

Diplomarbeit

**Der Transkatheter-Mitralklappenrepair mittels
Mitra-Clip bei hochgradiger symptomatischer
Mitralinsuffizienz**

**Single-Center Ein-Jahres-Ergebnisse
bei Hochrisiko-PatientInnen**

eingereicht von

Karl Kronberger

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Innere Medizin,
Klinische Abteilung für Kardiologie**

unter der Anleitung von Priv. Doz. Dr. Albrecht Schmidt
und Univ.-Ass. Dr. Gabor Toth-Gayor

Graz, 23.05.2019

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 23.05.2019

Karl Kronberger eh

Danksagungen

Auf diesem Weg möchte ich mich bei allen Menschen bedanken, die mich auf meinem Weg zum Mediziner begleitet und unterstützt haben. Mein besonderer Dank gilt Priv.-Doz. Dr. Albrecht Schmidt, der mich in der Erstellung dieser Arbeit über das übliche Maß hinaus unterstützt hat und für mich immer nicht nur ein fachliches, sondern auch menschliches Vorbild war.

Besonders bedanken möchte ich mich bei meinen Freunden Tobias, Rupert, Timotheus sowie Marcel und bei meinen StudienkollegInnen Madeleine, Julia, David, Johanna, Johannes, Daniel, Alisa und Matthias. Ohne deren Einfluss auf mein Leben ich heute nicht die Person wäre, die ich bin. Ich danke euch für die vielen lustigen Stunden, euer stets offenes Ohr für meine Probleme und die freundschaftliche Hilfe bei fachlichen Fragen im Studium.

Mein Dank gilt auch meinen ArbeitskollegInnen und ehemaligen Vorgesetzten des Clinical Skills Center der Meduni Graz sowie des Medizinischen Simulations- und Trainingszentrums der Steiermark für die mir entgegengebrachte Flexibilität bei der Gestaltung meiner Arbeitszeiten und die zahllosen produktiven, kurzweiligen Stunden.

Nicht zuletzt gilt mein Dank auch meiner ganzen Familie, allen voran meiner Mutter und meinem Vater, meinen Brüdern Julian und Gabriel sowie meiner Großmutter Bernadette, die mich bei meiner Studienwahl nie kritisierten und diesen Weg mit Rat und Tat unterstützten.

Abschließend richte ich vielen herzlichen Dank an Stephanie für das Lektorat meiner Diplomarbeit und die jahrzehntelange Freundschaft.

Zusammenfassung

Einleitung

Die Mitralklappeninsuffizienz ist der zweithäufigste erworbene Herzfehler des erwachsenen Menschen. Während für die primäre Mitralklappeninsuffizienz, der eine strukturelle Erkrankung der Klappe zu Grund liegt, die herzchirurgische Therapie das Mittel der Wahl ist, ist diese Therapie bei sekundären Mitralinsuffizienzen weniger wirksam. Letztere ist ein Resultat von Änderungen in der linksventrikulären (LV-) und linksatrialen (LA-) Geometrie (z.B. LV-, Ring-, LA-Dilatation, Papillarmuskelfunktion) bei z.B. ischämischer oder dilatativer Kardiomyopathie. Außerdem kann an vielen PatientInnen aufgrund eines erhöhten Operationsrisikos keine herzchirurgische Operation durchgeführt werden. Seit einigen Jahren gibt es für diese Hochrisiko-Gruppe mit Mitralinsuffizienz eine minimal-invasive Herzkatheter-basierte Therapieoption – das MitraClip-Verfahren.

Methoden

In dieser Arbeit wurden die Effektivität, die Ein-Jahres-Mortalität sowie Ein-Jahres-Komplikationsraten für PatientInnen ermittelt, an denen in den Jahren 2013-2017 im LKH/Univ.-Klinikum Graz eine MitraClip-Intervention durchgeführt wurde (n = 56).

Ergebnisse

Der Eingriff konnte in 94,64% (53/56) der Fälle erfolgreich durchgeführt werden (signifikante Reduktion der Schwere der MI auf weniger als „mittelgradig“). Im Schnitt wurden dabei 1,75 Clips benötigt. Die Ein-Jahres-Mortalität liegt in der beschriebenen PatientInnengruppe bei 10,7% (6/56). Die kumulative Rate an MACCE („major adverse cardiac and cerebrovascular events“, also Herzinfarkt (0%, 0/56), Schlaganfall (3,6%, 2/56 oder Tod) liegt innerhalb eines Jahres bei 14,3% (8/56).

Diskussion

Sowohl die Effektivität als auch das Outcome sind in guter Übereinstimmung mit denen des TRAMI-Registers bezüglich Mortalität (Graz: 10,7%, TRAMI: 20,3%), der Raten an Herzinfarkten (Graz: 0%, TRAMI: 0,9%) sowie Schlaganfällen (Graz:

3,6%, TRAMI: 2,1%). Es konnte somit gezeigt werden, dass das MitraClip-Verfahren an einem einzelnen Zentrum mit relativ niedriger Fallzahl vergleichbar sicher und effektiv durchgeführt werden kann wie in einem multizentrischen nationalen Register.

Abstract

Background

Mitral regurgitation is the second most common valvular heart disease in adults. While primary mitral regurgitation is usually treated with cardiothoracic surgery to great success, this therapy is less effective in secondary etiology and often cannot be performed on highly comorbid patients. Starting several years ago, a new therapeutic option for these patient groups was introduced: percutaneous mitral valve repair using the MitraClip-device.

Methods

In this paper, procedural success, one-year mortality as well as one-year complication-rates were determined for all patients that underwent the MitraClip-procedure in LKH/Univ.-Klinikum Graz in the years 2013-2017 (n = 56).

Result

Procedural success could be achieved in 94,64% (53/56). One-year mortality in the defined population was 10,71% (6/56). The cumulative rate of major adverse cardiac and cerebrovascular events (MACCE, that includes death, myocardial infarction (0%, 0/56) and stroke (3,57%, 2/56)) was 14,28% (8/56) within a year of the intervention.

Conclusion

In comparison with data from the german TRAMI-registry there is no significant difference in one-year mortality (Graz: 10,7%, TRAMI: 20,3%), one-year rate of myocardial infarction (Graz: 0%, TRAMI 0,9%) or one-year rate of stroke (Graz: 3,6%, TRAMI 2,1%). This shows that the MitraClip-procedures in a small-volume single center can be performed at least with the same success as in a large scale nationwide registry.

Inhalt

1	Einleitung.....	1
1.1	Anatomie und Physiologie des Herzens.....	1
1.2	Klappenvitien.....	2
1.2.1	Relevante physikalische Gesetze.....	2
1.2.2	Pathophysiologische Grundlagen für Stenosen	3
1.2.3	Pathophysiologische Grundlagen für Insuffizienzen	4
1.3	Mitralklappeninsuffizienz.....	5
1.3.1	Pathogenese.....	5
1.3.2	Verlaufsformen und Klinik.....	5
1.3.3	Ätiologie	6
1.3.4	Physikalische Untersuchung und EKG	6
1.3.5	Echokardiographie	7
1.3.6	Therapieoptionen der Mitralklappeninsuffizienz	8
1.3.7	Perkutane Mitralklappen-Reparatur	9
1.4	Ziel der Arbeit.....	10
2	Methoden.....	12
3	Ergebnisse	13
3.1	Ausgangsdaten	13
3.2	Auswahl der Patientinnen und Patienten	15
3.3	Erfolg und Ergebnis des stationären Aufenthalts.....	15
3.4	30 Tage Komplikationsrate und 3-Monat Kontrolle.....	17
3.5	1-Jahres-Verlaufs und -Komplikationsdaten	18
4	Diskussion.....	20
4.1	Vergleich mit Registerdaten.....	20
4.1.1	Ausgangsdaten	20
4.1.2	Erfolg und Ergebnis des stationären Aufenthalts.....	21
4.1.3	Ein-Jahres-Verlaufs- und -Komplikationsraten.....	22
4.2	Lebensqualität.....	23
4.3	Ausblick und aktuelle Entwicklungen.....	24
4.4	Schlussfolgerung	26
5	Literaturverzeichnis.....	27

Abkürzungsverzeichnis (alphabetisch)

ACB	Aortocoronarer Bypass
AVR	Aortic Valve Replacement (Aortenklappenersatz)
DCMP	Dilatative Kardiomyopathie
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	European Society of Cardiology
KÖF	Klappenöffnungsfläche
LA	linksatrial
LV	linksventrikulär
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MACCE	major adverse cardiac and cerebrovascular events
MINS, MI, MR	Mitralklappeninsuffizienz
TAVR	Transcatheter Aortic Valve Replacement

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Anteil der vorbestehenden Schweregrade an den Rest-Schweregraden

Abbildung 2: Veränderung des Schweregrads der Mitralklappeninsuffizienz durch MitraClip (Absolutwerte)

Abbildung 3: Verlauf der Schweregrade der Mitralinsuffizienz bis ein Jahr nach der Intervention (in Prozent)

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klappenfunktion in der periodischen Herzaktion

Tabelle 2: Integrativer Ansatz zur Definition einer schweren, sekundären Mitralinsuffizienz mittels Echokardiographie (modifiziert nach (3))

Tabelle 3: Indikationen zur klappenchirurgischen Therapie bei MI, nach ESC 2012 (3), abgewandelt aus (2)

Tabelle 4: Anzahl durchgeführter MitraClip-Interventionen pro Kalenderjahr

Tabelle 5: Zusammenfassung der Echokardiografie-Befunde

Tabelle 6: Komorbiditäten des Kollektivs

Tabelle 7: Linksventrikuläre Funktion vor der Intervention und nach einem Jahr

Tabelle 8: Vergleich der Ausgangseigenschaften des Grazer PatientInnenkollektivs mit TRAMI-Registerdaten

Tabelle 9: 30-Tage-Verlaufsdaten des Grazer Kollektivs im Vergleich mit TRAMI-Registerdaten

Tabelle 10: Schweregrade der Mitralinsuffizienz ein Jahr nach der MitraClip-Therapie im Vergleich zum TCVT-Register

Tabelle 11: Ein-Jahres-Ergebnisse der MitraClip-Intervention des Grazer Kollektivs im Vergleich mit TRAMI-Registerdaten

1 Einleitung

In diesem ersten Kapitel werden kurz anatomische und physiologische Grundlagen des Herzzyklus erläutert, um anschließend erklären zu können, welche physikalischen Gesetze und physiologischen Zusammenhänge dazu führen, dass eine Mitralinsuffizienz entstehen kann und das Herz nicht in der Lage ist, dieses Problem zu korrigieren. Abschließend wird nach einer detaillierten Beschreibung der relevanten Daten für die Mitralinsuffizienz das MitraClip-Verfahren erklärt.

