

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Fakultät für Medizin

**Valve-in-Valve
Transkatheterklappenimplantation
in Mitralposition**

Oliver Martin Wozniczek

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

Vorsitz: Prof. Dr. Jürgen Schlegel

Prüferinnen der Dissertation:

1. Prof. Dr. Sabine Bleiziffer
2. Priv.-Doz. Dr. Keti Vitanova

Die Dissertation wurde am 26.08.2021 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 12.04.2022 angenommen.

Für meine Mutter Barbara

Danke!
Dziękuję!

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	1
Abkürzungsverzeichnis	3
Tabellenverzeichnis	5
Abbildungsverzeichnis	6
1 Einleitung	7
1.1 Überblick.....	7
1.2 Mitralklappenerkrankungen.....	8
1.2.1 Mitralklappeninsuffizienz.....	8
1.2.2 Mitralklappenstenose.....	8
1.3 Diagnostik.....	9
1.3.1 Beurteilung der Mitralinsuffizienz.....	10
1.3.2 Beurteilung der Mitralstenose.....	11
1.4 Mitralklappenchirurgie	13
1.4.1 Indikationen zur Operation	13
1.4.2 Verfahren	14
1.4.2.1 Konventionelle Mitralklappenoperation.....	14
1.4.2.2 Minimalinvasive Verfahren.....	16
1.4.3 Operationsrisiko.....	17
1.5 Ziel dieser Arbeit	18
2 Patienten und Methodik	20
2.1 Design	20
2.2 Datenquellen	20
2.3 Parameter	20
2.3.1 Präoperative Parameter.....	20
2.3.2 Intraoperative Parameter.....	21
2.3.3 Postoperative Parameter	22
2.4 Prozedur	23
2.4.1 Heart Team	23
2.4.2 Hybrid Operationssaal	23
2.4.3 Material.....	24
2.4.4 Zugangswege	24
2.4.4.1 Transseptaler Zugang.....	25
2.4.4.2 Transapikaler Zugang	25
2.4.4.3 Transatrialer Zugang.....	26
2.5 Endpunkte	27
2.6 Statistische Auswertung.....	28

3	Ergebnisse	29
3.1	Präoperative Daten.....	29
3.1.1	Allgemeine Patientendaten	29
3.1.2	Präoperative echokardiographische Befunde.....	32
3.1.3	Prothesen.....	34
3.2	Behandlungstechnische Daten	35
3.2.1	Zugangswege	35
3.2.2	Transkatheterklappenprothesen	38
3.3	Klinisches Outcome	38
3.3.1	Procedural Outcome	38
3.3.2	Echokardiographisches Outcome	41
3.3.3	Follow-Up.....	43
3.3.4	Mortalität	44
3.3.4.1	Vergleich der Mortalitätsscores	51
4	Diskussion.....	52
4.1.	Allgemeine Patientendaten	52
4.2	Behandlungstechnische Daten	53
4.3	Outcome.....	54
4.3.1	Mortalität	54
4.3.2	Durchführbarkeit.....	56
4.3.3	Echokardiographisches Ergebnis.....	56
4.4	Limitationen.....	59
5	Zusammenfassung.....	60
6	Literaturverzeichnis.....	61
7	Danksagung.....	71

Abkürzungsverzeichnis

AVR	Aortenklappenersatz
ANOVA	Varianzanalyse
CABG	Koronare Bypass Operation
CK	Kreatinkinase
CKMB	Kreatinkinase vom Myokardtyp
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CW	Continuous wave
EACTS	European Association for Cardio-Thoracic Surgery
EROA	Effective regurgitation orifice area
ESC	European Society of Cardiology
EuroSCORE	European System of Cardiac Operative Risk Evaluation
FU	Follow-Up
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HR	Hazard Ratio
iMI	Isolierte Mitralinsuffizienz
iMS	Isolierte Mitralstenose
IQR	Interquartiler Abstand
KHK	Koronare Herzerkrankung
KI	Konfidenzintervall
kombMSI	Kombinierte Mitralklappenerkrankung
KÖF	Klappenöffnungsfläche
LA	Linker Vorhof
LDH	Laktatdehydrogenase
LV	Linker Ventrikel
LVEDD	Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVESD	Linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser
MI	Mitralinsuffizienz
MKR	Mitralklappenersatz
MS	Mitralstenose
MVARC	Mitral Valve Academic Consortium
NYHA	New York Heart Association
PAP	Pulmonalarterielle Hypertonie
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCI	Perkutane koronare Intervention
PHT	Pulmonale Hypertonie
PISA	Proximal isovelocity surface area
PMC	Perkutane Mitralkommissurotomie
PTCA	Perkutane transluminale koronare Angioplastie

p-mean	Mittlerer Druckgradient
sPAP	Systolischer pulmonal-arterieller Druck
STS	Society of Thoracic Surgeons
TAVI	Transkatheter Aortenklappenersatz
TEE	Transösophageale Echokardiographie
TIA	Transitorisch ischämische Attacke
TTE	Transthorakale Echokardiographie
TVMR	Transkatheterklappenersatz in Mitralposition
VC	Vena contracta
ViV	Valve-in-Valve

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Schweregradbeurteilung der Mitralinsuffizienz	11
Tabelle 2: Schweregradbeurteilung der Mitralstenose	12
Tabelle 3: Allgemeine Patientendaten	31
Tabelle 4: Präoperative Echokardiographie	34
Tabelle 5: Transkatheterklappenprothesen	38
Tabelle 6: Procedural Outcomes	40
Tabelle 7: Echokardiographisches Outcome	42
Tabelle 8: Prädiktoren der Langzeitmortalität	50

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Zugangswege zur Mitralklappe	25
Abbildung 2: Häufigkeiten der einzelnen Degenerationsarten	32
Abbildung 3: Mittlere transvalvuläre Gradienten differenziert nach Pathologie.....	33
Abbildung 4: Häufigkeiten degenerierter Bioprothesen nach Modell	35
Abbildung 5: Häufigkeiten der einzelnen Zugangswege	36
Abbildung 6: Durchleuchtungszeit differenziert nach Zugangsweg	37
Abbildung 7: Postoperative maximale CK differenziert nach Zugangsweg	37
Abbildung 8: Verteilung des p-mean vor und nach Intervention je Subgruppe	41
Abbildung 9: Anzahl der echokardiographisch jeweils ermittelten Schweregrade einer Mitralklappenstenose vor und nach Intervention.....	42
Abbildung 10: Anzahl der echokardiographisch jeweils ermittelten Schweregrade einer Mitralklappeninsuffizienz vor und nach Intervention.....	43
Abbildung 11: Verteilung des p-mean bei Entlassung, der ersten Follow-Up Untersuchung sowie beim aktuellsten Follow-Up je Subgruppe.....	44
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Überlebensfunktion für das Gesamtkollektiv	45
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Überlebensfunktion differenziert nach Subgruppe	46
Abbildung 14: Verteilung des präoperativen sPAP	47
Abbildung 15: Verteilung des präoperativen LVEDD	47
Abbildung 16: Verteilung des EuroSCORE II	48
Abbildung 17: Verteilung des postoperativ maximalen Bilirubins	49
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Überlebensfunktionen nach NYHA Klassifikation	50
Abbildung 19: Schematische Zeichnung einer Bioprothese	58

1 Einleitung

1.1 Überblick

Wie alle chirurgischen Disziplinen durchläuft die moderne Herzchirurgie eine Entwicklung zu immer weniger invasiveren operativen Therapien. Vor allem die Behandlung von Herzklappenerkrankungen verändert sich dynamisch hinzu immer minimalinvasiveren Ansätzen. Allein in Deutschland ist die Zahl der isolierten Herzklappeneingriffe zwischen 2010 und 2019 von 25.127 auf 36.650 (+45,9%) Operationen und Interventionen gestiegen. Dies ist vor allem auf eine Zunahme von Transkathetereingriffen zurückzuführen (Beckmann et al., 2020). Herzklappenvitien gehören zu den häufigsten kardiologischen Erkrankungen. Sie betreffen schätzungsweise über 100 Millionen Patienten weltweit, was durch die weiter alternde Bevölkerung und die daraus resultierende Zunahme an degenerativen Herzklappenerkrankungen auch in Zukunft weiter zunehmen wird (Iung & Vahanian, 2014). Die Häufigkeit der unterschiedlichen Pathologien hat in der westlichen Welt dabei einen grundlegenden Wandel erfahren, der vor allem durch das Altern der Bevölkerung und den Rückgang bestimmter Erkrankungen, wie dem rheumatischen Fieber, bedingt ist. Mitralklappenerkrankungen sind die häufigsten Herzklappenerkrankungen in Industrienationen und Gesellschaften mit einem hohen Anteil älterer Menschen (>10% der Bevölkerung älter als 70 Jahre) (Maurice Enriquez-Sarano et al., 2009; Nkomo et al., 2006; Roger Véronique et al., 2011). Die Funktionsstörung wird grundsätzlich unterschieden in Mitralklappeninsuffizienz und –stenose. Die Behandlung der vielfältigen Klappenerkrankungen ist abhängig von der zugrundeliegenden Ursache, Schwere und Pathophysiologie der Funktionseinschränkung. Je nach Ätiologie der Klappenpathologie ist bei symptomatischen Patienten meist die Therapie durch eine offen chirurgische Operation der Goldstandard (Gara et al., 2017). Durch die immer häufigere Verwendung von biologischen Mitralklappenprothesen mit begrenzter Haltbarkeit, stellen sich zunehmend mehr Patienten mit einer Degeneration der biologischen Klappenprothese vor (Goldstone et al., 2017). Eine Reoperation birgt oftmals, wegen des meist hohen Alters, der herzchirurgischen Vorgeschichte und anderen Komorbiditäten der Patienten, ein hohes Risiko (Dumont et al., 2007). Für diese Patienten stellt die Transkatheterklappenimplantation in Mitralposition (TMVR) eine minimalinvasive Behandlungsoption dar, um ihre schwere Mitralklappenerkrankung, trotz hohem individuellen Operationsrisiko, zu behandeln.

Diese relativ neue Technik, die erstmals im Jahre 2009 am Menschen durchgeführt worden ist (A. W. Cheung et al., 2010), benötigt für Ihre Weiterentwicklung weitere Untersuchungen und Analysen. Zweck dieser Arbeit ist, durch den Bericht von klinischen Ergebnissen einen Beitrag zu diesem Entwicklungsprozess zu leisten.

1.2 Mitralklappenerkrankungen

1.2.1 Mitralklappeninsuffizienz

Die Mitralklappenvitien werden unterschieden in die Mitralinsuffizienz (MI) und die Mitralstenose (MS). Bei der Mitralinsuffizienz spricht man im Kontext der unterschiedlichen Ätiologien von einer primären (organischen) und einer sekundären (funktionellen) Insuffizienz. Die primäre Mitralinsuffizienz ist eine Erkrankung der Klappe selbst, bei der jede Änderung der Klappenbestandteile verantwortlich für die folgende Insuffizienz sein kann. Im Gegensatz dazu sind die Klappenbestandteile bei der sekundären Insuffizienz strukturell intakt. Die Insuffizienz resultiert hier aus einem geometrischen Missverhältnis des subvalvulären Apparates, bedingt durch linksventrikuläre oder –atriale Umbauvorgänge (Remodelling) und Dilatation (insbesondere des Klappenrings) im Rahmen einer ischämischen Herzerkrankung oder dilatativen Kardiomyopathie (Coutinho & Antunes, 2017).

1.2.2 Mitralklappenstenose

Hauptursache einer MS ist immer noch die rheumatische Karditis, bei der die Segel der Mitralklappe im Rahmen des rheumatischen Fiebers verdicken und im weiteren Verlauf verkalken. Dabei können auch die Kommissuren und Sehnenfäden verkleben (Daniel et al., 2006). Das rheumatische Fieber, als Komplikation einer Streptokokken Infektion, ist in Entwicklungsländern weiterhin die Hauptursache für Herzklappenschäden. Dort ist die Prävalenz von rheumatischen Herzerkrankungen mit 20 bis 30 Fällen pro 1000 Einwohnern nach wie vor sehr hoch. Rheumatische Herzerkrankungen repräsentieren trotz ihres Rückgangs weiterhin 22% der Herzerkrankungen in Gesamteuropa (Iung & Vahanian, 2014).

1.3 Diagnostik

Die Basisdiagnostik besteht aus der Erfassung der klinischen Symptomatik, inklusive dem führenden Symptom der Dyspnoe (meist verbunden mit einer Leistungsminderung), sowie der klinischen Untersuchung, mit Hauptaugenmerk auf der Auskultation des Herzens (Nickenig et al., 2013). Hierbei können die für die Erkrankungen charakteristischen Herzgeräusche identifiziert werden. Bei der MI hört man typischerweise ein gießendes, bandförmiges Holosystolikum über der Herzspitze, welches in die Axilla fortgeleitet werden kann. Bei der MS sind hingegen ein paukender 1. Herzton und ein Mitralklappenöffnungston mit diastolischem Decrescendogeräusch über der Herzspitze typisch (Middeke, 2018). Die Schlüsseltechnik zur Erfassung der Ätiologie der Mitralklappenerkrankung, als auch zur Evaluation von Klappenanatomie und –funktion, ist die Echokardiographie. Die dabei erhobenen Daten sind Grundlage für die Einteilung der Erkrankung in einen Schweregrad, die Prognose, sowie für die Verlaufskontrollen nach der Therapie. Zudem orientiert sich die Entscheidung zur interventionellen oder operativen Therapie sehr an den echokardiographischen Befunden. Die Untersuchung sollte von einem gut ausgebildeten Arzt durchgeführt und interpretiert werden (Popescu et al., 2009). In der echokardiographischen Darstellung hat man die Wahl zwischen verschiedenen Modalitäten. Nach der *European Association of Echocardiography* (Vahanian et al., 2017) werden für die Beurteilung der Mitralklappe folgende Empfehlungen ausgesprochen:

- I. die transthorakale Echokardiographie (TTE) wird als erste bildgebende Modalität für die Mitralklappenanalyse empfohlen
- II. die transösophagiale Echokardiographie (TEE) ist indiziert, wenn die TTE von suboptimaler Qualität ist, oder wenn eine erweiterte, detaillierte Beurteilung erforderlich ist. Sie ist außerdem bei Verdacht auf Thrombose, Prothesendysfunktion oder Endokarditis indiziert
- III. die 3D-TEE oder 3D-TTE kann ergänzend bei komplexen Mitralklappenvitien hinzugezogen werden
- IV. die TEE ist nicht indiziert bei Patienten, bei denen bereits eine TTE von hoher Qualität durchgeführt wurde; außer im Operationssaal, während einer chirurgischen Mitralklappenoperation oder –intervention (Lancellotti et al., 2010)

Nach Diagnostik eines Mitralklappenitiums erfolgt generell die Bestimmung der Pathologie anhand von Morphologie und Funktion der Klappe, inklusive des Klappenhalteapparates, sowie die standardisierte Beurteilung des Schweregrads. Diese Schweregradbeurteilung erfolgt für alle Klappenfehler mittels drei Schweregraden: Grad I = leichtgradiger Klappenfehler, Grad II = mittelgradiger Klappenfehler, Grad III = schwergradiger Klappenfehler. Zur genaueren Beschreibung können auch die Zwischeneinteilungen Grad I – II und Grad II – III verwendet werden (Buck et al., 2009; Vahanian et al., 2017; Zoghbi et al., 2003).

1.3.1 Beurteilung der Mitralinsuffizienz

Die Schweregradbeurteilung anhand eines einzelnen Parameters ist nicht möglich. Vielmehr ist eine integrative Betrachtung von mehreren qualitativen, semi-quantitativen und quantitativen Parametern erforderlich. Neben Morphologie und Funktion der Klappe sind die Lokalisation und das Erscheinungsbild des Insuffizienzjets (Richtung, Jet-Ursprung, Anzahl der Jets) Grundlage der echokardiographischen Beurteilung im Farb-Doppler. Orientierend ist eine Schweregradbeurteilung anhand der Farbdoppler Jetgröße und der Größe des linken Vorhofs (LA) möglich (Buck et al., 2009). Die Vena contracta (VC) ist das Areal des Jets, in dem er die insuffiziente Öffnung verlässt. Sie spiegelt also die insuffiziente Öffnung wider (Hall et al., 1997; Heinle et al., 1998; C. Tribouilloy et al., 1992). Mittelgradige VC Befunde (3-7 mm) bedürfen, wenn möglich, einer Bestätigung durch eine quantitative Methode. Die VC-Breite kann in exzentrischen Jets oft nicht erhoben werden. Bei mehreren Jets werden die einzelnen VC-Breiten nicht addiert. Der apikale Vierkammerblick wird klassischerweise für die optimale Darstellung der „proximal isovelocity surface area“ (PISA) empfohlen. Mit der PISA Methode lassen sich mittels continuous-wave-Doppler (CW-Doppler) die effektive Regurgitationsöffnungsfläche (effective regurgitation orifice area = EROA), das Regurgitationsvolumen und die Regurgitationsfraktion bestimmen, und zusätzlich der Schweregrad der MI quantitativ beurteilen (Lancellotti et al., 2010). In Tabelle 1 sind die Parameter zur Schweregradbeurteilung der MI zusammengefasst.

Tabelle 1 Schweregradbeurteilung der Mitralinsuffizienz			
Parameter	Leicht (I°)	Mittel (II°)	Schwer (III°)
Qualitativ			
Morphologie	normal/abnormal	normal/abnormal	durchschlagendes Se- gel/rupturierter Papillarmus- kel
Farbdoppler MI Jet	klein, zentral	mittelgradig	sehr breiter zentraler oder exzentrischer Jet, der verwir- belt und die hintere Wand des LA erreicht
Semi-quantitativ			
Vena contracta Breite (mm)	< 3	3 bis 7	≥ 7
Quantitativ			
EROA (mm ²)	< 20	20 - 29 (I° - II°) 30 - 39 (II° - III°)	≥ 40
Reg. - Volumen (ml)	< 30	30 - 44 (I° - II°) 45 - 59 (II° - III°)	≥ 60
LA - Durchmesser (cm)	≤ 4		> 4
LA - Volumen (ml/m ²)	≤ 36		> 36
Jetfläche (cm ²)	< 4,0	4,0 - 8,0	> 8

EROA = effektive Regurgitationsfläche, LA = linker Vorhof, MI = Mitralinsuffizienz,
Reg.= Regurgitation
adaptiert nach Lancelotti et al., 2010 und Zoghbi et al, 2003

1.3.2 Beurteilung der Mitralstenose

Für die Schweregradbeurteilung der MS sind drei Parameter von entscheidender Bedeutung: Klappenöffnungsfläche (KÖF), mittlerer Druckgradient (p-mean) über der Klappe und Pulmonalarteriendruck (PAP). In der Praxis hat die Flächenmessung mittels 2D Echokardiographie die beste Korrelation mit der anatomischen Klappenfläche von explantierten Klappen gezeigt (Faletra et al., 1996). Aus diesem Grund wird diese Messmethode auch in den Leitlinien empfohlen (Bonow et al., 2006; Vahanian et al., 2017). Der diastolische Druckgradient über der Mitralklappe wird von der transmitralen Flusskurve abgeleitet, indem man die vereinfachte Bernouilli-Gleichung $\Delta P=4v^2$ verwendet (ΔP =Druckdifferenz, $4v^2$ =maximale Geschwindigkeit). Diese Schätzung hat eine gute Korrelation mit invasiver Druckmessung bei transeptaler Katheterisierung gezeigt und ist deshalb zuverlässig (Nishimura et al., 1994). Der p-mean ist der relevante hämodynamische Parameter. Der maximale Druckgradient ist weniger interessant, weil er sich von der mitralen Spitzengeschwindigkeit ableitet und diese von der linksatrialen Compliance

und diastolischen linkventrikulären Funktion (LV-Funktion) beeinflusst wird (Thomas et al., 1991). Bei Erhebung der Werte sollte die Herzfrequenz immer dokumentiert werden. Der systolische PAP (sPAP) wird im apikalen 4-Kammerblick mithilfe des CW-Doppler-Signals der Trikuspidalinsuffizienz zwischen rechtem Ventrikel und rechtem Vorhof abgeschätzt. Durch die Addition dieses Druckgradienten mit dem zentralen Venendruck lässt sich der sPAP abschätzen (Olschewski et al., 2007). Die Abschätzung des PAP offenbart vielmehr die Folgen der Mitralstenose als ihren Schweregrad. Auch wenn empfohlen wird die Übereinstimmung mit dem p-mean und der KÖF zu überprüfen, kann sich der PAP für eine bestimmte KÖF in einem weiten Bereich bewegen. Trotzdem ist der PAP entscheidend für die klinische Entscheidungsfindung und sollte deshalb immer erhoben werden (Bonow et al., 2006; Vahanian et al., 2017). In Tabelle 2 sind die relevanten Parameter zur Schweregradbeurteilung zusammengefasst.

Tabelle 2 Schweregradbeurteilung der Mitralstenose	Leicht (I°)	Mittel (II°)	Schwer (III°)
kennzeichnender Befund			
Klappenöffnungsfläche (cm ²)	> 1,5	1,0 - 1,5	< 1,0
unterstützende Befunde			
mittlerer Druckgradient (mmHg) ¹	< 5	5,0 - 10,0	> 10
Pulmonalarteriendruck (mmHg)	< 30	30,0 - 50,0	> 50

¹ bei Herzfrequenzen zwischen 60 und 80 Schlägen pro Minute und Sinusrhythmus, adaptiert nach (Baumgartner et al., 2009)

1.4 Mitralklappenchirurgie

1.4.1 Indikationen zur Operation

Eine notfallmäßige Operationsindikation besteht bei Patienten mit schwerer akuter Mitralinsuffizienz. Auch bei einem Papillarmuskelabriss ist grundsätzlich ein sofortiger Herzklappenersatz notwendig (Vahanian et al., 2017). Außerdem ist, unabhängig von der Symptomatik, eine Operation bei Patienten mit primärer schwerer Mitralinsuffizienz indiziert. Ein frühzeitiger Eingriff, vor Entstehung einer schweren Symptomatik, ist hierbei mit einem besseren Outcome assoziiert (Tribouilloy Christophe et al., 1999). Die echokardiographisch gemessene linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) bildet, wiederum von der Symptomatik unabhängig, die stärkste Vorhersagevariable des Langzeitüberlebens (M. Enriquez-Sarano et al., 1994). Weiterhin sind ein erhöhter sPAP (Le Tourneau et al., 2010) und Vorhofflimmern (Badhwar et al., 2012) mit einem schlechteren postoperativen Outcome der Patienten vergesellschaftet. Somit sollte bei Patienten mit einer $LVEF \leq 60\%$, einem $sPAP \geq 50$ mmHg oder Vorhofflimmern im asymptomatischen Intervall eine Operation in Erwägung gezogen werden. Bei Patienten mit einem Durchschlagen eines Mitralsegels („flail leaflet“) wurde festgestellt, dass auch ein linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser (LVESD) ≥ 40 mm ein schlechteres Outcome zur Folge hat. Eine Operation sollte jedoch nur bei niedrigem Operationsrisiko und in einem spezialisierten Herzklappenzentrum erwogen werden (Christophe Tribouilloy et al., 2009). Bei allen anderen Patienten mit schwerer Mitralinsuffizienz ist das „watchful waiting“ die leitliniengerechte Strategie, idealerweise in einem Herzklappenzentrum (Prendergast et al., 2017). Trotz des Fehlens von randomisierten Studien zum Vergleich von Klappenersatz und Klappenrekonstruktion, gilt es als anerkannt, dass die Klappenrekonstruktion das bevorzugte Verfahren darstellt (Vahanian et al., 2017). Innerhalb der Transkathetereingriffe ist lediglich die perkutane Mitralklappenrekonstruktion (MitraClip®) mittlerweile ein gängiges Verfahren (Ted Feldman et al., 2011). Eine moderne Weiterentwicklung davon ist das PASCAL System (Edwards Lifesciences, Irvine, CA, USA) (Lim et al., 2019). Laut aktueller Leitlinie sind die Erfahrungen mit anderen Transkathetereingriffen, wie dem TMVR, noch unzureichend. Dementsprechend können dort keine Empfehlungen ausgesprochen werden, was die Bedeutung dieser Arbeit unterstreicht. Bei hohem operativen Risiko oder Inoperabilität sollte ein Transkathetereingriff jedoch unbedingt diskutiert und in Erwägung gezogen werden (Vahanian et al., 2017).

Die sekundäre Mitralinsuffizienz geht mit einer beeinträchtigten Prognose einher. Im Gegensatz zur primären Mitralinsuffizienz gibt es hier keine Evidenz für einen Überlebensvorteil durch eine Reduktion der Insuffizienz (Grigioni et al., 2001). Die Inzidenz der rheumatischen Mitralstenose in Industrienationen hat stark abgenommen (Iung & Vahanian, 2014). Aktuell wird bei älteren Patienten hauptsächlich die degenerative Verkalkung des Mitralklappenrings beobachtet. Nicht nur das Alter, sondern auch Atherosklerose und ein gestörter Kalzium-Phosphat-Haushalt spielen bei der Entstehung eine Rolle (Abramowitz et al., 2015). Die Therapieentscheidung sollte auf Grundlage des klinischen Erscheinungsbilds, der Klappenanatomie und der lokalen Expertise getroffen werden. Grundsätzlich sollte die Indikation zur Intervention auf Patienten mit einer Mitralstenose vom Schweregrad II – III und einer Mitralklappenöffnungsfläche von $<1,5 \text{ cm}^2$ beschränkt sein (Vahanian et al., 2017). Die gängigste Behandlung der Mitralstenose besteht in der perkutanen Mitralklappenkommissurotomie (PMC) mit einem Inoue Ballon Katheter (T. Feldman et al., 1994). Hierbei wird die Mitralklappe über einen transseptalen Zugang via Punktion der üblicherweise rechten Femoralvene erreicht, um die Klappenöffnung dort mit einem Ballon zu dilatieren. Die Alternativen zur PMC bestehen in einer offenen Kommissurotomie oder einem chirurgischen Mitralklappenersatz. Die PMC ist bei symptomatischen Patienten ohne ungünstige Prognosefaktoren indiziert.

