

Indikation, technische Aspekte und klinische Ergebnisse der Transcatheter Mitral Valve Implantation (TMVI)

Marius Janis Lutz

Vollständiger Abdruck der von der TUM School of Medicine and Health der Technischen Universität München zur Erlangung eines
Doktors der Medizin (Dr. med.)
genehmigten Dissertation.

Vorsitz: Prof. Dr. Gabriele Multhoff

Prüfende der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. Ralf Günzinger
2. Prof. Dr. Agnes Görlach

Die Dissertation wurde am 08.04.2024 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die TUM School of Medicine and Health am 02.07.2024 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	4
1 Einleitung	5
1.1 Physiologische und pathophysiologische Grundlagen.....	5
1.2 Epidemiologie.....	7
1.3 Therapie.....	7
1.3.1 Operative Therapie	7
1.3.2 Interventionelle Therapie	9
1.3.3 Medikamentöse Therapie.....	11
1.4 Zielsetzung der Dissertation	12
2 Material und Methoden	13
2.1 Studienablauf und Datenerfassung	13
2.2 Ein- und Ausschlusskriterien	14
2.3 Endpunkte.....	15
2.4 Präoperative Daten	16
2.4.1 Medikamentenanamnese.....	17
2.4.2 NYHA-Klassifikation	17
2.4.3 Laborwerte.....	18
2.4.4 Scoring-Systeme.....	19
2.4.5 Echokardiographie	22
2.4.6 Computertomographie	25
2.5 Intraoperative Daten.....	27
2.5.1 Technische Durchführung.....	27
2.5.2 Prothesenauswahl	29
2.5.3 Weitere intraoperative Parameter und Komplikationen	29
2.6 Postoperative Daten	30
2.6.1 Intrahospitale Parameter	31
2.6.2 Intrahospitale und poststationäre Parameter und Komplikationen	31
2.7 Statistik.....	32
3 Ergebnisse	33
3.1 Basischarakteristika	33
3.2 Technische und operative Daten	36
3.3 Postoperativer Krankenhausaufenthalt.....	39
3.4 30-Tage Follow-up.....	41

3.5	1-Jahr Follow-up	44
4	Diskussion	48
4.1	Hochrisiko-Konstellation	48
4.2	„Technical Success“	48
4.3	Reduktion der Herzinsuffizienz-Symptomatik	49
4.4	Objektivierung des Therapieerfolgs	50
4.4.1	Mitralklappenstenose	51
4.4.2	Mitralklappeninsuffizienz	52
4.5	Komplikationen und Gesamtmortalität	53
4.6	„Device Success“ und „Procedural Success“	56
4.7	Prädiktoren der Mortalität	58
4.8	Vergleich zu chirurgischen Mitralklappenoperationen	59
4.9	Limitationen der Studie	61
4.10	Ausblick	61
5	Schluss	63
5.1	Zusammenfassung	63
5.2	Fazit	64
	Danksagung	65
	Literaturverzeichnis	66
	Anhangsverzeichnis	71
	Anhang 1: Tabellen	71
	Anhang 2: Diagramme	77

Abkürzungsverzeichnis

ACE	Angiotensin-konvertierendes Enzym
BMI	Body Mass Index
BNP	Brain Natriuretic Peptide
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
CT	Computertomographie
EACTS	European Association of Cardio-Thoracic Surgery
ESC	European Society of Cardiology
EuroSCORE	European System for Cardiac Operative Risk Evaluation
KHK	Koronare Herzerkrankung
LVEF	Left Ventricular Ejection Fraction
LVOT	Left Ventricular Outflow Tract
MAC	Mitral Annular Calcification
MPG	Mean Pressure Gradient
MVARC	Mitral Valve Academic Research Consortium
NYHA	New York Heart Association
OP	Operation
sPAP	systolischer Pulmonalarteriendruck
STS-PROM	Society of Thoracic Surgeons Predicted Risk of Mortality
TAVI	Transcatheter Aortic Valve Implantation
TEE	Transesophageal Echocardiography
TEER	Transcatheter Edge-to-Edge Repair
TMVI	Transcatheter Mitral Valve Implantation
TTE	Transthoracal Echocardiography
ViMAC	Valve-in-MAC
ViR	Valve-in-Ring
ViV	Valve-in-Valve

1 Einleitung

1.1 Physiologische und pathophysiologische Grundlagen

Die Mitralklappe ist eine von vier Herzklappen, die als Ventile fungieren und einen wesentlichen Beitrag zur Hämodynamik des Herzens leisten. Sie ist als semilunare Klappe zwischen dem linken Vorhof und der linken Kammer lokalisiert.

Anatomisch besteht der Klappenapparat aus einem vorderen und einem hinteren Segel (Cuspis anterior und posterior), die über Sehnenfäden, den sogenannten Chordae tendineae, mit den Papillarmuskeln (Mm. papillares) verbunden sind. Diese inserieren im linken Ventrikel. (Waschke et al., 2015)

Die Mitralklappe kann durch eine Insuffizienz, eine Stenose oder eine Kombination von beidem in ihrer Funktion beeinträchtigt sein. Die Ätiologie der Mitralklappenerkrankungen ist vielfältig.

Betroffene einer symptomatischen Mitralklappeninsuffizienz zeigen in drei von fünf Fällen eine degenerative Veränderung des Klappengewebes. Da der Vorgang den Klappenapparat selbst betrifft, wird er den primären Ursachen zugeordnet. Zu dieser Kategorie werden in absteigender Reihenfolge entsprechend ihrer Häufigkeit auch rheumatische, kongenitale und Endokarditis-bedingte Pathologien gezählt. Sekundäre Ursachen führen zu einer funktionellen Mitralklappeninsuffizienz aufgrund „Veränderungen der Geometrie des Mitralklappenapparats in Folge pathologischer Umbauprozesse des linken Ventrikels“ (Nickenig et al., 2013, S. 78). Zugrundeliegende Erkrankungen können eine Kardiomyopathie oder eine Myokarditis sein. Eine Sonderstellung nimmt die Ischämie ein, die sowohl primär als auch sekundär zu einer Mitralklappeninsuffizienz führen kann. (Iung et al., 2003; Nickenig et al., 2013)

Die Mitralklappenstenose wird klassischerweise durch das rheumatische Fieber ausgelöst, das in der industrialisierten Welt durch den Erfolg der Antibiotikatherapie seltener auftritt. Der zweithäufigste Auslöser einer Stenose ist wiederum degenerativ bedingt. Zu dieser Kategorie wird eine den Mitraring betreffende Kalzifizierung gezählt, die als Mitral Annular Calcification (MAC) bezeichnet wird. Das Krankheitsbild der MAC ist zwar selten, besitzt jedoch eine hohe Relevanz aufgrund fehlender standardisierter Therapiemöglichkeiten. (Iung et al., 2003; Abramowitz et al., 2015)

Die individuelle Symptomatik der Patient:innen spielt eine wichtige Rolle bei der Behandlung von Mitralklappenerkrankungen. Diese stellt sich im fortgeschrittenen Stadium wie die klinischen Symptome einer Herzinsuffizienz dar. Sinnvoll ist die geteilte Betrachtung der Linksherz- und Rechtsherzbelastung. (Baenkler et al., 2015)

Im Fall einer insuffizienten Mitralklappe verursacht das Regurgitationsvolumen, das durch die Ventrikelkontraktion zurück in das linke Atrium fließt, in der darauffolgenden Diastole eine Volumenbelastung der linken Kammer sowie des linken Vorhofs. Dadurch kommt es nicht nur zu pulmonaler Hypertonie, sondern auch zu Dilatation und Hypertrophie des Herzmuskels. Die daraus resultierenden Symptome sind Belastungsdyspnoe und Tachypnoe, nächtliches Husten und Zyanose. Eine akute Dekompensation kann eine Intensivierung in Form von Ruhedyspnoe und Orthopnoe, Pleuraergüssen und Lungenödem auslösen. Der von Patient:innen beschriebene Abfall in ihrer alltäglichen Leistung ist ein unspezifisches, aber typisches Merkmal. (Baenkler et al., 2015)

Ist die Mitralklappe stenosiert, ist der Blutfluss in den linken Ventrikel gestört, sodass es zunächst zu einer Druck- und infolgedessen zu einer Volumenbelastung des linken Atriums kommt. Vor dem rechten Herz sorgt die Stauung für typische Symptome einer Rechtsherzinsuffizienz: Hepatomegalie und Aszites, gestaute Organe wie Nieren, Magen und Milz sowie Beinödeme. Außerdem berichten Betroffene von Abgeschlagenheit. (Baenkler et al., 2015)

Während die Stenose meist nur das rechte Herz betrifft, kann die Insuffizienz sowohl zu Linksherz- als auch zu Rechtsherzsymptomen führen. (Baenkler et al., 2015)

In der Therapie der Insuffizienz gibt es erfolgreiche und etablierte Methoden, auf die in Kapitel 1.3 ausführlich eingegangen wird. Im Kern handelt es sich um die operative Mitralklappenrekonstruktion unter Erhalt der Nativklappe oder die Implantation einer mechanischen oder biologischen Mitralklappe. Nach solchen Eingriffen an der Mitralklappe können jedoch Folgeerkrankungen beobachtet werden, sodass potenziell weitere Behandlungen notwendig werden. Wie Côté et al. (2017) in ihrem Artikel beschreiben, finden an rekonstruierten Klappen und biologischen Prothesen ebenso degenerative Veränderungen statt wie an nativen Mitralklappen. Etwa sieben bis acht Jahre nach der Operation (OP) steigt der Anteil an Klappendegenerationen, sodass nach einem Jahrzehnt 20 % der Patient:innen mit Mitralklappenersatz erneut behandlungsbedürftig sind. Zum selben Zeitpunkt ist laut einer Auswertung von Savage und Connolly (2020) bei 10 bis 28 % der Patient:innen nach einer Rekonstruktion eine Reoperation notwendig. Auch wenn die Gründe für eine erforderliche Zweitoperation nicht monokausal auf degenerative Pathomechanismen zurückgeführt werden können, ist deren Einfluss nicht bestreitbar.

Zusammengefasst leiden die Patient:innen der in dieser Dissertation thematisierten Studie unter einer symptomatischen Mitralklappenerkrankung: einer Insuffizienz, einer Stenose oder einer Kombination von beidem. Dabei ist einer der folgenden Pathomechanismen zugrundeliegend.

- Degenerierte biologische Mitralklappenprothese
- Degenerierte Mitralklappe nach Mitralklappenrekonstruktion
- Mitral Annular Calcification (MAC) in nativer Mitralklappe

1.2 Epidemiologie

Nkomo et al. zeigen in einer Studie der Allgemeinbevölkerung aus dem Jahr 2006, dass über 65-Jährige signifikant häufiger unter Herzklappenerkrankungen leiden als jüngere Menschen. Dabei sind die Mitralklappeninsuffizienz und die Aortenklappenstenose die häufigsten Herzklappenvitien. Diese werden meist durch degenerative Veränderungen hervorgerufen, deren Häufigkeit wiederum mit steigendem Alter zunimmt. Im Hinblick auf den demographischen Wandel mit einer zunehmend älteren Bevölkerung werden Herzklappenvitien in Zukunft von hoher Bedeutung sein. (Lung et al., 2003; Nkomo et al., 2006)

Die gesonderte Betrachtung der Mitralklappeninsuffizienz und deren altersspezifisches Auftreten bestätigt diese Analyse: Während in der Altersgruppe 55 bis 64 Jahre nur 1 % von einer Regurgitation betroffen sind, sind es bei den 65- bis 74-Jährigen bereits 6,4 % und bei den über 75-Jährigen 9,3 %. Die Mitralklappeninsuffizienz zeigt in dieser Studie vor der Aortenklappenstenose die höchste Prävalenz. Dies trifft sowohl auf die Gruppe der 65- bis 74-Jährigen zu (6,4 % mit Mitralklappeninsuffizienz gegenüber 1,3 % mit Aortenklappenstenose) als auch auf die Gruppe ab 75 Jahren (9,3 % gegenüber 2,8 %). (Nkomo et al., 2006)

Die Untersuchung von Nkomo et al. (2006) zeigt für die Mitralklappenstenose eine Häufigkeit unter 0,3 % in allen Altersklassen. Diese Zahlen stützen die im vorherigen Kapitel ausgeführte Behauptung, dass die Bedeutung der Mitralklappenstenose im Vergleich zur Insuffizienz nachrangig ist. Jedoch erwarten Nishimura et al. (2016) aufgrund der zunehmenden Alterung der Bevölkerung einen ansteigenden Trend für nicht-rheumatische Mitralklappenstenosen wie die MAC-bedingte Stenose. Daher wird dieses Krankheitsbild in den Industrieländern wieder in den Fokus rücken.

1.3 Therapie

1.3.1 Operative Therapie

Die Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) und European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) sehen für die primär verursachte Mitralklappeninsuffizienz einen chirurgischen Eingriff vor, wenn Patient:innen unter Symptomen leiden und das Risiko einer Operation in der Evaluation eines

„Heart Team“ vertretbar ist. Wenn Erkrankte keine Symptomatik aufweisen, werden echokardiographische Parameter als Entscheidungshilfe herangezogen: Liegt die linksventrikuläre Auswurffraktion (LVEF) bei $\leq 60\%$ oder der linksventrikuläre endsystolische Durchmesser (LVESD) ≥ 40 mm, wird ebenso eine operative Behandlung empfohlen. Für diese Indikationen liegt die Evidenzklasse I vor. Auch Kriterien wie ein neu aufgetretenes Vorhofflimmern, ein systolischer Pulmonalarteriendruck (sPAP) > 50 mmHg, die Dilatation des linken Atriums über vorgegebene Grenzen hinaus sowie ein geringes OP-Risiko und die hohe Wahrscheinlichkeit eines dauerhaften Erfolgs können die Entscheidung für einen Eingriff begünstigen. Die Evidenzklasse dieser Parameter ist weniger eindeutig (IIa) als die der vorher aufgeführten, weshalb sie sorgfältig abgewogen werden müssen. (Vahanian et al., 2022)

Die Behandlung der Wahl der sekundär bedingten Mitralklappeninsuffizienz ist die Pharmakotherapie. Die Indikation für einen Eingriff ist komplex. Es können operative und interventionelle Verfahren angewandt werden, deren Auswahl von der Wirksamkeit der medikamentösen Therapie, von Begleiterkrankungen und von der individuellen Risikobeurteilung abhängig ist. Für weiterführende Informationen wird auf die Leitlinien der ESC und EACTS verwiesen. (Vahanian et al., 2022)

1.3.1.1 Chirurgische Mitralklappenrekonstruktion

Die chirurgische Mitralklappenrekonstruktion ist die Methode der Wahl bei primär degenerativer Mitralklappeninsuffizienz, zB. bei einem Mitralklappenprolaps mit oder ohne Sehnenfadenabriss. (Nishimura et al., 2016; Vahanian et al., 2022)

Die Operation erfolgt in Allgemeinanästhesie und unter Verwendung der Herz-Lungen-Maschine. Aus der Leistungsstatistik der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie im Jahr 2022 geht hervor, dass der Anteil isolierter Mitralklappenoperationen ohne simultane Durchführung eines aortokoronaren Bypass 59,4 % beträgt. In diesen Fällen kann ein minimalinvasiver Zugang mittels einer rechtsseitigen anterolateralen Minithorakotomie gewählt werden. Die klassische mediane Sternotomie wird bei 40,6 % aller Operationen angewandt und steht meist in Verbindung mit einer gleichzeitigen Bypass-Operation. Laut Nishimura et al. (2016) erlauben bisherige Daten noch keine eindeutige Empfehlung für eine minimalinvasive Operation, jedoch sind die Autoren der Ansicht, dass sich diese Operationsmethode in Zukunft etablieren wird.

Das Ziel des rekonstruierenden Eingriffs wird von den Autoren folgendermaßen beschrieben: „Mitral regurgitation can usually be repaired by either resection of the flail and prolapsing leaflet segment or by reconstructive techniques using artificial [...] chords“ (Nishimura et al., 2016, S. 1326). Wegen der andauernden Belastung des Herzskeletts unter dem Regurgitationsvolumen kann es zu einer Dilatation des Mitralklappenannulus kommen. Daher wird zusätzlich eine Annuloplastie des Mitralklappenrings

durchgeführt, die sowohl eine therapeutische als auch eine präventive Maßnahme ist, da einer zukünftigen Dilatation des Annulus vorgebeugt wird. (Nishimura et al., 2016)

1.3.1.2 Chirurgischer Mitralklappenersatz

Der Mitralklappenersatz ist gegenüber der Rekonstruktion zweitrangig, wird aber in Akutsituationen wie in Folge einer Papillarmuskelruptur oder einer Endokarditis empfohlen. Dies trifft auch zu, wenn ein „Heart Team“ die Eignung zur Mitralklappenrekonstruktion anzweifelt. (Noack & Mohr, 2016; Vahanian et al., 2022)

Der operative Zugang zum Herz erfolgt analog zum Vorgehen bei der Mitralklappenrekonstruktion mittels anterolateraler oder medianer Sternotomie. Die Nativklappe wird komplett oder teilweise entfernt. Als Klappenprothese kann zwischen einer biologischen oder mechanischen Prothese gewählt werden, die mit verschiedenen Vor- und Nachteilen für die Patient:innen einhergehen. Ein entscheidender Schwachpunkt der biologischen Klappe ist deren Degeneration im Laufe der Zeit. (Noack & Mohr, 2016)

Moss et al. (2003) stellen in einer retrospektiven Studie den Ersatz der Rekonstruktion gegenüber. Die Resultate zeigen, dass Patient:innen nach einer Rekonstruktion signifikant länger überleben als diejenigen, die einen Klappenersatz erhalten. Dennoch nennen die Verfasser:innen des Artikels auch einen Vorteil des Ersatzes: Die Zahl notwendiger Reoperationen ist in dieser Kohorte geringer als bei Personen nach einer Mitralklappenrekonstruktion. Die Haltbarkeit der Prothese ist laut dieser Publikation ein Argument, das für den Klappenersatz spricht.