1.1 Anatomie und Physiologie des Herzens

Der Herzzyklus lässt sich grob in eine sogenannte Systole und Diastole unterteilen. In der Systole wirft das Herz das in den Kammern enthaltene Blut mittels Muskelanspannung in die Lungenarterien bzw. die Aorta aus. In der Diastole kommt es zur Entspannung der Muskulatur und zum Einstrom von Blut aus den Lungenvenen bzw. den großen Hohlvenen. Die Systole lässt sich weiter unterteilen. Die Anspannungsphase, in der alle Klappen geschlossen sind, umfasst den Zeitraum, in dem sich die Herzmuskulatur zusammenzieht, um den Druck im Ventrikel zu steigern. Übertrifft dieser Druck den Druck in den nachfolgenden Gefäßen, kommt es zur Öffnung von Taschenklappen und zum Fluss von Blut in der Austreibungsphase. Sobald die Kontraktion der Herzmuskulatur endet, beginnt die Entspannungsphase der Diastole, in der alle Klappen geschlossen sind. Sinkt der Druck im Ventrikel unter den Druck des jeweiligen Vorhofes, kommt es zur Öffnung der Segelklappen und zum Einstrom von Blut in den Ventrikel in der Füllungsphase. In Tabelle 1 ist eine Übersicht dargestellt, wann welche Klappen offen bzw. geschlossen sind (1).

Tabelle 1: Klappenfunktion in der periodischen Herzaktion

	Systole		Diastole	
	Anspannungs-	Austreibungs-	Entspannungs-	Füllungsphase
Segelklappen	geschlossen	geschlossen	geschlossen	offen
Taschenklappen	geschlossen	offen	geschlossen	geschlossen

Mittels eines Stethoskops lassen sich bei einem physiologischen Herzrhythmus zwei Herztöne auskultieren. Der erste Herzton wird auch als Muskelanspannungston bezeichnet und wird durch das sich gegen das Blutvolumen

pressende Myokard verursacht. Der zweite Herzton, auch als Klappenschlusston bezeichnet, wird durch die sich schließenden Taschenklappen verursacht. Zusätzliche (Strömungs-)Geräusche bezeichnet man als Herzgeräusche. Diese werden dem Zeitpunkt ihres Auftretens entsprechend benannt. Tritt ein Geräusch in der Systole, also nach dem ersten und vor dem zweiten Herzton auf, nennt man es Systolikum. Tritt ein Geräusch in der Diastole, also nach dem zweiten Herzton und vor dem ersten Herzton, auf, nennt man es Diastolikum.

1.2 Klappenvitien

Als Klappenvitien bezeichnet man entweder angeborene oder erworbene krankhafte Veränderungen von Herzklappen und deren Halteapparate. Herzklappenvitien können in zwei große Gruppen eingeteilt werden: Stenosen und Insuffizienzen. Während Stenosen zu Verengungen der Klappenöffnungsfläche (KÖF) in der Öffnungsphase der Klappe führen (z.B.: Austreibungsphase bei Aortenklappenstenose), kommt es bei Insuffizienzen zu fehlendem Klappenschluss in der Schließphase der Klappe (z.B.: Austreibungsphase bei Mitralinsuffizienz) und somit zu einem durch die Undichtigkeit der Klappe verursachten Fluss von Blutvolumen in die der physiologischen entgegengesetzte Richtung. Liegt bei einer Herzklappe sowohl eine Insuffizienz, als auch eine Stenose vor, spricht man von einem kombinierten Klappenvitium (2).

1.2.1 Relevante physikalische Gesetze

Um die pathophysiologischen Zusammenhänge bei Herzklappenvitien besser verstehen zu können, erwähne ich hier zwei physikalische Gesetze: Die Young-Laplace-Gleichung und das Gesetz der Kontinuität eines Volumenstroms aus der Fluidmechanik.

Die Young-Laplace-Gleichung (in der Physiologie meist als Laplace-Gesetz bezeichnet) beschreibt den Zusammenhang zwischen Wandspannung, Oberflächendruck, Gefäßradius und Wanddicke in flüssigkeitsgefüllten Hohlorganen. Die Formel für zylindrische Hohlorgane (in dem Fall Blutgefäße) ist in Formel 1 angegeben. Für kugelförmige Hohlorgane (in dem Fall das Herz) ergibt sich die in Formel 2 angeführte Gleichung. In beiden Formeln steht K für die Wandspannung, P für den Oberflächendruck, r für den Gefäßradius und d für die Wanddicke (1).

$$K = \frac{P * r}{2 * d}$$

Formel 1: Laplace-Gesetz für kugelförmige Hohlgorgane

$$K = \frac{P * r}{d}$$

Formel 2: Laplace-Gesetz für zylindrische Hohlgorgane

Die Rückschlüsse aus Formel 1 werden in den folgenden beiden Kapiteln 1.2.2 und 1.2.3 näher beschrieben.

Die zweite Gleichung ist eine Kontinuitätsbeziehung aus dem Volumenstrom-Gesetz der Fluidmechanik. Der Volumenstrom selbst ist wie in Formel 3 angeführt beschrieben. Dies bedeutet lediglich, dass der Volumenstrom als bewegtes Volumen pro Zeiteinheit definiert ist.

$$Q = V = \frac{dV}{dt}$$

Formel 3: Volumenstrom; V ... Volumen, t ... Zeit, Q ... Volumenstrom

Die wesentlich interessantere Beziehung wird allerdings durch das Kontinuitätsgesetz beschrieben, welches besagt, dass der Volumenstrom gleich bleiben muss, wenn sich der Durchmesser des Rohres ändert. Dies wird über eine Änderung der Flussgeschwindigkeit erreicht. Das Kontinuitätsgesetz ist in Formel 4 dargestellt, wobei A_1 und A_2 für zwei beliebige Durchmesser stehen und v_1 und v_2 die korrespondierenden Flussgeschwindigkeiten darstellen. Es ergibt sich dadurch, dass bei kleinerem Flussdurchmesser die jeweilige Geschwindigkeit entsprechend steigen muss.

$$Q = A_1 * v_1 = A_2 * v_2$$

Formel 4: Kontinuitätsbeziehung des Volumenstroms

1.2.2 Pathophysiologische Grundlagen für Stenosen

Bei einer Herzklappenstenose kommt es zu einer Verringerung der KÖF während der Öffnungszeit der Klappe. Die Kontinuitätsbeziehung des Volumenstroms besagt, dass bei kleinerem Durchmesser die Flussgeschwindigkeit höher sein

muss. Diese Erhöhung der Flussgeschwindigkeit wird bei Herzklappenstenosen meist mittels Echokardiografie quantifiziert und gemeinsam mit der berechneten KÖF zur Graduierung von Stenosen verwendet (3).

Diese Erhöhung der Flussgeschwindigkeit wird erreicht, indem das Herz mehr Druck auf das Blut im gefüllten Ventrikel während der Öffnungszeit der Klappe ausübt. Bei einer Aortenstenose muss also das Kammermyokard mehr Druck auf das Blut im gefüllten linken Ventrikel ausüben. Entsprechend Formel 1 kann die durch den erhöhten transmuralen Druck P krankhaft erhöhte Wandspannung durch eine Erhöhung der Wanddicke d wieder angeglichen werden. Daher kommt es bei Herzklappenstenosen zu konzentrischer Hypertrophie.

1.2.3 Pathophysiologische Grundlagen für Insuffizienzen

Im Gegensatz zur konzentrischen Hypertrophie bei Stenosen steht bei Herzklappeninsuffizienzen ein anderes Problem im Vordergrund. Durch die Unfähigkeit der Klappe, einen dichten Schluss zu erwirken, kann bei Druckaufbau des Myokards keine physiologische Richtung des Blutflusses erzeugt werden. Es kommt neben dem physiologischen Auswurf in die richtige Richtung auch zu einem „Zurückdrücken“ von Blutvolumen in die gegengesetzte Richtung. Dadurch verbleibt nach Ende der Austreibungsphase des Herzzyklus insgesamt mehr Volumen in den Vorhöfen und Herzkammern, als physiologisch üblich ist. Es kommt zu einer Volumenbelastung des Herzens und somit zu einer exzentrischen Hypertrophie (2). Entsprechend Formel 1 muss, um die Wandspannung und somit den Volumenstrom aus dem Ventrikel konstant zu halten, bei erhöhtem Radius und gleichbleibender Wanddicke der Oberflächendruck erhöht werden. Das Herz muss also mehr Kraft aufwenden und kommt je nach Ausprägung der Hypertrophie an seine Leistungsgrenze. Man spricht von einer dilatativen Kardiomyopathie (DCMP). Ist das Herz nicht mehr in der Lage, die benötigte Druckerhöhung zu bewältigen, kommt es zu Herzinsuffizienz.