1.4.2 Verfahren

1.4.2.1 Konventionelle Mitralklappenoperation

Die offen chirurgische Operation ist bei Mitralklappenerkrankungen der Goldstandard (Gara et al., 2017). Die chirurgische Mitralklappenrekonstruktion, welche in den meisten Fällen eine Ring-Anuloplastie beinhaltet, stellt das Therapieverfahren der Wahl für die Mitralklappeninsuffizienz dar (Vahanian et al., 2017). Unter Einsatz einer Herz-Lungen-Maschine wird, je nach Pathologie, das dilatierte Mitralostium durch Implantation eines Ringes gerafft und stabilisiert, sowie strukturelle Schäden an Segeln und Sehnenfäden mittels Ersatz aus Gore-Tex Fäden korrigiert (Carpentier, 1983). Gegebenenfalls werden Lücken zwischen den Segeln mit Einzelknopfnähten verschlossen. Ebenso kann eine sogenannte Schwenkplastik zu einer kompetenten Klappe führen. Eine weitere Methode ist die Alfieri-Technik. Das vom italienischen Herzchirurgen Ottavio Alfieri entwickelte Konzept basiert auf einer Vernähung des mittleren Segments beider Mitralsegel, wodurch

ein sogenanntes „double orifice“ entsteht (Alfieri et al., 2001). Dies kann eine signifikante Reduktion der Mitralklappeninsuffizienz bewirken. Der Alfieri-Stich kann unter Umständen mit einer Ringimplantation kombiniert werden. Eine weitere Therapiemöglichkeit ist der Herzklappenersatz. Hier wird grundsätzlich zwischen mechanischer und biologischer Prothese unterschieden. Nachteil aller mechanischen Herzklappenprothesen ist die lebenslange Notwendigkeit der oralen Antikoagulation, verbunden mit einem erhöhten Blutungsrisiko und der gleichzeitig erhöhten Gefahr einer Klappenthrombose beziehungsweise von thromboembolischen Ereignissen. Insbesondere bei jüngeren Frauen mit Kinderwunsch stellt die Einnahme von Vitamin K-Antagonisten (z.B. Marcumar) aufgrund des Blutungsrisikos und der Teratogenität ein Problem dar (Economy Katherine & Valente Anne, 2015). Bei biologischen Klappen ist der Hauptvorteil, dass durch das geringere thromboembolische Risiko keine langfristige Antikoagulation benötigt wird. Der große Nachteil liegt jedoch in der potentiellen Degeneration der Bioprothese, die im Langzeitverlauf eine Reintervention erforderlich machen kann (Geißler et al., 2009). In einer großen Studie zum 25-jährigen Follow-up von 450 Bioprothesen in Mitralposition haben Bourguignon et al. eine durchschnittliche Haltbarkeit der Klappe von 16,6 Jahren festgestellt (11,4; 16,6; 19,4 Jahre jeweils für Patienten im Alter von <60, 60 bis 70, >70), bei einer operativen Mortalität von 2,0% und einer Überlebensrate von $16,9\% \pm 3,9\%$ nach 20 Jahren. Dies führte zu einer Empfehlung dieser Therapie vor allem für Patienten über 60 Jahren (Bourguignon et al., 2014). Bei einer aktuelleren Studie mit Hauptaugenmerk auf Patienten im Alter von <65 Jahren, wurde eine Lebensdauer der Klappe von durchschnittlich 14,2 Jahren festgestellt. Die Überlebensraten waren $70\% \pm 4\%$, $53\% \pm 6\%$ und $31\% \pm 7\%$ nach jeweils 10, 15 und 20 Jahren (Bourguignon et al., 2018). So suggerieren diese Ergebnisse, dass die Implantation einer biologischen Mitralklappe bei umfassend informierten Patienten, die keine Änderung des Lebensstils aufgrund einer dauerhaften Antikoagulation auf sich nehmen wollen, als eine vernünftige Lösung erscheint. Dank dieser positiven klinischen Ergebnisse werden selbst bei jüngeren Patienten, die sich einer herzchirurgischen Operation unterziehen, vermehrt biologische gegenüber mechanischen Herzklappen bevorzugt. Wegen dieser Verschiebung von mechanischen zu biologischen Klappen mit einer endlichen Haltbarkeit, stellen sich zunehmend mehr Patienten mit einer Klappenprothesendegeneration vor (Goldstone et al., 2017). So ist von einer erhöhten Anzahl an zukünftigen Reinterventionen auszugehen (Seiffert et al., 2012).

1.4.2.2 Minimalinvasive Verfahren

Die Hälfte der Patienten mit schwerer Mitralinsuffizienz werden wegen hohen Alters, reduzierter LVEF, Komorbiditäten oder anderen Kontraindikationen für eine konventionelle Herzklappenoperation nicht operiert (Zamorano et al., 2011). Für diese Patienten wurden weniger invasive Verfahren, wie das MitraClip-System (Abbott Vascular Structural Heart, Menlo Park, CA, USA), entwickelt. Das Mitra-Clip-System ist eine kathetergestützte Rekonstruktionsmethode für die Mitralklappe, bei der transseptal beide Mitralklappensegel mit einem oder mehreren Clips verbunden werden, was in einer Mitralklappe mit zwei Öffnungen resultiert (Bail, 2015). Letztlich stellt der Mitra-Clip die interventionelle Imitation der Alfieri Naht dar (Alfieri et al., 2001). Ein weiteres, kürzlich zugelassenes System mit ähnlicher Funktionsweise ist das PASCAL System (Edwards Lifesciences, Irvine, CA, USA). Der beim Herzklappenersatz bereits erwähnte Shift von mechanischen zu vermehrt biologischen Klappenprothesen führt zu einer Häufung von Klappenprothesendegenerationen (Goldstone et al., 2017). Wird diese Degeneration klinisch symptomatisch, ist häufig eine erneute Intervention notwendig. Die Sterblichkeit bei der Mitralklappenreoperation kann durch den schlechten klinischen Zustand des Patienten, schweren Begleiterkrankungen und der Komplexität des Eingriffs selbst, mit einer hohen Krankenhaussterblichkeit von bis zu 15,1% assoziiert sein (Akins et al., 1998; Balsam et al., 2010; Jamieson et al., 2003; Jones et al., 2001; Maganti et al., 2009). Eine alternative Möglichkeit der Intervention hat ihren Ursprung in der weltweit ersten perkutanen Transkatheterimplantation einer Aortenklappenprothese (TAVI) bei Aortenstenose durch Alain Cribier im Jahre 2002 (Cribier et al., 2002). Bei dieser Technik wird die biologische Klappenprothese auf eine Größe von unter 10 mm gefaltet und meist über eine der Aa. femorales durch einen Katheter in die endgültige Aortenposition eingeführt. Folglich entfällt die Notwendigkeit einer Thorakotomie mit Einsatz einer Herz-Lungen-Maschine, und häufig auch die Notwendigkeit einer Intubationsnarkose. Diese Vorteile senken schlussendlich vor allem das perioperative Risiko. War die TAVI zu Beginn ihrer Entwicklung lediglich eine letzte Interventionsmöglichkeit für inoperable Patienten, so entwickelte sie sich bis zum heutigen Tag zu einer ebenbürtigen Technik in der Behandlung von Aortenklappenstenosen. Laut aktuellsten Leitlinien (2017) der *European Society of Cardiology* (ESC) und der *European Association for Cardio-Thoracic Surgery* (EACTS) wird für zwei Patientengruppen eine eindeutige Empfehlung zur TAVI gegeben: Patienten, die aus verschiedensten Gründen nicht für eine Operation infrage kommen, sowie Patienten mit erhöhtem operativen Risiko (STS-Score/EuroSCORE > 4%,

weitere Erläuterungen siehe 1.4.3). Bei allen anderen Patienten muss, gemäß der individuellen Patientenvoraussetzungen, eine sorgfältige Abwägung von Nutzen und Risiko der beiden Therapieoptionen durchgeführt werden. Anschließend wird unter Einschluss der lokalen Expertise das passende Verfahren gewählt (Vahanian et al., 2017). Die rasch zunehmende Erfahrung mit der TAVI führte zu der Idee des potentiellen Gebrauchs dieser Technik bei unzureichend funktionierenden oder degenerierten Bioprothesen, die sogenannte Valve-in-Valve (ViV) Technik (Walther et al., 2008). Hierbei wird die Katheterklappenprothese in die bereits existierende und degenerierte, biologische Klappenprothese (ViV) implantiert. Diese Prozedur wurde danach auf degenerierte Mitralklappenprothesen oder –ringe (ViV bzw. Valve-in-Ring (ViR)) ausgeweitet (A. W. Cheung et al., 2010). Auf die Technik wird im *Abschnitt 2.4.* genauer eingegangen. Bei Patienten mit Klappenprothesendegeneration handelt es sich immer um Patienten mit herzchirurgischer Biographie in meist fortgeschrittenem Alter, was das perioperative Risiko weiter in den Vordergrund rückt. Die Fallzahlen dieser Therapieoption sind bisher klein und Empfehlungen können laut aktueller Leitlinie, wegen zu geringer Erfahrungswerte, noch nicht gegeben werden. Mit dieser Arbeit soll ein Beitrag dazu geleistet werden.

1.4.3 Operationsrisiko

Zur Abschätzung der operativen Mortalität sind in den Kliniken Modelle zur Risikostratifizierung weit verbreitet. Der European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (EuroSCORE) und der Society of Thoracic Surgeons (STS) Score sind zwei Risikomodelle, die angewendet werden, um das Mortalitätsrisiko bei kardiochirurgischen Operationen abzuschätzen. So können Ärzte besser abwägen, ob Patienten für herzchirurgische Eingriffe in Frage kommen. Außerdem eignen sich solche Risikostratifizierungsmodelle generell für Therapiewahl, Patientenberatung und –aufklärung, für den Vergleich von postoperativen Ergebnissen und für Qualitätsverbesserungen (Prins et al., 2012). Die Originalversion des EuroSCORE wurde zwischen 1995 und 1999 aus einer europäischen Datenbank mit mehr als 19.000 herzchirurgischen Patienten entwickelt, von denen sich etwa zwei Drittel einer Koronaroperation sowie ein Drittel einer Klappenoperation unterzogen haben (S. A. M. Nashef et al., 1999). Einige Limitationen, wie die Überschätzung der Mortalität des Aortenklappenersatzes oder die Unterschätzung des Risikos von Hochrisikopatienten, führten dazu, dass im Jahre 2012 der EuroSCORE I als EuroSCORE II aktualisiert wurde. Dies machte den Score anwendbarer für eine größere Vielfalt von

herzchirurgischen Eingriffen und einfacher in der Anwendung, da in ihn weniger Variablen einfließen als in den STS Score (S. A. M. Nashef et al., 2012). Der STS Score wurde 2008 entwickelt und sein online Berechnungssystem wird laufend aktualisiert (Shahian et al., 2009). Er wird vor allem in den Vereinigten Staaten von Amerika (USA) verwendet, und hat sich als sehr zuverlässig bei der Voraussage von Kurz- und Langzeitmortalität erwiesen (Puskas et al., 2012). Der STS Score kann jedoch lediglich bei folgenden Eingriffen angewendet werden: Bypass-Operationen (CABG), isolierter Aortenklappenersatz (AVR), isolierte Mitralklappenreparatur oder –ersatz, AVR mit CABG, Mitralklappenreparatur und –ersatz mit CABG (Shahian et al., 2018). Bei einem Vergleich zwischen EuroSCORE I, EuroSCORE II und STS Score haben Ad et al. festgestellt, dass der EuroSCORE II bessere prädiktive Ergebnisse für die operative Mortalität erzielt als der EuroSCORE I, der die Mortalität sehr überschätzt. Im Vergleich zum STS Score erzielte der EuroSCORE II annähernd gleich gute Ergebnisse, wird aber, wegen seiner höheren Flexibilität was die möglichen Eingriffe angeht, vor allem für komplexere Operationen empfohlen. Die Autoren raten den Ärzten jenes System zu bevorzugen, welches das individuelle Profil des Patienten am besten abdeckt, seien es Risikofaktoren oder notwendiger Eingriff (Ad et al., 2016). Im Deutschen Herzzentrum München wurden beide Scores berechnet und zur Therapieentscheidung individuell herangezogen.

1.5 Ziel dieser Arbeit

Ziel dieser Studie ist es die ersten 32 Patienten des Deutschen Herzzentrums München, die sich einer Valve-in-Valve Prozedur in Mitralposition unterzogen haben, anhand ihrer prä- und postinterventionellen Daten zu evaluieren. Da es sich bei der Mitral-ViV Therapie um eine neue Technik handelt, die erst 2009 das erste Mal beim Menschen angewandt wurde (A. Cheung et al., 2009), und erst wenige Daten dazu vorliegen, soll das Hauptaugenmerk auf folgenden Fragestellungen liegen:

- *Wie sicher und erfolgreich ist die Technik durchführbar?*
- *Wie ist das Outcome der Patienten?*
- *Gibt es Unterschiede im Outcome zwischen den Entitäten der Mitralklappenkrankung?*
- *Was sind die Hauptkomplikationen und -limitationen?*

Laut Leitlinie beschränkt sich die Erfahrung mit der ViV vor allem auf die Aortenposition und ist für die Mitralposition noch sehr eingeschränkt. Deshalb können hier keine klaren Empfehlungen abgegeben werden. Die Intervention wird bei hohem chirurgischen Risiko lediglich als diskussionswürdig eingestuft, was die Notwendigkeit dieser Studie nochmals hervorhebt (Vahanian et al., 2017).

2 Patienten und Methodik

2.1 Design

Bei dieser retrospektiven, monozentrischen Studie wurden alle 32 Patienten untersucht, die im Zeitraum von 2010 bis 2018 an der Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie des Deutschen Herzzentrums München eine ViV TMVR erhalten haben. Die Patienten kamen für dieses Verfahren in Betracht, wenn eine klinisch signifikante Funktionsstörung einer biologischen Mitralkappenprothese (Stenose, Insuffizienz oder beides) vorlag, und gleichzeitig der Zustand der Patienten hinsichtlich Alter und Komorbiditäten einen erneuten konventionellen Mitralkappenersatz (MKR) zu risikoreich machte. Vor der Intervention wurden Kontraindikationen wie eine Mitralkappenendokarditis oder ein paravalvuläres Leck ausgeschlossen.

2.2 Datenquellen

Als Quelle der Daten dienten die elektronische Datenbank und die Patientenakten des Deutschen Herzzentrums München zur Analyse der prä- und postoperativen Daten sowie des Follow-ups. Zur Auswertung herangezogen wurden die Untersuchungsergebnisse der routinemäßigen Kontrolluntersuchungen in der internistischen und chirurgischen Ambulanz. Mit schriftlichem Einverständnis der Patienten wurden die Befunde von Kontrolluntersuchungen der behandelnden Hausärzte und Kardiologen angefordert. Bei unklarer Datenlage wurden außerdem zusätzlich Standesämter, Krankenversicherungen und Einwohnermeldeämter kontaktiert. Die Studie wurde durch das zuständige Ethikkomitee geprüft und bewilligt, und gemäß der Deklaration von Helsinki durchgeführt. Der Anteil am vollständigen 30-Tage- und 1-Jahres-Follow-Up beträgt jeweils 93,8% bzw. 87,5%.

2.3 Parameter

2.3.1 Präoperative Parameter

Im Rahmen der Aufnahme wurden bei den Patienten demographische Daten sowie präoperative Parameter bezüglich des Gesundheitszustandes abgefragt. Außerdem wurde

der Datensatz durch Informationen aus älteren Arztbriefen vervollständigt. Interessant waren dort insbesondere das Datum der Voroperation und das zugehörige Mitralklappenimplantat mit Größe. Weiterhin wurden Ergebnisse aus präinterventionellen Voruntersuchungen in unserem Hause erfasst.

Allgemeine Patientendaten:

Name, Alter, Geschlecht, Körpergröße (cm), Gewicht (kg), Operationsdatum der Voroperation

Allgemeine Begleiterkrankungen:

Koronare Herzerkrankung, Zustand nach Apoplex / TIA / Hirnblutung, COPD, restriktive Ventilationsstörung

Allgemeine kardiale Parameter:

Herzrhythmus, NYHA-Klassifikation

Allgemeine Laborparameter:

Glomeruläre Filtrationsrate (GFR; ml/min), Kreatinin (mg/dl), Harnstoff (mg/dl)

Operationsspezifische Parameter:

Datum der Voroperation, Mitralklappenimplantat, Klappengröße (mm), logistischer EuroSCORE (%), EuroSCORE II (%), STS Score (%), Ejektionsfraktion (%), Schweregrad der Mitralinsuffizienz, Schweregrad der Mitralstenose, Gradient über der Mitralklappe (mmHg), Schweregrad der Trikuspidalinsuffizienz, systolischer Pulmonalarteriendruck (sPAP; mmHg)

2.3.2 Intraoperative Parameter

Hier werden die intraoperativ verwendeten Materialien, Zugangswege und Maßnahmen zusammengefasst. Diese wurden aus OP-Berichten und Anästhesieprotokollen entnommen. Es handelt sich im Einzelnen um folgende Parameter:

Material:

zu implantierender TAVI-Typ, Implantat-Größe (mm)

Durchführung:

Zugangsweg, erfolgreiche Implantation, Perikarderguss, OP-Dauer (min), Blutdruckabfall

Belastung (Strahlung / Kontrastmittel):

Kontrastmittelmenge (ml), Durchleuchtungszeit (min), Flächendosisprodukt (μGycm^2)

2.3.3 Postoperative Parameter

In diesem Abschnitt werden die Daten des Patienten ab dem Zeitpunkt des Operationsendes bis zur Entlassung oder bis zum aktuellsten Follow-Up zusammengefasst. Diese Informationen konnten aus der klinikinternen Datenbank oder externen Befunden erhoben werden.

Morbiditätsspezifische Parameter:

neurologisches Ereignis, erneute Klappenoperation, Endokarditis, postoperative Niereninsuffizienz, Extubation im OP, Intubationszeit gesamt (h), Zeit auf Intensivstation (h)

Letalitätsspezifische Parameter:

30 Tage Letalität, 1-Jahres-Letalität, Gesamtletalität

Kardiale Kontrollparameter:

Herzrhythmus, AV-Block, Ejektionsfraktion (%), Schweregrad der Mitralinsuffizienz, Schweregrad der Mitralstenose, Gradient über der Mitralklappe (mmHg), Schweregrad der Trikuspidalinsuffizienz, sPAP (mmHg), Perikarderguss

Entlassungsmedikation:

Thrombozytenaggregationshemmung, Antikoagulation

2.4 Prozedur

2.4.1 Heart Team

Die Patienten wurden nach Evaluation durch das multidisziplinäre Heart Team für den TMVR ausgewählt. Dabei sollen Patienten von den einzelnen Fachabteilungen (z.B. Herzchirurgie und Kardiologie) gemeinsam evaluiert werden, um keine ineffizienten, miteinander konkurrierenden Therapiealgorithmen zu etablieren (Kaneko & Davidson, 2014). Das Konzept des multidisziplinären Heart Teams hat seinen Ursprung in der SYNTAX Studie, in der sich erstmals interventionelle Kardiologen gemeinsam mit Herz-Thorax-Chirurgen systematisch angiographische Aufnahmen ansahen, um zu entscheiden, welche Revaskularisierungsstrategie (Stent oder Bypass) für den Patienten die geeignete sein würde (Serruys et al., 2009). Dieses HEART Team Konzept wurde dann auch auf Herzklappenerkrankungen ausgeweitet. Zuerst bei der PARTNER Studie, in der Kardiologen und Chirurgen als Partner festlegten, in wie weit sich jeder einzelne Patient für TAVI oder konventionellen Aortenklappenersatz eignete. Dies erforderte die vorherige klinische Evaluation der Herzklappenerkrankung, interdisziplinäre Team Konferenzen, gemeinsame Durchführung der Prozedur und gemeinsame postoperative Versorgung (Leon et al., 2010). Dieses HEART Team Prinzip hat auch bei der entscheidenden Studie zur ersten kathetergestützten Behandlung von Mitralklappenerkrankungen (EVEREST II) gezeigt, dass es sehr erfolgreich ist (Ted Feldman et al., 2011). Deshalb wird dieses Konzept auch im Deutschen Herzzentrum München genutzt und fand in der therapeutischen Entscheidungsfindung bei allen 32 Patienten dieser Studie Anwendung. Anschließend wurde die zu implantierende Klappenprothese und der Zugangsweg ausgewählt.

2.4.2 Hybrid Operationssaal

Der Hybrid Operationssaal ist das physische Äquivalent zum HEART Team Denkansatz. Er vereint einen voll funktionsfähigen Operationssaal mit einem vollwertigen kardiologischen Herzkatheterlabor. Kardiochirurgische Notfälle können hier ohne jede Zeitverzögerung diagnostiziert und therapiert werden, ohne dass es zu zusätzlichen, risikoreichen Transporten kommt. Der Hybrid-OP beinhaltet alle Komponenten eines Operationstrakts mit hochqualitativer Röntgendurchleuchtung und Operationstische, die sowohl einen Angiographie- als auch einen offenen Operationsarbeitsplatz umfassen (Kpodonu & Raney,

2009). Dieser Raum wird zum einen von dem Team aus Herzchirurgen und interventionellen Kardiologen genutzt, zum anderen aber auch von Anästhesie, OP-Assistenten, MTRAs, sowie Kardiotechnikern mit Herz-Lungen-Maschine im Stand-by. Dies führt zusammen mit der zusätzlichen Ausstattung zu einem höheren Bedarf an räumlicher Größe als bei einem traditionellen Operationsaal - grundsätzlich über 90m² (Kaneko & Davidson, 2014). Ein weiterer Vorteil ist, dass im Falle einer Komplikation eines interventionellen Eingriffs die Möglichkeit besteht, unmittelbar auf eine offene Operation umzustellen. Unter Berücksichtigung dieser Gesichtspunkte wurden auch alle Patienten dieser Studie im Hybrid-OP des Deutschen Herzzentrums München behandelt.

2.4.3 Material

Die passende Klappenprothese und die nötige Größe wurden durch eine Kombination aus Herstellerangabe zum Klappenprothesendurchmesser sowie Messungen aus der präprozeduralen Computertomographie ausgewählt. Darüber hinaus wurde die Auswahl mit der ViV Software-Applikation (B.V. Valve in Valve Mitral App, <http://www.ubqo.com/viv-mitral>) bestätigt. Implantiert wurden ballonexpandierbare Transkatheterklappen (Sapien, Sapien XT, Sapien 3 (Edwards Lifesciences, Irvine, CA, USA)) und die Direct Flow (Direct Flow Medical Inc., Santa Rosa, CA, USA).

2.4.4 Zugangswege

Es bieten sich mehrere Möglichkeiten an, um die Mitralklappe mit dem Führungskatheter und dann letztendlich mit der Klappenprothese zu erreichen. Bei allen TMVR Verfahren dieser Studie wurde in Übereinstimmung zu den Empfehlungen entweder der transapikale, der transseptale oder der transatriale Zugangsweg gewählt. Neben einem Zugangsweg für die Transkatheterklappe wird gegebenenfalls ein weiterer Zugang für die Ventrikulographie (Lävokardiographie) benötigt. Globale Pumpfunktion, Funktionszustand der Mitralklappe und Aortenklappe sowie regionale Wandbewegungsstörungen können so mithilfe von Kontrastmittel und laufender Durchleuchtung beurteilt werden. Je nach Öffnungsfläche der alten Klappe, kann vor Einbringen der TAVI-Klappe eine Ballonvalvuloplastie durchgeführt werden.