Insgesamt unterstützen diese Ergebnisse die in den Leitlinien der ESC und EACTS aufgeführte Empfehlung, die Mitralklappenrekonstruktion zu bevorzugen (Vahanian et al., 2022).

1.3.2 Interventionelle Therapie

Für die Behandlung der primären Mitralklappeninsuffizienz stehen interventionelle Verfahren als Alternative zur Verfügung, wenn das Operationsrisiko zu hoch ist (Vahanian et al., 2022). Studien untersuchen den Nutzen interventioneller Therapien auch für Patient:innen mit intermediärem OP-Risiko, sodass in Zukunft interventionelle Methoden von der Alternative zum Goldstandard heranreifen könnten (Nishimura et al., 2016).

Für die Behebung der rheumatisch bedingten Mitralklappenstenose existiert mit der Kommissurotomie bereits ein etabliertes Interventionsverfahren. Da die Klappensegel bei einer MAC-bedingten Stenose jedoch nicht miteinander verwachsen sind, kann bei dieser Pathologie keine Kommissurotomie erfolgen. Die Leitlinien der ESC und EACTS betonen, dass eine eindeutige Empfehlung im Hinblick auf Mitralklappenstenosen, die durch eine MAC verursacht werden, fehlt. (Vahanian et al., 2022)

1.3.2.1 Transcatheter Edge-to-Edge Repair

Das Verfahren mittels Transcatheter Edge-to-Edge Repair (TEER) ist eine Methode zur interventionellen Mitralklappenrekonstruktion. Sie wird bei Patient:innen durchgeführt, die nach Einschätzung des „Heart Team“ einem zu hohen Risiko für einen offenen Eingriff ausgesetzt sind. Erfüllen diese Personen die Kriterien für eine TEER, kann das Verfahren sowohl bei primär als auch bei sekundär verursachter Mitralklappeninsuffizienz angewandt werden. Das Verfahren ist jedoch vor allem für die Therapie einer sekundär bedingten Regurgitation bedeutsam. Am häufigsten wird die TEER mittels MitraClip™ durchgeführt. (Vahanian et al., 2022; Nishimura et al., 2016).

Labrousse et al. (2018) beschreiben den optimalen Ablauf der Intervention: In Allgemeinanästhesie wird ein Katheter transfemoral-transseptal in den linken Vorhof eingebracht. Mit dessen Hilfe wird das anteriore und posteriore Mitralklappensegel im Bereich des Regurgitationsjets fixiert, um die Insuffizienz zu beheben oder zu reduzieren.

In der Evaluation des Verfahrens verweisen Nishimura et al. (2016) auf die EVEREST-II-Studie, die nach MitraClip™ im Vergleich zu operativen Eingriffen signifikant häufiger eine postoperative residuale Insuffizienz zeigt. Daher bedürfen Patient:innen fünf Jahre nach MitraClip™ häufiger einer erneuten Therapie. Positiv hervorzuheben ist die niedrigere Mortalität fünf Jahre nach Behandlung mittels MitraClip™ (20,8 %) gegenüber denjenigen nach einer Operation (26,8 %). Das Ergebnis ist bei einem p-Wert von 0,4 nicht signifikant (Feldman et al., 2015).

In Europa hat das Verfahren mittels MitraClip™ eine vollumfängliche Zulassung in der Behandlung der Mitralklappeninsuffizienz, wohingegen es in den Vereinigten Staaten nur für Patient:innen mit sekundärer Mitralklappeninsuffizienz erlaubt ist (Nishimura et al., 2016).

1.3.2.2 Transcatheter Mitral Valve Implantation

Im Jahr 2020 veröffentlichten Overtchouk et al. eine Zusammenschau der aktuellen Literatur zu Transkatheter-Methoden zur Behandlung von Mitralklappenerkrankungen.

Die Autoren zweifeln an der Eignung der TEER als Goldstandard zur Therapie der primären Mitralklappeninsuffizienz. Wie im vorherigen Abschnitt dargestellt, besitzt das Verfahren in den USA keine Zulassung für alle Mitralklappenpathologien. Dies ist zum Teil der unvollständigen Datenlage geschuldet. Dies ermöglicht dem Transkatheter-Ersatz eine Chance, diese Lücke zu schließen. (Overtchouk et al., 2020)

Ein Argument für einen interventionellen Klappenersatz ist das Potenzial, das in einer Kombination aus minimalinvasivem Zugang und Implantation einer Klappenprothese steckt. Wie in den Ausführungen zum chirurgischen Mitralklappenersatz beschrieben, liegt der Vorteil einer neuen Klappe in der vollständigen Elimination der Insuffizienz und in der potenziell längeren Haltbarkeit. Allerdings gehört die erhöhte Mortalität im Vergleich zur operativen und interventionellen Rekonstruktion zu den Nachteilen. Ein Verfahren wie die Transcatheter Mitral Valve Implantation (TMVI) könnte demnach beide positiven Aspekte in sich vereinen. (Overtchouk et al., 2020)

Angesichts des Erfolgs der operativen Therapien und des demographischen Wandels ergeben sich neue Herausforderungen. Aufgrund der steigenden Lebenserwartung wird sich der Anteil derer erhöhen, die wegen degenerativer Veränderungen eine neue Mitralklappe oder eine Rekonstruktion benötigen. Infolgedessen wird auch die Patientenpopulation größer, deren Prothesen in höherem Alter versagen und die bei der Evaluation einer erneuten Therapie von einer minimalinvasiven Intervention profitieren könnten. (Côté et al., 2017; Savage & Connolly, 2020)

Eine weitere Perspektive für die Anwendung der Transkatheter-Implantation ist die Behandlung von Mitralklappenvitien, die durch die MAC ausgelöst werden. Für die Therapie dieses Krankheitsbildes existiert bisher nur geringe Evidenz. Die Leitlinien der ESC und EACTS benennen die TMVI jedoch als Alternative zum chirurgischen Klappenersatz, nachdem erste Studien positive Ergebnisse zeigen. (Vahanian et al., 2022)

Overtchouk et al. (2020) ziehen folgendes Fazit: „The future appears bright for transcatheter mitral therapies, albeit their place in clinical practice is yet to be clearly defined“ (Overtchouk et al., 2020, S. 1).

1.3.3 Medikamentöse Therapie

Eine Operation oder Intervention sind die einzigen kurativen Behandlungsmethoden, sodass die Pharmakotherapie bei primärer Mitralklappeninsuffizienz nicht im Vordergrund steht. Sie steht lediglich in der Behandlung der sekundären Regurgitation an erster Stelle und operative oder interventionelle Verfahren werden nur nach deren Versagen geprüft. Dennoch spielt die medikamentöse Therapie für Patient:innen, die unter Symptomen leiden oder die für einen Eingriff ungeeignet sind, eine wichtige

Rolle. Die Folge einer Mitralklappeninsuffizienz oder -stenose ist die Herzinsuffizienz und die damit einhergehenden Symptome. Um diese zu behandeln, ist den Leitlinien zur Medikation der Herzinsuffizienz zu folgen. (Nishimura et al., 2016; Vahanian et al., 2022)

Die Teilnehmer:innen der dieser Promotionsarbeit zugrundeliegenden Studie werden nach der New York Heart Association (NYHA) eingestuft und je nach Stadium entsprechend pharmazeutisch behandelt. Zur Prognoseverbesserung werden Inhibitoren des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) angewandt, zu denen Hemmer des Angiotensin-konvertierenden Enzyms (ACE-Inhibitoren) sowie Angiotensin-Rezeptor- und Neprilysin-Inhibitoren (ARNI) gehören. Außerdem wirken sich Betablocker positiv auf das Überleben der Patient:innen aus. Andere Symptome, hauptsächlich Stauungszeichen, können mit Aldosteron-Antagonisten und Diuretika behandelt werden. Die in den Leitlinien ab 2023 empfohlenen Hemmer des Natrium-Glukose-Transporters (SGLT-2-Inhibitoren) sind für die bis einschließlich 2021 operierten Patient:innen ohne Bedeutung. (Laufs et al., 2017; Einecke, 2023)

1.4 Zielsetzung der Dissertation

Im Rahmen dieser Dissertation werden die Ergebnisse der Patient:innen, die mittels Transcatheter Mitral Valve Implantation behandelt werden, beschrieben und diskutiert. Ziel ist, mit Hilfe dieser Daten folgende Fragestellungen zu beantworten.

- Welche Voraussetzungen müssen zur Durchführung der TMVI erfüllt sein?
- Ist die technische Durchführung komplikationsarm und der Eingriff demnach sicher?
- Kann die Grunderkrankung und deren Symptomatik erfolgreich therapiert bzw. abgemildert werden?
- Wie hoch ist die postinterventionelle Komplikationsrate und die Mortalität?
- Sind die Ergebnisse vergleichbar mit den Resultaten bereits bestehender, ähnlich abgelaufener Studien?
- Sind die Ergebnisse vergleichbar mit den Resultaten nach chirurgischem Mitralklappenoperationen?

2 Material und Methoden

2.1 Studienablauf und Datenerfassung

Das Kollektiv, das dieser Dissertation zugrunde liegt, beinhaltet 77 Patient:innen, bei denen zwischen November 2011 und April 2021 ein Transkatheter-Ersatz der Mitralklappe (TMVI) durchgeführt wurde. Es handelt sich somit um eine retrospektive Beobachtungsstudie. Gleichzeitig ist sie eine Single-Center-Studie, da alle Teilnehmer:innen am Deutschen Herzzentrum München operiert wurden. Bis auf wenige Ausnahmen kommen die Patient:innen aus Deutschland oder sind dort wohnhaft. Alle Teilnehmer:innen gaben ihr schriftliches Einverständnis zur Durchführung der TMVI und erklärten sich bereit, für Nachsorgeuntersuchungen und -gespräche zur Verfügung zu stehen. Die Rahmenbedingungen der Studie folgen den Kriterien des Mitral Valve Academic Research Consortium (MVARC), die im Jahr 2015 als zwei aufeinanderfolgende Beiträge von Stone, Vahanian et al. (Teil 1) sowie Stone, Adams et al. (Teil 2) veröffentlicht wurden. Diese Studie wurde durch das Ethik-Komitee der Technischen Universität München unter dem Eintrag OBSERV-MITRA (#497/20 S) zugelassen und erfüllt die Standards der Deklaration von Helsinki.

Aufgrund des retrospektiven Charakters der Studie erfolgt die Erhebung der Daten in erster Linie aus den Patientenakten des Deutschen Herzzentrums München. Darin sind präoperative Arztbriefe enthalten, die von den Patient:innen bei der Krankenhauseinweisung mitgebracht werden. Für die postoperative Nachsorge werden mehrere Methoden verwendet: Zunächst werden die Teilnehmer:innen telefonisch kontaktiert und nach deren subjektivem Befinden befragt. Daraufhin werden regelmäßig wahrgenommene Kontrolltermine und möglicherweise zurückliegende Krankenhausaufenthalte seit der TMVI besprochen. Geben die Patient:innen ihr Einverständnis, werden deren Hausärzt:innen oder niedergelassene Kardiolog:innen gebeten, ihre Expertenmeinung abzugeben und einen Befund der Nachsorgeuntersuchung, meist ein Echokardiogramm, per Fax zu senden. In manchen Fällen ist die Ambulanz des Deutschen Herzzentrums München für die postoperative Betreuung zuständig, sodass diese Daten intern vorliegen. Eventuelle Protokolle über externe Krankenhausaufenthalte werden auf dem demselben Weg bei den jeweiligen Kliniken erhoben.

2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Um die Patient:innen für die TMVI auszuwählen, müssen nachfolgend erläuterte Voraussetzungen erfüllt sein. Stone, Vahanian et al. (2015) listen dabei eine Vielzahl an Ein- und Ausschlusskriterien, die in Tabelle 1 in verkürzter Form dargestellt werden.

Tabelle 1
Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Alter \geq 18 Jahre	Kürzlich zurückliegendes klinisches Ereignis (zB. Schlaganfall < 30 Tage, CRT-Implantation < 30 Tage)
Indikationsstellung für die Behandlung	Akutsituation (zB. kardiale Dekompensation, Endokarditis, sPAP > 70 mmHg)
I. Diagnose des Mitralklappenvitiums (zB. Schweregradbestimmung mittels Echokardiographie)	Baldig geplanter klinischer Eingriff (zB. Herz-Operation < 1 Jahr)
II. Symptomatik (zB. ab NYHA-Stadium II)	Behandlungsbedürftige KHK, Aortenklappen- oder Trikuspidalklappenvitium
Hochrisikokonstellation	Symptomatische Karotisstenose (> 70 %)
Geeignete Anatomie für TMVI	Kardiomyopathie (<i>hypertroph, restriktiv</i>), konstriktive Perikarditis
	Kontraindikation zur TEE
	Nicht geeignete Anatomie für TMVI
	Fehlendes informiertes Einverständnis

CRT = Kardiale Resynchronisationstherapie

Anmerkung. Zitiert aus Stone, Vahanian et al. (2015, S. 1869, Tab. 7)

Die Therapieindikation stellen die behandelnden Ärzt:innen nach ausführlicher Diagnostik der Patient:innen. Ist die Notwendigkeit einer Behandlung gesichert, entscheidet ein „Heart Team“ über die Eignung zur TMVI. Das „Heart Team“ wird als „multidisciplinary decision-making team“ (Heuts et al., 2019, S. 176) definiert und begutachtet jeden Patientenfall individuell. Heuts et al. (2019) empfehlen für ein auf Mitralklappenerkrankungen spezialisiertes „Heart Team“ die Zusammensetzung aus Fachärzt:innen der Chirurgie und der interventionellen Kardiologie mit Erfahrung auf dem Gebiet der Mitralklappendiagnostik und -therapie. Als Ergänzung kommen zwei Expert:innen der Radiologie hinzu, die vor allem in der Echokardiographie und Computertomographie (CT) sachkundig sind. Einerseits begutachtet das „Heart Team“ die Notwendigkeit eines interventionellen Verfahrens abhängig vom Operationsrisiko der Erkrankten. Andererseits müssen die pathophysiologischen und anatomischen Gegebenheiten eine erfolgreiche Implantation gewährleisten.

2.3 Endpunkte

Die Endpunkte der Studie sowie unerwünschte Ereignisse im Beobachtungszeitraum werden entsprechend den MVARC-Kriterien (Stone, Adams et al., 2015) definiert. Primärer Endpunkt ist die Gesamtmortalität nach 30 Tagen und nach einem Jahr. Die sekundären Endpunkte „Technical Success“, „Device Success“ und „Procedural Success“ sind kombinierte Endpunkte.

Der Endpunkt „Technical Success“ wird gemäß der MVARC-Kriterien „at exit from the catheterization laboratory“ (Stone, Adams et al., 2015, S. 1888) analysiert und muss die in Tabelle 2 gelisteten Voraussetzungen erfüllen.

Tabelle 2
„Technical Success“

Alle Kriterien müssen erfüllt sein:

- I. Abwesenheit von prozeduraler Mortalität
- II. Erfolgreicher Zugang, Einbringen und Entfernen des Implantierungssystems
- III. Erfolgreiche Implantation und Positionierung des Implantats
- IV. Abwesenheit von Notfalloperation oder Reintervention bezüglich der Implantation oder des Zugangs

Anmerkung. Zitiert aus Stone, Adams et al. (2015, S. 1888, Tab. 10, I)

Die Endpunkte „Device Success“ und „Procedural Success“ werden 30 Tage post-TMVI bewertet. Der „Device Success“ beschreibt die „acute ‚technical‘ performance [...]“ und „effectiveness [...] in reducing the severity of [mitral regurgitation]“ (Stone, Adams et al., 2015, S. 1887) und hängt von den in Tabelle 3 dargestellten Kriterien ab. Für detaillierte Informationen zu den Charakteristika IVa und IVb sei auf die Ergänzungen in der Veröffentlichung von Stone, Adams et al. (2015, S. 1889-1890, Tab. 11) verwiesen.