Der oben beschriebene Mechanismus führt allerdings zu einem weiteren Problem, einem *circulus vitiosus*, der, wie in Kapitel 1.3.1 beschrieben, zu einer stetigen Verschlechterung bei Mitralklappeninsuffizienz führt.

1.3 Mitralklappeninsuffizienz

Als Mitralklappeninsuffizienz bezeichnet man eine Veränderung im Herzen, die dazu führt, dass die Mitralklappe in der Austreibungsphase nicht korrekt schließen kann. Die Mitralklappeninsuffizienz oder auch Mitralinsuffizienz ist die zweithäufigste Indikation für klappenchirurgische Eingriffe in Europa (3). Nach der Aortenklappenstenose ist die Mitralinsuffizienz mit einer Inzidenz von 2%/Jahr das zweithäufigste erworbene Klappenitium bei Erwachsenen (2).

1.3.1 Pathogenese

Wie in Kapitel 1.2.3 beschrieben kommt es bei Mitralinsuffizienz zu einer exzentrischen Hypertrophie. Durch die exzentrische Vergrößerung des Myokards entfernen sich die, sich normalerweise beim Klappenschluss überlappenden, Klappensegel noch weiter voneinander und es kommt zu einer stärkeren Insuffizienz, zu vermehrter Volumenbelastung und somit auch zu verstärkter exzentrischer Hypertrophie, die wiederum dazu führt, dass die Klappensegel sich noch weiter voneinander entfernen. Es entsteht ein *circulus vitiosus*, der zu Linksherzinsuffizienz führt. Durch das vermehrte Blutvolumen im linken Herzen kommt es im weiteren Verlauf zu einer Erhöhung des Blutdrucks in den zuführenden Gefäßen, den Lungenvenen. Je stärker ausgeprägt die Mitralinsuffizienz ist, desto stärker steigt dieser pulmonale Hypertonus und führt über den Krankheitsverlauf hinweg auch zu einer Belastung des rechten Herzens, es kommt zu einer globalen Herzinsuffizienz (2).

1.3.2 Verlaufsformen und Klinik

In der Regel handelt es sich bei der Mitralinsuffizienz um einen chronischen Krankheitsverlauf. In diesen Fällen kommt es durch Kompensationsmechanismen lange zu einer symptomlosen Krankheitsentwicklung. Wenn der linke Ventrikel die Zusatzbelastung nicht länger bewältigen kann, kommt es zu Symptomen wie Leistungsminderung, Dyspnoe und Palpitationen mit dann zunehmender Progredienz.

Bei bakterieller Endokarditis oder nach Myokardinfarkten können auch akute Mitralinsuffizienzen auftreten, die rasch zu ausgeprägter Symptomatik mit Lungenödem, Dyspnoe und Herzinsuffizienz führen (2).

Besonders schlechte Prognose haben sekundäre Mitralsuffizienzen mit einer Mortalität von 30-70% je nach Ventrikel-Funktion, während primäre Mitralsuffizienzen eine 10-Jahresüberlebensrate von 60% aufweisen (2).

1.3.3 Ätiologie

Die Ätiologie der Mitralsuffizienz wird in primär und sekundär unterteilt.

1.3.3.1 Primäre (degenerative) Mitralsuffizienz

Bei der primären Mitralsuffizienz liegt der Ursprung der Klappenerkrankung in einem degenerativen Prozess des Klappenapparates. Dazu zählen Mitralklappenprolaps, Elongation oder Ruptur von chordae tendineae und Mitralklappenringverkalkung. Chronische Erkrankungen wie Ehlers-Danlos-Syndrom sowie Marfan-Syndrom können ebenso zu degenerativen Veränderungen des Klappenapparates führen. Die krankhafte Veränderung bei primären Mitralsuffizienzen liegen somit direkt beim Klappenapparat selbst.

1.3.3.2 Sekundäre (funktionelle) Mitralsuffizienz

Zu einer funktionellen Mitralsuffizienz kommt es durch einen makroskopischen Umbau des Herzens, meist begründet durch eine Linksherzinsuffizienz. Durch die vermehrte Volumenbelastung bei Herzinsuffizienz kommt es zu einer Dehnung des Klappenrings sowie einer Überdehnung der Papillarmuskeln mit einer resultierenden Unfähigkeit der Mitralklappensegel, die Klappe, wie für den physiologischen Blutfluss notwendig, während der Systole zu schließen. Vereinfacht ausgedrückt wird das Herz für die nicht größer werdenden Klappensegel zu groß. Eine andere Ursache für eine sekundäre MI wäre eine Dysfunktion eines Papillarmuskels aufgrund einer KHK (chronische ischämische MI) (2). Die krankhafte Veränderung bei sekundären Mitralsuffizienzen liegt somit nicht bei der Klappe, sondern beim umgebenden Myokard des linken Vorhofs und Ventrikels (3,4).

1.3.4 Physikalische Untersuchung und EKG

Bei der Erhebung des Status sind, neben der zuvor in Kapitel 1.3.2 beschriebenen Symptomatik in der Anamnese, folgende Befunde hinweisend für eine Mitralsuffizienz (2):

- Lateralisierter Herzspitzenstoß durch exzentrische Hypertrophie
- Tastbare Pulsation über dem rechten Ventrikel

- Unmittelbar nach dem ersten Herzton beginnendes Systolikum mit punctum maximum über der Herzspitze
- Fortleitung der Herztöne und des Systolikums in die Axilla im Rahmen der exzentrischen Hypertrophie

Seltener:

- Periphere Zyanose
- Vorhofflimmerarrhythmie
- Kurzes Diastolikum durch raschen Volumeneinstrom
- Dritter Herzton

Im Elektrokardiogramm (EKG), das eine untergeordnete Rolle in der Bestimmung der Mitralinsuffizienz spielt, zeigen sich vor allem Zeichen links- sowie auch biventrikulärer Hypertrophie. Durch sich aufhebende Mechanismen der Rechtsherz- sowie Linksherzhypertrophie kann bei biventrikulärer Hypertrophie ein EKG ohne charakteristische Befunde entstehen. Ansonsten stehen linksventrikuläre Hypertrophie-Zeichen wie Lagetypveränderung sowie hohe R-Zacken-Amplitude in V1 und V2 im Vordergrund (5).

1.3.5 Echokardiographie

In einer Echokardiographie kann der Schweregrad der Mitralklappeninsuffizienz objektiviert werden. Die Echokardiographie spielt eine Schlüsselrolle in der Diagnose und Schweregradeinteilung der Mitralinsuffizienz. Ein leitlinienbasierter integrativer Ansatz kombiniert qualitative, semi-quantitative und quantitative Parameter wie in Tabelle 2 dargestellt (3). Dazu stehen mehrere Messparameter zur Verfügung, unter anderem die Vermessung der Vorhöfe, der Klappenöffnungsfläche und die Doppler-gestützte Bestimmung der Rückflussgeschwindigkeit. Interessant für weitere Therapieentscheidungen ist auch die LVEF als Parameter für die Leistungsfähigkeit des linken Ventrikels.

Tabelle 2: Integrativer Ansatz zur Definition einer schweren, sekundären Mitralsuffizienz mittels Echokardiographie (modifiziert nach (3))

Qualitativ

<i>Klappenmorphologie</i>	z.B. „flail leaflet“ oder rupturierter Papillarmuskel
<i>Insuffizienz-Jet</i>	Großer, zentraler MI-Jet (Fläche >40% des LA) oder exzentrisch mit einem die Vorhofwand erreichenden Jet
<i>Doppler-Signal</i>	Dichtes, trianguläres Doppler-MI-Signal
<i>Flusskonvergenz</i>	Große Flusskonvergenz-Zone

Semi-Quantitativ

<i>Durchmesser Vena contracta (VC)</i>	VC (cm) $\geq 0,7$ ($\geq 0,8$ biplan)
<i>Flussumkehr in die Venen</i>	Systolische Flussumkehr in die Pulmonalvenen
<i>Mitralklappeneinfluss</i>	E-Wellen-dominanter Mitralklappeneinfluss ($> 1,5$ m/s)
<i>Zeit-Geschwindigkeit-Integral</i>	Time-velocity-integral (TVI) mitral/ TVIaorta $> 1,4$

Quantitativ

EROA „effective regurgitant orifice area“	EROA ≥ 20 mm ²
<i>Rückflussvolumen</i>	Menge des Rückflussvolumens ≥ 30 mL/Schlag

1.3.6 Therapieoptionen der Mitralsuffizienz

Während für die schwere, primäre Mitralklappeninsuffizienz die Klappenrekonstruktion mittels Operation den Goldstandard der Therapie darstellt, ist diese Maßnahmen für Mitralsuffizienzen sekundärer Genese weniger gut belegt (3). Ist eine Rekonstruktion der Klappe nicht möglich, kann auch eine Klappenprothese eingesetzt werden. Vielfach sind PatientInnen mit sekundärer Mitralsuffizienz aber zu einem hohen Prozentsatz zu krank, um für eine herzchirurgische Operation freigegeben zu werden. Grundlage der Therapie für diese PatientInnen ist vor allem eine optimierte Herzinsuffizienztherapie, da die Herzinsuffizienz die Ursache der sekundären Mitralsuffizienz darstellt. Zusätzlich soll die Indikation zu einer kardialen Resynchronisations-Therapie (CRT), die den Schweregrad der MI senken kann, überprüft werden (6). Ferner sollen sich die PatientInnen körperlich schonen und neben den Medikamenten zur Herzinsuffizienztherapie wird eine Embolie-Prophylaxe mit Antikoagulanzen bei gleichzeitigem Vorliegen einer Vorhofflimmerarrhythmie empfohlen (3).