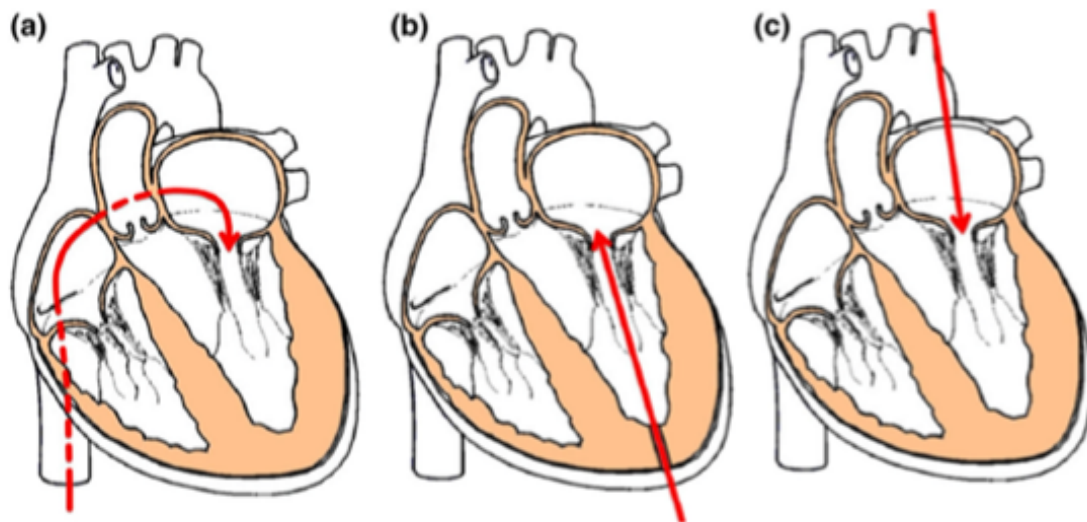


Abbildung 1 Zugangswege zur Mitralklappe: (a) transseptal, (b) transapikal, (c) transatrial (adaptiert nach Preston–Maher (Preston–Maher et al., 2015))

2.4.4.1 Transseptaler Zugang

Beim transseptalen Zugang punktiert man die rechte Vena femoralis und platziert danach eine Punktionsschleuse unter TEE-Kontrolle über den rechten Vorhof im Vorhofseptum. Das Septum wird dann mithilfe eines Ballons aufgedehnt, um Platz für den Durchtritt der gefalteten TAVI Klappe zu schaffen. Nach Punktion des Septums und Austausch der Schleuse wird, ebenfalls unter TEE Kontrolle, ein Standarddraht durch die Bioprothese in den linken Ventrikel eingelegt. Anschließend wird die Katheterschleuse eingebracht. Nach Einstellen der optimalen Angulation wird die neue Herzklappe eingeführt. Die Klappe wird innerhalb der biologischen Mitralthrombose exakt platziert und dann unter erneutem Rapid-Pacing kontrolliert entfaltet. Der Einführungskatheter und der Ballon werden entfernt. Das Ergebnis wird echokardiographisch und angiographisch kontrolliert und gegebenenfalls optimiert. Schließlich werden alle Instrumente aus dem Patienten entfernt und die Zugangsstellen chirurgisch verschlossen.

2.4.4.2 Transapikaler Zugang

Beim transapikalen Zugang wird der Thorax durch eine links-anterolaterale Minithorakotomie im 5. Interkostalraum eröffnet. Das Perikard wird daraufhin gespalten und seine Ränder hochgenäht, sodass die Herzspitze eindeutig identifiziert werden kann. Zum Ver-

schluss nach der Implantation wird eine doppelte Tabaksbeutelnaht angelegt, die mit Teflon verstärkt wird. Weiterhin werden temporäre Schrittmacherdrähte an der Vorderwand des linken Ventrikels platziert. Vor der Punktion wird mittels Angiographie der Punktionswinkel bestimmt. Hiernach wird die Herzspitze punktiert, und sodann eine Schleuse mit Draht in Seldinger Technik im linken Ventrikel platziert. Die Seldinger Technik ist ein 1953 von Sven Ivar Seldinger entwickeltes Verfahren zur perkutanen Platzierung eines Katheters zur Angiographie, das auch hier Anwendung findet (Seldinger, 1953). Über eine der Aa. femorales wird zusätzlich ein Katheter in den linken Ventrikel gelegt. Dieser wird zur Darstellung mittels Kontrastmittel verwendet. Schließlich wird die Herzklappe mit dem entsprechenden Delivery-System über den vorgelegten Draht in die Klappenposition eingeführt. Die alte Klappenprothese wird passiert und die neue Prothese im Mitralklappenannulus platziert. Unter Rapid-Pacing wird die Katheterklappe dann in der Mitralklappenbioprothese entfaltet. Zuletzt wird das Ergebnis ventrikulo- und echokardiographisch überprüft und gegebenenfalls optimiert. Schließlich werden alle Instrumente aus dem Patienten entfernt und die Zugangsstellen chirurgisch verschlossen.

2.4.4.3 Transatrialer Zugang

Der Patient wird wie bei einer standardmäßigen, minimalinvasiven Mitralklappenreparatur gelagert. Für den Fall, dass es eines notfallmäßigen, kardiopulmonalen Bypasses bedarf, werden entsprechende Zugänge vorbereitet. Der Thorax wird durch eine kleine, rechts anterolaterale Inzision eröffnet. Dabei werden zwei Nähte auf dem linken Vorhof, angrenzend an die rechte Pulmonalvene, platziert. Durch eine separate Stichinzision unterhalb der Thorakotomie wird der linke Vorhof punktiert, ein Draht durch die Mitralklappe im linken Ventrikel platziert und das entsprechende Delivery-System in den linken Vorhof eingeführt. Die Prothese wird wie bei einem transapikalen Eingriff befestigt und gefaltet. Nach optimaler Zentrierung wird die Transkatheterprothese unter Rapid-Pacing in der alten Klappenprothese platziert und entfaltet. Der Einführungskatheter sowie der Ballon werden entfernt. Das Ergebnis wird echokardiographisch und angiographisch kontrolliert und gegebenenfalls optimiert. Schließlich werden alle Instrumente aus dem Patienten entfernt und die Zugangsstellen chirurgisch verschlossen.

2.5 Endpunkte

2015 veröffentlichte eine Expertengruppe bestehend aus allgemeinen und interventionellen Kardiologen, Herzchirurgen, Radiologen, Statistikern und Epidemiologen, genannt „Mitral Valve Academic Research Consortium“ (MVARC), ein Papier zu Grundsätzen für Studiendesigns und Endpunktdefinitionen für Transkatheterklappenreparatur und – ersatz der Mitralklappe (Stone et al., 2015; Stone et al., 2015). Obwohl das Outcome der Patienten mit Mitralklappenproblematik oft in monozentrischen Studien erfasst wird, wurden bis dato keine standardisierten Endpunkte und Definitionen eingeführt, die Kontinuität und vereinheitlichte Interpretation der erhobenen Ergebnisse ermöglichen. Das MVARC sah deshalb die Notwendigkeit solche zu definieren. Die vorliegende Arbeit orientiert sich an den von MVARC definierten Endpunkten. Die 30 Tage Mortalität (*all-cause mortality* = ein Versterben jedweder Ursache innerhalb von 30 Tagen nach Intervention) und das Langzeitüberleben stellten die primären Endpunkte dar. Einen erfolgreichen Eingriff unterteilt das MVARC in die drei Unterpunkte *technical success*, *device success* und *procedural success*. *Technical success* beschreibt dabei einen erfolgreichen Eingriff, gemessen zum Zeitpunkt des Verlassens aus dem Katheterlabor. Er beinhaltet eine erfolgreiche Positionierung und Entfaltung der Klappe mit erfolgreichem Zugang und Zurückziehen des Delivery-systems. Zusätzlich darf es weder zum Tod noch zur Notoperation kommen. *Device success* wurde zum Zeitpunkt der Entlassung und an allen späteren postinterventionellen Intervallen gemessen. Er beinhaltet die korrekte Lage und Funktionsweise der Klappe mit Abwesenheit von Tod, Schlaganfall und weiteren, ungeplanten chirurgischen oder interventionellen Eingriffen. Die Leistungsfähigkeit der Klappe wird echokardiographisch kontrolliert. Für *device success* muss die Mitralin-suffizienz kaum mehr messbar sein (optimal) oder sich um zumindest einen Schweregrad verringern (acceptable). Eine weitere Bedingung ist die Abwesenheit einer residuellen Mitralklappenstenose. Hierbei definiert das MVARC eine signifikante Mitralklappenstenose als p-mean ≥ 5 mmHg. Da mittlere p-mean von ≥ 5 mmHg sehr häufig nach Mitralklappenersatz anzutreffen sind (Paradis et al., 2015), verwenden wir zum Zweck dieser Studie modifizierte Kriterien für eine signifikante Mitralklappenstenose. Diese wird definiert als p-mean ≥ 10 mmHg, in Übereinstimmung mit den amerikanischen echokardiographischen Leitlinien für Klappenprothesen (Zoghbi et al., 2009). Für einen *procedural success* muss *device success* vorliegen, und zusätzlich das Fehlen von Komplikationen bestehen (Tod, Schlaganfall, lebensbedrohliche Blutung, große Gefäßkomplikationen, große strukturell-kardiale Komplikationen, Herzversagen, Myokardinfarkt mit erforderlicher PCI oder CABG,

akutes Nierenversagen Stadium 2 oder 3). Die sekundären Endpunkte in dieser Arbeit waren gemäß MVARC Kriterien eine erfolgreiche Intervention (gemäß oberer Beschreibung jeweils *technical*, *device* und *procedural success*) sowie Komplikationen wie ein neurologisches Ereignis, Myokardinfarkt, Gefäßkomplikationen, Blutungskomplikationen, akutes Nierenversagen, Arrhythmien und Gefäßverschluss (Stone et al., 2015).

2.6 Statistische Auswertung

Stetige, normalverteilte Variablen wurden als Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben und mittels t-Test verglichen. Stetige, nicht normalverteilte Variablen wurden als Median mit interquartilem Abstand (IQR) angegeben und mittels Mann-Whitney-U Test verglichen. Das Langzeitüberleben wurde mithilfe des Kaplan-Meier-Schätzers analysiert, wobei das statistische Signifikanzniveau durch den Log-Rank-Test bestimmt wurde. Kategoriale Variablen wurden als Anzahl oder prozentueller Anteil dargestellt, und mittels Chi-Quadrat-Test oder exaktem Fisher-Test verglichen. Vergleiche zwischen drei Gruppen wurden je nach Verteilungsmuster mithilfe einer Varianzanalyse (ANOVA) oder dem Kruskal-Wallis Test durchgeführt. Zur Evaluation weiterer Prädiktoren im Bezug auf die Sterblichkeit wurde eine univariate Cox-Regressionsanalyse angewendet. Parameter, die ein Signifikanzniveau von $< 0,1$ erreichten, wurden in die multivariate Regressionsanalyse eingeschlossen. Sie liefert zudem die Hazard Ratio (HR) mit dem 95% Konfidenzintervall (KI). Ein beidseitiger p-Wert von $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant erachtet. Alle statistischen Analysen wurden mit SPSS Version 26.0 (IBM Co., Armonk, New York, USA) erstellt.

3 Ergebnisse

3.1 Präoperative Daten

3.1.1 Allgemeine Patientendaten

Insgesamt wurden 32 Patienten mit vorangegangenem biologischen Mitralklappenersatz zwischen Juni 2010 und November 2018 im Deutschen Herzzentrum München mit der ViV TMVR Prozedur behandelt. Für die Subgruppenanalyse wurden die Patienten nach Entität der MK-Erkrankung in die Gruppen isolierte Mitralstenose (iMS), isolierte Mitralinsuffizienz (iMI) und kombinierte Mitralklappenerkrankung (kombMSI) eingeteilt (*Abchnitt 3.1.2.*). Die grundlegenden Merkmale der Studienpopulation sind in *Tabelle 3* zusammengefasst. Im Mittel betrug das Alter der Patienten $69,1 \pm 14,1$ Jahre, wobei der jüngste Patient 35 und der älteste 89 Jahre alt war. Von 32 Patienten waren 19 weiblich. Dies entspricht einem Anteil von 59,4%. Der Body-Mass-Index (BMI) betrug im Schnitt $24,7 \pm 4,8$ kg/m². 13 Patienten (40,6%) lagen gemäß Weltgesundheitsorganisation (WHO) im übergewichtigen Bereich (BMI > 25 kg/m² (Ulijaszek, 2003)). Hier zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Die iMS Patienten hatten einen signifikant höheren BMI als die iMI Patienten ($p = 0,03$). Die Zeit, die zwischen der ersten (konventionellen) und der zweiten (kathetergestützten) Mitralklappenimplantation lag, betrug im Mittel $9,6 \pm 3,3$ Jahre. Hierbei wurde der Patient mit dem kürzesten Operationsintervall bereits nach 4 Jahren, der Patient mit dem längsten Intervall erst nach 16 Jahren reoperiert. Sämtliche Patienten wurden in die NYHA (New York Heart Association) Funktionsklassen III ($n=27$; 84,4%) oder IV ($n=5$; 15,6%) eingeordnet, womit die Schwere der kardialen Symptomatik im Patientenkollektiv ersichtlich wird. Auch andere Aspekte verdeutlichen den insgesamt vorbelasteten präoperativen Gesundheitszustand der Patienten. So litten 9 Patienten (28,1%) zusätzlich an einer koronaren Herzkrankheit (KHK). Davon waren jeweils 3 Patienten (9,4%) mit CABG oder PTCA/Stent versorgt. Bei den restlichen 3 Patienten war die KHK nicht interventionsbedürftig. 2 Patienten (6,3%) hatten in ihrer Vorgeschichte eine periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK). Die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) betrug im Mittel $61,1 \pm 23,6$ ml/min. 13 Patienten (40,6%) wiesen eine GFR zwischen 30 – 60 ml/min auf. Dies liegt gemäß der National Kidney Foundation im Bereich einer chronischen Niereninsuffizienz Stadium 3

(Levin & Stevens, 2014). 3 weitere Patienten (9,4%) wiesen sogar eine GFR < 30 ml/min auf (Stadium 4). Somit war die Hälfte der Patienten renal mittelschwer bis schwer vorbelastet. Die iMI Patienten hatten einen signifikant höheren Anteil an Niereninsuffizienzen im Stadium 4 als die iMS Patienten (40,0% vs. 0,0%; $p=0,04$). Ein neurologisches Ereignis, im Sinne ischämischer Attacken oder Hirnblutungen, fand sich in der Vorgeschichte von 6 Patienten (18,8%). Hier zeigten die kombMSI Patienten einen signifikant höheren Anteil als die iMS Patienten (44,4% vs. 11,1%; $p = 0,02$). Im Bereich Lungenerkrankungen waren 6 Patienten (18,8%) an einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) und ein Patient (3,1%) an einer restriktiven Ventilationsstörung vorerkrankt. 2 Patienten (6,3%) hatten eine maligne Tumorerkrankung in der Anamnese. Im rhythmologischen Spektrum hatten 5 Patienten (15,6%) einen bereits implantierten Herzschrittmacher und 10 weitere Patienten (31,3%) litten unter Vorhofflimmern. Die iMI Patienten hatten hierbei eine signifikant höhere Anzahl an Schrittmacherträgern als die beiden anderen Gruppen (iMI vs. iMS: 60,0% vs. 11,1%, $p = 0,05$; iMI vs. kombMSI 60,0% vs. 0,0%, $p = 0,03$). Die gesamte Kohorte hatte ein hohes chirurgisches Risiko mit einem mittleren logistischen EuroSCORE von $20,7 \pm 12,1$ %, einem EuroSCORE II von $10,2 \pm 7,9$ % und einem mittleren STS Score von $6,5 \pm 4,3$ %. Eine pulmonale Hypertonie (sPAP ≥ 60 mmHg (Bossone et al., 2005)) wurde bei 17 Patienten (53,1%) festgestellt.

Tabelle 3 Allgemeine Patientendaten (n=32)					
	Gesamt	iMS (n=18)	iMI (n=5)	kombMSI (n=9)	p-Wert
Alter (Jahre)	69,1 ± 14,1	66,7 ± 16,0	77,2 ± 7,8	69,3 ± 12,9	0,36
weiblich	19 (59,4%)	12 (66,7%)	2 (40,0%)	7 (77,8%)	0,62
BMI (kg/m ²)	24,7 ± 4,8	26,6 ± 5,2	21,2 ± 2,7	22,8 ± 3,1	0,03^a
Übergewicht	13 (40,6%)	9	0	4	0,07
Dauer zwischen beiden Klappeneingriffen (Jahre)	9,6 ± 3,3	9,4 ± 3,3	9,6 ± 3,8	10,0 ± 3,6	0,93
NYHA Funktionsklasse III	27 (84,4%)	15 (83,3%)	4 (80,0%)	8 (88,9%)	>0,99
NYHA Funktionsklasse IV	5 (15,6%)	3 (16,7%)	1 (20,0%)	1 (11,1%)	>0,99
Vorerkrankungen					
koronare Herzerkrankung (KHK)	9 (28,1%)	3 (16,7%)	2 (40,0%)	4 (44,4%)	0,20
CABG	3 (9,4%)	1 (5,6%)	1 (20,0%)	1 (11,1%)	0,56
PTCA	3 (9,4%)	2 (11,1%)	1 (20,0%)	0	0,40
pAVK	2 (6,3%)	1 (5,0%)	1 (20,0%)	0	0,37
pulmonale Hypertonie	17 (53,1%)	10 (55,6%)	2 (40,0%)	5 (55,6%)	0,89
Vorhofflimmern	10 (31,3%)	4 (22,2%)	1 (20,0%)	5 (55,6%)	0,19
Herzschrittmacher	5 (15,6%)	2 (11,1%)	3 (60,0%)	0	0,01^{a, c}
Niereninsuffizienz Stadium 3	13 (40,6%)	5 (27,8%)	2 (40,0%)	6 (66,7%)	0,18
Niereninsuffizienz Stadium 4	3 (9,4%)	0	2 (40,0%)	1 (11,1%)	0,04^a
neurologisches Ereignis (Apoplex/TIA/Blutung)	6 (18,8%)	2 (11,1%)	0	4 (44,4%)	0,02^b
COPD	6 (18,8%)	4 (22,2%)	0	2 (22,2%)	0,67
restriktive Ventilationsstörung	1 (3,1%)	0	0	1 (11,1%)	0,44
maligne Tumorerkrankung	1 (3,1%)	1 (5,6%)	0	0	>0,99
Laborparameter					
GFR (ml/min)	61,1 ± 23,6	67,8 ± 22,7	40,6 ± 17,6	58,9 ± 24,6	0,07
Kreatinin (mg/dl)	1,1 ± 0,3	1,0 ± 0,3	1,3 ± 0,5	1,1 ± 0,3	0,21
Harnstoff (mg/dl)	52,8 ± 28,3	48,9 ± 18,8	76,9 ± 49,3	47,2 ± 28,2	0,12
Chirurgisches Risiko					
logistischer EuroSCORE (%)	20,7 ± 12,1	18,7 ± 12,7	29,2 ± 11,2	19,9 ± 11,0	0,11
EuroSCORE II (%)	10,2 ± 7,9	8,9 ± 6,7	17,2 ± 13,1	8,6 ± 4,5	0,10
STS Score (%)	6,5 ± 4,3	6,1 ± 4,8	9,2 ± 4,4	5,4 ± 3,1	0,31

^ap < 0,05 für iMS vs. iMI

^bp < 0,05 für iMS vs. kombMSI

^cp < 0,05 für iMI vs. kombMSI

3.1.2 Präoperative echokardiographische Befunde

Bei den Patienten zeigten sich im präoperativen TTE unterschiedliche Arten der Prothesendegeneration. Die Verteilung ist in *Abbildung 2* dargestellt. Betrachtet man jeweils die Mitralinsuffizienz und die Mitralstenose getrennt, so zeigte sich bei der Mitralinsuffizienz über das gesamte Patientenkollektiv folgende Verteilung: 7 Patienten (21,7%) zeigten keinen pathologischen Befund, 11 Patienten (34,4%) eine Insuffizienz Grad I°, 5 Patienten (15,6%) einen Grad II° und 9 Patienten (28,1%) einen Grad III°. Bei der Mitralstenose wiederum zeigten 3 Patienten (9,3%) keinen pathologischen Befund, 2 Patienten (6,3%) eine Stenose Grad I°, 6 Patienten (18,8%) einen Grad II° und 21 Patienten (65,6%) einen Grad III°. Fasst man die Entitäten zusammen wird sichtbar, dass über die Hälfte der Patienten ($n = 18$; 56,3%) an einer isolierten Stenose der Mitralklappenprothese (iMS) litt, bei 5 Patienten (15,6%) zeigte sich eine isolierte Mitralklappeninsuffizienz (iMI) und bei 9 Patienten (28,1%) eine Kombination von Stenose und Insuffizienz (kombMSI). Als klinisch signifikante Stenose bzw. Insuffizienz galten hierbei jeweils ein Schweregrad \geq II°. Bei Kombination lag zeitgleich eine Stenose \geq Grad II° und eine Insuffizienz \geq Grad II° vor.

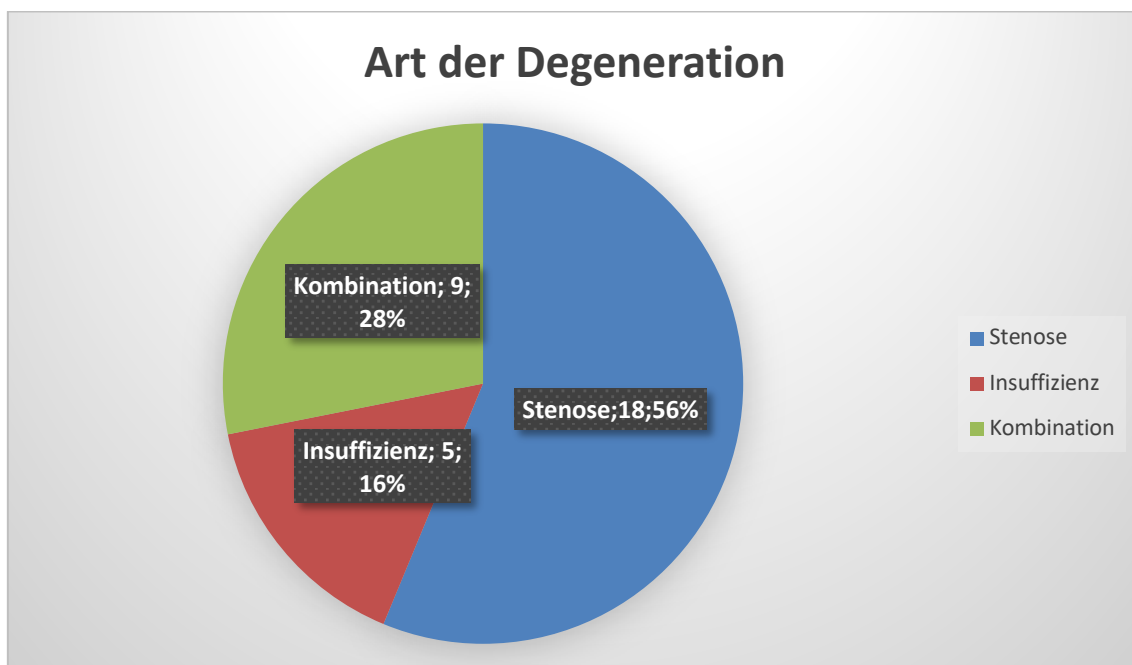


Abbildung 2 Häufigkeiten der einzelnen Degenerationsarten

Der p-mean über der Mitralklappe betrug im Gesamtkollektiv $11,7 \pm 4,8$ mmHg. Hier ist eine getrennte Betrachtung der Subgruppen sinnvoll. Bei den Patienten mit iMS lag er bei $14,2 \pm 4,3$ mmHg, bei den Patienten mit iMI bei $6,4 \pm 0,5$ mmHg und bei den Patienten mit einer kombMSI bei $9,8 \pm 3,8$ mmHg. Es gab signifikante Unterschiede zwischen der iMS- und iMI Gruppe sowie zwischen der iMS- und kombMSI Gruppe (iMS vs. iMI $p < 0,001$; iMS vs. kombMSI $p = 0,02$; iMI vs. kombMSI: $p = 0,07$).

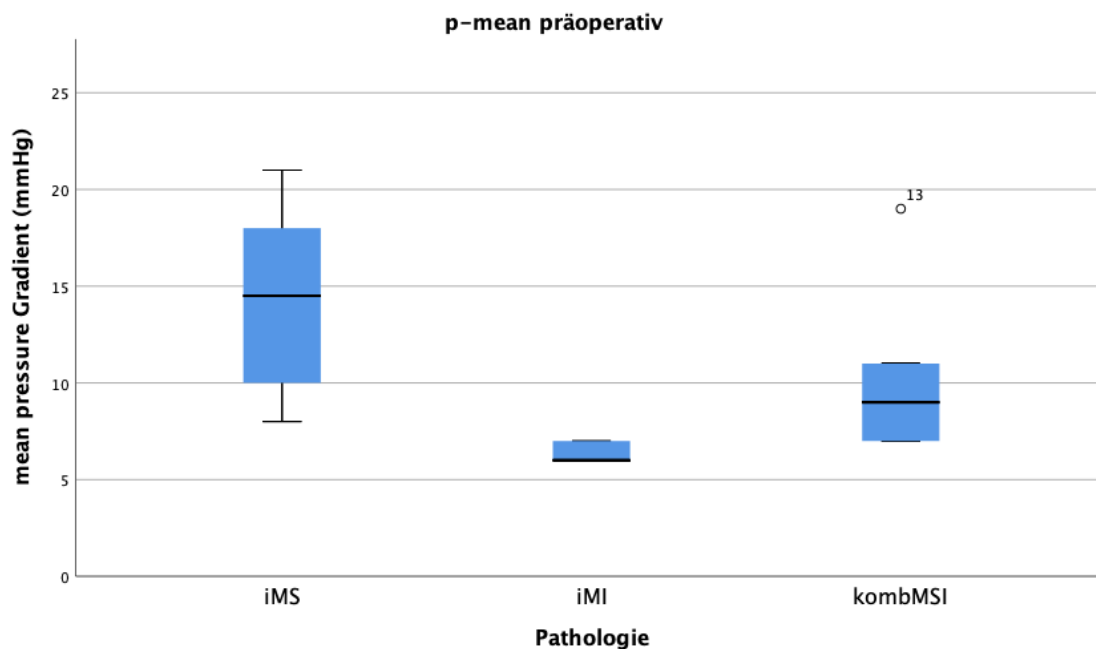


Abbildung 3 Mittlere transvalvuläre Gradienten differenziert nach Pathologie

Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) betrug bei 25 Patienten (78,1%) $> 50\%$, bei 5 Patienten (15,6%) zwischen 35 – 50% und bei zwei Patienten (6,3%) $< 35\%$. Der sPAP lag bei $61,0 \pm 12,0$ mmHg, 17 Patienten (53,1%) lagen im Bereich einer pulmonalen Hypertonie. Der linksventrikuläre enddiastolische Durchmesser (LVEDD) betrug $46,4 \pm 6,8$ mm. Eine Trikuspidalklappeninsuffizienz konnte bei 25 Patienten (78,1%) festgestellt werden. 16 Patienten (50,0%) zeigten eine leichte, 7 (21,9%) eine mittelschwere und 2 (6,3%) eine schwere Trikuspidalinsuffizienz. Die präoperativen echokardiographischen Befunde sind in *Tabelle 4* zusammengefasst.