Tabelle 3
„Device Success“

Alle Kriterien müssen erfüllt sein:

- I. Abwesenheit von prozeduraler Mortalität und Schlaganfall
- II. Korrekte Platzierung und Positionierung des Implantats
- III. Abwesenheit von ungeplanter Operation oder Intervention bezüglich der Implantation oder des Zugangs
- IV. Fortgeführte Sicherheit und Leistung des Implantats
 - a. Keinen Hinweis auf strukturellen oder funktionellen Defekt
 - b. Kein spezifischer Implantat-bezogener technischer Defekt und Komplikationen
 - c. Reduktion der Mitralklappeninsuffizienz auf ein optimales oder akzeptables Niveau ^a ohne signifikante Mitralklappenstenose (d.h. EROA $\geq 1,5$ cm² mit einem Mean Pressure Gradient von < 5 mmHg ^b) und mit höchstens milder (Grad I) paravalvulärer Insuffizienz (ohne assoziierte Hämolyse)

EROA = Effektive regurgitierende Öffnungsfläche

^a Optimal: Mitralklappeninsuffizienz $<$ geringgradig; Akzeptabel: Reduktion der Mitralklappeninsuffizienz um einen Schweregrad im präoperativen Vergleich, aber insgesamt Mitralklappeninsuffizienz $<$ höhergradig

^b Ein Grenzwert < 5 mmHg gilt in der dieser Dissertation zugrundeliegenden Studie nur für MPG-Werte, die mittels TEE ermittelt werden. Für die häufiger verwendete Messung mittels TTE gilt ein Mean Pressure Gradient von < 10 mmHg als Grenzwert und ist somit abweichend von der Definition von Stone, Adams et al. (2015).

Anmerkung. Zitiert aus Stone, Adams et al. (2015, S. 1888, Tab. 10, II)

Der „Procedural Success“ wird als „composite safety and efficacy endpoint“ (Stone, Adams et al., 2015, S. 1887) definiert. Tabelle 4 zeigt die hierfür relevanten Kriterien.

Tabelle 4
„Procedural Success“

Alle Kriterien müssen erfüllt sein:

- I. „Device Success“ (optimal oder akzeptabel)
- II. Abwesenheit von schwerwiegenden Implantat- oder Prozedur-bezogenen Ereignissen
 - a. Tod
 - b. Schlaganfall
 - c. Lebensbedrohliche Blutung
 - d. Schwerwiegende vaskuläre Komplikation
 - e. Schwerwiegende kardiale strukturelle Komplikation
 - f. Akutes Nierenversagen (Stadium 2 oder 3)
 - g. Myokardinfarkt oder notwendige ACVB/PCI
 - h. Hochgradige Hypotension, Herzinsuffizienz oder respiratorisches Versagen mit nachfolgend notwendiger Applikation intravenöser Vasopressoren oder invasiver oder mechanischer Herzinsuffizienz-Therapiemaßnahmen wie Ultrafiltration, hämodynamische Assist-Device (zB. intraaortale Ballonpumpe, links- oder biventrikuläre Assist-Device oder prolongierte Intubation \geq 48 Stunden)
 - i. Andere Klappen-bezogene Dysfunktion, Migration, Thrombose oder andere Komplikation mit nachfolgend notwendiger Operation oder Reintervention

ACVB = Aortokoronarer venöser Bypass; PCI = Perkutane koronare Intervention

Anmerkung. Zitiert aus Stone, Adams et al. (2015, S. 1888, Tab. 10., III)

Wie aus Tabelle 4 hervorgeht, ist das Ereignis einer lebensbedrohlichen Blutung ein Ausschlusskriterium für den „Procedural Success“ und wird folgendermaßen definiert: „Bleeding in a critical organ [...] necessitating surgery or intervention, or intramuscular with compartment syndrome“ (Stone, Adams et al., 2015, S. 1886). Als lebensbedrohliche Blutung zählt auch eine mehr als 30 Minuten andauernde Hypotension mit einem systolischen Blutdruck unter 90 mmHg, die nicht auf Volumengabe oder Katecholamine anspricht. Ebenso wird die Freiheit von schwerwiegenden vaskulären Komplikationen für den „Procedural Success“ vorausgesetzt. Die Komplikationen treten für gewöhnlich an der Zugangsstelle auf, der bei den meisten Patient:innen an der Leiste liegt. Dabei ist die Art der Komplikation, zB. Hämatom oder Dissektion, weniger entscheidend als deren Folge: Eine schwerwiegende vaskuläre Komplikation geht mit einer mindestens schwerwiegenden Blutung einher oder resultiert in einer ungeplanten Intervention. (Stone, Adams et al., 2015)

2.4 Präoperative Daten

Präoperativ werden zunächst die demographischen Daten der Patient:innen erhoben und deren jeweilige Krankengeschichte mit einem Fokus auf kardiologische Gesichtspunkte anamnestiziert. Darüber hinaus werden weitere Informationen erfasst, deren Inhalt in den nachfolgenden Unterkapiteln

erläutert wird. Zusammen werden die sogenannten Basischarakteristika abgebildet, anhand derer die postoperative Erfolgskontrolle gemessen wird. Dies gilt insbesondere für die NYHA-Klassifikation und die Echokardiographie, deren Ergebnisse prä- und postoperativ verglichen werden.

2.4.1 Medikamentenanamnese

Die Einnahme der in Tabelle 5 aufgelisteten Pharmazeutika wird bei der Aufnahme der Patient:innen sowie bei deren Entlassung erhoben. Die Medikation kann einerseits postoperative Ereignisse und Komplikationen beeinflussen und ist andererseits für die Berechnung des Mortalitätsrisikos wichtig. Nimmt eine Person dauerhaft orale Antikoagulantien ein, die aber zum gegenwärtigen Zeitpunkt pausiert sind, wird diese Kategorie in der Anamnese bejaht.

Tabelle 5
Medikamentenanamnese

ADP-Inhibitor <i>(inkl. Indikation und Dauer der Einnahme)</i>	Entresto® ^a	ASS
Orale Antikoagulantien <i>(inkl. Indikation und Dauer der Einnahme)</i>	ACE-/Angiotensin-II-Inhibitor	Statin
	Betablocker	Diuretika

ADP = Adenosin-Diphosphat; ASS = Acetylsalicylsäure

^a Kombination aus Valsartan (Angiotensin-II-Inhibitor) und Sacubitril (Neprilysin-Inhibitor), kurz: ARNI

2.4.2 NYHA-Klassifikation

Wie in den einleitenden Kapiteln beschrieben, kann die Mitralklappeninsuffizienz mit Symptomen der Herzinsuffizienz einhergehen. Anhand des Ausmaßes der Symptomatik können Patient:innen gemäß der New York Heart Association verschiedenen Stadien zugeordnet werden (siehe Tabelle 6). Bei der Einstufung der Patient:innen wird die körperliche Belastung anhand der Funktionalität im Alltag bewertet. Hierzu wird erfragt, ob Treppensteigen eine physische Anstrengung darstellt. Falls diese Frage bejaht wird, werden Informationen über die Anzahl an Stufen eingeholt, ab denen körperliche Beschwerden auftreten. (McDonagh et al., 2021)

Tabelle 6
Klassifikation nach der New York Heart Association

Stadium I	Keine körperliche Einschränkung (bei objektiv nachweisbarer Herzinsuffizienz)
Stadium II	Leichte körperliche Einschränkung Beschwerden bei mittelschwerer Belastung, zB. Gehen von zwei Stockwerken
Stadium III	Deutliche körperliche Einschränkung Beschwerden bei leichter Belastung, zB. Gehen von einem Stockwerk

Tabelle 6 (Fortsetzung)

Stadium IV	Absolute körperliche Einschränkung Beschwerden in Ruhe
------------	---

Anmerkung. In Anlehnung an McDonagh et al. (2021, S. 16, Tab. 4)

In einem 2007 erschienenen Artikel begutachten Raphael et al. die NYHA-Klassifikation, die bereits seit 1928 existiert: „[T]he NYHA system has been widely used in clinical trials not only as an entrance criterion but also as an outcome measure“ (Raphael et al., 2007, S. 476). Auch in dieser Promotionsarbeit wird die Klassifikation für beide Aspekte verwendet. Zum einen hat das NYHA-Stadium Einfluss auf die Indikationsstellung für die TMVI und gehört zu den Einschlusskriterien. Zum anderen können durch den prä- und postoperativen Vergleich der NYHA-Klassifikation Rückschlüsse auf den subjektiven Erfolg der TMVI gezogen werden, vorrangig auf deren Effekt auf die Reduktion der Herzinsuffizienz-Symptomatik.

2.4.3 Laborwerte

Alle Personen des Patientenkollektivs unterziehen sich einer Blutuntersuchung. Diese beinhaltet ein kleines Blutbild, Leber- und Nierenwerte, INR sowie NT-proBNP, sodass mindestens folgende Laborwerte erhoben werden.

- Hämoglobin, Hämatokrit, Leukozyten, Thrombozyten
- Kreatinin
- (Albumin, ALT, GGT, LDH)
- INR
- NT-proBNP

Bei unauffälligem präoperativen Verlauf genügt ein umfassendes Labor bei der Aufnahme, während Nierenwerte und INR in der Zeit vor der Operation meist wiederholt überprüft werden.

Neben den routinemäßigen Blutwerten besitzt das NT-proBNP diagnostische, prognostische und therapeutische Relevanz. Biochemisch handelt es sich um ein Vorläuferprotein des Brain Natriuretic Peptide (BNP), das bei abnormalen Druck- oder Volumenverhältnissen in den Herzkammern gebildet wird. (Gaggin & Januzzi, 2013)

In Bezug auf mehrere Studien kommen die Autoren Gaggin und Januzzi (2013) zu folgenden Ergebnissen: Ein im Blut erhöhtes NT-proBNP spricht für das Vorliegen einer Herzinsuffizienz und ist

differentialdiagnostisch bei unspezifischen Symptomen wie Dyspnoe hilfreich. Außerdem korreliert der Blutspiegel positiv mit der Schwere der Erkrankung und dem NYHA-Stadium. Es stellt sich heraus, dass für Patient:innen mit hohem NT-proBNP-Wert ein höheres Risiko besteht, in ein Krankenhaus eingewiesen zu werden und zu versterben. Daher kann die Höhe des Laborwerts Konsequenzen für die Therapieplanung nach sich ziehen und eine Entscheidungshilfe für oder gegen die Einleitung weiterer Maßnahmen sein.

2.4.4 Scoring-Systeme

Scoring-Systeme dienen dem Zweck, die erfassten Informationen der Patient:innen zu quantifizieren, und stellen eine Entscheidungshilfe für das „Heart Team“ dar. Für das in dieser Dissertation untersuchte Patientenkollektiv werden ein europäisches und ein US-amerikanisches Modell verwendet: das European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (EuroSCORE) und der Risikorechner der Society of Thoracic Surgeons in Bezug auf das Predicted Risk of Mortality (STS-PROM) nach 30 Tagen. Beide Werte beabsichtigen, das Risiko der perioperativen Sterblichkeit zu prognostizieren. (Ad et al., 2016) Auch wenn die Scoring-Systeme nur eines von vielen Werkzeugen sind, die bei der Indikationsstellung eine Rolle spielen, können sie richtungsweisend sein. Das „Heart Team“ beurteilt die Patient:innen dieser Studie nach den Leitlinien der ESC und EACTS (Baumgartner et al., 2017), die für die Behandlung von Aortenklappenvitien vorgesehen sind. Hier befürwortet die Überschreitung folgender Grenzwerte die Durchführung einer Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI), die als analoges Verfahren zur TMVI betrachtet werden kann.

- Logistischer EuroSCORE I: $\geq 10 \%$
- EuroSCORE II: $\geq 4 \%$
- STS-PROM: $\geq 4 \%$

2.4.4.1 EuroSCORE I

Der EuroSCORE I ist eine 1999 von Nashef et al. vorgestellte und validierte Methode, die das Operationsrisiko von kardiologischen Patient:innen einschätzt, indem eine Vorhersage über deren Mortalität erstellt wird. Der Score beinhaltet 17 Charakteristika, die nachfolgend aufgelistet sind. Dabei handelt es sich um dichotome Größen, sofern nicht in Klammern gekennzeichnet.

Über mehrere Jahre hinweg wird die Standard-Kalkulation verwendet, bei der die Zahlenwerte jeder Kategorie lediglich addiert werden. Im Jahr 2003 empfehlen Roques et al. schließlich die Benutzung eines logistisch berechneten EuroSCORE, in dessen Form er in der Studie dieser Promotionsarbeit eingesetzt wird.

Patient

- Alter
- Geschlecht
- Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD)
- Extrakardiale Arterienerkrankung
- Neurologische Erkrankung
- Vorangegangene Perikarderöffnung
- Präoperatives Kreatinin von > 200 µmol/L
- Akute Endokarditis
- Präoperativ Intensivpatient

Kardial

- Instabile Angina pectoris
- Eingeschränkte LVEF (normal: > 50 %, moderat: 30-50 %, schwer: < 30 %)
- Frischer Myokardinfarkt
- Pulmonale Hypertonie

Operation

- Notfallindikation
- Kombinationseingriff: keine isolierte aortokoronare venöse Bypass-Operation
- Thorakaler Aorteneingriff
- Postinfarkt-Ventrikelseptumdefekt

2.4.4.2 EuroSCORE II

Nashef et al. veröffentlichen im Jahr 2012 die aktualisierte Version EuroSCORE II, um die Genauigkeit der Kalkulation zu erhöhen. Dies ist die Antwort auf den Konsens vieler Expert:innen, laut derer die Prädiktion der Sterblichkeit im EuroSCORE I überschätzt wird. In der neuen Version werden einerseits bereits verwendete Variablen abgewandelt oder um neue Eigenschaften ergänzt, um mehr Abstufungen zuzulassen, und andererseits neue Charakteristika eingeführt.

Erweiterte und abgeänderte Charakteristika (Nashef et al., 2012)

- Eingeschränkte Mobilität aufgrund muskuloskelettaler oder neurologischer Dysfunktion statt der bloßen Feststellung einer neurologischen Erkrankung
- Renale Beeinträchtigung abhängig von der Cockcroft-Gault-Formel oder Dialysepflichtigkeit als Ersatz für die alleinige Betrachtung des präoperativen Kreatininwerts von $> 200 \mu\text{mol/L}$
- Angina pectoris im Ruhezustand (entsprechend Grad IV der Canadian Cardiovascular Society) anstelle der Frage nach instabiler Angina pectoris
- Eingeschränkte LVEF: Erweiterung um die Kategorie $< 20 \%$ (sehr schwer)

Außerdem wird die dichotome Bewertung der Charakteristika pulmonale Hypertonie, Notfallindikation und Kombinationseingriff durch Merkmale abgelöst, die mehrere Auswahlmöglichkeiten zur Verfügung stellen. Das Vorhandensein eines Ventrikelseptumdefekts in Folge eines Infarkts wird hingegen nicht mehr berücksichtigt. (Nashef et al., 2012)

Neu hinzugefügte Charakteristika (Nashef et al., 2012)

- Insulinpflichtiger Diabetes mellitus
- NYHA-Stadium

In der von Ad et al. (2016) publizierten Studie werden in einer Rückschau beide Berechnungsmethoden einander gegenübergestellt. Es zeigt sich, dass die Zweifel der Expert:innen an der Exaktheit des EuroSCORE I berechtigt waren und die Aktualisierung die richtige Entscheidung war.