1.3.6.1 Herzchirurgische Optionen

In Tabelle 3 sind die Indikationen zur klappenchirurgischen Therapie einer MI entsprechend den geltenden Leitlinien der ESC angeführt. Es zeigt sich ein guter Empfehlungsgrad bei primären Mitralinsuffizienzen und bei jenen sekundären Insuffizienzen, wo ohnehin aufgrund einer KHK ein ACB durchgeführt werden muss. Ansonsten ist der Empfehlungsgrad für sekundäre Mitralinsuffizienzen mit eingeschränkter Evidenz in der Klasse IIa/IIb angesiedelt.

Tabelle 3: Indikationen zur klappenchirurgischen Therapie bei MI, nach ESC 2012 (3), abgewandelt aus (2)

Empfehlungsgrad	Ätiologie	Symptomatik	Befund
I	Primär	Ja	LVEF \geq 30 %
	Primär	Nein	LVEF \leq 60 %
	Sekundär	Ja oder Nein	Schwere MI mit gleichzeitig notwendigem ACB
IIa	Primär	Ja	LVEF \leq 30 %
	Primär	Nein	Neu aufgetretenes Vorhofflimmern sowie SPAP $>$ 50 mmHg
	Sekundär	Ja oder nein	Moderate MI mit gleichzeitig notwendigem ACB
	Sekundär	Ja	Schwere MI mit LVEF $<$ 30 % mit Option zur gleichzeitigen Revaskularisation
IIb	Sekundär	Ja	Schwere MI mit LVEF $<$ 30 % ohne Option zur gleichzeitigen Revaskularisation

Als Alternative für alle PatientInnen, für die eine Operation nicht angezeigt ist bzw. bei denen zum Zeitpunkt der Indikationsstellung eine Kontraindikation zur herzchirurgischen Therapie vorliegt (LVEF $<$ 20 % bzw. Risiko $>$ erwarteter Nutzen), wird in den ESC-Guidelines die perkutane Mitralklappen-Reparatur mittels Mitralsegel-Clipping als Alternative erwähnt.

1.3.7 Perkutane Mitralklappen-Reparatur

Bei der perkutanen Mitralklappen-Reparatur (MitraClip-Intervention) wird im Rahmen einer Herzkatheter-Intervention versucht, die auseinanderklaffenden Segel der Mitralklappe in der Mitte mit einem Clip zu fassen und so einen verbesserten Klappenschluss zu ermöglichen. Die eigentlichen MitraClip-Devices sind 4mm dicke Implantate, welche zwei Arme besitzen, die von Interventionisten geöffnet und geschlossen werden können (7). Das Implantat besteht aus einer Kobalt-Chrom Legierung. Die Implantation wird unter Allgemeinanästhesie mit Intubation

durchgeführt. Unter fluoroskopischer sowie transösophageal sonographischer Kontrolle wird das über eine venöse Schleuse eingebrachte System nach Punktion des Vorhof-Septums in den linken Vorhof eingebracht. Weiter wird das Implantat in die linke Herzkammer vorgeschoben und so platziert, dass der MitraClip genau über dem Ursprung des Insuffizienz-Jets zu liegen kommt. Im Anschluss werden die beiden Mitralklappensegel mit den Armen des MitraClip-Systems gefasst und somit die Klappensegel aneinander geführt. Der Effekt des Clips auf die Mitralinsuffizienzreduktion kann direkt am schlagenden Herzen evaluiert und die Position ggf. korrigiert werden. Sofern durch das Fassen der Klappensegel keine Stenose der Klappe verursacht wird, wird das Implantat in der geschlossenen Position fixiert und diskonnektiert. Ist mit dem ersten MitraClip keine ausreichende Reduktion der Mitralinsuffizienz erreicht worden, können weitere Clips eingesetzt werden, um eine signifikante Reduktion der Mitralinsuffizienz auf weniger als „mittelgradig“ zu erzielen. Die Intervention wird wegen der Gefahr von Thrombenbildung unter therapeutischer Antikoagulation mit Heparin durchgeführt (8).

Der MitraClip-Device erhielt im März 2008 die CE-Zertifizierung und wurde Ende 2008 in Europe kommerziell eingeführt (9). Die ersten großen Studien waren die ACCESS-EU-Studie in Europa (9) und die EVEREST II-Studie in Amerika (7). Bis 2017 wurden bereits über 50.000 MitraClip-Implantate weltweit eingesetzt (10).

Neben dem MitraClip-System gibt es weitere Produkte zur perkutanen Mitralklappen-Reparatur wie das PASCAL-System, welches vor allem bei schwierigen anatomischen Gegebenheiten durch bessere Steuerbarkeit Vorteile bieten soll (10).

1.4 Ziel der Arbeit

Im Rahmen dieser Diplomarbeit wird untersucht, wie hoch die primäre prozedurale Erfolgsrate sowie die Ein-Jahres-Mortalität und Ein-Jahres-MACCE-Rate (Komplikationsrate) der MitraClip Therapie in einem Zentrum mit eher geringer Fallzahl ist. Außerdem werden die Ein-Jahres-Kontrolldaten der Echokardiographie herangezogen, um eine Einschätzung darüber treffen zu können, ob die MitraClip-Therapie zu einer anhaltenden Reduktion des Schweregrades der Mitralinsuffizienz

führt. In Kapitel 4 werden die Ergebnisse dieser Arbeit mit Daten aus dem deutschen TRAMI-Register (11), einer großen nationalen Referenz-Kohorte, eines ähnlichen Zeitraums (12) verglichen.

2 Methoden

In die statistische Auswertung eingeschlossen wurden alle Patientinnen und Patienten, an denen im Zeitraum vom 01. Jänner 2013 bis zum 31. Dezember 2017 im LKH/Univ.-Klinikum Graz ein MitraClip-Verfahren durchgeführt wurde. Alle Fälle wurden im Heart-Team (interdisziplinäre Herzkonferenz) besprochen und die MitraClip-Therapie einstimmig festgelegt. In diesem Fünfjahres-Zeitraum entstand somit ein Kollektiv von 61 PatientInnen und Patienten. Die Anzahl an pro Kalenderjahr durchgeführten Interventionen ist in Tabelle 4 aufgelistet.

Tabelle 4: Anzahl durchgeführter MitraClip-Interventionen pro Kalenderjahr

Jahr	2013	2014	2015	2016	2017
Interventionen	10	15	14	10	12

Die PatientInnenfälle wurden retrospektiv mittels Analyse der Befunde und Daten des lokalen Krankenhausinformationssystems ausgewertet. Der Betrachtungszeitraum umfasste neben den etwaigen Vorbefunden auch den Zeitraum bis zu einer Kontrolle an einer kardiologischen Fachabteilung mit durchgeführter Echokardiografie im Zeitrahmen von 2 Jahren nach der Intervention.

Die statistische Analyse erfolgte mittels gängiger Kennzahlen (Mittelwert, Standardabweichung, Interquartilsrange) sowie mittels Chi-Quadrat-Tests als Vergleich zu TRAMI-Registerdaten (12) und TCVT-Registerdaten (13). Die statistischen Kennzahlen wurden mittels Microsoft Excel sowie SPSS ermittelt.

Zur Textverarbeitung wurde Microsoft Word eingesetzt. Zur Literatursuche wurde PubMed und Google Scholar verwendet. Als Zitierhilfe diente RefWorks.

3 Ergebnisse

In diesem Kapitel werden die gefundenen Charakteristika des Kollektivs im Detail aufgeführt.

3.1 Ausgangsdaten

Im Zeitraum von 01.01.2013 bis 31.12.2017 wurde bei 61 Patientinnen und Patienten eine MitraClip-Intervention durchgeführt. Die Interventionen fanden alle unizentrisch am LKH/Univ.-Klinikum Graz statt. Von den 61 Patientinnen und Patienten werden 56 Personen in die Auswertung inkludiert. Von 5 Personen (8,20%) konnten keine dokumentierten Daten von Ein-Jahres-Kontrollbesuchen erfasst werden.

Von den 56 PatientInnen waren 23 (39,34%) Frauen und 33 Männer. Das Durchschnittsalter am Interventionstag betrug 75,10 Jahre mit einer Standardabweichung von $\pm 9,92$ Jahren.

Die echokardiografisch im Vorfeld bestimmte Linksventrikuläre Funktion war bei 17 PatientInnen (30,36%) normal ($>50\%$ LVEF), bei 24 PatientInnen (42,86%) mittelgradig (LVEF 30-50%) und bei 15 PatientInnen (26,79%) hochgradig eingeschränkt (LFEV $<30\%$).

Der echokardiografisch beschriebene Schweregrad der Mitralklappeninsuffizienz vor der Intervention wurde wie in Tabelle 5 beschrieben aktuellen Leitlinien (12) entsprechend zusammengefasst. Hierbei zeigten sich vor der Intervention 51 PatientInnen (91,07%) mit „severe“- , 4 PatientInnen (7,14%) mit „moderate“- und eine Patientin (1,79%) mit „mild“-Ausprägung der Mitralinsuffizienz. Die 5 hier als „mild“ bzw. „moderate“ beschriebenen Fälle zeigten bei der Herzkatheteruntersuchung alle einen Schweregrad der Mitralinsuffizienz der höher als „mittelgradig“ zu bezeichnen war (Grad 3 bzw. 3-4).