Tabelle 4		Präoperative Echokardiographie (n=32)				
		Gesamt (n=32)	iMS (n=18)	iMI (n=5)	kombMSI (n=9)	p-Wert
LVEF	> 50%	25 (78,1%)	13 (72,2%)	3 (60,0%)	9 (100%)	0,11
	35 - 50%	5 (15,6%)	4 (22,2%)	1 (20,0%)	0	0,40
	< 35%	2 (6,3%)	1 (5,6%)	1 (20,0%)	0	0,37
Mitralstenose	Grad \geq II°	27 (84,4%)	18 (100%)	0	9 (100%)	
Mitralinsuffizienz	Grad \geq II°	14 (43,8%)	0	5 (100%)	9 (100%)	
p-mean (mmHg)		11,7 \pm 4,8	14,2 \pm 4,3	6,4 \pm 0,5	9,8 \pm 3,8	0,01^{a, b}
sPAP(mmHg)		61 \pm 12,0	61,3 \pm 13,8	60,0 \pm 8,9	60,9 \pm 11,5	0,99
LVEDD (mm)		46,4 \pm 6,8	46,0 \pm 7,3	48,8 \pm 8,5	45,9 \pm 6,0	0,77
Trikuspidalinsuffizienz	Grad I°	16 (50,0%)	11 (61,1%)	2 (40,0%)	3 (33,3%)	0,40
	Grad II°	7 (21,9%)	2 (11,1%)	1 (20,0%)	4 (44,4%)	0,17
	Grad III°	2 (6,3%)	0	1 (20,0%)	1 (11,1%)	0,18

^ap < 0,05 für iMS vs. iMI

^bp < 0,05 für iMS vs. kombMSI

3.1.3 Prothesen

Nicht nur das Jahr der Voroperation, beziehungsweise die Dauer bis zum Versagen der implantierten Prothese war von Interesse, sondern auch das betroffene Klappenmodell. In *Abbildung 4* sind die degenerierten Klappen nach Modell unterteilt dargestellt. Bei 31 Patienten (96,9%) konnte das Klappenmodell identifiziert werden. Es wurden 8 verschiedene chirurgische Klappenprothesen verwendet. Den größten Anteil an den degenerierten Klappenprothesen hatte die Carpentier-Edwards Perimount (Edwards Lifesciences; Irvine, CA, USA) mit 13 Prothesen (40,6%). Bei der Gruppe der iMS Patienten waren 16 von 18 implantierten Klappenprothesen (88,9%) Edwards Lifesciences Prothesen. Dieser Anteil war signifikant höher als in den beiden anderen Gruppen (iMS vs. iMI vs. kombMSI: 88,9% vs. 20,0% vs. 22,2%; jeweils $p < 0,01$). Umgekehrt waren in der kombMSI Gruppe signifikant mehr Prothesen der Firma Medtronic implantiert als in der iMS Gruppe (55,6% vs. 5,6%; $p < 0,01$). Der innere Durchmesser der Klappenprothesen variierte zwischen 25 und 33 mm. Im Durchschnitt war er $29,0 \pm 1,9$ mm groß. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den drei Gruppen hinsichtlich des Prothesendurchmessers.

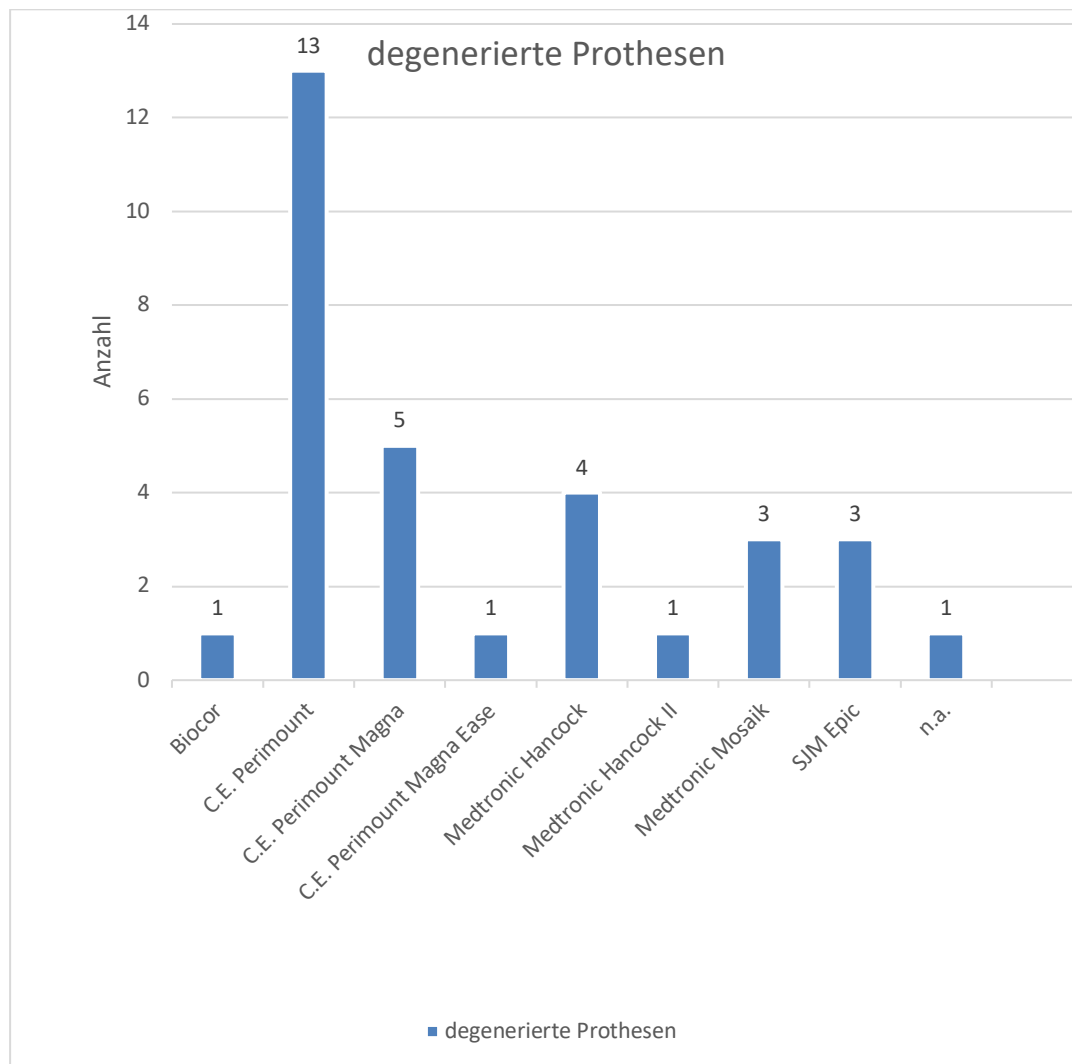


Abbildung 4 Häufigkeiten degenerierter Bioprothesen nach Modell

3.2 Behandlungstechnische Daten

3.2.1 Zugangswege

In *Abbildung 5* sind die operativen Zugangswege zur Mitralklappe dargestellt. Als Zugangsweg wurde bei der Mehrheit der Patienten ($n=22$; 68,8%) der transapikale Zugang gewählt. 9 Patienten (28,1 %) wurden transseptal, und ein Patient (3,1 %) transatrial behandelt. Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen den drei Subgruppen bei der Auswahl des Zugangswegs.

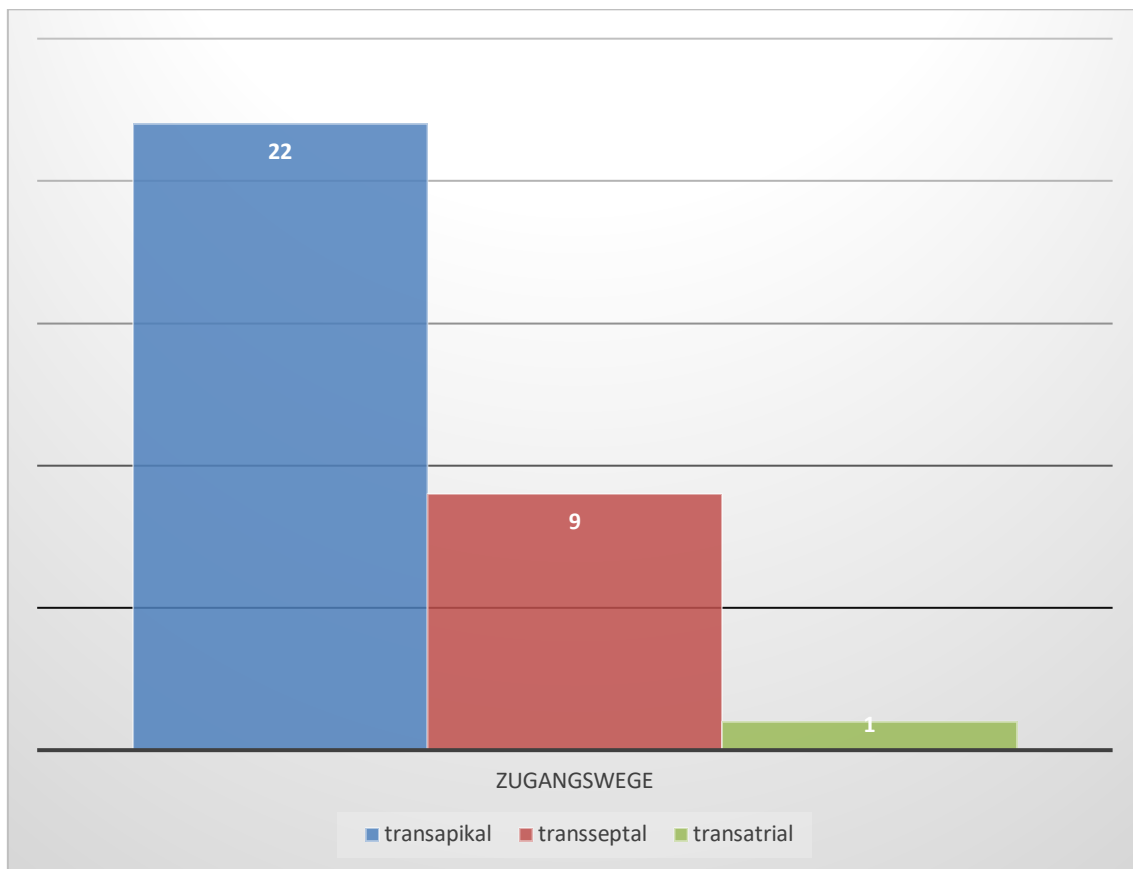


Abbildung 5 Häufigkeiten der einzelnen Zugangswege

Jedoch gab es Unterschiede bei intra- und postoperativen Daten. So war die Durchleuchtungszeit beim transapikalen Zugangsweg signifikant geringer als bei nicht-transapikalem Zugang ($15,0 \pm 12,6$ vs. $31,1 \pm 13,6$ min, $p < 0,01$). Umgekehrt war die postoperative maximale Kreatinkinase (CK) in den Laboruntersuchungen beim nicht-transapikalen Zugang geringer als beim transapikalen Zugang (Median = 147,5 vs. 391,5 U/l, exakter Mann-Whitney-U-Test: $U=166,000$, $p=0,02$).

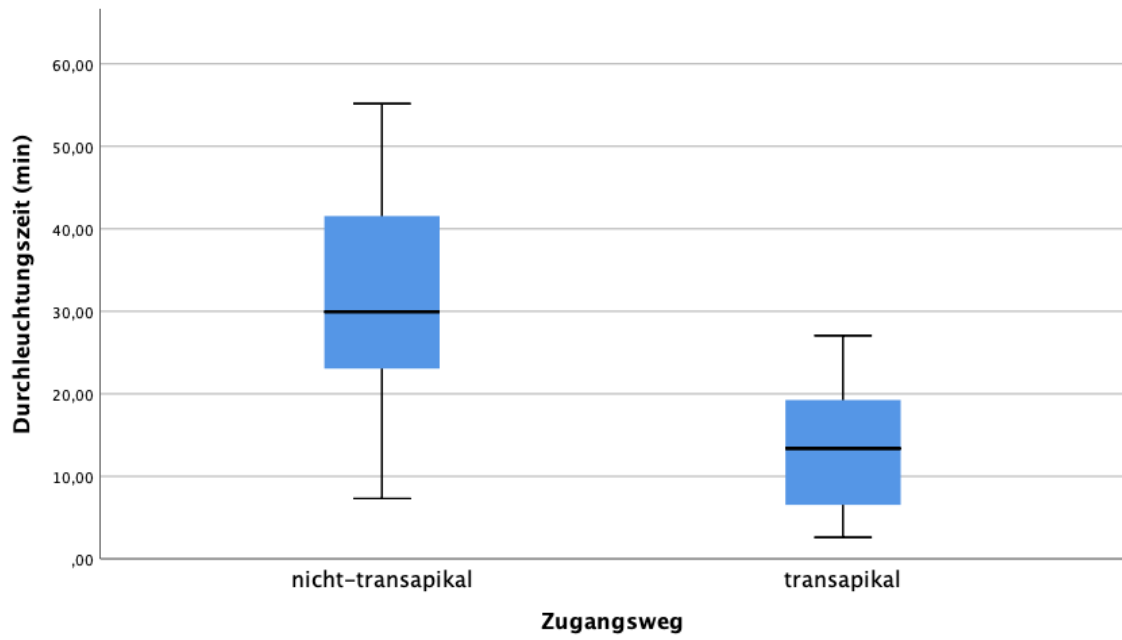


Abbildung 6 Durchleuchtungszeit differenziert nach Zugangsweg

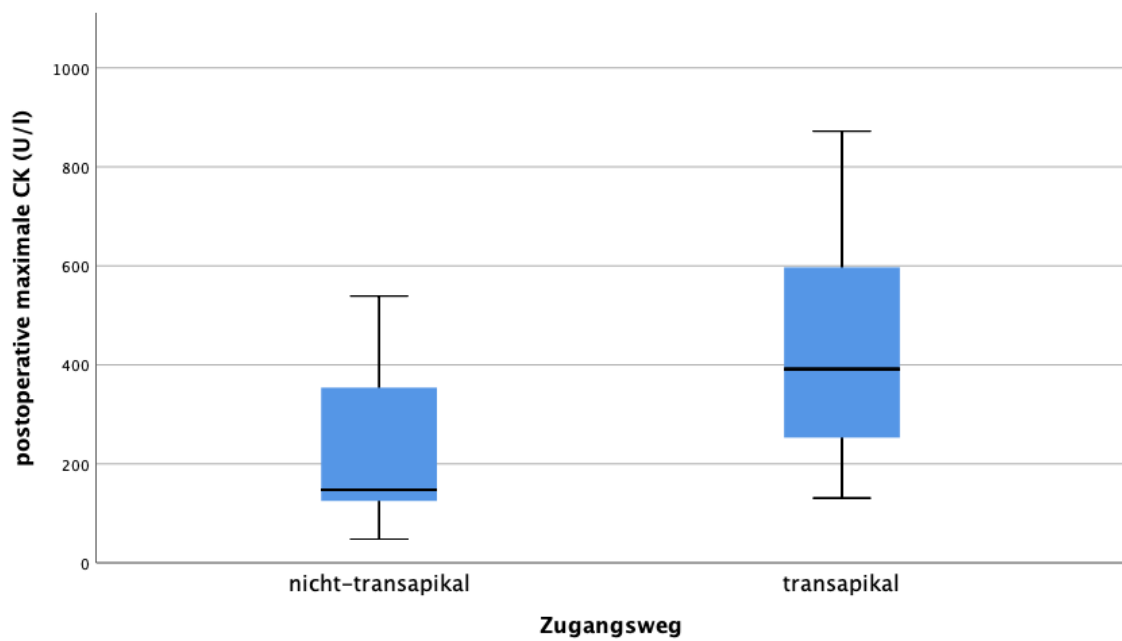


Abbildung 7 Postoperative maximale CK differenziert nach Zugangsweg

3.2.2 Transkatheterklappenprothesen

Annähernd alle Patienten (n=31; 96,4 %) wurden mit ballonexpandierbaren Klappen des Herstellers Edwards Lifesciences (Edwards Lifesciences, Irvine, CA, USA) behandelt. Einem weiteren Patienten wurde eine Direct Flow Prothese implantiert (Direct Flow Medical, Santa Rosa, CA, USA). Eine Vordilatation der degenerierten Bioprothese fand bei 7 Patienten (21,9 %) statt. Der innere Durchmesser der neu implantierten TAVI-Prothesen maß im Durchschnitt $27,4 \pm 2,2$ mm. *Tabelle 5* fasst die Charakteristika zusammen. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den 3 Gruppen.

Tabelle 5 Transkatheterklappenprothesen	
Klappendiameter (mm) („true inner diameter“)	27,4 ± 2,2
Klappenmodelle	
ballonexpandierbare Klappen	31 (96,4%)
Sapien ¹	9 (28,1%)
Sapien XT ¹	8 (25,0%)
Sapien 3 ¹	14 (43,8%)
Direct Flow ²	1 (3,1%)

Werte sind n (%). ¹Edwards Lifesciences, Irvine, California, USA.

² Direct Flow Medical, Santa Rosa, California, USA.

3.3 Klinisches Outcome

3.3.1 Procedural Outcome

Das Procedural Outcome der Studienpopulation ist in *Tabelle 6* zusammengefasst. Als operationsbezogener Tod (*all-cause-mortality*) galt gemäß MVARC Kriterien ein Versterben jeglicher Ursache innerhalb von 30 Tagen nach Intervention. Dies traf bei zwei Patienten (6,3%) zu. Bei einem weiteren (3,1%) wurde die Konversion zu einer offenen herzchirurgischen Operation notwendig. Der Grund dafür war die Migration der Prothese in den Ventrikel nach der Dilatation. Somit wurde bei 96,9% der Patienten *technical success* gemäß MVARC erreicht. Eine Reintervention war bei 3 Patienten (9,4%) erforderlich, wobei 1 Patient erneut interventionell versorgt wurde und 2 Patienten offen operiert

wurden. 3 Patienten (9,4%) zeigten auf der Intensivstation neurologische Symptome wie Seh-, Sprech- oder Sensibilitätsstörungen und bedurften weiterer Abklärung. Bei zwei weiteren Patienten konnte der p-mean über der Mitralklappe nicht unter 10 mmHg gesenkt werden. Daraus ergibt sich ein *device success* bei 23 Patienten (71,9%; 11 relevante Ereignisse, 9 Patienten betroffen). Ebenso wurde bei diesen 23 Patienten *procedural success* erreicht. Unmittelbare intraoperative Komplikationen waren bei 10 Patienten (31,3%) ein intraoperativer Blutdruckabfall, der mit Katecholaminen, Defibrillation oder Reanimationsmaßnahmen behandelt werden musste. Der Anteil der behandlungbedürftigen Blutdruckabfälle war in der iMI Gruppe signifikant höher als in der iMS Gruppe (80,0% vs. 16,7%, $p=0,04$). Bei einem Patienten (3,1%) wurde postoperativ ein Perikarderguss festgestellt. Die Operationszeit von Punktion des Gefäßes bis zur Hautnaht betrug $122,9 \pm 72,9$ Minuten. Während der Operation war die Röntgendurchleuchtung zur Katheterführung, zur Platzierung der Katheterklappe in der biologischen Klappenprothese und schließlich zur Kontrolle der Klappenposition erforderlich. Die Durchleuchtungszeit betrug hierbei im Median 17,6 Minuten (IQR 7,8 – 28,4) mit einem Flächendosisprodukt von im Median $11.152 \mu\text{Gy}/\text{m}^2$ (IQR 4.267 – 17.452). Für den Eingriff wurden sämtliche Patienten intubiert. 27 Patienten (84,4%) konnten bereits im Operationssaal extubiert werden. Die Intubationszeit insgesamt betrug inklusive Intubationszeit auf der Intensivstation im Median 3,4 Stunden (IQR 2,5 – 12,0). Auf der Intensivstation verbrachten die Patienten insgesamt im Median 24 Stunden (IQR 19,3 – 72,0). Nach Verlegung auf Normalstation konnten die Patienten nach $14,0 \pm 9,7$ Tagen entlassen werden.

Tabelle 6 Procedural Outcomes (n=32)					
	Gesamt	iMS (n=18)	iMI (n=5)	kombMSI (n=9)	p-Wert
30-Tage-Mortalität	2 (6,3%)	1 (5,6%)	0	1 (11,1%)	>0,99
Konversion zu konventioneller Operation	1 (3,1%)	0	0	1 (11,1%)	0,44
Implantation technisch erfolgreich (technical success)	31 (96,9%)	18 (100%)	5 (100%)	8 (88,9%)	0,44
funktionsfähige Prothesen (device success)	23 (71,9%)	15 (83,3%)	3 (60,0%)	5 (55,6%)	0,20
Abwesenheit großer Komplikationen (procedural success)	23 (71,9%)	15 (83,3%)	3 (60,0%)	5 (55,6%)	0,20
OP - Dauer (min)	122,9 ± 74,2	117,2 ± 50,8	112,0 ± 19,2	139,2 ± 120,3	0,89
Durchleuchtungszeit (min)	20,1 ± 14,9	20,7 ± 14,9	20,9 ± 7,4	20,0 ± 21,0	0,72
Kontrastmittelmenge (ml)	41,2 ± 30,0	35,0 ± 21,1	66,3 ± 16,0	42,9 ± 34,0	0,88
Flächendosisprodukt (μGy/m ²)	12471,1 ± 11142,4	14893,5 ± 14378,2	6290,9 ± 3367,2	10354,1 ± 8257,8	0,32
CK (U/l)	485,3 ± 365,0	393,3 ± 417,6	286,4 ± 98,6	779,9 ± 608,4	0,08
CKMB (U/l)	40,7 ± 25,2	39,9 ± 52,9	25,7 ± 3,6	50,6 ± 33,9	0,60
LDH (U/l)	380,8 ± 279,0	239,8 ± 53,7	464,2 ± 291,8	568,0 ± 403,2	0,08
Troponin (ng/ml)	0,76 ± 0,39	0,62 ± 0,80	0,51 ± 0,31	1,12 ± 1,15	0,35
Bilirubin (mg/dl)	1,4 ± 1,1	1,0 ± 0,7	2,4 ± 1,1	1,8 ± 2,2	0,14
Intubationsdauer insgesamt (h)	9,0 ± 16,1	7,1 ± 6,8	8,2 ± 8,2	15,4 ± 30,5	0,98
Zeit auf Intensivstation (h)	66,2 ± 97,3	30,9 ± 23,2	68,5 ± 53,8	123,6 ± 164,8	0,07
Stationäre postoperative Tage	14,0 ± 9,3	11,6 ± 4,8	13,3 ± 5,7	18,6 ± 15,8	0,65
Komplikationen					
Perikarderguss	2 (6,3%)	2 (11,1%)	0	0	0,67
intraoperativer Blutdruckabfall	10 (31,3%)	3 (16,7%)	4 (80,0%)	3 (33,3%)	0,04^a
katecholaminpflichtig	7 (21,9%)	2 (11,1%)	3 (60,0%)	2 (22,2%)	0,06
Defibrillation	2 (6,3%)	1 (5,6%)	1 (20,0%)	0	0,37
Reanimationsmaßnahmen	1 (3,1%)	0	0	1 (11,1%)	0,44
neurologisches Ereignis	3 (9,4%)	1 (5,6%)	1 (20,0%)	1 (11,1%)	0,56
Reintervention im Verlauf	3 (9,4%)	2 (11,1%)	1 (20,0%)	0	0,40
Transkatheterklappe	1 (3,1%)	1 (5,6%)	0	0	>0,99
konventioneller Klappenersatz	2 (6,3%)	1 (5,6%)	1 (20,0%)	0	0,37

^ap < 0,05 für iMS vs. iMI

3.3.2 Echokardiographisches Outcome

Das echokardiographische Outcome zum Zeitpunkt der Entlassung ist in *Tabelle 7* zusammengefasst. Der p-mean über der Mitralklappe sank im Gesamtkollektiv nach der Operation von $11,7 \pm 4,8$ mmHg auf $5,6 \pm 2,4$ mmHg ($p < 0,001$). Betrachtet man jedoch die unterschiedlichen Grundpathologien getrennt, so zeigen sich deutliche Unterschiede bei der Veränderung des p-mean (*Abbildung 8*). So sank er in der Gruppe der iMS von $14,2 \pm 4,3$ mmHg auf $5,5 \pm 1,9$ mmHg ($p < 0,001$), in der Gruppe der iMI blieb er unverändert mit $6,4 \pm 0,5$ mmHg vor und $7,3 \pm 2,6$ mmHg nach der Prozedur ($p=0,49$) und in der Gruppe der kombinierten Degeneration sank er von $9,8 \pm 3,8$ mmHg auf $5,5 \pm 2,4$ mmHg ($p=0,03$).