2.4.4.3 STS-PROM

Wie bereits ausgeführt, unterscheidet sich das prognostizierte Mortalitätsrisiko gemäß der STS in seinem Ziel nicht von den beiden EuroSCORE und weist eine ähnliche Präzision wie der EuroSCORE II auf (Ad et al., 2016). Auch das STS-PROM findet im „Heart Team“ Beachtung. Inhaltlich inkludiert die Kalkulation ähnliche Charakteristika wie die Versionen des EuroSCORE, wobei mehr Wert auf deren differenzierte Betrachtung gelegt wird und häufiger konkrete Zahlenwerte verlangt werden. Außerdem fügt das STS-PROM eine Vielzahl neuer Abfragen ein, die Tabelle 7 zu entnehmen sind. (O'Brien et al., 2018; „Online STS Adult Cardiac Surgery Risk Calculator: New Version (4.20)“, 2021)

Tabelle 7
Charakteristika zur Berechnung des STS-PROM

Art des Eingriffs <i>(zB. Mitralklappenersatz)</i>	Drogen	Anzahl betroffener KoronargefäÙe
Alter	Alkohol <i>(Drinks pro Woche)</i>	Hauptstammstenose
Geschlecht	Nikotin	LAD-Stenose
Ethnie	Familienanamnese frühzeitiger KHK	LVEF <i>(in %)</i>
Art der Krankenversicherung	Hämatokrit	Herzinsuffizienz <i>(akut/chronisch/beides)</i>
GröÙe und Gewicht <i>(BMI und Körperoberfläche)</i>	Leukozyten	NYHA-Stadium
Datum des Eingriffs	Thrombozyten	Herzrhythmusstörung <i>(welcher Art)</i>
Diabetes <i>(Art der Therapie)</i>	Kreatinin und Dialyse <i>(Nierenfunktion)</i>	Myokardinfarkt
Hypertonus	Intravenöse Inotropika	Endokarditis
Immunsuppression <i>(innerhalb der letzten 30 Tage)</i>	ADP-Rezeptor-Inhibitor	Synkope
Mediastinale Strahlenexposition	Glykoprotein-IIb/IIIa-Inhibitor	Kardialer Zustand bei Aufnahme <i>(Symptomatik/EKG-Befund/sonstige)</i>
Krebserkrankung <i>(innerhalb der letzten 5 Jahre)</i>	ACE-Inhibitor	Nicht ansprechbarer Zustand
Schlafapnoe	Angiotensin-II-Rezeptor-Inhibitor	Kardiogener Schock
Kürzliche Pneumonie	Steroide	Aorten-/Mitralklappenstenose
Chronische Lungenerkrankung	Anzahl vorangegangener Eingriffe	Aorten-/Mitralklappeninsuffizienz
Häusliche Sauerstofftherapie	Vorangegangene kardiale Intervention	Trikuspidalklappeninsuffizienz
Lebererkrankung	Vorangegangene ACVB/PCI	Ätiologie der Aortenklappenerkrankung
pAVK	Vorangegangener Klappen-Eingriff <i>(genauere Beschreibung)</i>	OP-Indikation <i>(elektiv/eilig/notfallmäßig)</i>
Cerebrovaskuläre Erkrankung <i>(vorangegangene TIA/Carotis-Stenting oder -OP)</i>	Vorangegangene ICD-Implantation	Präoperative Reanimation
Grad der Carotisstenose	Vorangegangener sonstiger Eingriff	Intraaortale Ballonpumpe
		Katheter-basierendes Assist-Device
		ECMO-Gerät

ACVB = Aortokoronarer venöser Bypass; ADP = Adenosin-Diphosphat; ECMO = Extrakorporale Membranoxygenierung; EKG = Elektrokardiogramm; ICD = Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator; LAD = Left Anterior Descending (= R. interventricularis anterior); pAVK = periphere arterielle Verschlusskrankheit; PCI = Perkutane koronare Intervention; TIA = Transitorische ischämische Attacke

Anmerkung. In Anlehnung an O'Brien et al. (2018, S. 1424, Tab. 3) und den Online-Kalkulator zur Berechnung des STS-PROM („Online STS Adult Cardiac Surgery Risk Calculator: New Version (4.20)“, 2021)

In der bereits angeführten Studie von Ad et al. (2016) werden der EuroSCORE II und das STS-PROM miteinander verglichen. Beide Möglichkeiten sind gemäß der Autor:innen ähnlich gute Instrumente, während der EuroSCORE II jedoch bei der Beurteilung von Mitralklappenoperationen besser abschneidet. Trotzdem weisen die Verfasser:innen darauf hin, dass die Scores bei der Entscheidung für oder gegen einen Eingriff lediglich ein Aspekt sein sollen, und immer zusammenhängend betrachtet werden müssen, ähnlich wie dies für die Gewichtung der NYHA-Klassifikation gilt.

2.4.5 Echokardiographie

Die transthorakale Echokardiographie (TTE) gilt als Goldstandard zur Festigung der Diagnose der entsprechenden Mitralklappenerkrankung. Ihr kommt eine entscheidende Bedeutung in der

Ergründung des Pathomechanismus sowie in der Abschätzung der Schwere der Erkrankung zu und ist somit unerlässlich für die Planung der Therapie. (Nickenig et al., 2013; Zoghbi et al., 2003)

Der französische Chirurg Carpentier veröffentlicht 1983 die gleichnamige Carpentier-Klassifikation zur morphologischen Einteilung der Mitralklappeninsuffizienz. Er beschreibt den zugrundeliegenden Pathomechanismus, indem er die Bewegung der Klappensegel analysiert. Es werden drei Typen unterschieden (siehe Tabelle 8), wobei der dritte Typ in gegenwärtigen Publikationen nochmals differenziert wird. Die epidemiologisch relevantesten Ursachen, wie sie in Kapitel 1.1 erläutert werden, sind in dieser Darstellung integriert. (Nickenig et al., 2013).

Tabelle 8
Klassifikation nach Carpentier

Typ	I	II	IIIa	IIIb
Morphologie	Normale Segelbewegung	Exzessive Segelbewegung	Restriktive Segelbewegung (systolisch und diastolisch)	Restriktive Segelbewegung (systolisch)
Pathologie	Segelperforation Riss im Segel	Klappenprolaps Flail Leaflet Ruptur	Segelverdickung Fibrosierte Chordae	Dysbalancierte Traktion am Segel
Ätiologie	Infektiös (<i>Endokarditis</i>) Kongenital Nicht-ischämische Kardiomyopathie	Degenerativ Akut (<i>Endokarditis, ischämisch</i>)	Rheumatisch	Ischämische Kardiomyopathie
<i>Anmerkung.</i> In Anlehnung an Lancellotti et al. (2013, S. 625-636) und Nickenig et al. (2013, S. 78, Tab. 1)				

Der Überblick über den valvulären Apparat vermittelt einen ersten Eindruck von der Schwere der Mitralklappeninsuffizienz und macht in manchen Fällen bereits eine Zuordnung möglich. So wäre beispielsweise eine akute Mitralklappeninsuffizienz aufgrund einer Papillarmuskeleruptur ein eindeutiges Kriterium für ein hochgradiges Geschehen. Ebenso kann die Größe des linken Atriums und des linken Ventrikels Aufschluss über die Pathogenese der Erkrankung geben. Allgemein spricht eine Hypertrophie eher für eine chronische Pathogenese. Dennoch können diese Impressionen bei gleichzeitigen Komorbiditäten täuschen, sodass die Werte mit Vorsicht interpretiert werden müssen. Daher werden viele zusätzliche echokardiographische Parameter verwendet (siehe Tabelle 9), um eine ganzheitliche Begutachtung aller Variablen zu ermöglichen. (Zoghbi et al., 2003)

Tabelle 9
Bestimmung des Schweregrads der Mitralklappeninsuffizienz

Parameter	Geringgradig	Mittelgradig	Hochgradig
Strukturell			
Morphologie MV	Normal oder abnormal	Normal oder abnormal	Abnormal (Flail Leaflet oder Papillarmuskeleruptur)
LA/LV-Größe (<i>quantitativ</i>)	Normal ^a	Normal oder dilatiert	Dilatiert ^b
Doppler			
Farbdoppler Jet-Fläche	Klein, zentral	Variabel	Groß, zentral; exzentrisch, LA-überspannend

Tabelle 9 (Fortsetzung)

Doppler			
CW Jet-Dichte	Schwach	Dicht	Dicht
CW Jet-Form	Parabolisch	Parabolisch	Triangulär
PW Mitraleinstrom	A-Welle dominierend ^c	Variabel	E-Welle dominierend (> 1,2-1,5 m/s) ^d
Pulmonalvenenfluss	S-Welle dominierend	S-Welle vermindert	Systolische Flussumkehr
PISA ^e	Keine oder klein	Intermediär	Groß
Quantitativ			
EROA (in cm ²)	< 0,20	0,20-0,29; 0,30-0,39 ^f	≥ 0,40
R _{Vol} (in mL)	< 30	30-44; 45-59 ^f	≥ 60
R _{Frak} (in %)	< 30	30-39; 40-49 ^f	≥ 50
VC _{Weite} (in cm)	< 0,3	0,3-0,69	≥ 0,7
CW = Continuous Wave; EROA = Effektive regurgitierende Öffnungsfläche; LA = Linkes Atrium; LV = Linker Ventrikel; MV = Mitralklappe; PISA = Proximal Isovelocity Surface Area; PW = Pulsed Wave; R _{Frak} = Regurgitationsfraktion; R _{Vol} = Regurgitationsvolumen; VC = V. contracta ^a Ausnahme: andere Ursache für Dilatation; ^b Ausnahme: akute Mitralklappeninsuffizienz ^c Normalerweise ab dem 50. Lebensjahr zu sehen; ^d Ausnahme: erhöhter LA-Druck oder Mitralklappenstenose ^e Bei einer Nyquist-Grenze von 50-60 cm/s ^f Alternative Einteilung in vier Schweregrade (gering-, mittel-, hoch- und höchstgradig)			

Bei den Patient:innen dieser Studie wird auf die Einteilung in vier Schweregrade zurückgegriffen, wie in Tabelle 9 (Fußnote f) anhand der zusätzlichen Quantifizierung der mittelgradigen Regurgitation zu sehen ist. Somit können grenzwertige Entscheidungen exakter differenziert werden.

Neben den Parametern zur Beschreibung der Mitralklappeninsuffizienz werden weitere Werte ausgemessen, die Aufschluss über die Ventrikel und deren Funktion geben (siehe Tabelle 10). Dadurch werden durch die Mitralklappenerkrankung verursachte strukturelle Schäden nachgewiesen (Nickenig et al., 2013). Zusätzlich wird eine Beurteilung der Aorten- und Trikuspidalklappe erstellt, um Komorbiditäten zu diagnostizieren. Wie zuvor beschrieben wird, spielt die LVEF neben dem sPAP und dem LVESD (linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser) eine wichtige Rolle für die Indikationsstellung (Vahanian et al., 2022). Der sPAP wird mittels der in Tabelle 10 erläuterten Methode abgeschätzt.

**Tabelle 10
Echokardiographie-Parameter**

Linker Ventrikel		Mitralklappe	
LVEF	Ejektionsfraktion (in %)	Pathologie (Ursache)	
LVEDD	Enddiastolischer Durchmesser ^a	Insuffizienz-Schweregrad (I-IV)	
LVESD	Endsystolischer Durchmesser	MPG (in mmHg)	
LVH	Linksventrikuläre Hypertrophie (ja/nein)	EROA (in cm ²)	
EDV	Enddiastolisches Volumen ^b	R _{Vol} (in mL)	
ESV	Endsystolisches Volumen	Länge des AML ^a	
IVSd	Diastolische interventrikuläre Septumdicke ^a	Länge des PML	
PWd	Diastolische posteriore Wanddicke	Länge des interkommissuralen Rings	
		Flail Leaflet (ja/nein)	
Rechter Ventrikel		Aortenklappe	
Funktion (normal/moderat/schwer)		Insuffizienz-Schweregrad (I-III)	
TAPSE (in mm)		MPG (in mmHg)	
Basaler Durchmesser			
Mittlerer Durchmesser			

Tabelle 10 (Fortsetzung)

Linkes Atrium Volumen	Trikuspidalklappe Insuffizienz-Schweregrad (I-III)
Rechtes Atrium Fläche (in cm ²)	RV/RA-Gradient (in mmHg) sPAP ^c (in mmHg)

AML = Anteriores Mitralklappensegel; EROA = Effektive regurgitierende Öffnungsfläche; PML = Posteriores Mitralklappensegel; R_{Vol} = Regurgitationsvolumen; RA = Rechtes Atrium; RV = Rechter Ventrikel; R_{Vol} = Regurgitationsvolumen; TAPSE = Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion

^a Durchmesser, Dicke und Länge angegeben in mm; ^b Volumen angegeben in mL

^c Abschätzung des sPAP: Addition aus RV/RA-Gradient und Wert entsprechend der Weite der V. cava inferior (< 20 mm = + 5 mmHg; ≥ 20 mm und normal atemmoduliert = + 10 mmHg; ≥ 20 mm und gering atemmoduliert = + 15 mmHg)

Die Diagnose einer Mitralklappenstenose und deren Schweregradeinteilung kann anhand der Öffnungsfläche der Klappe und des Mean Pressure Gradient (MPG) erfolgen (siehe Tabelle 11). Für die Patient:innen dieser Studie wird lediglich der MPG als entscheidender Wert herangezogen. (Nkomo et al., 2010)

Tabelle 11
Bestimmung des Schweregrads der Mitralklappenstenose

Parameter	Geringgradig	Mittelgradig	Hochgradig
Klappenöffnungsfläche	> 1,5 cm ²	1-1,5 cm ²	< 1 cm ²
MPG	< 5 mmHg	5-10 mmHg	> 10 mmHg

Anmerkung. In Anlehnung an Nkomo et al. (2010, S. 95, Tab. 1)

Die transoesophageale Echokardiographie (TEE) steht in der Diagnosestellung und Graduierung als Mittel der zweiten Wahl zur Verfügung und wird bei unklaren Verhältnissen im transthorakalen Echokardiogramm durchgeführt. Einen wichtigen Stellenwert hat die TEE jedoch bei der OP-Planung, wenn sich das „Heart Team“ für einen Eingriff entscheidet. Außerdem werden alle Patient:innen intraoperativ mittels TEE überwacht, was auch die unmittelbare Erfolgskontrolle im Anschluss an die Klappenimplantation ermöglicht. (Zoghbi et al., 2003)

2.4.6 Computertomographie

Die Computertomographie kann die Echokardiographie bezüglich Diagnostik und Pathogenese ergänzen. Allerdings liegt deren Bedeutsamkeit in erster Linie in der Planung der Transkatheter-Implantation. In dieser Studie wird eine 3D- oder 4D-Mehrschicht-CT durchgeführt. Zur Auswertung wird die Software 3-mensio Structural Heart der Firma Pie Medical (Maastricht, Niederlande) verwendet. (Ranganath et al., 2020)

Die Computertomographie ermöglicht die Dimensionierung des Mitralklappenannulus und der Mitralklappe. Anhand der nachfolgend aufgeführten Werte kann die passende Prothese ausgewählt werden. (Ranganath et al., 2020)

- Durchmesser (in mm): minimaler, maximaler und durchschnittlicher Wert
- Fläche (in mm²)
- Umfang (in mm)

Außerdem lässt sich in der CT der Left Ventricular Outflow Tract (LVOT) beurteilen und die minimale LVOT-Fläche messen, die in Quadratmillimeter angegeben wird. Diese Fläche des linksventrikulären Ausflusstrakts kann durch die Implantation der künstlichen Mitralklappe intra- oder postoperativ reduziert werden. Das Risiko für eine LVOT-Obstruktion kann mit Hilfe der CT abgeschätzt werden, indem die Implantation der ausgewählten Prothese simuliert und die daraus resultierende Fläche gemessen wird. Dieser als Neo-LVOT-Fläche (in mm²) bezeichnete Wert erlaubt eine Vorhersage des Risikos dieser Komplikation. (Ranganath et al., 2020)

Von Relevanz ist die CT auch in der Beurteilung von Patient:innen, deren Mitralklappe von einer MAC betroffen ist. Im Gegensatz zu den anderen beiden Patientengruppen nach Mitralklappenersatz bzw. -rekonstruktion, bei denen die Größe des jeweils verwendeten Implantats im Vordergrund steht, handelt es sich bei den Kalzifizierungen um individuell unterschiedliche Veränderungen an der Nativklappe. Diese sind schwieriger zu quantifizieren. Daher stellen Guerrero, Wang et al. in einer Veröffentlichung aus dem Jahr 2020 den MAC Score vor: „This study aims to establish a computed tomography [...] based scoring system for grading mitral annular calcification (MAC) severity“ (Guerrero, Wang et al., 2020, S. 1945). Mit Hilfe dieses Werts soll es möglich sein, das Risiko für eine Migration oder Embolisation nach Implantation der Katheterklappe vorherzusagen. Der MAC Score nimmt Werte von 1 bis 10 an und ermöglicht, das Ausmaß der Kalzifizierung folgendermaßen zu kategorisieren:

- MAC Score ≤ 3: mild
- MAC Score 4-6: moderat
- MAC Score ≥ 7: schwer

Zu erwähnen ist, dass die an dieser Stelle dargelegten Ausführungen zur LVOT-Obstruktion und zur MAC-Klassifizierung Teil der gegenwärtigen wissenschaftlichen Forschung sind. Somit liegen die Werte bei den frühen Patient:innen dieser Studie noch nicht vor.

2.5 Intraoperative Daten

Während des intraoperativen Zeitraums werden alle Daten erhoben, die unmittelbar mit der Durchführung der Transkatheter-Implantation in Verbindung stehen. Dies ermöglicht die Beurteilung des sekundären Endpunkts „Technical Success“.

2.5.1 Technische Durchführung

Für die Durchführung der TMVI werden die Patient:innen in einem Hybrid-Operationssaal in Vollnarkose mit endotrachealer Intubation operiert. Außerdem wird eine intraoperative TEE-Überwachung eingesetzt. Als Zugang kann zwischen drei Herangehensweisen gewählt werden: transfemorale-transseptale, transapikale und transatriale. Im Verlauf der Studie wird mit wachsender Expertise der transfemorale-transseptale Zugang zur präferierten Methode. Die folgenden Ausführungen zu den jeweiligen Interventionen werden so dargestellt, wie sie im Rahmen der Studie durchgeführt wurden, sodass sie an manchen Stellen von der angegebenen Literatur abweichen.