Tabelle 5: Zusammenfassung der Echokardiografie-Befunde

Echokardiografisch beschrieben	Schweregrad zur statistischen Auswertung
Leichtgradig	mild
Leicht- bis mittelgradig	
Mittelgradig	moderate
Mittel- bis höhergradig	severe
höhergradig	

Die Ätiologie der vorliegenden MINS war in 14 Fällen (25 %) primärer, in 42 Fällen (75 %) sekundärer Genese.

Die vorliegenden Komorbiditäten sind in Tabelle 6 aufgeführt.

Tabelle 6: Komorbiditäten des Kollektivs

Begleiterkrankung	Absolut	Relativ
KHK	38	67,86%
Vorangegangener Herzinfarkt	7	12,50%
Vorangegangener Schlaganfall	9	16,07%
Vorhofflimmern	33	58,93%
Diabetes mellitus	10	17,86%
COPD	8	14,29%
Niereninsuffizienz (CKD G3a nach KDIGO) (14)	44	78,57%
Vorangegangener Koronarbypass	15	26,79%
Vorangegangene Operation oder Katheterintervention der Aortenklappe (AVR bzw. TAVR)	9	16,07%
Vorangegangene Operation oder Intervention an der Mitralklappe	0	0%

Als objektiver Laborparameter zur Bestimmung der Schwere der Herzbelastung wurde nt-proBNP (15) bei allen bis auf drei Patienten vor der Intervention bestimmt. Aufgrund einzelner Ausreißer und einer Kappung der Bestimmung des Wertes ab 35000pg/mL seitens des Labors wird der Median sowie die Interquartilsrange angegeben. Der Median des nt-pro-BNP vor der Intervention lag bei 3479,5pg/mL [IQR 2022,25 - 6725,25]. Bei einem Referenzwert der Normalbevölkerung von bis zu 100pg/mL zeigt sich somit eine deutliche Herzbelastung des PatientInnenkollektivs im Sinne einer fortgeschrittenen Herzinsuffizienz.

3.2 Auswahl der Patientinnen und Patienten

Im LKH/Univ.-Klinikum Graz wurden alle Fälle in diesem Zeitraum individuell in einer Herzklappenkonferenz besprochen und eine gemeinsame Entscheidung zur MitraClip-Therapie von Kardiologen, Herzchirurgen und Anästhesisten getroffen. Dieses Vorgehen folgt internationalen Empfehlungen (8). Der Grund für die MitraClip-Therapie war in den meisten Fällen das hohe Operationsrisiko der PatientInnen und Patienten.

3.3 Erfolg und Ergebnis des stationären Aufenthalts

Von den 56 PatientInnen, die zur Intervention vorgesehen waren, konnte bei drei PatientInnen (4,92%) kein MitraClip gesetzt werden. Davon konnte bei einem Patienten der MitraClip aus technischen Gründen nicht platziert werden, bei zwei PatientInnen wäre es durch den Clip zu einem zu hohen Gradienten und somit einer Mitralklappenstenose gekommen. Der Clip wurde in diesen Fällen vor Freisetzung wieder von der Klappe gelöst und zurückgezogen. Bei 53 der 56 PatientInnen wurde zumindest ein MitraClip gesetzt.

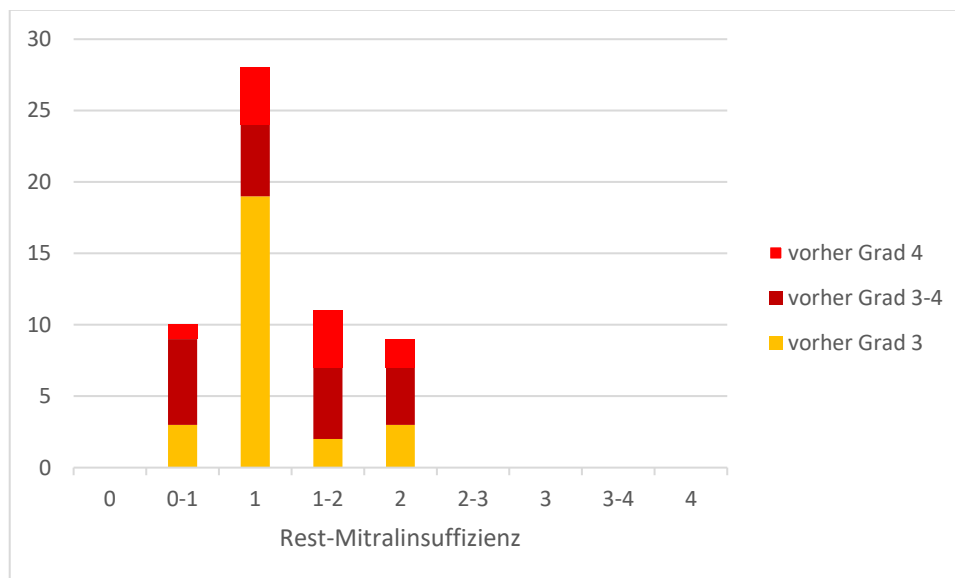
Es war in keinem Fall der Wechsel zu einer herzchirurgischen Operation notwendig. Der Erfolg einer MitraClip-Intervention wird in dieser Arbeit analog zum TRAMI-Register daran gemessen, ob ein MitraClip gesetzt werden konnte, ob keine schwere Rest-Mitralinsuffizienz besteht, ob zu keiner Operation gewechselt werden musste oder ob das Interventionisten-Team unabhängig von den vorigen Kriterien keinen Misserfolg feststellte (12). Da in allen Fällen, bei denen ein MitraClip gesetzt werden konnte, keine schwere Residual-Mitralinsuffizienz beobachtet werden konnte, kein Wechsel zu einer Operation am offenen Herzen vollzogen werden musste und auch sonst kein Misserfolg vom Interventionsteam festgestellt wurde, liegt die Erfolgsrate der MitraClip-Intervention bei 53 von 56 PatientInnen (94,64%).

Die Interventionszeit lag durchschnittlich bei 1h51m (Minimum 18m, Maximum 3h29m). Die Anzahl an durchschnittlich platzierten MitraClips lag bei 1,71 mit einer Standardabweichung von 0,77 MitraClips. Während der MitraClip-Intervention kam es zu keinen Todesfällen.

Während der Intervention wird der Grad der Mitralinsuffizienz per Herzkatheter vor und nach der Implantation der MitraClips durchgeführt. Die Graduierung erfolgt dabei aufsteigend mittels der Grade 0, 0-1, 1, 1-2, 2, 2-3, 3, 3-4 und 4. Der Median

der Reduktion betrug (bei den erfolgreichen Interventionen) eine Reduktion um 2 Grade, das Minimum betrug eine Reduktion um einen Grad (Grad 3 auf Grad 2), das Maximum eine Reduktion um 3,5 Grade (Grad 4 auf Grad 0-1). In Abbildung 1 ist der Anteil der Grade vor der Intervention in Bezug auf die nach MitraClip-Therapie verbleibende Mitralinsuffizienz dargestellt.

Abbildung 1: Anteil der vorbestehenden Schweregrade an den Rest-Schweregraden

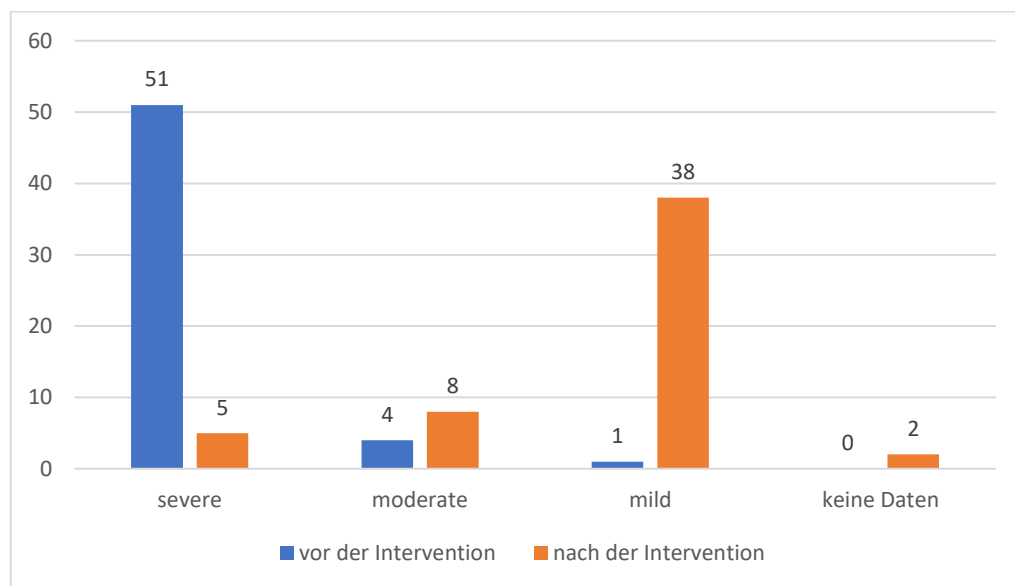


Der echokardiografisch vor der Entlassung bestimmte Schweregrad der verbleibenden MINS wurde wie in Tabelle 5 angeführt zusammengefasst. Es zeigten sich von den 53 erfolgreich durchgeführten Therapien nach der Intervention 5 PatientInnen (9,80%) mit „severe“-, 8 PatientInnen (15,69%) mit „moderate“- und 38 PatientInnen (74,51%) mit „mild“-Befunden. Von einem Patienten liegt vor der Entlassung kein Echokardiografie-Befund vor. Ein Patient ist während des stationären Aufenthaltes eine Woche nach der Intervention verstorben.