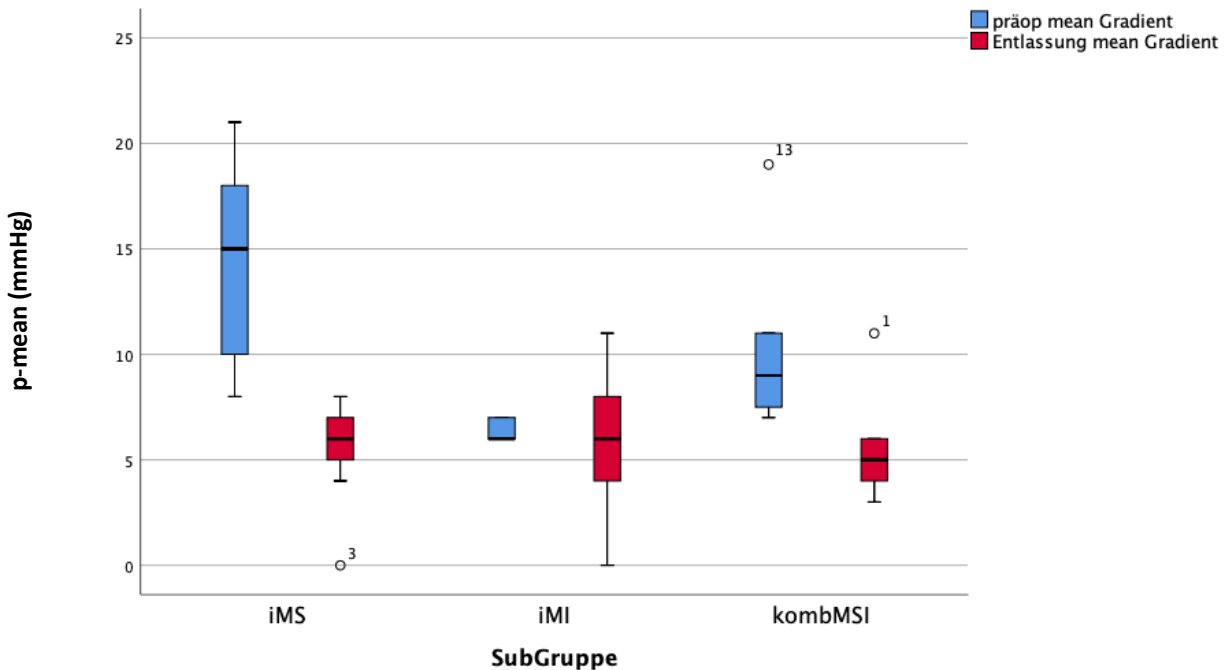


Abbildung 8 Verteilung des p-mean vor und nach Intervention je Subgruppe

Der sPAP sank ebenfalls von $61,8 \pm 12,3$ mmHg auf $42,8 \pm 13,7$ mmHg ($p < 0,001$), ohne signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen. Bei der LVEF, dem LVEDD und dem Grad der Trikuspidalinsuffizienz gab es keine signifikanten Änderungen nach der Intervention. *Abbildung 9* und *Abbildung 10* veranschaulichen jeweils die Veränderung der Schweregradeinteilung der Studienpopulation getrennt nach Pathologie.

Tabelle 7 Echokardiographisches Outcome (n=30)		Gesamt (n=30)	iMS (n=17)	iMI (n=5)	kombMSI (n=8)	p-Wert
LVEF	> 50%	19 (63,3%)	10 (58,8%)	2 (40,0%)	7 (87,5%)	0,32
	35 - 50%	9 (30,0%)	6 (35,3%)	2 (40,0%)	1 (12,5%)	0,48
	< 35%	2 (6,7%)	1 (5,9%)	1 (20,0%)	0	0,37
Mitralstenose ¹	Grad \geq II°	17 (56,7%)	11 (64,7%)	2 (40,0%)	4 (50,0%)	0,70
Mitralinsuffizienz	Grad \geq II°	0	0	0	0	
p-mean (mmHg)		5,6 \pm 2,4	5,5 \pm 1,9	7,3 \pm 2,6	5,5 \pm 2,4	0,68
sPAP(mmHg)		42,8 \pm 13,7	47,1 \pm 11,5	49,5 \pm 14,8	40,4 \pm 5,1	0,38
LVEDD (mm)		44,0 \pm 7,2	44,7 \pm 7,3	47,6 \pm 6,2	40,0 \pm 6,6	0,14
Trikuspidalinsuffizienz	Grad I°	22 (73,3%)	13 (76,5%)	4 (80,0%)	5 (62,5%)	0,66
	Grad II°	1 (3,3%)	0	0	1 (12,5%)	0,44
	Grad III°	1 (3,3%)	0	1 (20,0%)	0	0,16

¹Mitralstenose = p-mean > 5 mmHg

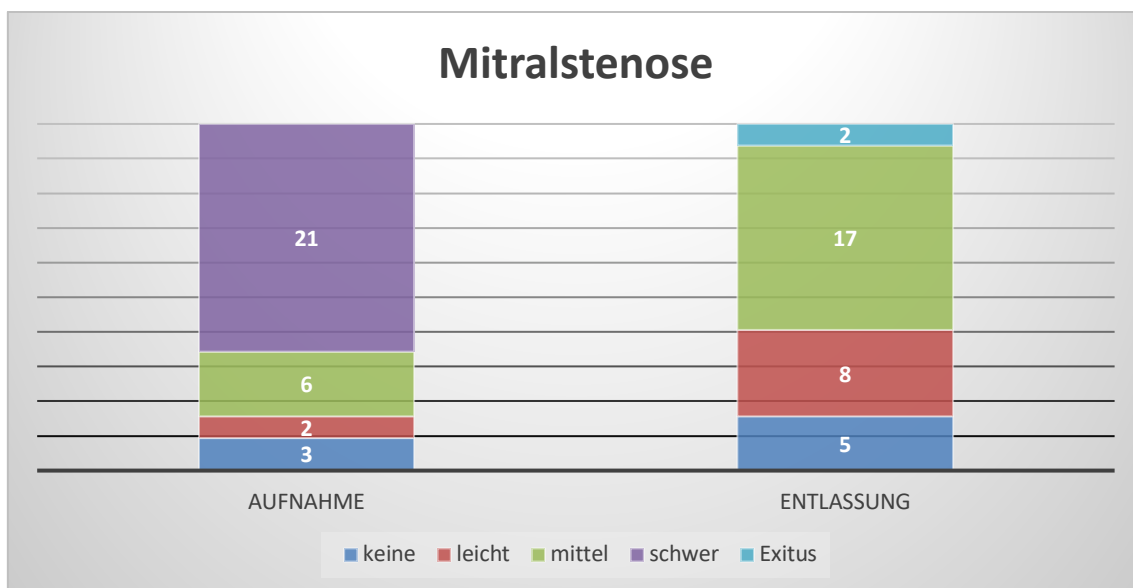


Abbildung 9 Anzahl der echokardiographisch jeweils ermittelten Schweregrade einer Mitralstenose vor und nach Intervention

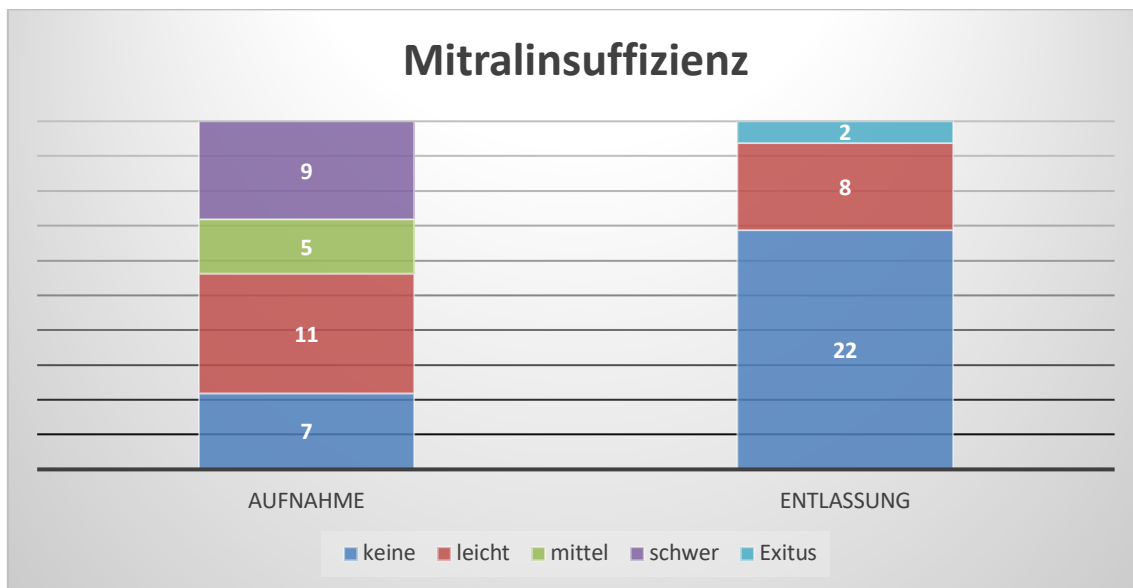


Abbildung 10 Anzahl der echokardiographisch jeweils ermittelten Schweregrade einer Mitralinsuffizienz vor und nach Intervention

3.3.3 Follow-Up

Eine echokardiographische Follow-Up Untersuchung liegt bei 26 Patienten vor (4 Patienten verstorben, 2 ohne Rückmeldung). Sie fand im Median nach 193 Tagen statt (IQR 58 - 381). Mindestens eine weitere echokardiographische Follow-Up-Untersuchung liegt bei 20 Patienten vor (9 verstorben, 3 ohne Rückmeldung). Die aktuellste Untersuchung fand im Median 35,5 Monaten nach Intervention statt (IQR 19,0 – 56,5). Zwischen Entlassung und erster FU Untersuchung stieg der p-mean in der iMS Gruppe von $5,5 \pm 1,9$ auf $7,8 \pm 1,7$ mmHg ($p < 0,01$) an, während er in der iMI und kombMSI Gruppe keine statistisch signifikante Änderung zeigte (iMI von $5,8 \pm 4,1$ auf $7,5 \pm 2,1$ mmHg ($p=0,83$), kombMSI Gruppe von $5,5 \pm 2,4$ auf $7,1 \pm 2,5$ mmHg ($p=0,26$)). Zwischen der ersten und aktuellsten FU Untersuchung gab es ebenfalls keine statistisch signifikanten Änderungen des p-mean. In der iMS kam es zu einer Änderung von $7,8 \pm 1,7$ auf $9,2 \pm 2,7$ mmHg ($p=0,50$), in der kombMSI von $7,1 \pm 2,5$ auf $9,3 \pm 5,8$ mmHg ($p=0,25$) und in der iMI Gruppe von $7,5 \pm 2,1$ mmHg auf $7,0 \pm 1,4$ mmHg ($p=0,50$). Die Veränderung ist in *Abbildung 11* graphisch dargestellt.

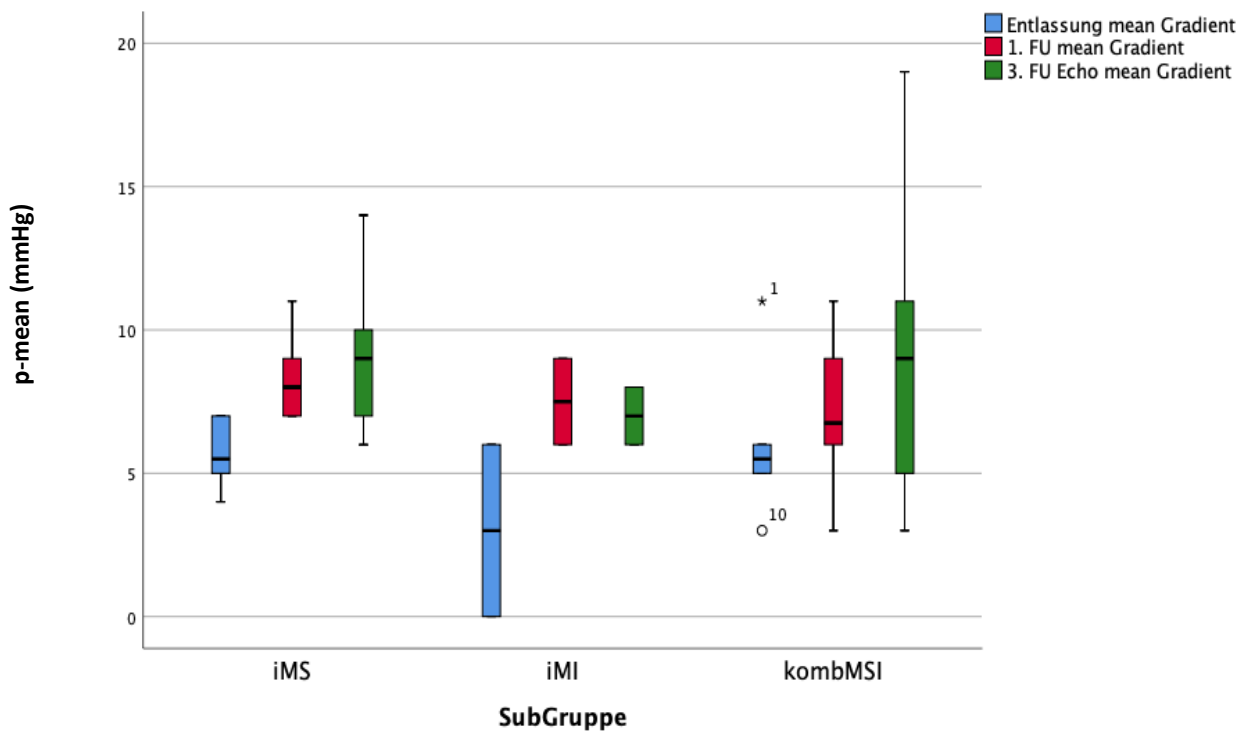


Abbildung 11 Verteilung des p-mean bei Entlassung, bei der ersten Follow- Up Untersuchung sowie beim aktuellsten Follow-Up je Subgruppe

3.3.4 Mortalität

Gemäß MVARC Kriterien liegt eine 30-Tage-Sterblichkeit von 6,3% vor. Das 1-Jahres-Überleben des gesamten Patientenkollektivs lag bei 84,4% (n=27). Über eine mediane Follow-Up Zeit von 943 Tagen (IQR 349 – 1484) starben aus der Gesamtkohorte insgesamt 9 Patienten (28,1%; 5 aus der iMS Gruppe, 3 aus der iMI Gruppe und 1 aus der kombMSI Gruppe). Die grafische Darstellung anhand der Kaplan-Maier-Kurve ist in *Abbildung 12* abgebildet.

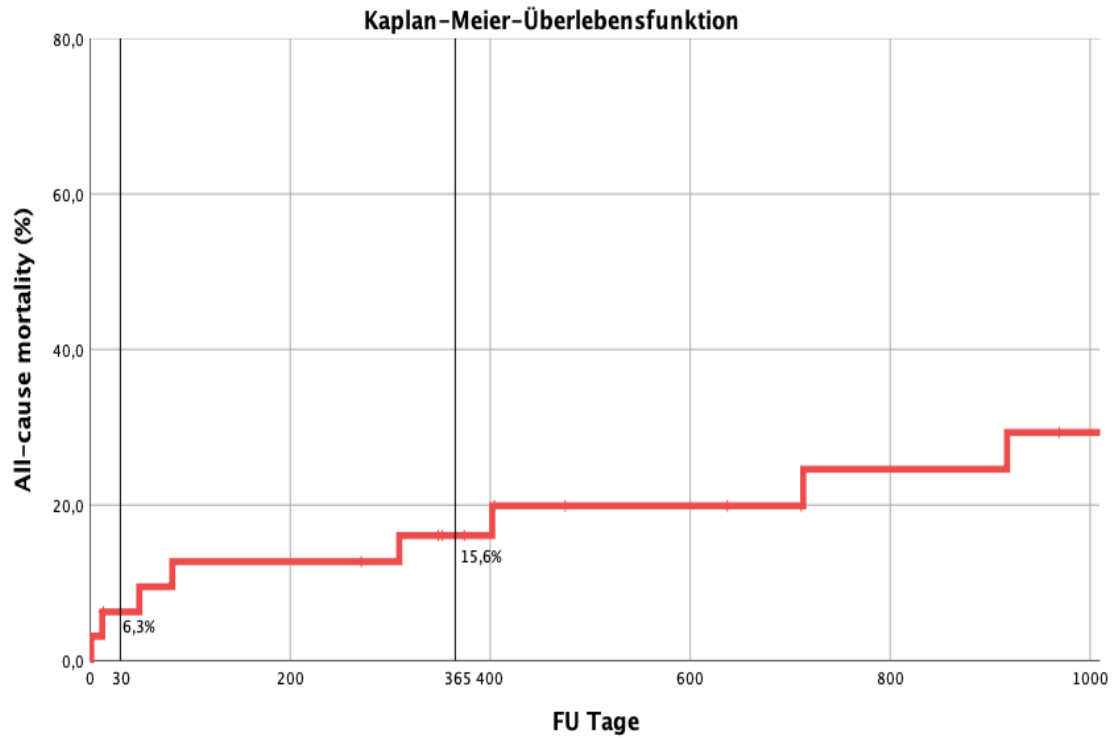


Abbildung 12 Kaplan Meier-Überlebensfunktion für das Gesamtkollektiv

Die Sterberate war am höchsten in der iMI Gruppe, gefolgt von der iMS und der kombMSI Gruppe (60,0% vs. 27,8% vs. 11,1%). Aufgrund der geringen Fallzahl sind die Unterschiede in der Sterblichkeit jedoch statistisch nicht signifikant (Log rank = 0,25).

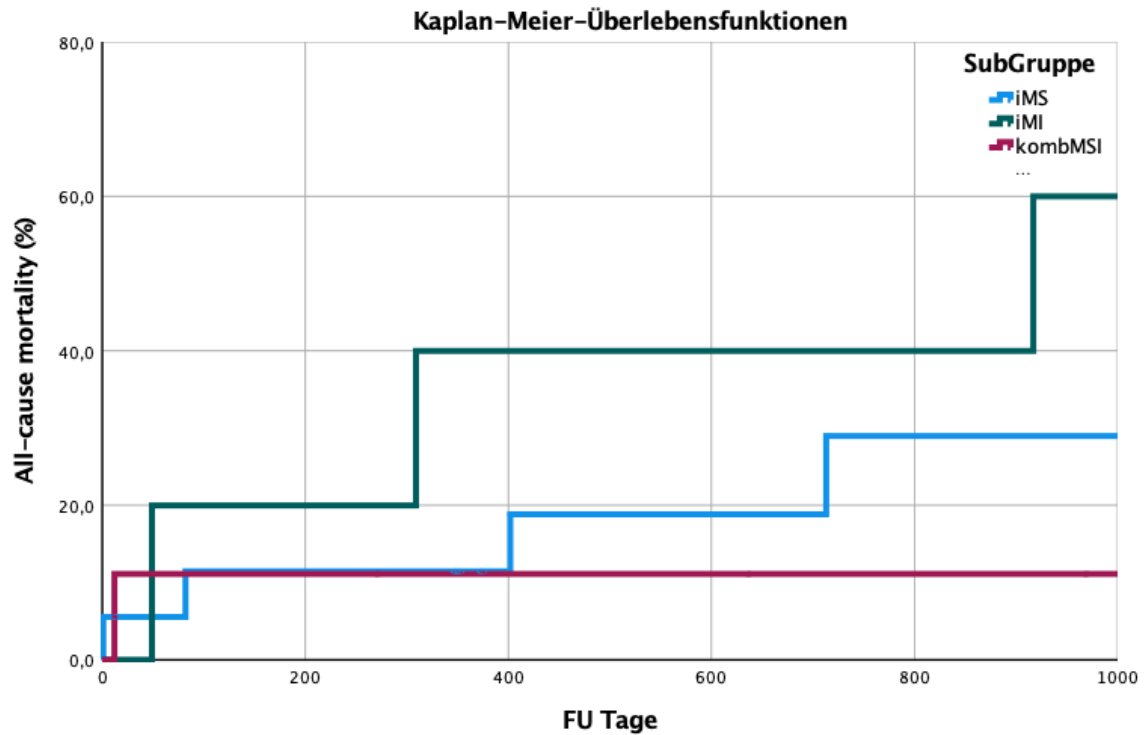


Abbildung 13 Kaplan Meier-Überlebensfunktion differenziert nach Subgruppe

Zwischen der Überlebensgruppe und der Todesgruppe gab es bei einigen Parametern signifikante Unterschiede. So zeigte sich bei den Überlebenden in der präoperativen Echokardiographie ein signifikant niedrigerer sPAP (Median = 55,5 vs. 66,0 mmHg, exakter Mann-Whitney-U-Test: $U=96,000$, $p=0,05$) und LVEDD (Median = 44,0 vs. 51,0 mm, exakter Mann-Whitney-U-Test: $U=125,000$, $p=0,02$).

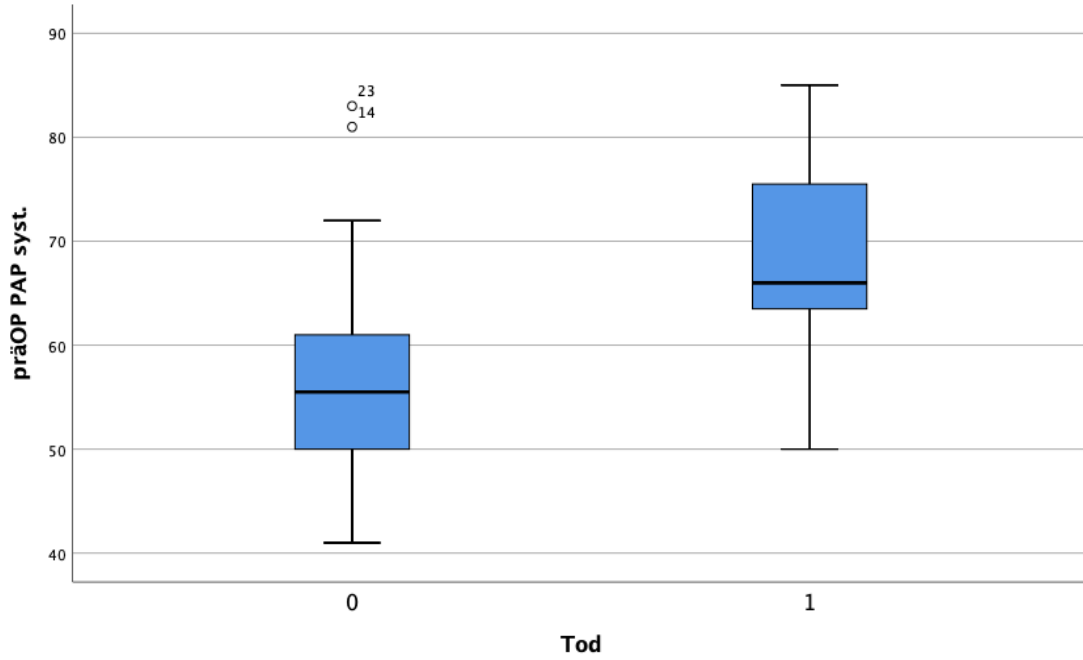


Abbildung 14 Verteilung des präoperativen sPAP bei überlebenden (0) und verstorbenen (1) Patienten

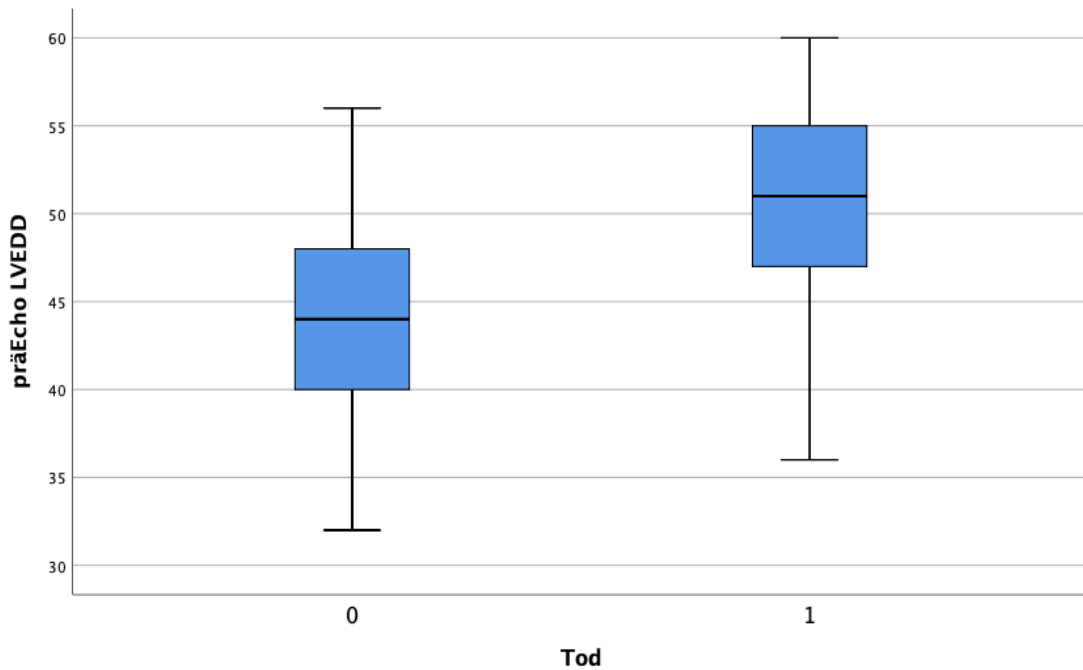


Abbildung 15 Verteilung des präoperativen LVEDD bei überlebenden (0) und verstorbenen (1) Patienten

Ebenfalls signifikant niedriger bei den Überlebenden waren die präoperativ rechnerisch ermittelten Risikoscores EuroSCORE I (Median = 16,6 vs. 33,3%, exakter Mann-Whitney-U-Test: $U=159,000$, $p<0,01$) und EuroSCORE II (Median = 6,3 vs. 14,0%, exakter Mann-Whitney-U-Test: $U=167,000$, $p<0,01$). Postoperativ zeigte sich in der Laboruntersuchung der Überlebensgruppe eine signifikant niedrigere Bilirubinkonzentration als in der Todesgruppe (Median = 0,8 vs. 1,7 mg/dl, exakter Mann-Whitney-U-Test: $U=117,500$, $p=0,02$).