2.5.1.1 *Transfemorale-transseptale Zugang*

Der erste Schritt dieser Methode besteht in der linksseitigen Punktion der A. femoralis, die unter fluoroskopischer Kontrolle durchgeführt wird. Über die Arterie wird ein Pigtail-Katheter eingebracht, der für die Erfolgskontrolle am Ende des Eingriffs verwendet wird. Transjugular wird ein temporärer Schrittmacher in die rechte Herzkammer eingebracht. (Guerrero et al., 2018)

Für die Implantation der Katheterklappe wird gewöhnlich die rechte V. femoralis als Zugang gewählt. Über diesen Weg wird eine Schleuse in das rechte Atrium vorgeschoben, um das Vorhofseptum an der präoperativ geplanten Stelle im Bereich der Fossa ovalis zu punktieren. Eine körperrgewichtabhängige Dosis Heparin wird entweder vor, in jedem Fall aber nach der Punktion appliziert, um der Entstehung von Blutgerinnseln vorzubeugen. (Guerrero et al., 2018)

Im nächsten Schritt folgt die Passage der Mitralklappe mit einem Katheter, über den die Klappenprothese eingebracht wird. Zuvor muss die Punktionsstelle in der Herzscheidewand mit einem Ballon dilatiert werden. Bei Vorliegen einer Mitralklappenstenose kann die Dilatation der Herzklappe im Sinne einer Valvuloplastie notwendig sein. (Guerrero et al., 2018)

Nach der erfolgreichen Septostomie wird die Transkatheter-Klappe über eine flexible Schleuse in Mitralklappenposition gebracht. Bevor die Prothese eingesetzt wird, muss die regelrechte Funktion des

Schrittmachers bei einer Schrittmacherfrequenz von 160 Schlägen pro Minute getestet werden. Fluoroskopisch kontrolliert wird die Klappe unter hochfrequenter ventrikulärer Stimulation (Rapid Ventricular Pacing) schließlich implantiert. Dabei ist eine kurze Atempause hilfreich, um Bewegungsartefakte auszuschalten. (Guerrero et al., 2018)

Im nächsten Schritt muss die korrekte Implantation angiographisch überprüft werden. Über den zu Beginn eingesetzten arteriellen Katheter wird unter Kontrastmitteleinsatz eine Ventrikulographie durchgeführt. Parallel wird die TEE als weitere Kontrolle hinzugezogen. Bei diesen Untersuchungen muss auf die seltene, aber potenziell lebensbedrohliche Komplikation der LVOT-Obstruktion geachtet werden. Mit Hilfe einer Nachdilatation können paravalvuläre Lecks behandelt und leichte Repositionierungen durchgeführt werden. Im Anschluss werden alle Drähte, Katheter und Schleusen entfernt und die Inzisionen verschlossen. (Guerrero et al., 2018)

Die Patient:innen kommen postoperativ für mindestens eine Nacht auf die Intensivstation.

2.5.1.2 Transapikaler Zugang

Bei dieser Herangehensweise wird eine linksseitige anterolaterale Thorakotomie im fünften oder sechsten Intercostalraum durchgeführt, wo die Herzspitze lokalisiert ist. Das Perikard wird eröffnet, um sich Zugang zum linken Ventrikel zu verschaffen. An der linksventrikulären Seitenwand werden Tabaksbeutel-Nähte angebracht, die später zum Verschluss der Punktionsstelle dienen. Außerdem wird, wie bei der vorherigen Methode, ein Schrittmacher via der V. jugularis in den rechten Ventrikel eingebracht. (Seiffert et al., 2012)

Die Mitralklappe wird mit Hilfe eines Führungsdrahts vom Ventrikel kommend passiert, der bis in eine der Pulmonalvenen reicht. Optional kann eine Mitralklappenstenose mittels Ballondilatation behoben werden. (Seiffert et al., 2012)

Cheung et al. (2009) empfehlen vor der Implantation die Gabe von Heparin nach individueller Abwägung. In dieser Studie werden ausnahmslos alle Patient:innen mit Heparin antikoaguliert. Die Transkatheter-Klappe wird über eine Schleuse an die vorgesehene Stelle eingebracht und unter hochfrequenter Ventrikelstimulation (160 bis 200 Schläge pro Minute) sowie unter fluoroskopischer und echokardiographischer Kontrolle entfaltet. (Seiffert et al., 2012)

Die unmittelbar erfolgende Prüfung des korrekten Klappenersatzes sowie das postoperative Procedere verläuft analog zur transfemorale-transseptalen Methode, wobei das Kontrastmittel direkt und nicht über einen arteriellen Katheter appliziert wird. (Seiffert et al., 2012)

2.5.1.3 Transatrialer Zugang

Dieser Eingriff beginnt mit einer rechtsseitigen anterolateralen Inzision, die Zugang zu den Vorhöfen ermöglicht. Wie zuvor beschrieben, wird ein transjugularer Schrittmacher rechtsventrikulär eingesetzt. Nahe der rechten oberen Lungenvene werden Tabaksbeutel-Nähte an das linke Atrium angebracht, das daraufhin punktiert wird. (Mazzitelli et al., 2013)

Da die Passage der Mitralklappe, wie bei der transfemorale-transseptalen Methode, anterograd ausgerichtet erfolgt, läuft dieser Schritt der Implantation vergleichbar ab. Die anschließende Erfolgskontrolle verläuft ebenfalls ähnlich, wobei analog zur transapikalen Herangehensweise kein arterieller Zugang für die Ventrikulographie benötigt wird. (Mazzitelli et al., 2013)

2.5.2 Prothesenauswahl

Die meisten Patient:innen erhalten eine Transkatheter-Klappenprothese der Firma Edwards Lifesciences (Irvine, Kalifornien, USA). Dabei werden die Modelle Sapien XT, Sapien 3 und Sapien 3 Ultra verwendet. Die beiden letzteren Modelle sind jeweils Weiterentwicklungen der Sapien-Prothese und haben das entsprechende Vorgängerprodukt abgelöst. Sapien-Prothesen sind für den interventionellen Aortenklappenersatz vorgesehen und werden in klinischen Studien wie dieser in Mitralposition implantiert. („Transcatheter Heart Valves“, 2021)

Die Größe der Prothese hängt von dem in der CT gemessenen Durchmesser des Mitralklappenannulus ab. Die ältere Sapien XT existiert in drei verschiedenen Größen: 23 mm, 26 mm und 29 mm. Damit können Ringdiameter zwischen 18 mm und 27 mm behandelt werden. Die nächste Generation Sapien 3 ist in einer weiteren Größe von 20 mm erhältlich, sodass das Spektrum der behandelbaren Nativklappen auf 16 bis 28 mm erweitert wird. Die neueste Version Sapien 3 Ultra besitzt eine modifizierte Ummantelung, die laut aktueller Studien das Auftreten paravalvulärer Lecks verringert. (Rao et al., 2015; Moriyama et al., 2021)

2.5.3 Weitere intraoperative Parameter und Komplikationen

Ergänzend zu den voran erläuterten Informationen werden weitere perioperative Informationen erhoben, die der nachfolgenden Tabelle 12 zu entnehmen sind. Bei den rechtsseitig aufgelisteten Komplikationen handelt es sich um dichotome Größen, die als Ja- oder Nein-Entscheidungen anzusehen sind.

Tabelle 12
Intraoperative Parameter und Komplikationen

Vorimplantierte Klappenprothese oder Annuloplastierung Hersteller und Größe (<i>Ringdurchmesser in mm</i>)	Einsatz von Inotropika Komplikation an der Zugangsstelle Anlage einer ECMO Perikardtamponade Konversion zu offener Operation Embolisation der Klappenprothese Defibrillation Kardiopulmonale Reanimation Operationsbezogener Tod
Zugang (<i>transfemoral-transseptal/transapikal/transatrial</i>)	
Leistenpunktion (<i>rechts/links</i>) (<i>beschränkt auf transfemoral-transseptalen Zugang</i>)	
Fehlgeschlagener Zugang	
Wundverschluss-Verfahren	
Dauer der Operation (<i>in min</i>)	
Dauer bis Septostomie (<i>in min</i>) (<i>beschränkt auf transfemoral-transseptalen Zugang</i>)	Verschluss des Atriumseptumdefekts Zurückbleiben eines bidirektionalen Shunts
Menge an Kontrastmittel (<i>in mL</i>)	
Dauer der Fluoroskopie (<i>in min</i>)	
Dosisflächenprodukt (<i>in cGy/cm²</i>)	
Dringlichkeit (<i>elektiv/dringlich</i>)	

ECMO = Extrakorporale Membranoxygenierung

2.6 Postoperative Daten

Der postoperative Zeitraum beginnt mit dem Ende des Eingriffs. Er besteht aus einem kurzen Intervall, das die Patient:innen im Krankenhaus verbringen, und einem längeren nach der Entlassung, das durch dessen zeitliche Ausdehnung schwieriger zu überschauen ist. In Tabelle 13 sind die Parameter und Komplikationen dargestellt, die in diesem Intervall erfasst werden. Linksseitig sind die während des Krankenhausaufenthalts dokumentierten Informationen zu sehen, während die rechtsseitig gelisteten Daten sowohl intrahospital als auch poststationär zu allen Follow-up-Zeitpunkten erhoben werden. Mit Hilfe dieser Informationen können die sekundären Endpunkte „Device Success“ und „Procedural Success“ 30 Tage post-TMVI bewertet werden.

Tabelle 13
Postoperative Parameter und Komplikationen

Medikation bei Entlassung (<i>wie in Kapitel 2.4.1</i>)	Tod und Datum des Todes
Nächte auf der Intensivstation	Todesursache (<i>nicht-kardiologisch/kardiologisch</i>)
Nächte im Krankenhaus und Datum der Entlassung	Blutung (<i>lebensbedrohlich/schwerwiegend/minderschwer</i>)
Entlassdestination (<i>nach Hause/Rehabilitation/Krankenhaustransfer</i>)	Vaskuläre Komplikation (<i>schwerwiegend/minderschwer</i>)
Datum des letzten Kontakts	Schlaganfall (<i>schwerwiegend/minderschwer/TIA</i>)
Transfusionspflichtigkeit	Myokardinfarkt
Anzahl der Transfusionseinheiten	Implantation eines Herzschrittmachers
Hämatombildung an der Leistenpunktionsstelle (<i><5 cm, 5-10 cm, >10 cm</i>)	Dekompensierte Herzinsuffizienz
RIFLE-Stadium	Endokarditis
Dialysepflichtigkeit (<i>akut/chronisch</i>)	Arrhythmie
	NYHA-Stadium (<i>wie in Kapitel 2.4.2</i>)
	Echokardiographische Parameter (<i>wie in Kapitel 2.4.5</i>)

Tabelle 13 (Fortsetzung)

Thrombosierung des Implantats
Dysfunktion des Implantats
Reoperation an der Mitralklappe
Anders begründete Hospitalisierung

RIFLE = Risk, Injury, Failure, Loss und ESRD (End Stage Renal Disease); TIA = Transitorische ischämische Attacke

Anmerkung. In Anlehnung an Stone, Adams et al. (2015, S. 1882; 1885-1886, Tab. 4, 6 und 7)

2.6.1 Intrahospitale Parameter

Während des Aufenthalts im Krankenhaus können Parameter der unmittelbar postoperativen Versorgung erfasst werden. Dazu gehört die Entlassmedikation, die nach demselben Muster wie bei der Anamnese dokumentiert wird. Außerdem wird die Anzahl der Nächte auf der Intensivstation sowie die Gesamtzahl der Nächte bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus erfasst. Die Entlassdestination, bei der zwischen nach Hause, Rehabilitationseinrichtung und Krankenhaustransfer differenziert wird, liefert Hinweise auf den Zustand der Patient:innen.

Krankheitsspezifisch wird ein Augenmerk auf den Transfusionsbedarf der Patient:innen gelegt, sodass die Indikation für eine Bluttransfusion sowie die Anzahl der verabreichten Blutprodukte berücksichtigt wird. Ebenso wird auf die Hämatombildung an der Leistenpunktionsstelle geachtet. Von Relevanz ist auch die postoperative Nierenfunktion, die mit Hilfe der RIFLE-Kriterien (Akronym für Risk, Injury, Failure, Loss und ESRD (End Stage Renal Disease)) eingeschätzt wird. Zudem wird die Notwendigkeit einer Dialyse überprüft.

2.6.2 Intrahospitale und poststationäre Parameter und Komplikationen

Neben den Informationen, die nur intrahospital erfasst werden, gibt es weitere Parameter und Komplikationen, die sowohl während als auch nach der Entlassung aus dem Krankenhaus bedeutsam sind. Zur Analyse der Daten nach dem Krankenhausaufenthalt werden die Follow-up-Untersuchungen nach 30 Tagen und nach einem Jahr herangezogen.

Das Überleben der Patient:innen ist einer der wichtigsten Parameter in der Patientenversorgung. Die 30-Tage und 1-Jahr Mortalität sind jeweils primärer Endpunkt dieser Studie. Für jeden Todesfall wird versucht, die Todesursache festzustellen und diese entsprechend den MVARC-Kriterien zu kategorisieren. (Stone, Adams et al., 2015)

Alle Komplikationen werden mit dem dazugehörigen Datum gekennzeichnet und können daher sowohl während des Krankenhausaufenthalts als auch nach der Entlassung erfasst werden. Der Fokus liegt auf

kardiologischen und vaskulären Komplikationen. Die Differenzierung, beispielsweise von lebensbedrohlichen, schwerwiegenden oder minderschweren Blutungen erfolgt nach den Vorgaben des MVARC (Stone, Adams et al., 2015). Bestimmte Komplikationen können das Versagen des Implantats verursachen und sogar in einer Reoperation resultieren.

Die erneute Klassifizierung gemäß der New York Heart Association wird beim 30-Tage und 1-Jahr Follow-up angefertigt. Die Erstellung eines Echokardiogramms findet sowohl während des postoperativen Krankenhausaufenthalts als auch bei den beiden Follow-up-Untersuchungen statt.

2.7 Statistik

Kategoriale Variablen werden in absoluter und prozentualer Häufigkeit angegeben und mittels Zusammenhangstest linear-mit-linear verglichen. Kontinuierliche Variablen werden durch den Shapiro-Wilk Test auf deren Normalverteilung geprüft und als arithmetisches Mittel bzw. als Median dargestellt. Als Streuungsparameter werden entsprechend die Standardabweichung bzw. der Interquartilsabstand verwendet. Der Vergleich der Gruppen Valve-in-Valve (ViV), Valve-in-Ring (ViR) und Valve-in-MAC (ViMAC) findet bei den kontinuierlichen Variablen anhand eines Kruskal-Wallis Tests oder einer Varianzanalyse statt. Die Überlebensrate der jeweiligen Gruppen ViV, ViR und ViMAC zum Zeitpunkt nach einem Jahr wird mit Hilfe einer Kaplan-Meier-Kurve dargestellt.

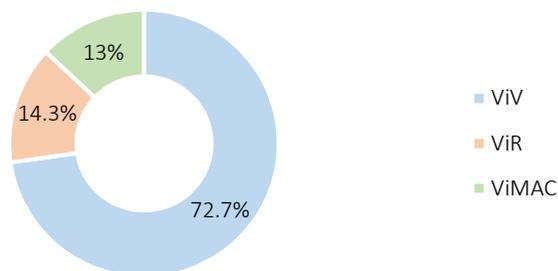
Die statistische Auswertung der Daten erfolgt unter Verwendung des Programms IBM® SPSS Statistics Version 27 (IBM® Corporation, Armonk, New York, USA). Die durchgeführten Hypothesentests sind zweiseitig bei einem Signifikanzniveau von 0,05.

3 Ergebnisse

3.1 Basischarakteristika

Im Zeitraum der Studie wurden 77 Patient:innen am Deutschen Herzzentrum München operiert, bei denen eine Transcatheter Mitral Valve Implantation durchgeführt wurde. Die Zuordnung zu einer Behandlungsgruppe richtet sich nach der zugrundeliegenden Pathologie und wird in Diagramm 1 dargestellt. Patient:innen mit einer degenerierten biologischen Mitralkappenprothese erhalten eine neue Katheterklappe, die in die zuvor chirurgisch implantierte Prothese eingesetzt wird. Dieser als Valve-in-Valve (ViV) bezeichneten Gruppe werden 56 Patient:innen zugeordnet. Wird die Katheterklappe nach vorheriger Rekonstruktion implantiert, werden die Betroffenen der Gruppe Valve-in-Ring (ViR) zugeteilt. Dies trifft für elf Patient:innen des Gesamtkollektivs zu. Die übrigen zehn Patient:innen weisen ein symptomatisches Mitralklappenvitium bei MAC der nativen Mitralklappe auf, das durch eine TMVI behandelt wird. Diese Gruppe wird als Valve-in-MAC (ViMAC) bezeichnet.

Diagramm 1
Ätiologische Gruppierung des Patientenkollektivs
Anteil in %



Aus den Basischarakteristika (siehe Tabelle A1 des Anhangs) geht hervor, dass das Alter der Patient:innen im Median bei 78 Jahren liegt (Interquartilsabstand: 71 bis 81 Jahre). Das Geschlechterverhältnis ist bei einem weiblichen Anteil von 53,2 % (41 Patientinnen) annähernd ausgeglichen. Zudem umfasst die Anamnese der Patient:innen deren Gewicht und Größe, um den Body Mass Index (BMI) zu berechnen. Dieser liegt im Median bei 24,2 kg/m² (Interquartilsabstand: 21,3 bis 28,2 kg/m²).

Die Teilnehmer:innen werden zu verschiedenen Risikofaktoren und Vorerkrankungen befragt. Dabei zeigen die Ergebnisse, dass 89,6 % (69 Patient:innen) an einem arteriellen Hypertonus leiden. Bei 52 Personen tritt eine Hypercholesterinämie auf, was etwas mehr als zwei Drittel (67,5 %) entspricht. Mehr

als ein Drittel (35,1 %, n = 27) bejaht die Frage nach einem bestehendem Nikotinabusus. 13 Patient:innen (16,9 %) haben einen bekannten Diabetes mellitus.

