen M, Bouleti C, Bakhtashvili Z, Achenbach S, Boutsikou M, Kertész AB, Danielsen R, Topilsky Y, Golino P, Tuleutayev R, Elezi S, Kerimkulov A, Rudzitis A, Glaveckaite S, Sow R, Demarco DC, Bulatovic N, Aouad A, van den Brink R, Antova E, Beitnes JO, Ochala A, Ribeiras R, Vinereanu D, Irtyuga O, Ivanovic B, Simkova I, González Gómez A, Sarno G, Pedrazzini GB, Bsata W, Zakhama L, Korkmaz L, Cherniuk S, Khanji MY, Sharipov I. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2022a; 43: 561–632

Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J, Capodanno D, Conradi L, De Bonis M, De Paulis R, Delgado V, Freemantle N, Gilard M, Haugaa KH, Jeppsson A, Jüni P, Pierard L, Prendergast BD, Sádaba JR, Tribouilloy C, Wojakowski W, ESC/EACTS Scientific Document Group, Neumann F-J, Myers P, Abdelhamid M, Achenbach S, Asteggiano R, Barili F, Borger MA, Carrel T, Collet J-P, Foldager D, Habib G, Hassager C, Irs A, Iung B, Jahangiri M, Katus HA, Koskinas KC, Massberg S, Mueller CE, Nielsen JC, Pibarot P, Rakisheva A, Roffi M, Rubboli A, Shlyakhto E, Siepe M, Sitges M, Sondergaard L, Sousa-Uva M, Tarantini G, Zamorano JL, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J, Capodanno D, Conradi L, De Bonis M, De Paulis R, Delgado V,

Freemantle N, Gilard M, Haugaa KH, Jeppsson A, Jüni P, Pierard L, Prendergast BD, Sádaba JR, Tribouilloy C, Wojakowski W, ESC National Cardiac Societies, Benchabi Y, Chilingaryan A, Metzler B, Rustamova Y, Shumavets V, Lancellotti P, Smajic E, Trendafilova-Lazarova D, Samardzic J, Karakyrliou M, Palecek T, Sanchez Dahl J, Meshaal MS, Palm K, Virtanen M, Bouleti C, Bakhutashvili Z, Achenbach S, Boutsikou M, Kertész AB, Danielsen R, Topilsky Y, Golino P, Tuleutayev R, Elezi S, Kerimkulov A, Rudzitis A, Glaveckaite S, Sow R, Demarco DC, Bulatovic N, Aouad A, Van Den Brink R, Antova E, Beitnes JO, Ochala A, Ribeiras R, Vinereanu D, Irtyuga O, Ivanovic B, Simkova I, González Gómez A, Sarno G, Pedrazzini GB, Bsata W, Zakhama L, Korkmaz L, Cherniuk S, Khanji MY, Sharipov I. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2022b; 43: 591

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

9. Erklärung zum Eigenanteil

Die vorliegende Arbeit wurde in der medizinischen Klinik und Poliklinik II des Uniklinikums Bonn, betreut durch Prof. Dr. med. Ulrich Becher erstellt. Die Konzeption, Datenerhebung und statistische Auswertung mittels IBM SPSS Statistics[®] wurde von mir eigenständig und nach Abstimmung mit meinem Betreuer Prof. Dr. med. Becher durchgeführt.

Ich versichere, dass die vorliegende Dissertation von mir selbstständig und ohne Weiteren, als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel, verfasst wurde.

10. Danksagung

Ich möchte mich bei allen bedanken, die zum Entstehen dieser Dissertation beigetragen haben und mich auf meinem Weg unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Becher, der mir stets mit fachlichem Rat zur Seite stand und meine Arbeit wohlwollend begleitet hat.

Ebenso aufrichtig danke ich Herrn PD Kavsar für seine fortwährende Motivation, die intensive Betreuung und die fachliche Unterstützung. Sein wertvolles Feedback und seine jederzeit offene Tür haben wesentlich dazu beigetragen, dass diese Arbeit in dieser Form entstehen konnte.

Nicht zuletzt danke ich meiner Familie von Herzen. Sie hat mich in den vergangenen Jahren bestärkt, motiviert und nie nachgelassen, mich auf meinem Weg zur Fertigstellung dieser Arbeit zu unterstützen. Ohne ihren Rückhalt, ihre Geduld und Ermutigung wäre diese Dissertation nicht möglich gewesen.

Vielen Dank an meine Eltern und Großeltern, ohne deren Unterstützung mein Studium nicht möglich gewesen wäre.