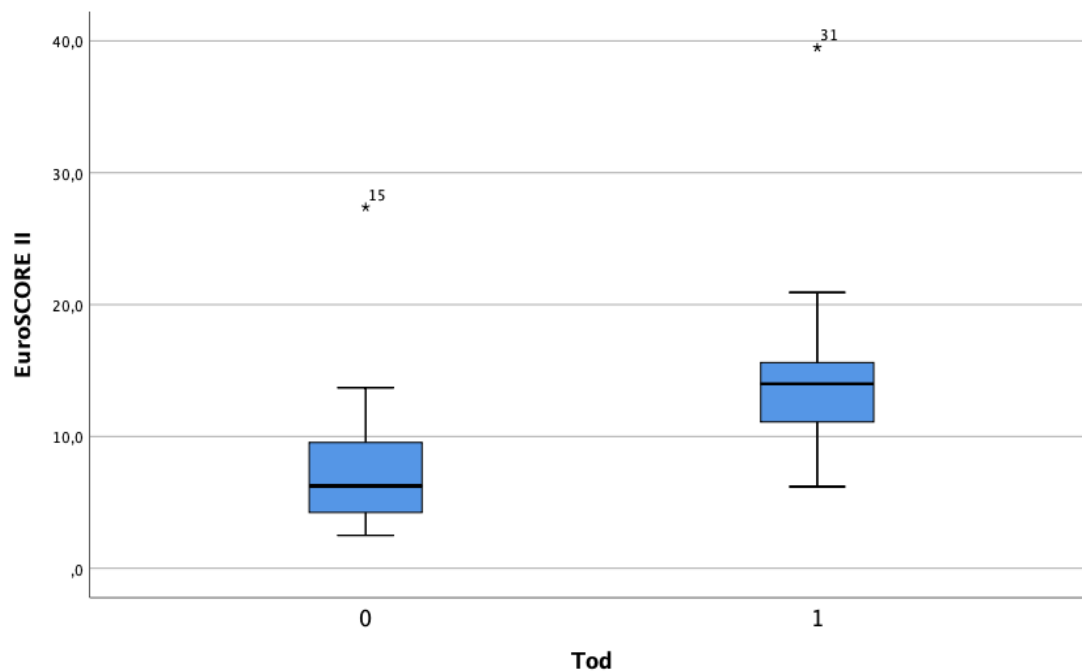


Abbildung 16 Verteilung des EuroSCORE II bei überlebenden (0) und verstorbenen (1) Patienten

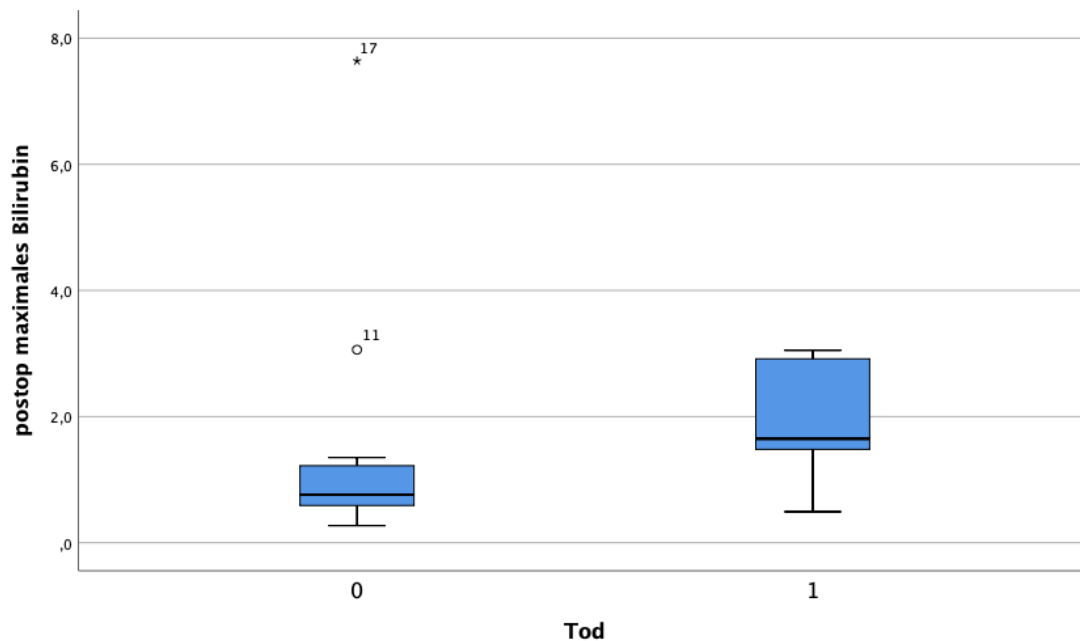


Abbildung 17 Verteilung des postoperativen, maximalen Bilirubins bei überlebenden (0) und verstorbenen (1) Patienten

In *Tabelle 8* sind Prädiktoren der Langzeitmortalität aus der univariaten Cox-Regressionsanalyse zusammengefasst. Die beiden Risikoscores EuroSCORE I und EuroSCORE II erreichten als Prädiktoren der Mortalität (jeweils HR = 1,08; 95% KI 1,02 – 1,15 bzw. 1,02 – 1,14; $p=0,01$) beide das vorgegebene Signifikanzniveau, während der STS Score es verfehlte (HR=1,09; 95% KI 0,93 – 1,27; $p=0,27$). Außerdem offenbarten sich die NYHA Klassifikation (HR 14,64; 95% KI 2,5 – 85,6; $p < 0,01$) und die Notwendigkeit einer Reoperation (HR 5,59; 95% KI 1,4 – 22,5; $p = 0,02$) als signifikante Prädiktoren der Sterblichkeit. Um unabhängige Prädiktoren der Mortalität zu identifizieren, wurde im Anschluss an das univariate Screening eine multivariate Cox-Regressionsanalyse durchgeführt. In diese wurden die Parameter eingeschlossen, die in der univariaten Analyse das Signifikanzniveau erreichten (EuroSCORE I, EuroSCORE II, NYHA IV, Reoperation) oder zumindest eine Tendenz anzeigten ($p < 0,1$; Aufnahme sPAP). Die Cox-Regressionsanalyse erkennt als einzigen unabhängigen Prädiktor der Mortalität die NYHA Klassifikation an (HR 14,79; 95% KI 2,69 – 81,3; $p < 0,01$). In *Abbildung 18* ist die Kaplan-Meier Überlebenskurve bezogen auf die präoperative NYHA Klassifikation dargestellt.

Tabelle 8 Prädiktoren der Langzeitmortalität (Univariates Modell)		
	Hazard Ratio (95% KI)	p-Wert
Alter	1,05 (0,98 - 1,12)	0,21
Geschlecht (weiblich)	1,27 (0,34 - 4,79)	0,72
BMI	0,90 (0,76 - 1,07)	0,22
EF < 50% (Aufnahme)	2,69 (0,72 - 10,04)	0,14
p-mean (Aufnahme)	0,96 (0,82 - 1,12)	0,57
sPAP (Aufnahme)	1,05 (0,99 - 1,12)	0,08
EuroSCORE	1,08 (1,02 - 1,15)	0,01
EuroSCORE II	1,08 (1,02 - 1,14)	0,01
STS Score	1,09 (0,93 - 1,27)	0,27
NYHA (Aufnahme)	15,42 (2,81 - 84,78)	< 0,01
GFR < 60 ml/min (Aufnahme)	2,02 (0,50 - 8,11)	0,32
Komorbidität KHK	1,41 (0,29 - 6,83)	0,67
transapikaler Zugangsweg	0,57 (0,14 - 2,37)	0,44
Reoperation	5,59 (1,39 - 22,50)	0,02
EF < 50% (Entlassung)	3,90 (0,75 - 20,17)	0,11
mPG (Entlassung)	1,05 (0,76 - 1,45)	0,77
sPAP (Entlassung)	1,09 (0,97 - 1,22)	0,13

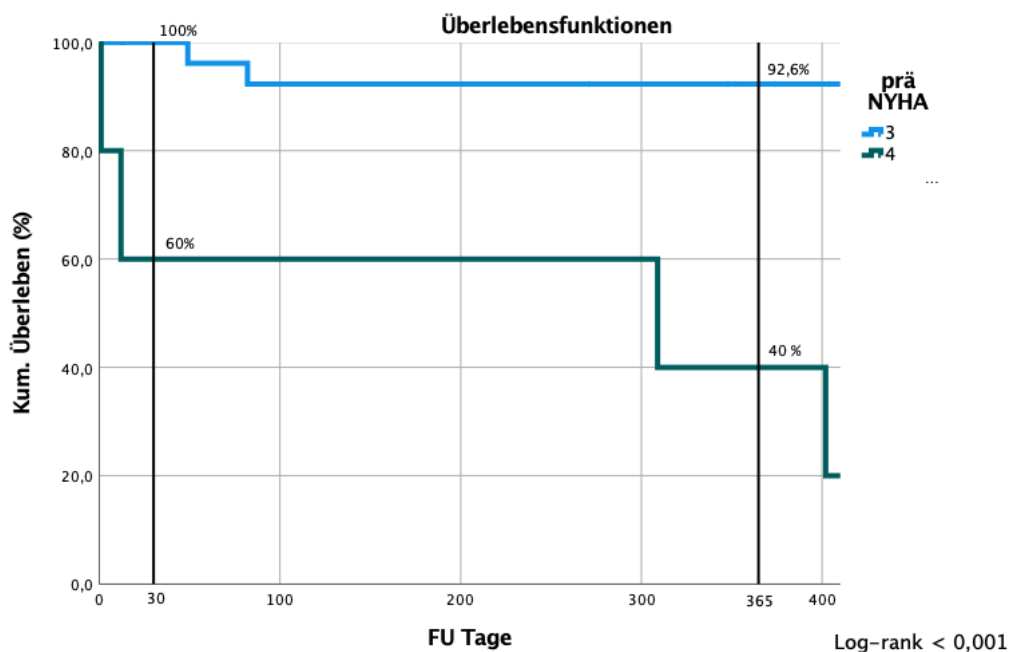


Abbildung 18 Kaplan Meier-Überlebensfunktionen differenziert nach präoperativer NYHA-Klassifikation

3.3.4.1 Vergleich der Mortalitätsscores

Die beobachtete Mortalität war 6,3%. Präoperativ wurden zur Risikostratifizierung jeweils die operativen Mortalitätsscores EuroSCORE I, EuroSCORE II und STS Score bestimmt. Die Berechnungen ergaben jeweils $20,7 \pm 12,1$ %, $10,2 \pm 7,9$ % und $6,0 \pm 4,0$ %. Somit ist der Beobachtungs-Erwartungs-Quotient 0,30 für den EuroSCORE I, 0,59 für den EuroSCORE II und 1,05 für den STS Score ($p < 0,001$). Des Weiteren korreliert der EuroSCORE II in hohem Maße mit dem EuroSCORE I ($r_s = 0,62$; $p < 0,001$) und dem STS Score ($r_s = 0,72$; $p < 0,001$).

4 Diskussion

Ziel dieser retrospektiven Studie am Deutschen Herzzentrum in München soll sein, die Sicherheit, Durchführbarkeit und gegebenenfalls Vor- und Nachteile der ViV TMVR als neue, innovative Technik aufzuzeigen. Die vorliegende Arbeit zeigt, dass die V-i-V TMVR bei Patienten mit degenerierter Mitralklappenprothese und hohem operativen Risiko eine sinnvolle Therapieoption sein kann.

4.1. Allgemeine Patientendaten

Die allgemeinen Patientendaten geben Auskunft über die präoperative Morbidität der Patienten. Da es sich um bereits herzchirurgisch voroperierte Patienten handelt, ist es möglich, zunächst eine Analyse zur Haltbarkeit der Mitralklappenprothesen durchzuführen. Das Alter der Patienten bei Aufnahme betrug $69,1 \pm 14,1$ Jahre. Ihre erste Operation wurde im Alter von $59,5 \pm 15,3$ Jahren durchgeführt. Sie stellten sich nach $9,6 \pm 3,3$ Jahren zur Reintervention vor. Bourguignon et al. beschrieben bei Edwards Perimount Prothesen in einem ähnlichen Kollektiv (Alter: $56,6 \pm 9,5$ Jahre) eine Haltbarkeit von $11,6 \pm 4,3$ Jahren (Bourguignon et al., 2018). Betrachtet man in unserer Population die Edwards Perimount Prothesen isoliert ($n=13$), dann ergibt sich eine Lebensdauer der Klappe von $10,0 \pm 3,3$ Jahren, also ein vergleichbares Ergebnis zu Bourguignons Studie. Die Patienten wurden mit 8 verschiedenen chirurgischen Herzklappenbioprothesen aufgenommen, die größtenteils aus der Herstellung der zwei großen Player am Markt, Edwards Lifesciences ($n=18$) und Medtronic ($n=8$), stammen. Interessanterweise gab es signifikante Unterschiede bei der Entität des Klappenvitiums. So waren die Rinderperikardklappen signifikant häufiger isoliert stenotisch, wohingegen porcine Klappen signifikant mehr kombinierte Vitien aufwiesen. Ob dies eine pathophysiologische Rolle spielt, lässt sich anhand unserer Daten nicht beantworten. Zur Einschätzung des Operationsrisikos wurden bei Aufnahme anhand der Patientendaten die operativen Risikoscores EuroSCORE I, EuroSCORE II und STS Score bestimmt. Die Berechnungen ergaben jeweils $20,7 \pm 12,1$ %, $10,2 \pm 7,9$ % und $6,0 \pm 4,0$ %, also sehr differierende Ergebnisse. Die beobachtete Mortalität lag bei 6,3%. Daraus folgt ein Beobachtungs-Erwartungs-Quotient von 0,30 für den EuroSCORE I, 0,59 für den EuroSCORE II und 1,05 für den STS Score. Für unser Patientenkollektiv ergibt sich also eine sehr hohe Übereinstimmung der

erwarteten zur beobachteten Mortalität mit dem STS Score. Dass der EuroSCORE I die Mortalität durch rasche Fortschritte in der Herzchirurgie nach seiner Entwicklung weit überschätzt, ist bekannt (S. A. M. Nashef et al., 2012). Die Anwendung des STS Scores ist nicht bei allen Operationen möglich. Wo seine Anwendung möglich ist, liefert er generell etwas bessere Ergebnisse als der EuroSCORE II, der aufgrund seiner Flexibilität bei komplizierteren herzchirurgischen Eingriffen geeigneter ist (Ad et al., 2016). Da die Berechnung des STS Scores beim isolierten Mitralklappenersatz möglich ist, liefert er auch in unserem Fall das bessere Ergebnis. Dies könnte ein Hinweis dafür sein, dass der STS Score ein guter Prognoseparameter für ViV Mitralklappeneingriffe ist.

4.2 Behandlungstechnische Daten

Der mehrheitlich gewählte Zugangsweg zur Mitralklappe war der transapikale Zugang (n=22). Des Weiteren wurden Prothesen auch transseptal (n=9) und transatrial (n=1) implantiert. In der Analyse zeigten sich zwischen den verschiedenen Zugangswegen kaum signifikante Unterschiede im Outcome. Dennoch gab es Auffälligkeiten. Die Röntgendurchleuchtungszeit bei transapikalen Interventionen war signifikant geringer als bei nicht-transapikalen Interventionen ($15,0 \pm 12,6$ min vs. $31,1 \pm 13,6$ min; $p < 0,01$). Dies lässt sich mit den unterschiedlichen Zugangsvoraussetzungen erklären. Während man für den transapikalen Zugang eine kleine Thorakotomie benötigt, die den direkten Zugang zur Herzspitze ermöglicht, wird beim transseptalen Zugang eine V. femoralis punktiert, und die Mitralklappe von dort aus erreicht (Eng & Wang, 2018). Der Zugang ist also lokal erheblich weiter entfernt, und der Operateur muss bis zum Erreichen der Klappe eine gewisse Distanz zurücklegen. Hierfür wird die Röntgendurchleuchtung zur Orientierung und Führung des Katheters benötigt. Ein weiterer Unterschied zeigte sich in der postoperativen Laboruntersuchung. Die CK beim transapikalen Zugang war wesentlich höher als beim transseptalen Zugang (147,5 vs. 391,5 U/l; $p=0,02$). Dies lässt sich durch die Penetration der Herzspitze mit der Schleuse und die bereits erwähnte Notwendigkeit einer kleinen Thorakotomie erklären, bei der das vor allem im Muskelgewebe befindliche CK frei wird. Aufgrund der geringeren Invasivität des transfemorale-transseptalen Zugangs wird dieser zunehmend als Standard angesehen (Goode et al., 2020). Auch im Deutschen Herzzentrum München wird der transseptale Zugang heute als Zugang der ersten Wahl angesehen. Kamioka et al. haben die prozeduralen Daten aus 3 Kliniken von konventionell

operierten Patienten (n=59) systematisch aufgearbeitet und mit denen von TMVR Patienten (n=62) verglichen. Die Daten der konventionell operierten Patienten aus dieser Studie können uns ebenfalls als Vergleich dienen (Kamioka et al., 2018). So lag die OP-Dauer bei MKR Patienten bei $427,7 \pm 102,7$ min., während sie in unserem Kollektiv lediglich $122,9 \pm 74,2$ min. betrug ($p < 0,001$). Eine längere OP-Dauer bedeutet gleichzeitig eine längere Anästhesiedauer mit höherem Komplikationspotential. Die kardiopulmonale Bypasszeit betrug $159,2 \pm 54,4$ min., bei den TMVR Patienten ist kein Bypass notwendig. Die MKR Patienten verbrachten $117,9 \pm 128,8$ h auf ICU, die TMVR Patienten dieser Studie nur 24 h (IQR 19,3 – 72 h). Insgesamt verdeutlichen diese Zahlen die geringere Invasivität und das geringere Komplikationspotential der TMVR Prozedur.

4.3 Outcome

4.3.1 Mortalität

Die technische Durchführbarkeit ist mit einem Anteil von 96,9% sehr hoch. Beim primären Endpunkt, der 30-Tage-Mortalität, zeigte sich ein Anteil von 6,3%, was aufgrund der Morbidität des Patientenkollektivs akzeptabel ist. Um dieses Ergebnis in Relation setzen zu können, bedarf es eines Vergleichs mit der bisher etablierten Therapie für degenerative Mitralklappenbioprothesen, dem MKR. So berichteten Kwedar et al. (Kwedar et al., 2017), in der bisher umfangreichsten Studie mit 1.627 an der Mitralklappe reoperierten Patienten, eine 30-Tage-Mortalität von 12,7% für Patienten mit biologischem MKR. In einer anderen großen Studie mit 1096 eingeschlossenen Patienten veröffentlichten Mehaffey et al. eine 30-Tage-Mortalität von 11,1% in der Gruppe der degenerierten Mitralklappenbioprothesen (Mehaffey et al., 2018). Zwei weniger umfangreiche Studien mit 260 bzw. 49 Patienten berichteten ähnliche Sterblichkeitsraten von 9,2% bzw. 12,0% (Onorati et al., 2018; Vohra et al., 2012). In der ganzheitlichen Betrachtung erscheint also eine 30-Tage-Mortalität von 6,3% als ein gutes Resultat. Das 1-Jahres-Überleben unseres Kollektivs betrug 84,4%, deutlich über dem von Kwedar et al. berichteten 76,9%. Vohra et al. berichteten ein 1-Jahres-Überleben von 81 %. Weiterhin ist zu bedenken, dass viele der Patienten überhaupt nicht von einer MKR hätten profitieren können, da das Risiko einer konventionellen Operation mit Einsatz einer Herz-Lungen-Maschine für diese Patienten zu hoch war, sie also als inoperabel galten. Daraus lässt sich folgern, dass die ViV Prozedur nicht nur für inoperable Patienten unabdingbar ist, sondern auch für potentiell

operationsfähige Patienten eine, zumindest im Verhältnis, sichere Therapieoption ist. Dies bestätigt ebenfalls eine große Metaanalyse von Takagi et al., in der alle größeren Studien (> 10 Patienten) zur Mitral ViV Prozedur hinsichtlich der Mortalität untersucht wurden (Takagi et al., 2018). Die 17 ausgewählten Studien summierten sich auf eine Anzahl von 1017 eingeschlossenen Patienten. Die 30-Tage-Mortalität lag bei 5,4 %, während die Langzeitmortalität (zwischen 6 Monaten und 5 Jahren) 13,7 % betrug. Unsere Ergebnisse reihen sich in diese Resultate ein. Bei gleichem Outcome sollte grundsätzlich das weniger invasive Verfahren bevorzugt werden. Als einziger statistisch signifikanter und unabhängiger Prädiktor der Langzeitmortalität wurde die Einstufung in die NYHA Klasse IV identifiziert. 3 von 5 Patienten (60,0%) aus dieser Gruppe sind innerhalb des ersten Jahres verstorben, während im Gegensatz dazu im gleichen Zeitraum lediglich 7,4% der NYHA III Patienten verstarben. Der klinische Zustand des Patienten ist also entscheidend für das postoperative Überleben. Dies könnte ein Hinweis dafür sein, eine frühzeitige Intervention anzustreben. Auch wenn das multivariate Screening keine anderen unabhängigen Prädiktoren der Sterblichkeit ergab, so gab es doch einige weitere Unterschiede zwischen den Verstorbenen und den Überlebenden. Die im Verlauf verstorbenen Patienten hatten präoperativ einen signifikant höheren sPAP als die Überlebenden (66,0 vs. 55,5 mmHg; $p=0,05$). Die Erhöhung des pulmonalarteriellen Drucks mit resultierender PHT tritt bei fast allen Patienten mit schwerer Mitralstenose auf (Chandrashekar et al., 2009) und kann auch bei der heterogenen Mitralklappeninsuffizienz entstehen (Bursi et al., 2010). Die PHT führt pathophysiologisch zu einer Reihe von unerwünschten Veränderungen, wie z.B. einer postkapillären pulmonalen Vaskulopathie (Guazzi & Naeije, 2017). Eine frühzeitige Senkung des PAP ist notwendig, da viele Patienten selbst nach Mitralklappenersatz eine residuelle PHT zeigen, wenn zu spät interveniert wurde (Dalen et al., 1967; Dev & Shrivastava, 1991). Dies könnte eine Erklärung für die höhere Sterblichkeit bei den Patienten mit präoperativ erhöhtem sPAP sein. Ein weiterer Parameter, der bei den Verstorbenen signifikant höher war als bei den Überlebenden, ist die in der präoperativen Echokardiographie ermittelte LVEDD (51,0 vs. 44,0 mm; $p=0,02$). Die Vergrößerung des linken Ventrikels als negativer Prognoseparameter einer beginnenden Herzinsuffizienz ist schon lange bekannt (Shah, 1988). Genauso ist anerkannt, dass diese Dilatation mit einer höheren Sterblichkeit assoziiert ist (Lee et al., 1993; Unverferth et al., 1984). So wäre zu erklären, wieso unsere Patienten mit erhöhter LVEDD ebenfalls eine höhere Sterblichkeit aufweisen. Auch die postoperative Bilirubin-konzentration war bei den im Verlauf verstorbenen Patienten signifikant höher als bei den

Überlebenden. Diese Erhöhung der Bilirubinkonzentration gibt Hinweis auf eine Leberinsuffizienz, sei es durch Hämolyse, Minderperfusion oder eine systemische Entzündungsreaktion (Farag et al., 2019). Postoperative Hyperbilirubinämien sind vor allem bei herzchirurgischen Operationen mit kardiopulmonalem Bypass mit einem schlechteren Outcome vergesellschaftet (An et al., 2008). Unser Ergebnis könnte ein Hinweis dafür sein, dass Hyperbilirubinämien auch bei herzchirurgischen Interventionen ohne kardiopulmonalen Bypass mit einer höheren Sterblichkeit in Verbindung stehen könnten. Nishi et al. berichteten eine Inzidenz von postoperativen Hyperbilirubinämien ($> 3\text{mg/dl}$) nach Herzklappenoperationen von 19,0%, und schlussfolgern daher die kardiopulmonale Bypasszeit und die Transfusion von Blutprodukten möglichst zu reduzieren (Nishi et al., 2012). Der Anteil in unserem Kollektiv lag dagegen bei nur 9,4%. Dies könnte auch ein weiteres Argument für die weniger invasive Transkathetertechnik sein.

4.3.2 Durchführbarkeit

Die hohe technische Erfolgsrate (*technical success*) von 96,9 % wurde bereits erwähnt. Als Maßstab für die erfolgreiche Therapie wurden die strengen MVARC Kriterien angelegt. Die Rate der funktionsfähigen Prothesen (*device success*) und der erfolgreichen Prozedur insgesamt (*procedural success*) lag bei jeweils 71,9%. Sie beinhaltet eine echokardiographisch gemessene Verbesserung der Klappenfunktion sowie die Abwesenheit von Tod, Reoperation und weiteren, größeren Komplikationen. Die Einordnung des Ergebnisses in die Literatur ist leider schwierig, da vergleichbare Studien kaum mit den MVARC Kriterien arbeiten. Yoon et al. berichteten in einer großen, multizentrischen Studie mit insgesamt 322 ViV Patienten einen *procedural success* von 73,6 %, also ein nahezu gleichwertiges Ergebnis (Yoon et al., 2018).