Die Anamnese kardiovaskulärer Erkrankungen beinhaltet die Frage nach bestehender koronarer Herzerkrankung (KHK), die 38 Teilnehmer:innen bejahen. Dies entspricht 49,4 % und somit knapp der Hälfte des Patientenkollektivs. An peripherer arterieller Verschlusskrankheit leiden sechs Patient:innen (7,8 %). Eine hohe Prävalenz zeigt sich für die Herzrhythmusstörung Vorhofflimmern, die mit einem Anteil von 75,3 % (58 Patient:innen) mehr als drei Viertel betrifft. Akutereignisse wie Myokardinfarkt oder Apoplex werden ebenfalls anamnestiziert: Sieben Personen (9,1 %) berichten von einem zurückliegenden Herzinfarkt, acht (10,4 %) von einem vorangegangenen Schlaganfall. Bei 17 Patient:innen (22,1 %) zeigt sich eine perkutane koronare Intervention in deren Vorgeschichte. Die Prävalenz einer aortokoronaren venösen Bypass-Operation ist mit einem Anteil von 24,7 % (19 Patient:innen) noch höher. 15 Teilnehmer:innen (19,5 %) tragen zum Zeitpunkt der Befragung ein Herzschrittmacher-Implantat.

Mehr als ein Drittel (35,1 %, n = 27) berichtet von einem Aortenklappenersatz in der Vergangenheit. Dabei war die Durchführung eines chirurgischen Aortenklappenersatzes gegenüber einer TAVI häufiger (31,2 % gegenüber 3,9 %, n = 24 gegenüber n = 3). Eine vorangegangene Trikuspidalklappenoperation geben 13 Patient:innen an, was einem Anteil von 16,9 % entspricht. Dabei handelt es sich in drei Fällen (3,9 %) um einen Trikuspidalklappenersatz, häufiger um eine Rekonstruktion (13 %, n = 10).

Die Medikamentenanamnese enthält Daten im Hinblick auf Antihypertensiva, Herzinsuffizienz-Medikamente sowie Thrombozytenaggregationshemmer und Antikoagulantien. Am häufigsten zeigt sich die Einnahme von Diuretika, die 64 Patient:innen (83,1 %) bejahen. Mit Betablockern werden 57 Patient:innen (74 %) therapiert, mit ACE-Hemmern 48 Teilnehmer:innen (62,3 %). 56 Personen (72,7 %) nehmen eine orale Antikoagulation ein. Der Anteil an Patient:innen, die mit Thrombozytenaggregationshemmern (Acetylsalicylsäure) behandelt werden, beträgt 44,2 % (34 Patient:innen).

Im asymptomatischen NYHA-Stadium I befindet sich nur eine Person (1,3 %). Acht Patient:innen (10,4 %) weisen leichte Symptome gemäß NYHA-Stadium II auf. Somit sind alle übrigen 68 Teilnehmer:innen (88,3 %) mindestens deutlich körperlich eingeschränkt (NYHA-Stadium III oder IV). Der überwiegende Anteil (80,5 %, n = 62) ist dabei dem NYHA-Stadium III zuzuordnen und berichtet bei leichter physischer Belastung von Symptomen, während sechs Patient:innen (7,8 %) sogar von Ruhesymptomen berichten (NYHA-Stadium IV).

Um die Nierenfunktion zu beurteilen, wird der Kreatinin-Wert als Retentionsmarker erfasst. Dessen Medianwert liegt bei 1,16 mg/dL mit einem Interquartilsabstand von 0,97 bis 1,32 mg/dL. Daraus wird die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate berechnet, die im Median bei 51 mL/min liegt (Interquartilsabstand: 36 bis 65 mL/min).

Der Median des logistischen EuroSCORE I beträgt 23,3 % und hat einen Interquartilsabstand, der Werte von 13,5 bis 33,5 % umspannt. Der mediane Wert des EuroSCORE II liegt bei 9,23 %, während sich die Hälfte der Ergebnisse im Bereich zwischen 6,37 % und 15,7 % befindet. Das STS-PROM zeigt einen Medianwert von 6,53 %. Hier liegt der Bereich zwischen dem unteren und oberen Quartil bei Werten zwischen 3,49 % und 9,8 %. Bei keinem der drei Scores ist ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ViV, ViR und ViMAC festzustellen (EuroSCORE I: $p = 0,53$, EuroSCORE II: $p = 0,06$, STS-PROM: $p = 0,17$). Die Werte des EuroSCORE I und des EuroSCORE II überschreiten für 75 % aller Teilnehmer:innen die definierten Grenzwerte von 10 % (EuroSCORE I) bzw. 4 % (EuroSCORE II). Das STS-PROM liegt für die Hälfte aller Patient:innen über dem Grenzwert von 4 %.

Die transthorakale Echokardiographie (siehe Tabelle A2 des Anhangs) zeigt, dass mehr als die Hälfte des Patientenkollektivs (50,6 %, $n = 39$) führend unter einer Mitralklappenstenose leidet, während 18,2 % (14 Patient:innen) vorwiegend eine Insuffizienz aufweisen. Die verbliebenen 31,2 % (24 Patient:innen) zeigen eine Kombination beider Vitien. In den Gruppen ViV und ViMAC präsentiert sich eine Mehrheit der Teilnehmer:innen mit einer Klappenverengung (53,6 % bzw. 60 %). In der Gruppe ViR ist die Regurgitation das vorherrschende Vitium (54,5 %).

Die Schwere der Stenose kann mit Hilfe des MPG klassifiziert werden. In der Gruppe ViMAC zeigt ein Medianwert von 11 mmHg (Interquartilsabstand: 8 bis 13 mmHg), dass mindestens 50 % eine hochgradige Stenose aufweisen. In den Gruppen ViV und ViR fallen die Medianwerte mit 6 mmHg bzw. 5 mmHg niedriger aus. Der Unterschied zwischen den Gruppen ist signifikant ($p < 0,01$).

Die Einteilung der Mitralklappeninsuffizienz erfolgt mittels vier Schweregrade. Keine bzw. eine lediglich milde Insuffizienz (Grad < I) zeigt sich bei fünf (6,5 %) bzw. vier Personen (5,2 %). Bei 18 Teilnehmer:innen (23,4 %) wird die Regurgitation als leichtgradig eingestuft, bei 13 weiteren (16,9 %) als mittelgradig. 36 Patient:innen werden wiederum mit einer hoch- oder höchstgradigen Mitralklappeninsuffizienz diagnostiziert. Dies entspricht einem Anteil von 46,8 % und damit beinahe der Hälfte des Patientenkollektivs. Die meisten Personen (36,4 %, $n = 28$) werden als Regurgitation dritten Grades klassifiziert, eine Insuffizienz Grad IV zeigt sich bei acht Teilnehmer:innen (10,4 %). Der Wert für einen Fall (1,3 %) fehlt.

Mit Hilfe der TTE erfolgt die Berechnung der LVEF, wodurch die kardiale Leistung der Patient:innen objektiviert wird. Über das Gesamtkollektiv hinweg zeigt die linksventrikuläre Auswurffraktion einen Medianwert von 60 % (Interquartilsabstand: 50 bis 60 %). In den Gruppen ViV und ViMAC liegt der Median identisch zum Gesamtwert bei 60 %, in der Gruppe ViR etwas niedriger bei 50 % ($p = 0,24$).

Der Medianwert des systolischen Pulmonalarteriendrucks ist mit 58 mmHg und einem Interquartilsabstand von 46 bis 67 mmHg pathologisch erhöht. Während sich die Werte in den Gruppen ViV und ViR bei 45 mmHg bzw. 44 mmHg ähneln, zeigt die Gruppe ViMAC einen höheren medianen Wert von 54 mmHg. Das Ergebnis ist bei einem p-Wert von 0,03 signifikant.

Die Computertomographie ermöglicht eine genaue Quantifizierung der Mitralklappenanatomie. Der minimale Durchmesser des Mitralklappenannulus beträgt 23,7 mm bei einer Standardabweichung von 3,1 mm. Der maximale Durchmesser wird als Medianwert angegeben und liegt bei 27,5 mm mit einem Interquartilsabstand von 25,2 bis 29,4 mm. Aus diesen beiden Angaben ergibt sich im Median ein durchschnittlicher Durchmesser von 26,1 mm (Interquartilsabstand: 24,2 bis 27,4 mm). Neben dem Durchmesser werden auch Werte für die Fläche und den Umfang des Mitralklappenannulus berechnet. Die Fläche liegt im Median bei 532 mm², der Umfang bei 82 mm.

Die LVOT-Fläche der nativen Mitralklappe beträgt im Median 491 mm² mit einem unteren und oberen Quartil von 344 mm² und 546 mm². Die größten Werte zeigen sich dabei in der Gruppe ViR (582 mm²), gefolgt von der Gruppe ViMAC (532 mm²). Die kleinste LVOT-Fläche ist mit 406 mm² in der Gruppe ViV zu finden. Die durch eine CT-Simulation errechnete Neo-LVOT-Fläche liegt über das gesamte Patientenkollektiv hinweg bei 292 mm² (Interquartilsabstand: 217 bis 425 mm²). Die Gruppe ViR erreicht dabei mit 404 mm² den größten Wert. Die Ergebnisse für die Gruppen ViV (285 mm²) und ViMAC (275 mm²) befinden sich auf einem ähnlichen Niveau.

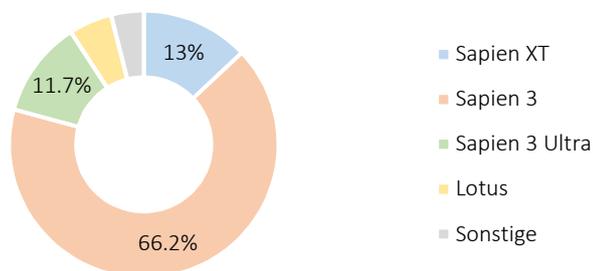
In den Gruppen ViV und ViR werden viele planungsrelevante Erkenntnisse mit Hilfe der Informationen über die zuvor chirurgisch implantierten Mitralklappenprothesen und Annuloplastieringe gewonnen. Für die zehn Patient:innen der Gruppe ViMAC mit einer nativen Mitralklappe ist der MAC Score relevant. Dieser zeigt bei acht Patient:innen (80 %) einen Wert ≥ 7 und spricht für eine schwergradige Kalzifizierung. Eine Person (10 %) befindet sich im mittelgradigen Stadium (Score zwischen 4 und 6), ein weiterer Fall (10 %) weist milde Veränderungen (Score ≤ 3) auf.

3.2 Technische und operative Daten

Tabelle A3 des Anhangs zeigt die technischen und operativen Daten des Transkatheter-Mitralklappenersatzes. Insgesamt erhalten 70 der 77 Patient:innen (90,9 %) eine Prothese der Firma

Edwards Lifesciences (Irvine, Kalifornien, USA). Wie in Diagramm 2 dargestellt, wird überwiegend das Modell Sapien 3 verwendet, das 51 Behandelten implantiert wird. Von den Modellen Sapien XT und Sapien 3 Ultra werden zehn bzw. neun Prothesen eingesetzt. Die Lotus-Klappe der Firma Boston Scientific (Marlborough, Massachusetts, USA) wird bei vier Patient:innen (5,2 %) verwendet. Die Tendyne-Prothese (Abbott Laboratories, Chicago, Illinois, USA) wird zweimal (2,6 %) in der Gruppe ViMAC implantiert. Die Direct Flow Prothese (Direct Flow Medical, Gießen, Deutschland) wird einmal (1,3 %) in der Gruppe ViV eingesetzt.

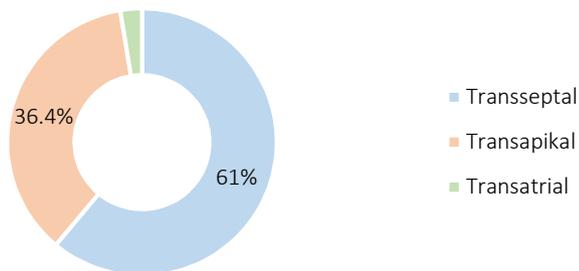
Diagramm 2
Prothesenauswahl
Anteil in %



Eine Mitralklappe der Größe 29 mm wird bei 51,9 % aller Patient:innen (n = 40) implantiert und damit am häufigsten ausgewählt. Dies bestätigt sich bei der Betrachtung der einzelnen Gruppen: 28 Patient:innen in ViV (50 %), fünf in ViR (45,5 %) und sieben Personen in ViMAC (70 %). Bei 26 Patient:innen wird eine 26-mm-Prothese eingesetzt, was einem Anteil von 33,8 % entspricht. Weitere verwendete Größen sind 23 mm (6,5 %, n = 5), 25 mm (3,9 %, n = 3) und 27 mm (2,6 %, n = 2). Nur einmal (1,3 %) kommt eine 35 mm große Herzklappe zum Einsatz.

Der operative Zugang (siehe Diagramm 3) erfolgt überwiegend transfemorale-transseptal. Dieses Verfahren wird bei 47 Behandelten angewandt. Über alle Gruppen ViV, ViR und ViMAC hinweg findet diese Methode in mindestens der Hälfte der Fälle Verwendung. Am zweithäufigsten, 28 mal, wird die Mitralklappe transapikal über die Herzspitze eingesetzt. Der transatriale Zugang über die Herzvorhöfe wird nur bei zwei Patient:innen (2,6 %) gewählt.

Diagramm 3
Zugang der Operation
Anteil in %

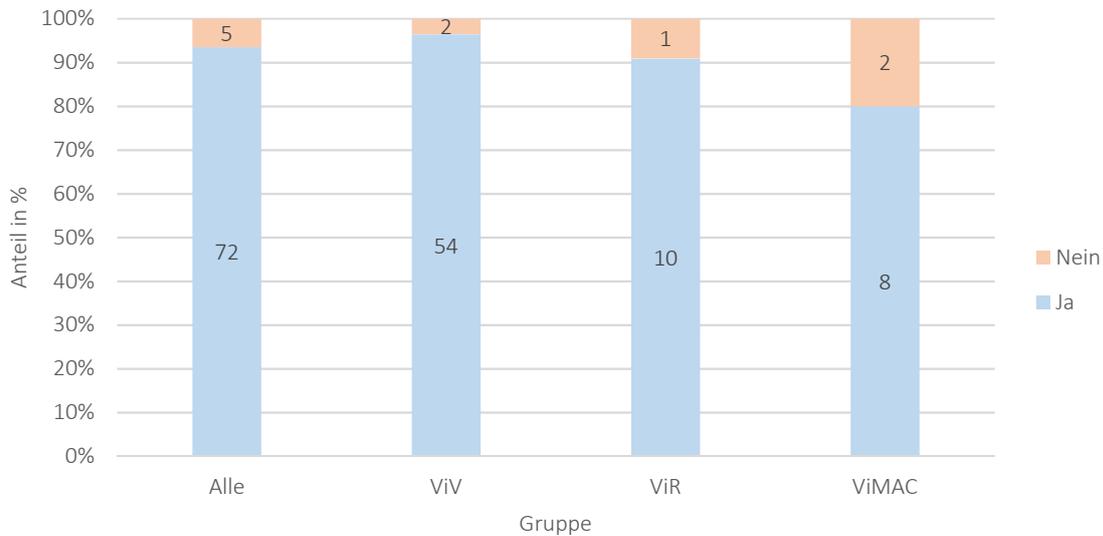


Die Dauer der Operation beträgt im Median 101 Minuten. 50 % der Werte liegen in einem Bereich zwischen 78 und 132 Minuten. Die Menge an appliziertem Kontrastmittel ergibt einen Medianwert von 30 mL. Die Durchleuchtungszeit erreicht im Median 23,6 Minuten bei einer Strahlendosis von 2943 Gy/cm² im Median. Der überwiegende Anteil (88,3 %, n = 68) wird elektiv behandelt, während 11,7 % (9 Patient:innen) mit dringlicher Indikation operiert werden.

In den Ergebnissen wird die Häufigkeit operationsbezogener Komplikationen erfasst. An der Zugangsstelle treten bei zwei Patient:innen (2,6 %) Komplikationen auf. Schwerwiegende Folgen wie die Anlage einer extrakorporalen Membranoxygenierung und das Auftreten einer Perikardtamponade sind Einzelfälle (jeweils 1,3 %). Die Notwendigkeit, zu einer offenen Operation zu konvertieren, besteht insgesamt dreimal (3,9 %). Ebenso häufig kommt es zu einer Embolisation der Mitralklappenprothese während der Implantation. In einem Fall (1,3 %) kommt es zum operationsbezogenen Tod.

Der „Technical Success“ (siehe Diagramm 4) entsprechend den MVARC-Kriterien wird 93,5 % aller Behandelten bescheinigt. In der Gruppe ViV erreicht der Wert 96,4 %. In der Gruppe ViR wird der „Technical Success“ lediglich einmal verfehlt (90,9 %). Die Gruppe ViMAC zeigt mit 80 % eine niedrigere Rate. Es besteht ein nicht signifikanter Trend (p = 0,06) zu geringerem „Technical Success“ bei einer Valve-in-MAC-Implantation.