Die Veränderung des echokardiografisch bestimmten Schweregrads der MINS nach der Intervention ist in Abbildung 2 dargestellt.

Nach erfolgreich durchgeführter MitraClip-Therapie (mit Reduktion des Schweregrads auf weniger als „mittelgradig“) kommt es bei 5 PatientInnen innerhalb weniger Tage echokardiografisch wieder zu zumindest „mittel- bis höhergradiger“-Mitralinsuffizienz. Verschiedene Faktoren können dafür verantwortlich sein: die untersucherabhängig ungenaue Echokardiographie, eine tatsächliche nicht ausreichende MitraClip-Therapie oder anatomische Voraussetzungen.

Abbildung 2: Veränderung des Schweregrads der Mitralklappeninsuffizienz durch MitraClip (Absolutwerte)



In Konkordanz mit dem TRAMI-Register wird die Komplikationsrate nach der Intervention mittels der MACCE-Kriterien festgelegt („major adverse cardiac and cerebrovascular events“). Dieser Überbegriff umfasst die Mortalität sowie das Auftreten von Herzinfarkten bzw. Schlaganfällen. Während des stationären Aufenthaltes lag die Mortalität bei 1,72% (n=1) bei sonst keinen aufgetretenen Myokardinfarkten oder Insulten.

Bezüglich aufgetretener Nebenwirkungen und Komplikationen traten keine Embolisationen durch MitraClip auf und es kam zu keinen Ablösungen von einem Klappensegel. Es wurde in keinem Fall eine Revision während des initialen Aufenthaltes durchgeführt. Die durchschnittliche Dauer des stationären Aufenthaltes (vom Tag der Intervention zum Entlassungstag) betrug 6 Tage [IQR 5 - 7].

3.4 30 Tage Komplikationsrate und 3-Monat Kontrolle

Die MACCE-Rate für die ersten 30 Tage nach der Intervention belaufen sich auf eine Mortalität von 3,45% (n=2) sowie ansonsten kein Auftreten von Myokardinfarkten bzw. Schlaganfällen. Einer der beiden Patienten verstarb noch während des stationären Aufenthaltes. Der zweite innerhalb von 30 Tagen verstorbene Patient wurde zuhause leblos aufgefunden, vom Notarzt durchschraubt wiederbelebt und hospitalisiert, verstarb jedoch innerhalb weniger Stunden nach dem Eintreffen im Krankenhaus.

Im beobachteten Zeitraum war es üblich, dass PatientInnen unabhängig von ihrer lokalen Versorgung einen Termin in der örtlichen Ambulanz für Herzklappenfehler (Vitien-Ambulanz) der klinischen Abteilung für Kardiologie ca. drei Monate nach ihrer Entlassung erhielten, um die Mitralinsuffizienz längerfristig beobachten zu können. Von den 53 PatientInnen, bei denen die Intervention erfolgreich durchgeführt wurde, erschienen 49 PatientInnen (92,45%) zu diesen Kontrollen. Der Median des Tagesintervalls zwischen Intervention und Kontrolle beträgt 98 Tage [IQR 70,5 – 122].

Der echokardiografisch bei den 3-Monats Kontrollen bestimmte Schweregrad der Mitralinsuffizienz wurde wie in Tabelle 5 beschrieben zusammengefasst. Es zeigten sich 4 PatientInnen (8,16%) mit „severe“- , 11 PatientInnen (22,45%) mit „moderate“- und 34 PatientInnen (69,39%) mit „mild“-Befunden.

3.5 1-Jahres-Verlaufs und -Komplikationsdaten

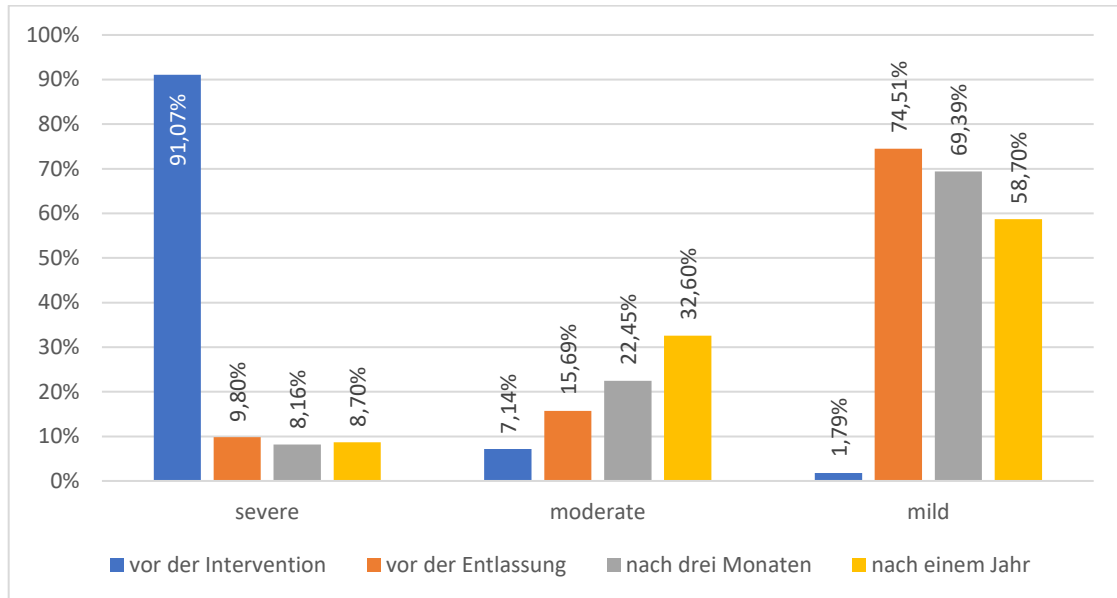
Von den 56 weiter beobachteten PatientInnen sind innerhalb des Zeitraums von 365 Tagen nach der Intervention 6 Menschen verstorben. Eine weitere Patientin erhielt ca. 3 Monate nach der MitraClip-Intervention aufgrund fortschreitender Herzinsuffizienz ein LVAD-Gerät implantiert.

Die Mortalität innerhalb eines Jahres lag bei 10,71% (n=6). Die Rate an Herzinfarkten liegt bei 0%, die Rate der Schlaganfälle bei 3,45% (n=2). Bei einer Patientin musste postinterventionell ein persistierender Defekt im Vorhofseptum mittels Schirmverschluss behoben werden. Bei einer der innerhalb eines Jahres verstorbenen Patientinnen wurde versucht, eine akute Verschlechterung der kardialen Situation mittels zusätzlicher TAVI zu beheben (TAVI erfolgreich gesetzt, Patientin dennoch verstorben). Es wurden bei keinen PatientInnen innerhalb eines Jahres nach der Intervention weitere Interventionen an der Mitralklappe durchgeführt. Es kam in keinem der Fälle innerhalb eines Jahres zu einer herzchirurgischen Operation an der Mitralklappe.

Von den 56 weiter beobachteten PatientInnen liegen von 46 echokardiografische Daten in einem Abstand von 371 Tagen [IQR 336 – 462] zur Intervention vor. Analog zu den Daten nach 3 Monaten wurde der echokardiografisch bei den 1-Jahres Kontrollen bestimmte Schweregrad der Mitralinsuffizienz wie in Tabelle 5 beschrieben zusammengefasst. Von den 46 kontrollierten Patientinnen hatten 4

PatientInnen (8,70%) „severe“, 15 PatientInnen (32,60%) „moderate“- und 27 PatientInnen (58,70%) „mild“-Befunde. In Abbildung 3 ist der prozentuelle Anteil an milden, moderaten bzw. schweren Mitralinsuffizienzen vor der Intervention, vor der Entlassung, nach drei Monaten und nach einem Jahr aufgeführt.

Abbildung 3: Verlauf der Schweregrade der Mitralinsuffizienz bis ein Jahr nach der Intervention (in Prozent)



Die echokardiografisch nach einem Jahr erhobene linksventrikuläre Funktion zeigte im Vergleich zu vor der Intervention folgende Veränderung: bei 17 PatientInnen (36,96%) normal (>50% LVEF), bei 19 PatientInnen (41,30%) mittelgradig eingeschränkt (LVEF 30-50%) und bei 10 PatientInnen (21,74%) hochgradig eingeschränkt (LFEV <30%). Die Veränderung der LVEF ist in Tabelle 7 in Prozentwerten gegenübergestellt.

Tabelle 7: Linksventrikuläre Funktion vor der Intervention und nach einem Jahr

	vor der Intervention	nach der Intervention
LVEF >50%	26,79%	36,96%
LVEF 30-50%	42,86%	41,30%
LVEF <30%	30,36%	21,74%

4 Diskussion

Im Folgenden werden die im vorherigen Kapitel angeführten Ergebnisse mit Registerdaten verglichen und diskutiert. Zusätzlich wird auf zwei aktuelle Publikationen und deren dissonante Ergebnisse hingewiesen.