4.3.3 Echokardiographisches Ergebnis

Der echokardiographische relevante Parameter, der p-mean, konnte im Gesamtkollektiv deutlich gesenkt werden. Hier machte es Sinn die Patienten nach Mitralklappenpathologie in Subgruppen aufzuteilen, die auch für weitere Analysen herangezogen wurden. So ist es nicht verwunderlich, dass der p-mean in der iMS und kombMSI Gruppe sank, während er in der iMI Gruppe nahezu unverändert blieb, ist doch die Stenose die Hauptursache

eines steigenden p-mean. Mit der Reduktion des Gradienten wird die weitere, druckabhängige Vergrößerung des linken Vorhofs verhindert. Diese Vergrößerung erhöht das Risiko von Herzrhythmusstörungen (v.a. Vorhofflimmern) und von Thrombenbildung mit systemischen Thromboembolien. Außerdem erhöht sich dadurch der PAP mit resultierendem Lungenödem und PHT, welche als Konsequenz zum Rechtsherzversagen führen kann. Weiterhin kommt es durch unzureichende Füllung des linken Ventrikels zu einem reduzierten Schlagvolumen mit Vorwärtsversagen (Harb & Griffin, 2017). Erfreulich ist bei unseren Patienten deshalb, neben der Reduktion des p-mean, die Reduktion des sPAP. Das Patientenkollektiv litt in der Gesamtbetrachtung bei Aufnahme häufiger an einer Stenose als an einer Insuffizienz der Klappe (nur 15,6% ohne Stenose). Deutlicher wird es bei Entlassung, bei der kein Patient mehr eine relevante Insuffizienz aufwies, 17 Patienten aber, trotz Verbesserung, noch immer eine mittelgradige Stenose zeigten. Ein Erklärungsversuch kann sein, dass sich die funktionale KÖF mit jeder implantierten Prothese verkleinert, weil es eine Diskrepanz zwischen innerem und äußerem Diameter gibt. Dieser Sachverhalt wird in *Abbildung 19* veranschaulicht (Gurvitch et al., 2011). Der äußere Diameter der Transkatheterklappe muss dem inneren Diameter der alten Klappe entsprechen, um möglichst vollständig öffnen zu können und keine paravalvulären Lecks zu erzeugen. Somit ergibt sich nach der Prozedur eine Verkleinerung der funktionellen KÖF mit höherem transpulmonalem Gradient. Dieser Zusammenhang wird mit der Gleichung $p\text{-mean} = Q^2 / (K \times KÖF^2)$ illustriert (Zoghbi et al., 2009). Die Problematik eines Prothesen-Patienten-Mismatch ist bekannt und führt zu oben beschriebener pathophysiologischer Problematik. Eine indexierte KÖF von 1,2 – 1,3 cm²/m²-Körperoberfläche wird empfohlen (Pibarot & Dumesnil, 2006). Die KÖF wurde in unseren echokardiographischen Untersuchungen nicht systematisch erfasst, weshalb eine Analyse in unserem Kollektiv nicht möglich ist.

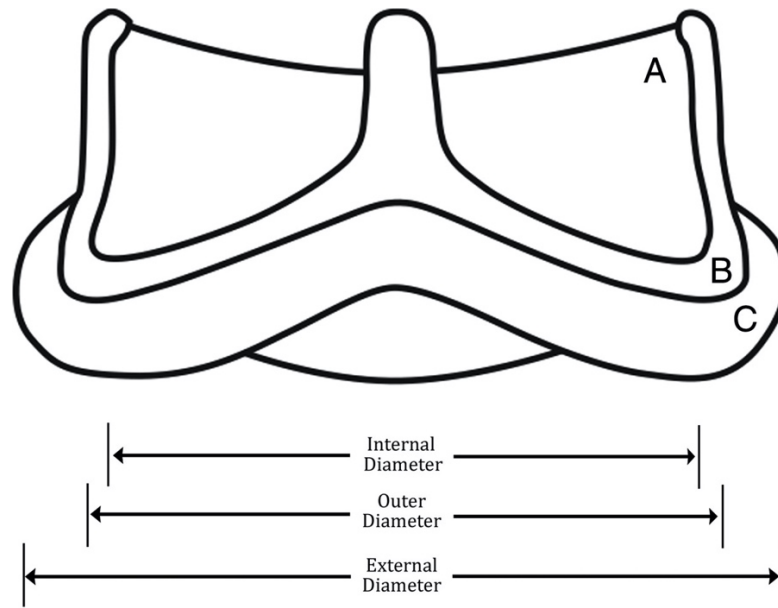


Abbildung 19 Schematische Zeichnung einer Bioprothese: Klappensegel (A), Stentrahmen (B) und äußerer Nahtring (C) (Gurvitch et al., 2011)

In den Follow-Up Untersuchungen stieg der p-mean, vor allem in den Subgruppen iMS und kombMSI, geringfügig weiter an. In der letzten Follow-Up Untersuchung, nach im Median 35,5 Monaten, erhöhte er sich in der iMS Gruppe von $5,8 \pm 4,1$ (Entlassung) auf $9,2 \pm 2,7$ mmHg und in der kombMSI Gruppe von $5,5 \pm 2,4$ (Entlassung) auf $9,3 \pm 5,8$ mmHg. Somit lag der p-mean der iMS Patienten immer noch deutlich unter dem bei Aufnahme, während er in der kombMSI Gruppe das Aufnahmeniveau erreicht hat. Wenige Studien haben bis heute echokardiographische Langzeitergebnisse von ViV Patienten veröffentlicht. Es konnte ebenso keine Studie gefunden werden, die ihre Daten nach Pathomechanismus getrennt analysiert hat. Zum Vergleich müssen wir deshalb unser Gesamtkollektiv betrachten. Kamoika et al. beschrieben einen Anstieg des p-mean bei ihrer Studie mit 62 TMVR Patienten von $6,4 \pm 2,4$ auf $7,2 \pm 2,7$ mmHg (Entlassung bis 1-Jahres-Follow-Up) (Kamioka et al., 2018). Joseph et al. berichteten bei einem kleinen Kollektiv von 13 Patienten einen Anstieg von $5,1 \pm 1,8$ auf $7,5 \pm 0,7$ mmHg nach 5 Jahren (Joseph et al., 2019). Verglichen mit unseren Patienten, ist der von uns beobachtete Anstieg von $5,6 \pm 2,4$ über $7,4 \pm 1,9$ (195 Tage) auf $8,9 \pm 3,8$ mmHg (35,5 Monate) zwar etwas höher, aber vergleichbar. Es ist nicht unüblich, dass auch Patienten nach konventionellem Mitralklappenersatz mit einer Bioprothese Gradienten über 10 mmHg aufweisen und dennoch eine normale Funktion zeigen (House et al., 2017). In jedem Fall lässt sich schlussfolgern, dass es konsekutiv zu einer Restenosierung der Klappe kommen kann,

was wohl der bekannten, degenerativen Kalzifikation von biologischen Klappenprothesen entsprechen dürfte (Bre et al., 2014).

4.4 Limitationen

Die vorliegende Studie weist eine Anzahl von Limitationen auf, die bei möglichen Schlussfolgerungen zu bedenken sind. Die Aussagekraft von retrospektiven Datenanalysen ist auch bei Einhaltung von Qualitäts- und Gütekriterien eingeschränkt. So können etwa Hypothesen aufgestellt und Hinweise für Ihre Richtigkeit gefunden werden, es ist jedoch nicht möglich sie endgültig zu beweisen. Außerdem ist die Richtung des Kausalzusammenhangs nicht immer ganz klar, beziehungsweise besteht die Gefahr, Ursache und Wirkung zu verwechseln oder nicht gänzlich voneinander abgrenzen zu können. Die Hauptlimitation besteht also im Studiendesign. Die vorliegende monozentrische Studie wurde retrospektiv mit einer geringen Fallzahl durchgeführt, da es sich um eine seltene Prozedur handelt. Die retrospektive Erhebung der Informationen macht einen Einfluss auf die erhobenen Daten unmöglich, womit weitere, nützliche Befunde nicht erhoben werden können. Fehlende Daten konnten nicht oder nur schwer eruiert werden. Ein Selektionsbias ist aufgrund fehlender Randomisierung nicht auszuschließen. Follow-Up Daten wurden von niedergelassenen Kardiologen und Hausärzten angefordert, deren Untersuchungen möglicherweise variable Standards und Methodik aufwiesen. Verglichen wurden die Ergebnisse mit Daten von konventionell operierten Patienten aus anderen Institutionen und anderen Ländern, die ebenfalls andersartige Methoden angewendet haben könnten.

5 Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit zeigt, dass die ViV TMVR eine Prozedur ist, die mit hoher technischer Erfolgsrate durchführbar ist, wobei sie gleichzeitig, bezogen auf das operative Risiko, gute Kurz- und Langzeitergebnisse aufweist. Sie ist eine Therapiealternative für diejenigen Patienten, für die eine erneute, konventionelle Klappenoperation mit Notwendigkeit eines kardiopulmonalen Bypasses ein erhöhtes Risiko birgt, sowie die möglicherweise einzige Therapieoption für Patienten, die aufgrund Ihrer Morbidität als inoperabel gelten. Die 30-Tage- und 1 Jahres-Mortalität liegen unterhalb der bisher berichteten Daten zum konventionellen ReMKR. Echokardiographisch wurden die relevanten Parameter p-mean und sPAP deutlich reduziert, womit sich auch die klinische Situation der Patienten verbesserte. Der nach MVARC Kriterien definierte prozedurale Erfolg (*procedural success*) lag bei 71,9%. Dies lag an den Hauptkomplikationen Tod, Reintervention wegen Endokarditisinfektion und neurologischen Ereignissen. Mehrere Ergebnisse der Untersuchung legen nahe, dass eine frühzeitige Intervention das Outcome der Patienten verbessert. Klinisch hochsymptomatische Patienten der NYHA Kategorie IV hatten ein um den Faktor 14,8 höheres Risiko zu versterben als NYHA Kategorie III Patienten. Außerdem hatten ein präoperativ hoher sPAP und ein präoperativ erhöhter LVEDD eine schlechtere Prognose, was auf irreversible pathologische Umbauprozesse schließen lässt. Der Literaturvergleich mit dem konventionellen ReMKR zeigte zudem deutlich die geringere Invasivität des Eingriffs und die damit verbundene Senkung des Komplikationspotentials. Nichtsdestotrotz zeigten viele Patienten bei Entlassung noch immer einen erhöhten transvalvulären Gradienten, was mit dem von Operation zu Operation weiter sinkenden inneren Diameter der Prothese erklärbar sein könnte (Patienten-Prothesen-Mismatch). Zudem stieg der p-mean im langfristigen Follow-Up weiter an, was auf eine beginnende Degeneration hinweisen könnte. Es bleibt abzuwarten, ob die ViV Klappen dieselbe Lebensdauer erreichen können wie primär implantierte Prothesen. Diese Frage wird sich weiter stellen, da sich in Zukunft vermehrt jüngere Patienten mit hoher Lebenserwartung und degenerierter Mitralklappenbioprothese in den Kliniken vorstellen werden, die eine sichere und langfristige Lösung anstreben. Weitere Untersuchungen sind notwendig, um die Entwicklung der TMVR weiter voranzutreiben.

6 Literaturverzeichnis

- Abramowitz, Y., Jilaihawi, H., Chakravarty, T., Mack, M. J., & Makkar, R. R. (2015). Mitral Annulus Calcification. *Journal of the American College of Cardiology*, *66*(17), 1934-1941. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.08.872>
- Ad, N., Holmes, S. D., Patel, J., Pritchard, G., Shuman, D. J., & Halpin, L. (2016). Comparison of EuroSCORE II, Original EuroSCORE, and The Society of Thoracic Surgeons Risk Score in Cardiac Surgery Patients. *The Annals of Thoracic Surgery*, *102*(2), 573-579. doi:[10.1016/j.athoracsur.2016.01.105](https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2016.01.105)
- Akins, C. W., Buckley, M. J., Daggett, W. M., Hilgenberg, A. D., Vlahakes, G. J., Torchiana, D. F., & Madsen, J. C. (1998). Risk of Reoperative Valve Replacement for Failed Mitral and Aortic Bioprostheses. *The Annals of Thoracic Surgery*, *65*(6), 1545-1552. doi:[10.1016/S0003-4975\(98\)00301-4](https://doi.org/10.1016/S0003-4975(98)00301-4)
- Alfieri, O., Maisano, F., De Bonis, M., Stefano, P. L., Torracca, L., Oppizzi, M., & La Canna, G. (2001). The double-orifice technique in mitral valve repair: A simple solution for complex problems. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, *122*(4), 674-681. doi:[10.1067/mtc.2001.117277](https://doi.org/10.1067/mtc.2001.117277)
- An, Y., Xiao, Y. B., & Zhong, Q. J. (2006). Hyperbilirubinemia after extracorporeal circulation surgery: a recent and prospective study. *World J Gastroenterol*, *12*(41), 6722-6726. doi:[10.3748/wjg.v12.i41.6722](https://doi.org/10.3748/wjg.v12.i41.6722)
- Badhwar, V., Peterson, E. D., Jacobs, J. P., He, X., Brennan, J. M., O'Brien, S. M., Dokholyan, R. S., George, K. M., Bolling, S. F., Shahian, D. M., Grover, F. L., Edwards, F. H. & Gammie, J. S. (2012). Longitudinal Outcome of Isolated Mitral Repair in Older Patients: Results From 14,604 Procedures Performed From 1991 to 2007. *The Annals of Thoracic Surgery*, *94*(6), 1870-1879. doi:[10.1016/j.athoracsur.2012.05.105](https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2012.05.105)
- Bail, D. H. L. (2015). (Meta)-Analysis of Safety and Efficacy Following Edge-to-Edge Mitral Valve Repair Using the MitraClip System. *Journal of Interventional Cardiology*, *28*(1), 69-75. doi:[10.1111/joic.12168](https://doi.org/10.1111/joic.12168)
- Balsam, L. B., Grossi, E. A., Greenhouse, D. G., Ursomanno, P., DeAnda, A., Ribakove, G. H., Culliford, A. T. & Galloway, A. C. (2010). Reoperative Valve Surgery in the Elderly: Predictors of Risk and Long-Term Survival. *The Annals of Thoracic Surgery*, *90*(4), 1195-1201. doi:[10.1016/j.athoracsur.2010.04.057](https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2010.04.057)
- Beckmann, A., Meyer, R., Lewandowski, J., Markewitz, A., & Gummert, J. (2020). German Heart Surgery Report 2019: The Annual Updated Registry of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. *Thorac Cardiovasc Surg*, *68*(4), 263-276. doi:[10.1055/s-0040-1710569](https://doi.org/10.1055/s-0040-1710569)
- Bonow, R. O., Carabello, B. A., Kanu, C., de Leon, A. C., Faxon, D. P., Freed, M. D., Gaasch, W. H., Lytle, B. W., Nishimura, R. A., O'Gara, P. T., O'Rourke, R. A., Otto, C. M., Shah, P. M., Shanewise, J. S., Smith, S. C., Jacobs, A. K., Adams, C. D., Anderson, J. L., Antman, E. M., Faxon, D. P., Fuster, V., Halperin, J. L., Hiratzka, L. F., Hunt, S. A., Lytle, B. W., Nishimura, R., Page, R. L. & Riegel, B. (2006). ACC/AHA 2006 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease) Developed in Collaboration With the Society of Cardiovascular Anesthesiologists Endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. *Journal of the American*

- College of Cardiology*, 48(3), e1-e148.
doi:<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.05.021>
- Bossone, E., Bodini, B. D., Mazza, A., & Allegra, L. (2005). Pulmonary Arterial Hypertension: The Key Role of Echocardiography. *CHEST*, 127(5), 1836-1843.
doi:10.1378/chest.127.5.1836
- Bourguignon, T., Bouquiaux-Stablo, A.-L., Loardi, C., Mirza, A., Candolfi, P., Marchand, M., & Aupart, M. R. (2014). Very late outcomes for mitral valve replacement with the Carpentier-Edwards pericardial bioprosthesis: 25-year follow-up of 450 implantations. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 148(5), 2004-2011.e2001. doi:10.1016/j.jtcvs.2014.02.050
- Bourguignon, T., Espitalier, F., Pantaleon, C., Vermes, E., El-Arid, J. M., Loardi, C., Karam, E., Candolfi, P., Ivanes, F. & Aupart, M. (2018). Bioprosthetic mitral valve replacement in patients aged 65 years or younger: long-term outcomes with the Carpentier-Edwards PERIMOUNT pericardial valve†. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 54(2), 302-309. doi:10.1093/ejcts/ezy029
- Bre, L. P., McCarthy, R., & Wang, W. (2014). Prevention of Bioprosthetic Heart Valve Calcification: Strategies and Outcomes. *Current Medicinal Chemistry*, 21(22), 2553-2564. doi:<http://dx.doi.org/10.2174/0929867321666131212151216>
- Buck, T., Breithardt, O. A., Faber, L., Fehske, W., Flachskampf, F. A., Franke, A., Hagedorff, A., Hoffmann, R., Kruck, I., Kücherer, H., Menzel, T., Pethig, K., Tiemann, K., Voigt, J., Weidemann, F. & Nixdorff, U. (2009). Manual zur Indikation und Durchführung der Echokardiographie. *Clinical Research in Cardiology Supplements*, 4(1), 3-51. doi:10.1007/s11789-009-0051-6
- Bursi, F., Barbieri, A., Grigioni, F., Reggiani, L., Zanasi, V., Leuzzi, C., Ricci, C., Piovaccari, G., Branzi, A. & Modena, M. G. (2010). Prognostic implications of functional mitral regurgitation according to the severity of the underlying chronic heart failure: a long-term outcome study. *European Journal of Heart Failure*, 12(4), 382-388. doi:10.1093/eurjhf/hfq014
- Carpentier, A. (1983). Cardiac valve surgery - the „French correction“. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 86, 15.
- Chandrashekar, Y., Westaby, S., & Narula, J. (2009). Mitral stenosis. *Lancet*, 374(9697), 1271-1283. doi:10.1016/s0140-6736(09)60994-6
- Cheung, A., Webb, J. G., Wong, D. R., Ye, J., Masson, J.-B., Carere, R. G., & Lichtenstein, S. V. (2009). Transapical Transcatheter Mitral Valve-in-Valve Implantation in a Human. *The Annals of Thoracic Surgery*, 87(3), e18-e20.
doi:10.1016/j.athoracsur.2008.10.016
- Cheung, A. W., Gurvitch, R., Ye, J., Wood, D., Lichtenstein, S. V., Thompson, C., & Webb, J. G. (2010). Transcatheter transapical mitral valve-in-valve implantations for a failed bioprosthesis: A case series. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 141(3), 711-715. doi:10.1016/j.jtcvs.2010.11.026
- Coutinho, G. F., & Antunes, M. J. (2017). Mitral valve repair for degenerative mitral valve disease: surgical approach, patient selection and long-term outcomes. *Heart*, 103(21), 1663.
- Cribier, A., Eltchaninoff, H., Bash, A., Borenstein, N., Tron, C., Bauer, F., Derumeaux, G., Anselme, F., Laborde, F. & Leon, M. B. (2002). Percutaneous Transcatheter Implantation of an Aortic Valve Prosthesis for Calcific Aortic Stenosis. *First Human Case Description*, 106(24), 3006-3008.
doi:10.1161/01.cir.0000047200.36165.b8

- Dalen, J. E., Matloff, J. M., Evans, G. L., Hoppin, F. G., Bhardwaj, P., Harken, D. E., & Dexter, L. (1967). Early Reduction of Pulmonary Vascular Resistance after Mitral-Valve Replacement. *New England Journal of Medicine*, 277(8), 387-394. doi:10.1056/NEJM196708242770801
- Daniel, W. G., Baumgartner, H., Gohlke-Bärwolf, C., Hanrath, P., Horstkotte, D., Koch, K. C., Mügge, A., Schäfers, H. & Flachskampf, F. A. (2006). Klappenvitien im Erwachsenenalter. *Clinical Research in Cardiology*, 95(11), 620-641. doi:10.1007/s00392-006-0458-8
- Dev, V., & Shrivastava, S. (1991). Time course of changes in pulmonary vascular resistance and the mechanism of regression of pulmonary arterial hypertension after balloon mitral valvuloplasty. *American Journal of Cardiology*, 67(5), 439-442. doi:10.1016/0002-9149(91)90060-X
- Dumont, E., Gillinov, A. M., Blackstone, E. H., Sabik, J. F., III, Svensson, L. G., Mihaljevic, T., Houghtaling, P. L. & Lytle, B. W. (2007). Reoperation After Mitral Valve Repair for Degenerative Disease. *The Annals of Thoracic Surgery*, 84(2), 444-450. doi:10.1016/j.athoracsur.2007.03.078
- Economy Katherine, E., & Valente Anne, M. (2015). Mechanical Heart Valves in Pregnancy. *Circulation*, 132(2), 79-81. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.017349
- Eng, M. H., & Wang, D. D. (2018). Transseptal Transcatheter Mitral Valve Replacement for Post-Surgical Mitral Failures. *Interventional cardiology (London, England)*, 13(2), 77-80. doi:10.15420/icr.2017:16:3
- Enriquez-Sarano, M., Akins, C. W., & Vahanian, A. (2009). Mitral regurgitation. *The Lancet*, 373(9672), 1382-1394. doi:10.1016/S0140-6736(09)60692-9
- Enriquez-Sarano, M., Tajik, A. J., Schaff, H. V., Orszulak, T. A., Bailey, K. R., & Frye, R. L. (1994). Echocardiographic prediction of survival after surgical correction of organic mitral regurgitation. *Circulation*, 90(2), 830-837. doi:10.1161/01.CIR.90.2.830
- Faletra, F., Pezzano, A., Fusco, R., Mantero, A., Corno, R., Crivellaro, W., De Chiara, F., Vitali, E., Gordini, V., Magnani, P. & Pezzano, A. (1996). Measurement of mitral valve area in mitral stenosis: Four echocardiographic methods compared with direct measurement of anatomic orifices. *Journal of the American College of Cardiology*, 28(5), 1190-1197. doi:https://doi.org/10.1016/S0735-1097(96)00326-9
- Farag, M., Veres, G., Szabó, G., Ruhparwar, A., Karck, M., & Arif, R. (2019). Hyperbilirubinaemia after cardiac surgery: the point of no return. *ESC Heart Failure*, 6(4), 694-700. doi:10.1002/ehf2.12447
- Feldman, T., Foster, E., Glower, D. D., Kar, S., Rinaldi, M. J., Fail, P. S., Smalling, R. W., Siegel, R., Rose, G. A., Engeron, E., Loghin, C., Trento, A., Skipper, E. R., Fudge, T., Letsou, G. V., Massaro, J. M. & Mauri, L. (2011). Percutaneous Repair or Surgery for Mitral Regurgitation. *New England Journal of Medicine*, 364(15), 1395-1406. doi:10.1056/NEJMoa1009355
- Feldman, T., Inoue, K., & Herrmann, H. C. (1994). Technique of percutaneous transvenous mitral commissurotomy using the Inoue balloon catheter. *Cathet Cardiovasc Diagn., Suppl. 2*, 24-26.
- Gara, P. T., Grayburn, P. A., Badhwar, V., Afonso, L. C., Carroll, J. D., Elmariah, S., Kithcart, A. P., Nishimura, R. A., Ryan, T. J., Schwartz, A. & Stevenson, L. W. (2017). 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Management of Mitral Regurgitation. *Journal of the American College of Cardiology*, 24132. doi:10.1016/j.jacc.2017.09.019