Diagramm 4
„Technical Success“



3.3 Postoperativer Krankenhausaufenthalt

Während des Aufenthalts im Deutschen Herzzentrum München wird die Mortalitäts- und Komplikationsrate nach der Intervention dokumentiert (siehe Tabelle A4 des Anhangs). Insgesamt versterben fünf Patient:innen noch im Krankenhaus, woraus sich eine Gesamtmortalität von 6,5 % errechnet. In jeder Gruppe gibt es dabei mindestens einen Todesfall: in ViV zwei (3,6 %), in ViR einen (9,1 %) und in ViMAC ebenfalls zwei (20 %). Das Ergebnis ist nicht signifikant ($p = 0,06$). Jedes Mal wird das Versterben auf eine kardiovaskuläre Ursache zurückgeführt.

In vier Fällen (5,2 %) werden die MVARC-Kriterien für eine lebensbedrohliche Blutung erfüllt. Drei Behandelte (3,9 %) erleiden schwerwiegende Blutungskomplikationen, während fünf Patient:innen (6,5 %) von minderschweren Blutungsereignissen betroffen sind. Demnach treten Blutungskomplikationen jeder Art in zwölf Fällen (15,6 %) auf. Vaskuläre Komplikationen kommen insgesamt in 14 Fällen (18,2 %) vor. Dabei handelt es sich sechsmal (7,8 %) um schwerwiegende und achtmal (10,4 %) um minderschwere Gefäßkomplikationen. Das Ereignis eines Schlaganfalls bzw. einer transitorischen ischämischen Attacke ist ein Einzelfall (1,3 %, $n = 1$) in der Gruppe ViMAC. Die Implantation eines permanenten Herzschrittmachers nach TMVI ist bei vier Behandelten (5,2 %) notwendig.

Zum Vergleich mit den Basischarakteristika werden die Daten der postoperativ durchgeführten TTE (siehe Tabelle A5 des Anhangs) erfasst. Der MPG liegt im Median bei 6 mmHg, wobei sich die Hälfte aller Werte zwischen 5 mmHg und 7 mmHg befindet. Dabei unterscheiden sich die Gruppen untereinander,

im Gegensatz zum präoperativen Zeitpunkt, nicht signifikant ($p = 0,09$): Die Gruppe ViV zeigt einen Medianwert von 6 mmHg, die Gruppe ViR 7 mmHg und die Gruppe ViMAC 5 mmHg.

Postinterventionell haben 60 Behandelte (77,9 %) höchstens eine milde Regurgitation (Grad < I). Im Detail zeigen 57,1 % (44 Patient:innen) keine Insuffizienz und 20,8 % (16 Patient:innen) eine minimale Regurgitation, die kleiner ersten Grades ist. Elf Personen (14,3 %) weisen eine geringgradige Insuffizienz auf. Eine mittel- oder hochgradige Mitralklappeninsuffizienz ist jeweils nur einmal (jeweils 1,3 %) prävalent. Eine höchstgradige Insuffizienz kommt postinterventionell bei zwei Patient:innen (2,6 %) vor, jeweils einmal in der Gruppe ViR (9,1 %) und in der Gruppe ViMAC (10 %). Die Beurteilung der Insuffizienz post-TMVI fehlt bei einer Person (1,3 %), während eine weitere (1,3 %) verstorben ist.

Der Medianwert für die linksventrikuläre Ejektionsfraktion ist unverändert bei 60 % (Interquartilsabstand: 48 bis 60 %). Auch bei der Betrachtung der Medianwerte der einzelnen Gruppen zeigen sich keine Unterschiede zum präoperativen Zeitpunkt. Das Ergebnis ist signifikant ($p = 0,04$).

Der mediane systolische Pulmonalarteriendruck befindet sich post-TMVI bei 45 mmHg mit einem Interquartilsabstand von 37 bis 59 mmHg. Ähnlich wie präoperativ liegen die Medianwerte in den Gruppen ViV und ViR nahe beieinander (45 mmHg bzw. 40 mmHg), während der Wert in der Gruppe ViMAC mit 59 mmHg höher ausfällt. Das Ergebnis ist, anders als präoperativ, nicht signifikant ($p = 0,13$).

Aufgrund der fünf Todesfälle sind die Informationen über die Entlassmedikation für 72 Patient:innen vorhanden. Der Anteil an Behandelten, die Antihypertensiva und Herzinsuffizienz-Medikamente einnehmen, ist wie bei Krankenhausaufnahme sehr hoch. Beinahe drei Viertel (74 %, $n = 57$) nehmen Betablocker ein, während 81,8 % (63 Patient:innen) mit Diuretika und 45,5 % (35 Patient:innen) mit ACE-Inhibitoren therapiert werden. 52 Patient:innen (67,5 %) wird die Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern (Acetylsalicylsäure) empfohlen. Die Medikation mit oralen Antikoagulantien wird 60 Patient:innen (77,9 %) angeraten.

Beinahe die Hälfte der Operierten (44,2 %, $n = 34$) kann nach Hause entlassen werden. Ein Anteil von 39 % (30 Patient:innen) wird in eine Rehabilitationsklinik überwiesen. Acht Behandelte (10,4 %) werden zur Weiterbehandlung in ein anderes Klinikum verlegt.

Die mediane Dauer des Intensivaufenthalts beträgt zwei Nächte, während eine Nacht routinemäßig vorgesehen ist und daher als Mindestwert betrachtet werden kann. 75 % aller Patient:innen verbringen drei Nächte oder weniger auf der Intensivstation. Die Gesamtzeit des Aufenthalts im Krankenhaus wird im Median mit acht Nächten angegeben (Interquartilsabstand: 5 bis 14 Nächte).

3.4 30-Tage Follow-up

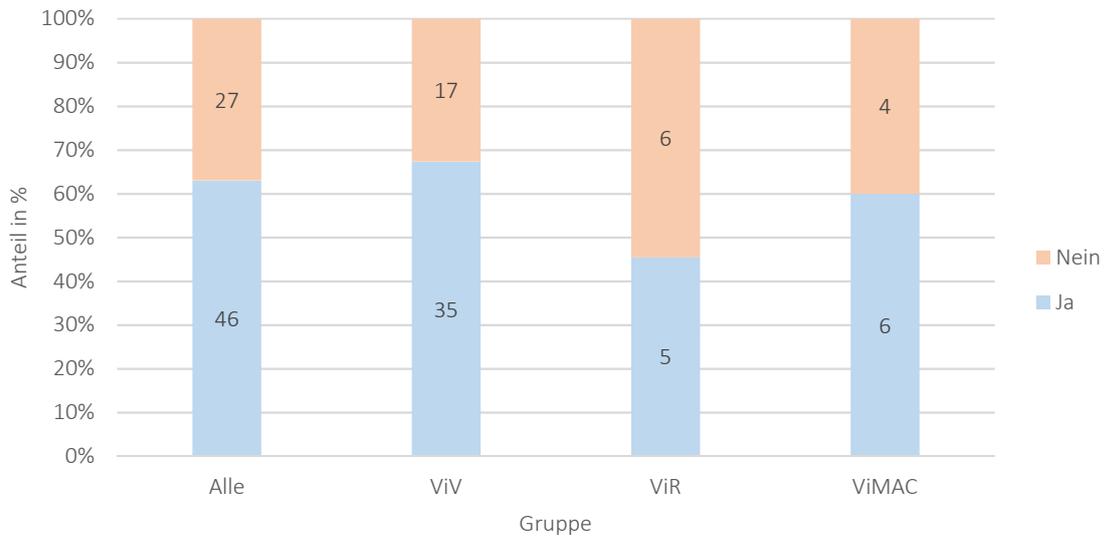
Analog zu den unmittelbar postinterventionellen Daten analysiert die Nachuntersuchung 30 Tage post-TMVI erneut das Überleben und postoperative Komplikationen (siehe Tabelle A6 des Anhangs). Hierbei handelt es sich um eine kumulative Aufzählung, sodass nicht die neu aufgetretenen Ereignisse seit dem letzten Zeitpunkt beschrieben werden, sondern die Gesamtzahl aller Ereignisse seit der Operation. Die Gesamtmortalität nach 30 Tagen beträgt 11,7 %, in absoluten Zahlen versterben neun Patient:innen. Davon gehören sechs Fälle der Gruppe ViV (10,7 %) an, eine Person der Gruppe ViR (9,1 %) und zwei Verstorbene (20 %) der Gruppe ViMAC. Das Ergebnis ist wie zuvor nicht signifikant ($p = 0,49$). Siebenmal (9,1 %) wird der Tod auf kardiovaskuläre Ursachen zurückgeführt, während in den übrigen zwei Fällen (2,6 %) andere Gründe identifiziert werden.

Nach der Entlassung aus dem Krankenhaus treten keine weiteren, MVARC-definierten Blutungskomplikationen auf. Demnach ist deren Gesamtanteil unverändert bei 15,6 % ($n = 12$). Dasselbe trifft auf Gefäßkomplikationen und das Ereignis Schlaganfall bzw. transitorische ischämische Attacke zu, sodass deren insgesamte Inzidenz 30 Tage post-TMVI unverändert bei 18,2 % ($n = 14$) bzw. 1,3 % ($n = 1$) liegt. Die Zahl der Patient:innen, bei denen die Implantation eines permanenten Herzschrittmachers notwendig wird, erhöht sich auf fünf (6,5 %). An einer dekompensierten Herzinsuffizienz leiden im Beobachtungszeitraum bis 30 Tage postinterventionell fünf Patient:innen (6,5 %). In einem Fall (1,3 %) wird eine Endokarditis diagnostiziert.

Die Klassifizierung der Patient:innen gemäß der New York Heart Association erfolgt im Gegensatz zu den kumulativ angegebenen Komplikationen als ein Ist-Zustand zum Zeitpunkt 30 Tage nach der Transkatheter-Implantation. Acht Patient:innen (10,4 %) geben keinerlei Herzinsuffizienz-assoziierte Symptome an (NYHA-Stadium I). Über leichte körperliche Symptome (NYHA-Stadium II) berichten 22 Patient:innen (28,6 %). Insgesamt zeigen 32 Personen (41,6 %) mindestens deutliche Einschränkungen ihrer körperlichen Leistungsfähigkeit (NYHA-Stadium III oder IV). Davon präsentieren sich 28 Patient:innen, mehr als ein Drittel (36,4 %) aller Personen, im NYHA-Stadium III und vier Operierte (5,2 %) im NYHA-Stadium IV. Die Beurteilungen für 15 Personen fehlen, bedingt durch neun Todesfälle (11,7 %) und sechs Patient:innen (7,8 %), die als Lost to Follow-up gewertet werden.

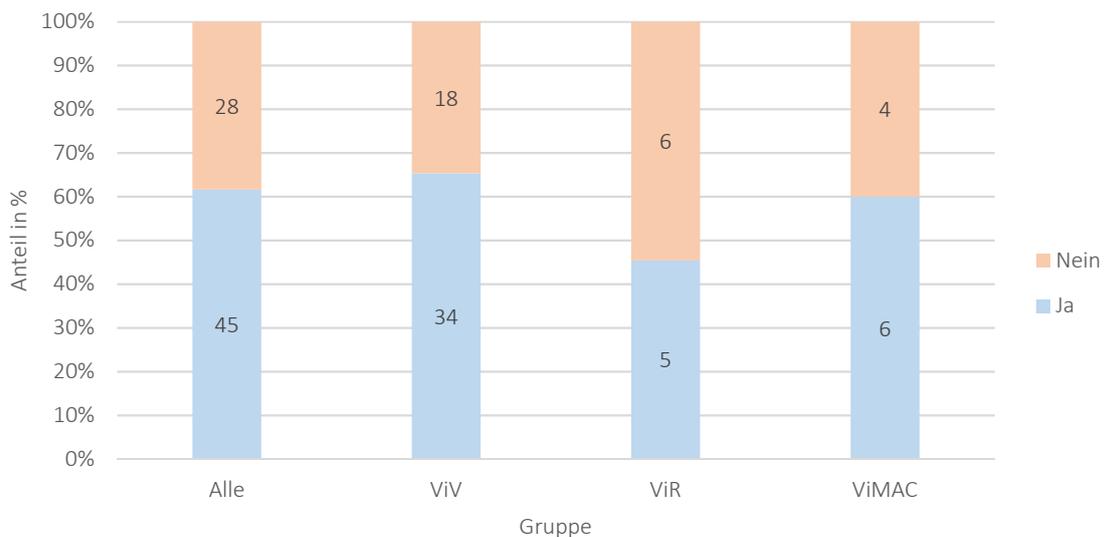
Der sekundäre, kombinierte Endpunkt „Device Success“ (siehe Diagramm 5) beim 30-Tage Follow-up wird von 59,7 % aller Patient:innen erzielt. In der Gruppe ViV, in der vier Beurteilungen fehlen, erreichen 67,3 % diesen Endpunkt. In den Gruppen ViR und ViMAC sind es 45,5 % bzw. 60 % der Patient:innen. Dabei zeigte sich keine signifikante Differenz ($p = 0,40$) zwischen den Gruppen.

Diagramm 5
„Device Success“



Der Endpunkt „Procedural Success“ (siehe Diagramm 6) deckt sich nahezu mit den Ergebnissen des „Device Success“. Über das Gesamtkollektiv hinweg wird der „Procedural Success“ von 58,4 % aller Behandelten erreicht. In den Gruppen ViR und ViMAC sind dies, identisch zum „Device Success“, anteilig 45,5 % bzw. 60 %. In der Gruppe ViV liegt der Anteil derer, die den kombinierten Endpunkt erzielen, bei 65,4 %. In dieser Gruppe fehlen vier Beurteilungen. Es besteht kein signifikanter Unterschied ($p = 0,51$) zwischen den Gruppen.

Diagramm 6
„Procedural Success“



Wie die vorherigen TTE-Untersuchungen, erhebt die transthorakale Echokardiographie 30 Tage post-TMVI (siehe Tabelle A7 des Anhangs) den MPG, der für das gesamte Patientenkollektiv bei einem Medianwert von 6 mmHg liegt (Interquartilsabstand: 5 bis 8 mmHg). Die Analyse der einzelnen Gruppen ergibt ähnliche Werte. Die Medianwerte der Gruppen ViV und ViR weisen einen Wert von 7 mmHg auf, während die Gruppe ViMAC bei 5 mmHg liegt. Der Unterschied ist nicht signifikant ($p = 0,25$).

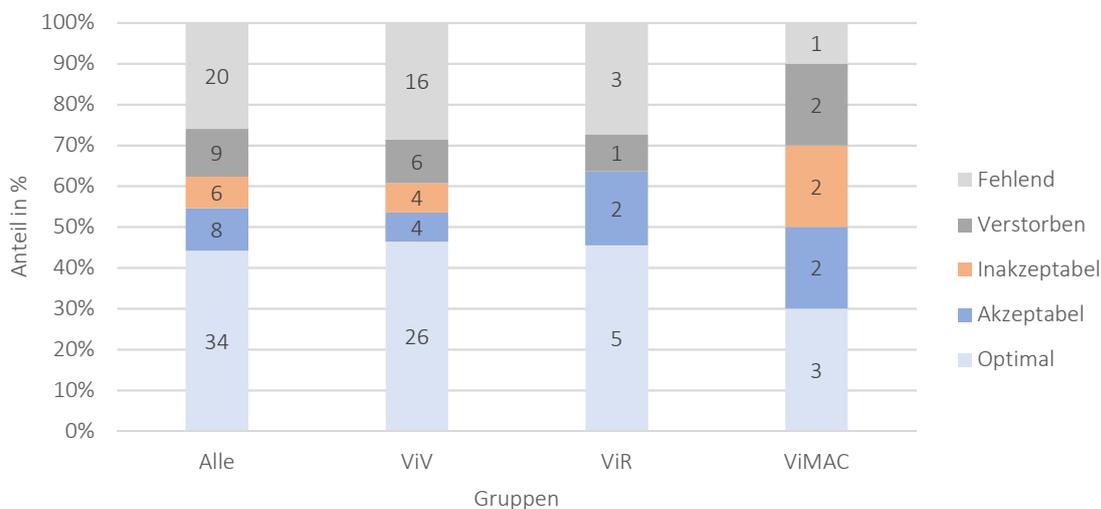
Der Schweregrad der Mitralklappeninsuffizienz wird bei 34 Operierten (44,2 %) als höchstens minimale Insuffizienz bewertet. Dabei wird bei 30 Patient:innen (39 %) keine Regurgitation nachgewiesen und bei vier weiteren (5,2 %) wird sie als kleiner ersten Grades bezeichnet. Bei 13 Patient:innen (16,9 %) besteht eine geringgradige Mitralklappeninsuffizienz. Eine Regurgitation zweiten Grades lässt sich in einem Fall (1,3 %) der Gruppe ViV feststellen. Eine hoch- oder höchstgradige Insuffizienz zeigt sich 30 Tage post-TMVI in keinem Fall. 20 Patient:innen und somit mehr als ein Viertel (26 %), sind als Lost to Follow-up zu werten, neun Personen (11,7 %) sind verstorben.