4.1 Vergleich mit Registerdaten

In diesem Kapitel werden die im Kapitel *Ergebnisse* präsentierten Daten mit den multizentrischen, prospektiv gesammelten Patientendaten des deutschen TRAMI-Registers verglichen (12). Das TRAMI-Register sammelt seit August 2010 Daten über die Sicherheit und Effektivität der MitraClip-Therapie und ist allen deutschen Zentren, die die Therapie durchführen zugänglich (16). In einer aktuellen Publikation zeigt sich, dass vor allem PatientInnen mit Komorbiditäten ein längerfristig hohes Risiko haben, in der Zeit nach der MitraClip-Therapie zu versterben. Die 4-Jahres-Mortalität liegt bei 53,1% (n=722) mit erhöhtem Sterbe-Risiko für PatientInnen mit vorangegangener Aortenklappen-Ersatztherapie, NYHA Klasse IV, vorangegangener cardialer Dekompensation, erhöhtem Kreatinin (>1,5mg/dL) und einer LVEF von <30% (17).

4.1.1 Ausgangsdaten

In Tabelle 8 sind die Ausgangscharakteristika des PatientInnenkollektivs, das zur MitraClip-Intervention ausgewählt wurde, gegenübergestellt. Die PatientInnen, denen die MitraClip-Therapie empfohlen wurde, sind also in der Regel ältere Menschen mit vielen Begleiterkrankungen. Dies ergibt sich hauptsächlich aus der Indikation „operationsuntauglich“. Abweichungen bezüglich der Prozentsätze an Komorbiditäten sind in erster Linie durch mangelhafte Angabe länger bestehender Erkrankungen auf Arztbriefen sowie andere Definitionen erklärbar.

Tabelle 8: Vergleich der Ausgangseigenschaften des Grazer PatientInnenkollektivs mit TRAMI-Registerdaten

	TRAMI (n=749) aus (12)	Graz (n=56)
Alter (Jahre)	76,0 [IQR 71.0-81.0]	75,1 (SD ±9,9)
Weibliches Geschlecht, n (%)	232/628 (36,9%)	23/56 (41,1%)
LVEF <30%	236/700 (33,7%)	15/56 (26,8%)
LVEF 30-50%	247/700 (35,3%)	24/56 (42,9%)
LVEF >50%	217/700 (31,0%)	17/56 (30,4%)
Ätiologie		
„sekundär“	478/670 (71,3%)	42/56 (75,0%)
„primär“	172/618 (27,8%)	14/56 (25,0%)
Hochgradige Mitralinsuffizienz „severe“ (mild, moderate, severe)	660/704 (93,8%)	51/56 (91,1%)
Komorbiditäten		
KHK	424/543 (78,1%)	38/56 (67,9%)
Vorangegangener Herzinfarkt	201/721 (27,9%)	7/56 (12,5%)
Vorangegangener Schlaganfall	76/718 (10,6%)	9/56 (16,1%)
Vorhofflimmern	319/724 (44,1%)	33/56 (60,0%)
Diabetes mellitus	226/719 (31,4%)	10/56 (17,9%)
COPD	160/718 (22,3%)	8/56 (14,3%)
„Nierenversagen“ (Serumkreatinin >=1,5mg/dL)	468/714 (65,5%)	22/56 (39,3%)
Niereninsuffizienz (CKD G3a nach (14))	Nicht angegeben	44/56 (78,6%)
Vorangegangener Koronarbypass	186/724 (25,7%)	15/56 (26,8%)
Vorangegangene AVR oder TAVR	66/724 (9,1%)	9/56 (16,1%)
Vorangegangene Operation oder Intervention an der Mitralklappe	14/726 (1,9%)	0/56 (0%)

4.1.2 Erfolg und Ergebnis des stationären Aufenthalts

Tabelle 9 zeigt die unmittelbaren Ergebnisse der MitraClip-Intervention und Charakteristika des stationären Aufenthalts. Es zeigen sich bezüglich aller angeführten Parameter keine signifikanten Abweichungen der Grazer PatientInnengruppe im Vergleich zum TRAMI-Register. Es wird auch anschaulich, dass durch die relative zur TRAMI-Datenbank kleinere Anzahl an PatientInnen die eher seltenen Komplikationen wie MitraClip-Embolisation oder Teilablösung des Implantats zu 0% aufgetreten sind.

Tabelle 9: 30-Tage-Verlaufsdaten des Grazer Kollektivs im Vergleich mit TRAMI-Registerdaten

	TRAMI (n = 749) aus (12)	Graz (n = 56)
Dauer des stationären Aufenthalts nach dem Interventionstag	9,0 [IQR 6,0 - 15,0]	6,0 [IQR 5,0 - 7,0]
Intervention erfolgreich?	719/741 (97,0%)	53/56 (94,6%)
Schweregrad der MI bei Entlassung		
„mild“	631/741 (85,2%)	38/51 (74,5%)
„moderate“	93/741 (12,6%)	8/51 (15,7%)
„severe“	17/741 (2,3%)	5/51 (9,8%)
Stationäre Mortalität	18/749 (2,4%)	1/56 (1,8%)
30-Tages Mortalität	34/749 (4,5%)	2/56 (3,6%)
Stationäre Herzinfarktrate	0/711 (0%)	0/56 (0%)
Stationäre Schlaganfallrate	6/712 (0,8%)	0/56 (0%)
Stationäre TIA	6/712 (0,8%)	0/56 (0%)
Stationäre Embolisationsrate des MitraClip-Implantats	0/710 (0%)	0/56 (0%)
Stationäre Rate an Teilablösungen des MitraClip-Implantats	5/749 (0,7%)	0/56 (0%)
Stationäre Rate an Folgeinterventionen oder -operationen der Mitralklappe	11/710 (1,5%)	0/56 (0%)

4.1.3 Ein-Jahres-Verlaufs- und -Komplikationsraten

Da im TRAMI-Register die Schweregrade der Mitralsuffizienz nach einem Jahr nicht angegeben sind, wird dieser Parameter in Tabelle 10 mit dem Transcatheter Valve Treatment Sentinel Pilot Registry (TCVT-Register) (13) verglichen, einer Datenbank von 25 Zentren aus 8 europäischen Ländern. Es kann keine signifikante Abweichung der Grazer PatientInnengruppe in diesem Vergleich festgestellt werden ($p < .1$).

Tabelle 10: Schweregrade der Mitralinsuffizienz ein Jahr nach der MitraClip-Therapie im Vergleich zum TCVT-Register

Schweregrad der MI	TCVT-Register (n = 552/628)	Graz (n = 56)
„mild“	216/368 (58,6%)	27/56 (58,7%)
„moderate“	130/368 (35,4%)	15/56 (32,6%)
„severe“	22/368 (6,0%)	4/56 (8,7%)

Der letzte Vergleich zum Zeitpunkt nach einem Jahr ist in Tabelle 11 angegeben. Es werden vor allem die MACCE-Raten verglichen.

Tabelle 11: Ein-Jahres-Ergebnisse der MitraClip-Intervention des Grazer Kollektivs im Vergleich mit TRAMI-Registerdaten

	TRAMI (n = 749) aus (12)	Graz (n = 56)
Tagesintervall zwischen Intervention und Ein-Jahres-Kontrolle	Nicht angegeben	371,0 [IQR 336,0 – 462,0]
Ein-Jahres Mortalität	152/749 (20,3%)	6/56 (10,71%)
Ein-Jahres Herzinfarktrate	4/425 (0,9%)	0/56 (0%)
Ein-Jahres Schlaganfallrate	9/423 (2,1%)	2/56 (3,57%)
Stationäre Aufnahme innerhalb eines Jahres	364/566 (64,3%)	32/56 (57,1%)
Ein-Jahres-Rate an Folgeinterventionen oder -operationen der Mitralklappe	37/436 (8,5%)	0/56 (0%)

4.2 Lebensqualität

In dieser Arbeit werden objektivierte Werte aus Befunden im Verlauf verglichen. Es wurde kein Verlauf der Schwere von Symptomen erstellt. Es ist zu überprüfen, ob die MitraClip-Intervention nicht nur zu einer objektiven Besserung der Mitralinsuffizienz-Grade, sondern auch zu einer subjektiven Besserung der PatientInnen führt. Geeignete Untersuchungsmethoden wären etwa der 6-Minuten-Gehtest bzw. die Schilderung der Symptomatik der PatientInnen mittels NYHA-Klassifizierung.

Als weitere objektive Möglichkeit der Einschätzung der Schweregrade der Symptomatik von PatientInnen, die sich einer MitraClip-Intervention unterzogen, würde die Analyse von Aktivitätsindizes von CRT-Geräten („cardiac resynchronization therapy“) bei diesem Patientenkollektiv in Frage kommen. Von

den 61 in dieser Arbeit beobachteten PatientInnen wurde bei 20 in unbekanntem Abstand vor der MitraClip-Intervention ein CRT-Gerät implantiert. Eine weitere Arbeit über diese 20 PatientInnen ist Gegenstand einer geplanten Sub-Analyse.

4.3 Ausblick und aktuelle Entwicklungen

Relativ aktuell gibt es zwei vielbeachtete Publikationen zum Thema perkutane Mitralklappen-Reparatur bei PatientInnen mit ausgeprägter, sekundärer Mitralklappeninsuffizienz.