- Geißler, H. J., Schlensak, C., Südkamp, M., & Beyersdorf, F. (2009). Herzklappenchirurgie heute. *Dtsch Arztebl International*, 106(13), 224-233. doi:10.3238/arztebl.2009.0224
- Goldstone, A. B., Chiu, P., Baiocchi, M., Lingala, B., Patrick, W. L., Fischbein, M. P., & Woo, Y. J. (2017). Mechanical or Biologic Prostheses for Aortic-Valve and Mitral-Valve Replacement. *New England Journal of Medicine*, 377(19), 1847-1857. doi:10.1056/NEJMoa1613792
- Goode, D., Dhaliwal, R., & Mohammadi, H. (2020). Transcatheter Mitral Valve Replacement: State of the Art. *Cardiovascular Engineering and Technology*, 11(3), 229-253. doi:10.1007/s13239-020-00460-4
- Grigioni, F., Enriquez-Sarano, M., Zehr Kenton, J., Bailey Kent, R., & Tajik, A. J. (2001). Ischemic Mitral Regurgitation. *Circulation*, 103(13), 1759-1764. doi:10.1161/01.CIR.103.13.1759
- Guazzi, M., & Naeije, R. (2017). Pulmonary Hypertension in Heart Failure: Pathophysiology, Pathobiology, and Emerging Clinical Perspectives. *J Am Coll Cardiol*, 69(13), 1718-1734. doi:10.1016/j.jacc.2017.01.051
- Gurvitch, R., Cheung, A., Ye, J., Wood, D. A., Willson, A. B., Toggweiler, S., Binder, R. & Webb, J. G. (2011). Transcatheter Valve-in-Valve Implantation for Failed Surgical Bioprosthetic Valves. *Journal of the American College of Cardiology*, 58(21), 2196-2209. doi:https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.09.009
- Hall, S. A., Brickner, M. E., Willett, D. L., Irani, W. N., Afridi, I., & Grayburn, P. A. (1997). Assessment of Mitral Regurgitation Severity by Doppler Color Flow Mapping of the Vena Contracta. *Circulation*, 95(3), 636.
- Harb, S. C., & Griffin, B. P. (2017). Mitral Valve Disease: a Comprehensive Review. *Curr Cardiol Rep*, 19(8), 73. doi:10.1007/s11886-017-0883-5
- Heinle, S. K. M. D., Hall, S. A. M. D., Brickner, M. E. M. D., Willett, D. L. M. D., & Grayburn, P. A. M. D. (1998). Comparison of Vena Contracta Width by Multiplane Transesophageal Echocardiography With Quantitative Doppler Assessment of Mitral Regurgitation. *American Journal of Cardiology*, 81(2), 175-179. doi:10.1016/S0002-9149(97)00878-3
- House, C., Moriarty, K., & Nelson, W. (2017). Prevalence and Doppler Echocardiographic Characteristics of Normally Functioning Mitral Prostheses with Mean Gradient ≥ 10 mmHg. *The Journal of heart valve disease*, 26, 667-676.
- Lung, B., & Vahanian, A. (2014). Epidemiology of Acquired Valvular Heart Disease. *Canadian Journal of Cardiology*, 30(9), 962-970. doi:10.1016/j.cjca.2014.03.022
- Jamieson, W. R. E., Burr, L. H., Miyagishima, R. T., Janusz, M. T., Fradet, G. J., Lichtenstein, S. V., & Ling, H. (2003). Reoperation for Bioprosthetic Mitral Structural Failure: Risk Assessment. *Circulation*, 108(10 suppl 1), II-98-II-102. doi:10.1161/01.cir.0000089184.46999.f4
- Jones, J. M., O'Kane, H., Gladstone, D. J., Sarsam, M. A. I., Campalani, G., MacGowan, S. W., Cleland, J. & Cran, G. W. (2001). Repeat heart valve surgery: Risk factors for operative mortality. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 122(5), 913-918. doi:10.1067/mtc.2001.116470
- Joseph, T. A., Eleid, M. F., Cabalka, A. K., Maalouf, J. F., & Rihal, C. S. (2019). Long-term outcomes of melody valve-in-valve implantation for bioprosthetic mitral valve dysfunction. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*, 93(6), 1087-1094. doi:10.1002/ccd.27988
- Kamioka, N., Babaliaros, V., Morse, M. A., Frisoli, T., Lerakis, S., Iturbe, J. M., Binongo, J., Corrigan, F., Yousef, A., Gleason, P., Wells, J. A., IV, Caughron, H.,

- Dong, A., Rodriguez, E., Leshnower, B., O'Neill, W., Paone, G., Eng, M., Guyton, R., Block, P. C. & Greenbaum, A. (2018). Comparison of Clinical and Echocardiographic Outcomes After Surgical Redo Mitral Valve Replacement and Transcatheter Mitral Valve-in-Valve Therapy. *JACC Cardiovasc Interv*, *11*(12), 1131-1138. doi:10.1016/j.jcin.2018.03.011
- Kaneko, T., & Davidson, M. J. (2014). Use of the Hybrid Operating Room in Cardiovascular Medicine. *Circulation*, *130*(11), 910.
- Kpodonu, J., & Raney, A. (2009). The cardiovascular hybrid room a key component for hybrid interventions and image guided surgery in the emerging specialty of cardiovascular hybrid surgery. *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery*, *9*(4), 688-692. doi:10.1510/icvts.2009.209429
- Kraev, A. I., Torosoff, M. T., Fabian, T., Clement, C. M., & Perez-Tamayo, R. A. (2008). Postoperative hyperbilirubinemia is an independent predictor of long-term outcomes after cardiopulmonary bypass. *J Am Coll Surg*, *206*(4), 645-653. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2007.11.021
- Kwedarc, K., McNeely, C., Zajarias, A., Markwell, S., & Vassileva, C. M. (2017). Outcomes of Early Mitral Valve Reoperation in the Medicare Population. *The Annals of Thoracic Surgery*, *104*(5), 1516-1521. doi:10.1016/j.athoracsur.2017.05.001
- Lancellotti, P., Moura, L., Pierard, L. A., Agricola, E., Popescu, B. A., Tribouilloy, C., Hagendorff, A., Monin, J. L., Badano, L. & Zamorano, J. L. (2010). European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 2: mitral and tricuspid regurgitation (native valve disease). *European Journal of Echocardiography*, *11*(4), 307-332. doi:10.1093/ejecho-card/jeq031
- Le Tourneau, T., Richardson, M., Juthier, F., Modine, T., Fayad, G., Polge, A.-S., Ennezat, P. T., Bauters, C., Vincentelli, A. & Deklunder, G. (2010). Echocardiography predictors and prognostic value of pulmonary artery systolic pressure in chronic organic mitral regurgitation. *Heart*, *96*(16), 1311. doi:10.1136/hrt.2009.186486
- Lee, T. H., Hamilton, M. A., Stevenson, L. W., Moriguchi, J. D., Fqnarow, G. C., Child, J. S., Laks, H. & Walden, J. A. (1993). Impact of left ventricular cavity size on survival in advanced heart failure. *The American Journal of Cardiology*, *72*(9), 672-676. doi:https://doi.org/10.1016/0002-9149(93)90883-E
- Leon, M. B., Smith, C. R., Mack, M., Miller, D. C., Moses, J. W., Svensson, L. G., Tuzcu, E. M., Webb, J. G., Fontana, G. P., Makkar, R. R., Brown, D. L., Block, P. C., Guyton, R. A., Pichard, A. D., Bavaria, J. E., Herrmann, H. C., Douglas, P. S., Petersen, J. L., Akin, J. J., Anderson, W. N., Wang, D. & Pocock, S. (2010). Transcatheter Aortic-Valve Implantation for Aortic Stenosis in Patients Who Cannot Undergo Surgery. *New England Journal of Medicine*, *363*(17), 1597-1607. doi:10.1056/NEJMoa1008232
- Levin, A., & Stevens, P. E. (2014). Summary of KDIGO 2012 CKD Guideline: behind the scenes, need for guidance, and a framework for moving forward. *Kidney International*, *85*(1), 49-61. doi:10.1038/ki.2013.444
- Lim, D. S., Kar, S., Spargias, K., Kipperman, R. M., O'Neill, W. W., Ng, M. K. C., Fam, N. P., Walters, D. L., Webb, J. G., Smith, R. L., Rinaldi, M. J., Latib, A., Cohen, G. N., Schäfer, U., Marcoff, L., Vandrangi, P., Verta, P. & Feldman, T. E. (2019). Transcatheter Valve Repair for Patients With Mitral Regurgitation: 30-Day Results of the CLASP Study. *JACC: Cardiovascular Interventions*, *12*(14), 1369-1378. doi:https://doi.org/10.1016/j.jcin.2019.04.034

- Maganti, M., Rao, V., Armstrong, S., Feindel, C. M., Scully, H. E., & David, T. E. (2009). Redo Valvular Surgery in Elderly Patients. *The Annals of Thoracic Surgery*, 87(2), 521-525. doi:10.1016/j.athoracsur.2008.09.030
- Mehaffey, H. J., Hawkins, R. B., Schubert, S., Fonner, C., Yarboro, L. T., Quader, M., . . . Ailawadi, G. (2018). Contemporary outcomes in reoperative mitral valve surgery. *Heart*, 104(8), 652. doi:10.1136/heartjnl-2017-312047
- Middeke, M. (2018). Herz. In H. Fießl & M. Middeke (Eds.), *Duale Reihe Anamnese und Klinische Untersuchung* (6., aktualisierte Auflage ed.): Georg Thieme Verlag.
- Nashef, S. A. M., Roques, F., Michel, P., Gauducheau, E., Lemeshow, S., Salamon, R., & the Euro, S. s. g. (1999). European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 16(1), 9-13. doi:10.1016/S1010-7940(99)00134-7
- Nashef, S. A. M., Roques, F., Sharples, L. D., Nilsson, J., Smith, C., Goldstone, A. R., & Lockowandt, U. (2012). EuroSCORE II†. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 41(4), 734-745. doi:10.1093/ejcts/ezs043
- Nickenig, G., Mohr, F. W., Kelm, M., Kuck, K. H., Boekstegers, P., Hausleiter, J., Schillinger, W., Brachmann, J., Lange, R. & Reichenspurner, H. (2013). Konsensus der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung – und der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie zur Behandlung der Mitralklappeninsuffizienz. *Der Kardiologe*, 7(2), 76-90. doi:10.1007/s12181-013-0488-1
- Nishi, H., Sakaguchi, T., Miyagawa, S., Yoshikawa, Y., Fukushima, S., Saito, S., Ueno, T., Kuratani, T. & Sawa, Y. (2012). Frequency, Risk Factors and Prognosis of Postoperative Hyperbilirubinemia after Heart Valve Surgery. *Cardiology*, 122(1), 12-19. doi:10.1159/000338142
- Nishimura, R. A., Rihal, C. S., Tajik, A. J., & Holmes, D. R. (1994). Accurate measurement of the transmitral gradient in patients with mitral stenosis: A simultaneous catheterization and Doppler echocardiographic study. *Journal of the American College of Cardiology*, 24(1), 152-158. doi:https://doi.org/10.1016/0735-1097(94)90556-8
- Nkomo, V. T., Gardin, J. M., Skelton, T. N., Gottdiener, J. S., Scott, C. G., & Enriquez-Sarano, M. (2006). Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *The Lancet*, 368(9540), 1005-1011. doi:10.1016/S0140-6736(06)69208-8
- Olschewski, H., Hoeper, M. M., Borst, M. M., Ewert, R., Grünig, E., Kleber, F. X., Kopp, B., Opitz, C., Reichenberger, F., Schmeisser, A., Schranz, D., Schulze-Neick, I., Wilkens, H., Winkler, J. & Worth, H. (2007). Diagnostik und Therapie der chronischen pulmonalen Hypertonie. *Clinical Research in Cardiology*, 96(5), 301-330. doi:10.1007/s00392-007-0508-x
- Onorati, F., Mariscalco, G., Reichart, D., Perrotti, A., Gatti, G., De Feo, M., Rubino, A., Santarpino, G., Biancari, F., Detter, C., Santini, F. & Faggian, G. (2018). Hospital Outcome and Risk Indices of Mortality after redo-mitral valve surgery in Potential Candidates for Transcatheter Procedures: Results From a European Registry. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 32(2), 646-653. doi:10.1053/j.jvca.2017.09.039
- Paradis, J.-M., Del Trigo, M., Puri, R., & Rodés-Cabau, J. (2015). Transcatheter Valve-in-Valve and Valve-in-Ring for Treating Aortic and Mitral Surgical Prosthetic Dysfunction. *Journal of the American College of Cardiology*, 66(18), 2019-2037. doi:https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.09.015

- Pibarot, P., & Dumesnil, J. G. (2006). Prosthesis-patient mismatch: definition, clinical impact, and prevention. *Heart (British Cardiac Society)*, 92(8), 1022-1029. doi:10.1136/hrt.2005.067363
- Popescu, B. A., Andrade, M. J., Badano, L. P., Fox, K. F., Flachskampf, F. A., Lancellotti, P., Varga, A., Sicari, R., Evangelista, A., Nihoyannopoulos, P., Zamorano, J. L., Derumeaux, G., Kasprzak, J. D. & Roelandt, J. R. (2009). European Association of Echocardiography recommendations for training, competence, and quality improvement in echocardiography. *European Journal of Echocardiography*, 10(8), 893-905. doi:10.1093/ejechocard/jep151
- Prendergast, B., Chambers, J. B., Iung, B., Rosenhek, R., Zamorano, J. L., Pierard, L. A., Modine, T., Falk, V., Kappetein, A. P., Pibarot, P., Sundt, T., Baumgartner, H., Bax, J. J. & Lancellotti, P. (2017). Standards defining a 'Heart Valve Centre': ESC Working Group on Valvular Heart Disease and European Association for Cardiothoracic Surgery Viewpoint. *European Heart Journal*, 38(28), 2177-2183. doi:10.1093/eurheartj/ehx370
- Preston-Maher, G. L., Torii, R., & Burriesci, G. (2015). A Technical Review of Minimally Invasive Mitral Valve Replacements. *Cardiovascular Engineering and Technology*, 6(2), 174-184. doi:10.1007/s13239-014-0203-9
- Prins, C., de Villiers Jonker, I., Botes, L., & Smit, F. E. (2012). Cardiac surgery risk-stratification models. *Cardiovascular journal of Africa*, 23(3), 160-164. doi:10.5830/CVJA-2011-047
- Puskas, J. D., Kilgo, P. D., Thourani, V. H., Lattouf, O. M., Chen, E., Vega, J. D., Cooper, W., Guyton, R. A. & Halkos, M. (2012). The Society of Thoracic Surgeons 30-Day Predicted Risk of Mortality Score Also Predicts Long-Term Survival. *The Annals of Thoracic Surgery*, 93(1), 26-35. doi:https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2011.07.086
- Roger V. L., Go A. S., Lloyd-Jones, D. M., Adams, R. J., Berry, J. D., Brown, T. M., Carnethon, M. R., Dai, S., de Simone, G., Ford, E. S., Fox, C. S., Fullerton, H. J., Gillespie, C., Greenlund, K. J., Hailpern, S. M., Heit, J. A., Ho, P. M., Howard, V. J., Kissela, B. M., Kittner, S. J., Lackland, D. T., Lichtman, J. H., Lisabeth, L. D., Makuc, D. M., Marcus, G. M., Marelli, A., Matchar, D. B., McDermott, M. M., Meigs, J. B., Moy, C. S., Mozaffarian, D., Mussolino, M. E., Nichol, G., Paynter, N. P., Rosamond, W. D., Sorlie, P. D., Stafford, R. S., Turan, T. N., Turner, M. B., Wong, N. D. & Wylie-Rosett, J. (2011). Heart Disease and Stroke Statistics—2011 Update. *Circulation*, 123(4), e18-e209. doi:10.1161/CIR.0b013e3182009701
- Seiffert, M., Conradi, L., Baldus, S., Schirmer, J., Knap, M., Blankenberg, S., Reichen-spurner, H. & Treede, H. (2012). Transcatheter Mitral Valve-in-Valve Implantation in Patients With Degenerated Bioprostheses. *JACC: Cardiovascular Interventions*, 5(3), 341-349. doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.jcin.2011.12.008
- Seldinger, S. I. (1953). Catheter Replacement of the Needle in Percutaneous Arteriography: A new technique. *Acta Radiologica*, 39(5), 368-376. doi:10.3109/00016925309136722
- Serruys, P. W., Morice, M.-C., Kappetein, A. P., Colombo, A., Holmes, D. R., Mack, M. J., Sâthle, E., Feldman, T. E., van den Brand, M., Bass, E. J., Van Dyck, N., Leadley, K., Dawkins, K. D. & Mohr, F. W. (2009). Percutaneous Coronary Intervention versus Coronary-Artery Bypass Grafting for Severe Coronary Artery Disease. *New England Journal of Medicine*, 360(10), 961-972. doi:10.1056/NEJMoa0804626

- Shah, P. M. (1988). Echocardiography in Congestive or Dilated Cardiomyopathy. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 1(1), 20-30.
doi:10.1016/S0894-7317(88)80061-0
- Shahian, D. M., Jacobs, J. P., Badhwar, V., Kurlansky, P. A., Furnary, A. P., Cleveland, J. C., Jr., Lobdell, K. W., Vassileva, C., Wyler von Ballmoos, M. C., Thourani, V. H., Rankin, J. S., Edgerton, J. R., D'Agostino, R. S., Desai, N. D., Feng, L., He, X. & O'Brien, S. M. (2018). The Society of Thoracic Surgeons 2018 Adult Cardiac Surgery Risk Models: Part 1 - Background, Design Considerations, and Model Development. *The Annals of Thoracic Surgery*, 105(5), 1411-1418.
doi:10.1016/j.athoracsur.2018.03.002
- Shahian, D. M., O'Brien, S. M., Filardo, G., Ferraris, V. A., Haan, C. K., Rich, J. B., Normand, S. L., DeLong, E. R., Shewan, C. M., Dokholyan, R. S., Peterson, E. D., Edwards, F. H. & Anderson, R. P. (2009). The Society of Thoracic Surgeons 2008 Cardiac Surgery Risk Models: Part 1—Coronary Artery Bypass Grafting Surgery. *The Annals of Thoracic Surgery*, 88(1, Supplement), S2-S22.
doi:https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2009.05.053
- Stone, G. W., Adams, D. H., Abraham, W. T., Kappetein, A. P., Généreux, P., Vranckx, P., Mehran, R., Kuck, K. H., Leon, M. B., Piazza, N., Head, S. J., Filippatos, G. & Vahanian, A. S. (2015). Clinical trial design principles and endpoint definitions for transcatheter mitral valve repair and replacement: part 2: endpoint definitions A consensus document from the Mitral Valve Academic Research Consortium. *European Heart Journal*, 36(29), 1878-1891.
doi:10.1093/eurheartj/ehv333
- Stone, G. W., Vahanian, A. S., Adams, D. H., Abraham, W. T., Borer, J. S., Bax, J. J., Schofer, J., Cutlip, D. E., Krucoff, M. W., Blackstone, E. H., Genereux, P., Mack, M. J., Siegel, R. J., Grayburn, P. A., Enriquez-Sarano, M., Lancelotti, P., Filippatos, G. & Kappetein, A. P. (2015). Clinical Trial Design Principles and Endpoint Definitions for Transcatheter Mitral Valve Repair and Replacement: Part 1: Clinical Trial Design Principles: A Consensus Document From the Mitral Valve Academic Research Consortium. *Journal of the American College of Cardiology*, 66(3), 278-307. doi:https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.05.046
- Takagi, H., Hari, Y., Kawai, N., & Ando, T. (2018). A meta-analysis of valve-in-valve and valve-in-ring transcatheter mitral valve implantation. *Journal of Interventional Cardiology*, 31(6), 899-906. doi:10.1111/joic.12564
- Thomas, J. D., Newell, J. B., Choong, C. Y., & Weyman, A. E. (1991). Physical and physiological determinants of transmitral velocity: numerical analysis. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*, 260(5), H1718.
- Tribouilloy, C., Grigioni, F., Avierinos, J. F., Barbieri, A., Rusinaru, D., Szymanski, C., Ferlito, M., Tafaneli, L., Bursi, F., Trojette, F., Branzi, A., Habib, G., Modena, M. G. & Enriquez-Sarano, M. (2009). Survival Implication of Left Ventricular End-Systolic Diameter in Mitral Regurgitation Due to Flail Leaflets. *Journal of the American College of Cardiology*, 54(21), 1961.
doi:10.1016/j.jacc.2009.06.047
- Tribouilloy, C., Shen, W. F., Quéré, J. P., Rey, J. L., Choquet, D., Dufossé, H., & Lesbre, J. P. (1992). Assessment of severity of mitral regurgitation by measuring regurgitant jet width at its origin with transesophageal Doppler color flow imaging. *Circulation*, 85(4), 1248.
- Tribouilloy Christophe, M., Enriquez-Sarano, M., Schaff Hartzell, V., Orszulak Thomas, A., Bailey Kent, R., Tajik, A. J., & Frye Robert, L. (1999). Impact of Preoperative Symptoms on Survival After Surgical Correction of Organic Mitral Regurgitation. *Circulation*, 99(3), 400-405. doi:10.1161/01.CIR.99.3.400

- Ulijaszek, S. (2003). Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. Report of a WHO Consultation. WHO Technical Report Series 894. Pp. 252. (World Health Organization, Geneva, 2000.) SFr 56.00, ISBN 92-4-120894-5, paperback. *Journal of Biosocial Science*, 35, 624-625. doi:10.1017/S0021932003245508
- Unverferth, D. V., Magorien, R. D., Moeschberger, M. L., Baker, P. B., Fetters, J. K., & Leier, C. V. (1984). Factors influencing the one-year mortality of dilated cardiomyopathy. *American Journal of Cardiology*, 54(1), 147-152. doi:10.1016/0002-9149(84)90320-5
- Vahanian, A., Baumgartner, H., Falk, V., Bax, J. J., De Bonis, M., Hamm, C., Holm, P. J., Jung, B., Lancelotti, P., Lansac, E., Rodriguez Muñoz, D., Rosenhek, R., Sjögren, J., Tornos Mas, P., Walther, T., Wendler, O., Windecker, S. & Zamorano, J. L. (2017). 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *European Heart Journal*, 38(36), 2739-2791. doi:10.1093/eurheartj/ehx391
- Vohra, H. A., Whistance, R. N., Roubelakis, A., Burton, A., Barlow, C. W., Tsang, G. M. K., Livesey, S.A. & Ohri, S. K. (2012). Outcome after redo-mitral valve replacement in adult patients: a 10-year single-centre experience. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*, 14(5), 575-579. doi:10.1093/icvts/ivs005
- Walther, T., Kempfert, J., Borger, M. A., Fassl, J., Falk, V., Blumenstein, J., Dehdashtian, M., Schuler, G. & Mohr, F. W. (2008). Human Minimally Invasive Off-Pump Valve-in-a-Valve Implantation. *The Annals of Thoracic Surgery*, 85(3), 1072-1073. doi:10.1016/j.athoracsur.2007.12.040
- Yoon, S.-H., Whisenant, B. K., Bleiziffer, S., Delgado, V., Dhoble, A., Schofer, N., Eschenbach, L., Bansal, E., Murdoch, D. J., Ancona, M., Schmidt, T., Yzeiraj, E., Vincent, F., Niikura, H., Kim, W. K., Asami, M., Unbehaun, A., Hirji, S., Fujita, B., Silaschi, M., Tang, G. H. L., Kuwata, S., Wong, S. C., Frangieh, A. H., Barker, C. M., Davies, J. E., Lauten, A., Deuschl, F., Nombela-Franco, L., Rampat, R., Nicz, P. F. G., Masson, J.B., Wijeysondera, H. C., Sievert, H., Blackman, D. J., Gutierrez-Ibanes, E., Sugiyama, D., Chakravarty, T., Hildick-Smith, D., de Brito, F. S. Jr., Jensen, C., Jung, C., Smalling, R. W., Arnold, M., Redwood, S., Kasel, A. M., Maisano, F., Treede, H., Ensminger, S. M., Kar, S., Kaneko, T., Pilgrim, T., Sorajja, P., Van Belle, E., Prendergast, B. D., Bapat, V., Modine, T., Schofer, J., Ferker, C., Kempfert, J., Attizzani, G. F., Latib, A., Schaefer, U., Webb, J. G., Baxx, J. J. & Makkar, R. R. (2018). Outcomes of transcatheter mitral valve replacement for degenerated bioprostheses, failed annuloplasty rings, and mitral annular calcification. *European Heart Journal*, 40(5), 441-451. doi:10.1093/eurheartj/ehy590
- Zamorano, J. L., Badano, L. P., Bruce, C., Chan, K.-L., Gonçalves, A., Hahn, R. T., Keane, M. G., La Canna, G., Monaghan, M. J., Nihoyannopoulos, P., Silvestry, F. E., Vanoverschelde, J. L. & Gillam, L. D. (2011). EAE/ASE recommendations for the use of echocardiography in new transcatheter interventions for valvular heart disease. *European Heart Journal*, 32(17), 2189-2214. doi:10.1093/eurheartj/ehr259
- Zoghbi, W. A., Chambers, J. B., Dumesnil, J. G., Foster, E., Gottdiener, J. S., Grayburn, P. A., Khandheria, B. K., Levine, R. A., Marx, G. R., Miller, F. A. Jr., Nakatani, S., Quiñones, M. A., Rakowski, H., Rodriguez, L. L., Swaminathan, M., Waggoner, A. D., Weissman, N. J. & Zabalgaitia, M. (2009). Recommendations for Evaluation of Prosthetic Valves With Echocardiography and Doppler Ultrasound: A Report From the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Task Force on Prosthetic Valves, Developed

in Conjunction With the American College of Cardiology Cardiovascular Imaging Committee, Cardiac Imaging Committee of the American Heart Association, the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, the Japanese Society of Echocardiography and the Canadian Society of Echocardiography, Endorsed by the American College of Cardiology Foundation, American Heart Association, European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, the Japanese Society of Echocardiography, and Canadian Society of Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 22(9), 975-1014. doi:10.1016/j.echo.2009.07.013

Zoghbi, W. A., Enriquez-Sarano, M., Foster, E., Grayburn, P. A., Kraft, C. D., Levine, R. A., Nihoyannopoulos, P., Otto, C. M., Rakowski, H., Stewart, W. J., Waggoner, A. & Weissman, N. J. (2003). Recommendations for evaluation of the severity of native valvular regurgitation with two-dimensional and doppler echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 16(7), 777-802. doi:10.1016/S0894-7317(03)00335-3

7 Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich bei Frau Prof. Dr. Sabine Bleiziffer für die hervorragende Betreuung bedanken. Wann immer ich Unterstützung brauchte, stand sie mir stets zeitnah mit Ratschlägen und Hilfestellung zur Seite.

Weiterhin danke ich Frau Dr. Dr. Lena Eschenbach für die vielen persönlichen Treffen und die Unterstützung in allen Belangen des Projekts.

Außerdem möchte ich mich bei meiner Mutter Barbara bedanken, ohne deren Einsatz und bedingungslosen Beistand ich nie das Privileg gehabt hätte, dieses Promotionsprojekt durchführen zu können.

Zuletzt danke ich meiner Ehefrau Valerie, meiner Familie und meinen Freunden für die ebenfalls wichtigen Ratschläge und Unterstützung, die mir über die gesamte Dauer der Promotion sehr geholfen haben.