In der COAPT-Studie wurden PatientInnen aus 78 nordamerikanischen Zentren eingeschlossen. Es wurden ausschließlich PatientInnen mit Herzinsuffizienz und einer Mitralklappeninsuffizienz sekundärer Ätiologie mit dem Schweregrad von zumindest „mittel- bis höhergradig“ in die Studie eingeschlossen. Die sich daraus ergebenden 614 PatientInnen wurden daraufhin randomisiert in zwei Gruppen eingeteilt. Eine Gruppe wurde zusätzlich zur korrekten maximalen medikamentösen Therapie zusätzlich für die MitraClip-Intervention vorgesehen (MitraClip-Gruppe), wohingegen bei der zweiten Gruppe ausschließlich mittels medikamentöser Therapie gearbeitet wurde (Kontrollgruppe). Der Beobachtungszeitraum betrug 24 Monate. Die Hauptzielgröße war die herzinsuffizienz-assoziierte stationäre Aufnahme innerhalb von 24 Monaten nach der Aufnahme in die Studie. Es zeigten sich beeindruckende Resultate für die Gruppe, in der zusätzlich die MitraClip-Therapie durchgeführt wurde. Die Rate an herzinsuffizienz-assoziierten stationären Aufnahmen innerhalb von 24 Monaten lag bei der MitraClip-Gruppe bei 35,8% im Gegensatz zu 67,9% bei der Kontrollgruppe. Die Todesrate (alle Ursachen) der MitraClip-Gruppe lag innerhalb von 24 Monaten bei 29,1%, bei der Kontrollgruppe lag die Todesrate bei 46,1%. Diese Ergebnisse sprechen deutlich für die MitraClip-Therapie bei der definierten PatientInnengruppe (18).

Wenig später wurde die MITRA-FR-Studie publiziert. Hierbei wurden in 37 französischen Zentren PatientInnen ähnlich zur COAPT-Studie eingeschlossen, wenn diese an einer höhergradigen Mitralklappeninsuffizienz sekundärer Ätiologie sowie einer Herzinsuffizienz mit einer LVEF von 15%-40% litten. Die auf diese Art und Weise rekrutierten 304 PatientInnen wurden zur Hälfte in eine Intervention-Gruppe und eine Kontrollgruppe aufgeteilt. Nach 12 Monaten lag die Mortalität bei der Intervention-Gruppe bei 24,3% im Gegensatz zu 22,4% bei der Kontrollgruppe. Die

Rate an herzinsuffizienz-assoziierten stationären Aufnahmen innerhalb von 12 Monaten lag bei der Intervention-Gruppe bei 48,7%, bei der Kontrollgruppe bei 47,4%. Es konnte in der MITRA-FR-Studie somit kein signifikanter Vorteil in Bezug auf Mortalität bzw. Hospitalisierungsrate durch die MitraClip-Intervention zusätzlich zur medikamentösen Therapie gezeigt werden (19).

Während also die COAPT-Studie Grund zur Annahme gibt, dass das MitraClip-Verfahren für die ausgewählte PatientInnengruppe eine vielversprechende Therapieerweiterung darstellt, konnte die MITRA-FR-Studie diesen Erfolg mit einem sehr ähnlichen Studiendesign nicht belegen. Es werden verschiedene mögliche Erklärungen für diese abweichenden Resultate bei relativ ähnlichen PatientInnen diskutiert: Eine mögliche Erklärung wäre, dass die PatientInnen der MITRA-FR-Studie im Vergleich zur COAPT-Studie zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie bereits zu schwer erkrankt waren und somit das Herzmuskelgewebe schon zu stark geschwächt war, um von der MitraClip-Implantation zu profitieren. Bei genauerer Analyse fällt auf, dass bei MITRA-FR eine signifikante Verbesserung in der konservativ behandelten Gruppe zu erkennen war. Dies könnte bedeuten, dass die medikamentöse Therapie vor Randomisierung nicht optimal war und ein potentieller Effekt durch die MitraClip-Therapie dadurch nicht mehr erkennbar wird. Die Aufnahmekriterien sind bei beiden Studien leicht unterschiedlich (z.B.: LVEF bei COAPT 20-50%, LVEF bei MITRA-FR 15-40%). Gegen dieses Argument spricht, dass bei der COAPT-Studie die nt-pro-BNP Werte als Marker der Herzinsuffizienz vor der Intervention höher waren als bei der MITRA-FR-Studie. Als weitere Faktoren werden bei der COAPT-Studie auch die Rolle des Sponsors (Fa. Abbott) sowie deren Einfluss in die Auswahl der Zentren diskutiert (20).

4.4 Schlussfolgerung

Sowohl die Effektivität als auch das Outcome der Daten aus der vorliegenden Untersuchung stehen in guter Übereinstimmung mit denen des TRAMI-Registers bezüglich Mortalität, der Raten an Herzinfarkten sowie Schlaganfällen. Es konnte somit gezeigt werden, dass das MitraClip-Verfahren an einem einzelnen Zentrum mit relativ niedriger Fallzahl vergleichbar sicher und effektiv durchgeführt werden kann wie in einem multizentrischen, nationalen Register.

Zukünftige Studien werden darüber entscheiden, ob die vielversprechenden Ergebnisse von COAPT bestätigt werden können.

5 Literaturverzeichnis

- (1) Schmidt RF, Lang F, Heckmann M. Physiologie des Menschen: mit Pathophysiologie. : Springer-Verlag; 2011.
- (2) Herold G. Innere Medizin. 2019th ed.: Herold, Gerd; 2018.
- (3) Authors/Task Force Members:, Falk V, Baumgartner H, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. European journal of cardio-thoracic surgery 2017;52(4):616-664.
- (4) Puls M, Schillinger W. Catheter-based mitral valve repair by MitraClip implantation : Development, studies, and use in clinical practice. Internist (Berl) 2016 Apr;57(4):323-331.
- (5) Trappe H, Schuster H. EKG-Kurs für Isabel. : Thieme Stuttgart; 2013.
- (6) Breithardt OA, Sinha AM, Schwammenthal E, Bidaoui N, Markus KU, Franke A, et al. Acute effects of cardiac resynchronization therapy on functional mitral regurgitation in advanced systolic heart failure. J Am Coll Cardiol 2003;41(5):765-770.
- (7) Feldman T, Foster E, Glower DD, Kar S, Rinaldi MJ, Fail PS, et al. Percutaneous repair or surgery for mitral regurgitation. N Engl J Med 2011;364(15):1395-1406.
- (8) Boekstegers P, Hausleiter J, Baldus S, von Bardeleben R, Beucher H, Butter C, et al. Interventionelle Behandlung der Mitralklappeninsuffizienz mit dem MitraClip®-Verfahren. Der Kardiologe 2013;7(2):91-104.
- (9) Maisano F, Franzen O, Baldus S, Schäfer U, Hausleiter J, Butter C, et al. Percutaneous mitral valve interventions in the real world: early and 1-year results from the ACCESS-EU, a prospective, multicenter, nonrandomized post-approval study of the MitraClip therapy in Europe. J Am Coll Cardiol 2013;62(12):1052-1061.
- (10) Grasso C, Popolo Rubbio A. The PASCAL transcatheter mitral valve repair system for the treatment of mitral regurgitation: another piece to the puzzle of edge-to-edge technique. J Thorac Dis 2017 Dec;9(12):4856-4859.
- (11) Schillinger W, Senges J. TRAMI (Transcatheter Mitral Valve Interventions)-Register. Herz 2013;38(5):453-459.
- (12) Puls M, Lubos E, Boekstegers P, von Bardeleben RS, Ouarrak T, Butter C, et al. One-year outcomes and predictors of mortality after MitraClip therapy in contemporary clinical practice: results from the German transcatheter mitral valve interventions registry. Eur Heart J 2016 Feb 21;37(8):703-712.
- (13) Nickenig G, Estevez-Loureiro R, Franzen O, Tamburino C, Vanderheyden M, Lüscher TF, et al. Percutaneous mitral valve edge-to-edge repair: in-hospital results

and 1-year follow-up of 628 patients of the 2011–2012 Pilot European Sentinel Registry. *J Am Coll Cardiol* 2014;64(9):875-884.

(14) Eknoyan G, Lameire N, Eckardt K, Kasiske B, Wheeler D, Levin A, et al. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int* 2013;3(1):5-14.

(15) Januzzi JL, van Kimmenade R, Lainchbury J, Bayes-Genis A, Ordonez-Llanos J, Santalo-Bel M, et al. NT-proBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in acute destabilized heart failure: an international pooled analysis of 1256 patients: the International Collaborative of NT-proBNP Study. *Eur Heart J* 2005;27(3):330-337.

(16) Eggebrecht H, Schelle S, Puls M, Plicht B, von Bardeleben RS, Butter C, et al. Risk and outcomes of complications during and after MitraClip implantation: experience in 828 patients from the German TRANscatheter mitral valve interventions (TRAMI) registry. *Catheterization and Cardiovascular Interventions* 2015;86(4):728-735.

(17) Kalbacher D, Schäfer U, Bardeleben RSv, Eggebrecht H, Sievert H, Nickenig G, et al. Long-term outcome, survival and predictors of mortality after MitraClip therapy: Results from the German Transcatheter Mitral Valve Interventions (TRAMI) registry. *Int J Cardiol* 2019;277:35-41.

(18) Stone GW, Lindenfeld J, Abraham WT, Kar S, Lim DS, Mishell JM, et al. Transcatheter mitral-valve repair in patients with heart failure. *N Engl J Med* 2018;379(24):2307-2318.

(19) Obadia J, Messika-Zeitoun D, Leurent G, lung B, Bonnet G, Piriou N, et al. Percutaneous repair or medical treatment for secondary mitral regurgitation. *N Engl J Med* 2018;379(24):2297-2306.

(20) Arora G, Patel N, Arora P. Futile MITRA-FR and a positive COAPT trial: Where does the evidence leave the clinicians? *International journal of cardiology. Heart & vasculature* 2019;22:18.