Um den Endpunkt „Device Success“ zu erzielen, muss die Definition von Stone, Adams et al. (2015) für ein optimales oder akzeptables Ergebnis beim 30-Tage Follow-up erfüllt werden. Ein optimales Resultat wird erreicht, wenn im Echokardiogramm entweder keine oder weniger als eine geringgradige Regurgitation (Grad < I) gemessen wird. Ein akzeptables Ergebnis kann trotz einer postinterventionell gering- oder mittelgradigen Mitralklappeninsuffizienz (Grad I oder II) erzielt werden, sofern die Reduktion eines Schweregrads im Vergleich zum präoperativen Zeitpunkt gelingt. Wie in Diagramm 7 dargestellt, wird 30 Tage nach der Transkatheter-Implantation bei mehr als der Hälfte des Gesamtkollektivs (54,5 %) ein optimales oder akzeptables Ergebnis erreicht. Beim Vergleich der einzelnen Gruppen zeigen sich ähnliche Resultate: Der niedrigste Wert für ein optimales oder akzeptables Ergebnis wird in der Gruppe ViMAC erreicht (50 %), der höchste in der Gruppe ViR (63,6 %). Die Gruppe ViV liegt mit einem Anteil von 53,6 % dazwischen.

Diagramm 7

Ergebnis für die Mitralklappeninsuffizienz beim 30-Tage Follow-up

Optimal oder akzeptabel in blau; Inakzeptabel in rot



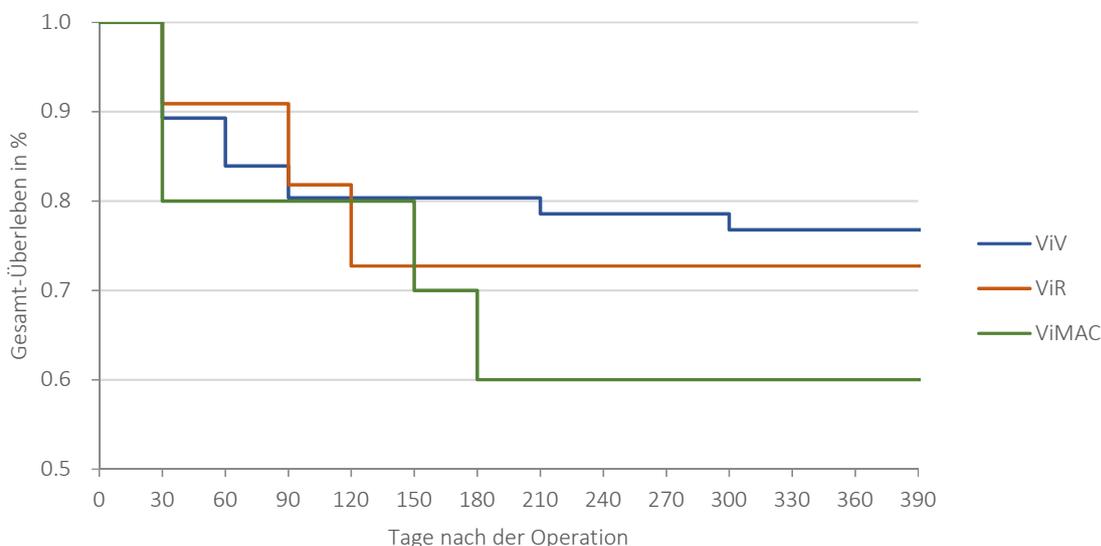
Beim 30-Tage Follow-up zeigt die LVEF der Patient:innen im Median einen Wert von 50 % mit einem Interquartilsabstand von 45 bis 60 %. Dies sind zehn Prozentpunkte weniger als zum präoperativen und unmittelbar postoperativen Zeitpunkt. Die Gruppe ViV zeigt eine mediane Auswurfleistung von 50 %. Die Gruppe ViR erreicht mit 45 % im Median eine moderat eingeschränkte LVEF. Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion der Gruppe ViMAC bleibt unverändert bei einem Medianwert von 60 %. Der Unterschied zwischen den Gruppen ist nicht signifikant ($p = 0,07$).

Der sPAP 30 Tage post-TMVI liegt durchschnittlich bei 44 mmHg bei einer Standardabweichung von 12 mmHg. Die Werte der einzelnen Gruppen liegen zu diesem Zeitpunkt auf einem ähnlichen Niveau mit dem Minimum in der Gruppe ViR (42 mmHg) und dem Maximum in der Gruppe ViMAC (45 mmHg). Das Ergebnis ist nicht signifikant ($p = 0,94$).

3.5 1-Jahr Follow-up

Analog zum vorherigen Kapitel werden ein Jahr nach der TMVI erneut das Überleben und die Komplikationen beschrieben (siehe Tabelle A8 des Anhangs). Die Gesamtmortalität nach einem Jahr liegt bei 26 %, was 20 verstorbenen Patient:innen entspricht. Der Gruppe ViV sind davon 13 Personen (23,2 %) zugehörig. Drei Todesfälle (27,3 %) befinden sich in der Gruppe ViR, während vier Patient:innen (40 %) der Gruppe ViMAC versterben ($p = 0,36$). Insgesamt werden in 13 Fällen (16,9 %) kardiovaskuläre Faktoren als Todesursache genannt, während siebenmal (9,1 %) andere Gründe identifizierbar sind. Der zeitliche Verlauf der Mortalität von der Durchführung der TMVI bis zum Zeitpunkt nach einem Jahr wird anhand einer Kaplan-Meier-Kurve in Diagramm 8 dargestellt.

Diagramm 8
Kaplan-Meier-Kurve: Überlebensrate

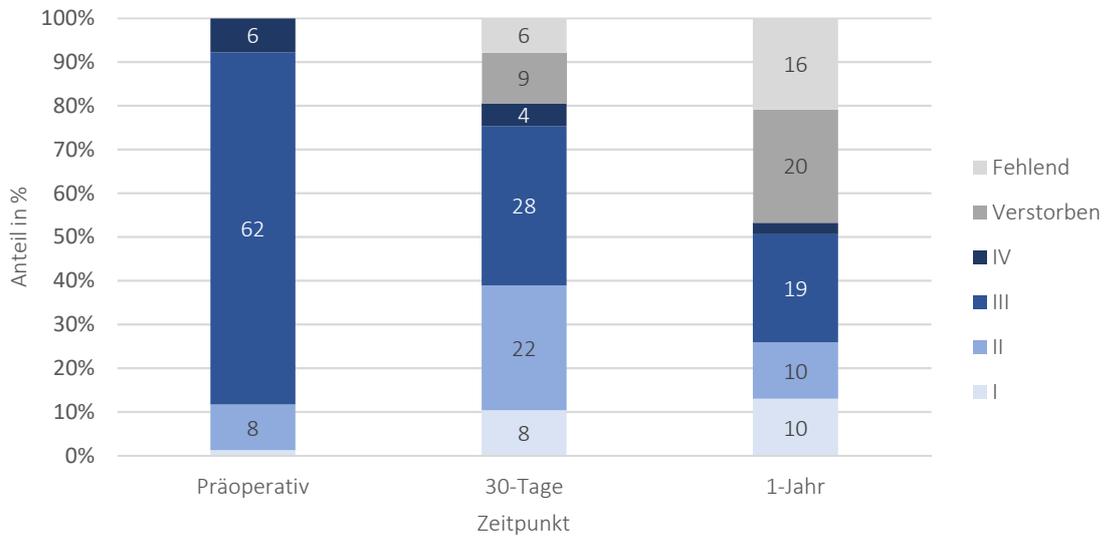


Der Anteil an MVARC-definierten Blutungskomplikationen liegt nach einem Jahr bei insgesamt 18,2 % (14 Patient:innen). Im Detail kommen lebensbedrohliche Blutungen sechsmal (7,8 %) vor, schwerwiegende Blutungen dreimal (3,9 %), während minderschwere Blutungen fünfmal (6,5 %) auftreten. Die Gesamtzahl aller vaskulären Komplikationen bleibt weiterhin unverändert bei 18,2 % (n = 14). Von einem Schlaganfall bzw. einer transitorischen ischämischen Attacke sind insgesamt vier Personen betroffen, was einem prozentualen Anteil von 5,2 % entspricht. Einer permanenten Herzschrittmacher-Implantation unterziehen sich sechs Patient:innen (16,9 %). In 13 Fällen (16,9 %) wird von einer Episode berichtet, bei der Operierte an einer Dekompensation ihrer Herzinsuffizienz leiden. Eine Endokarditis kommt bei vier Behandelten (5,2 %) vor.

Zehn Behandelte (13 %) befinden sich im NYHA-Stadium I, ein ebenso großer Anteil berichtet von Beschwerden gemäß NYHA-Stadium II. Mehr als ein Viertel (27,3 %, n = 21) klagt über mindestens deutliche körperliche Limitationen im Alltag. Davon leiden 19 Personen (24,7 %) an Symptomen bei bereits leichter Belastung und werden dem NYHA-Stadium III zugeordnet. Im Stadium IV befinden sich zwei Patient:innen (2,6 %). Während 20 fehlende Werte (26 %) auf Todesfälle zurückzuführen sind, können 16 Personen (20,8 %) nicht beurteilt werden, da sie als Lost to Follow-up gelten. Durch die Klassifizierung der Patient:innen gemäß der New York Heart Association zu den unterschiedlichen Zeitpunkten (präoperativ, 30-Tage und 1-Jahr) kann der zeitliche Verlauf dargestellt werden (siehe Diagramm 9).

Diagramm 9

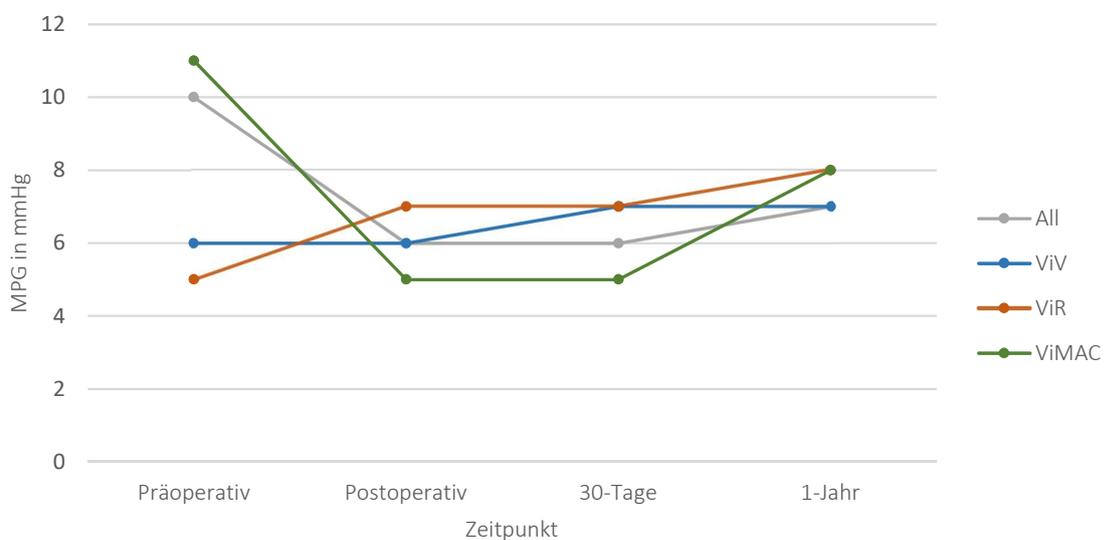
Herzinsuffizienz-Symptomatik gemäß NYHA-Stadien im zeitlichen Verlauf



Die Kontroll-Echokardiographie (siehe Tabelle A9 des Anhangs) nach einem Jahr zeigt den nahezu unveränderten mittleren Druckgradient bei 7 mmHg. 50 % aller Werte liegen zwischen 6 mmHg und 9 mmHg. Wie zuvor sind die Gradienten der einzelnen Gruppen vergleichbar (ViV: 7 mmHg, ViR und ViMAC: 8 mmHg). Sie unterscheiden sich bei einem p-Wert von 0,91 nicht signifikant. Der zeitliche Verlauf des mittleren Druckgradienten wird präinterventionell sowie unmittelbar postoperativ, nach 30 Tagen und nach einem Jahr ermittelt und ist in Diagramm 10 dargestellt.

Diagramm 10

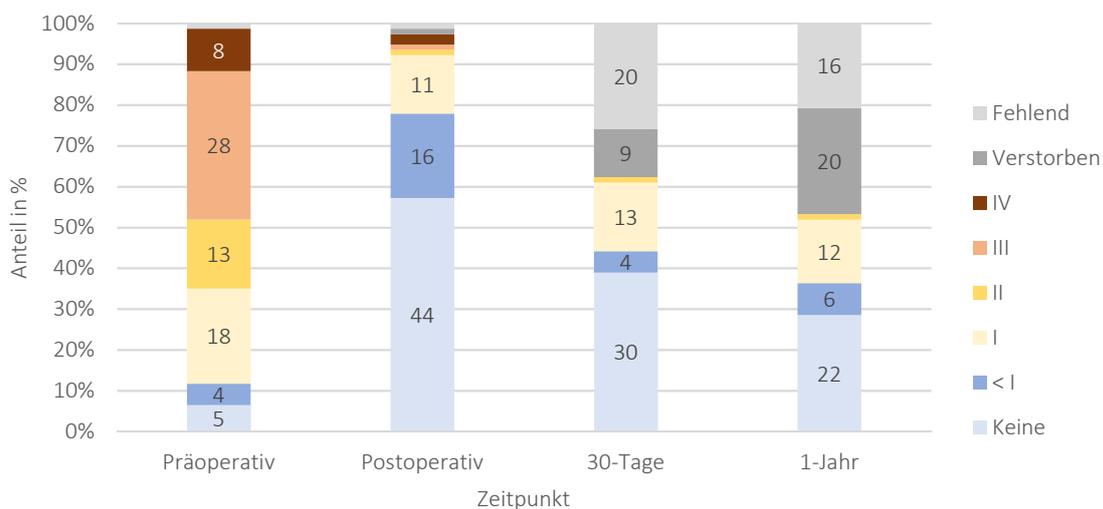
Ergebnis für die Mitralklappenstenose im zeitlichen Verlauf



Die Graduierung der Mitralklappeninsuffizienz nach einem Jahr beschreibt für 28 Patient:innen (36,4 %) keine oder eine milde Regurgitation. Bei detaillierter Betrachtung weisen 22 Personen (28,6 %) keine Insuffizienz auf und sechs Personen (7,8 %) eine, die kleiner ersten Grades ist. 12 Patient:innen (15,6 %) zeigen eine erstgradige Klappeninsuffizienz. Eine Regurgitation Grad II wird in einem Fall (1,3 %) nach Valve-in-Valve-Implantation diagnostiziert. Eine hoch- oder höchstgradige Regurgitation wird echokardiographisch nicht festgestellt. Die fehlenden Untersuchungsergebnisse lassen sich auf 20 Todesfälle (26 %) zurückführen, während 16 weitere Personen (20,8 %) als Lost to Follow-up gewertet werden. Diagramm 11 zeigt den zeitlichen Verlauf der Schwere der Insuffizienz anhand des Vergleichs der verschiedenen Zeitpunkte (präoperativ, unmittelbar postoperativ, 30-Tage und 1-Jahr).

Diagramm 11
Schweregrad der Mitralklappeninsuffizienz im zeitlichen Verlauf

Keine und < I in blau; I und II in gelb; III und IV in rot



Die Ejektionsfraktion des linken Ventrikels liegt ein Jahr post-TMVI bei einem Median von 55 % (Interquartilsabstand: 49 bis 60 %) und damit fünf Prozentpunkte höher als beim 30-Tage Follow-up. Die LVEF der Gruppen ViV und ViMAC beträgt im Median 60 %. Die Gruppe ViR zeigt, wie schon bei der Nachkontrolle beim 30-Tage Follow-up, eine moderate Einschränkung der LVEF mit einem Median von 48 %. Das Ergebnis ist bei einem p-Wert von 0,056 nicht signifikant.

Der sPAP wird im Median mit 42 mmHg gemessen mit der Hälfte der Werte im Bereich zwischen 37 mmHg und 52 mmHg. Es besteht ein nicht signifikanter Trend ($p = 0,34$) zu einem höheren medianen Pulmonalarteriendruck nach Valve-in-MAC-Implantation (48 mmHg) im Vergleich zu den Gruppen ViV (45 mmHg) und ViR (39 mmHg).

4 Diskussion

4.1 Hochrisiko-Konstellation

Die Analyse der Basischarakteristika zeigt das Hochrisiko-Profil der untersuchten Patient:innen auf. Die Bestätigung dieser Hypothese ist elementar, da die Feststellung eines hohen prädiktiven Mortalitätsrisikos für eine offene Herzoperation als Einschlusskriterium für die Teilnahme an dieser Studie definiert ist. Die Ergebnisse der Scoring-Systeme EuroSCORE I, EuroSCORE II sowie STS-PROM und das Überschreiten der jeweils definierten Grenzwerte stützen die These, dass es sich um ein Patientenkollektiv mit einer Hochrisiko-Konstellation handelt.

Guerrero, Vemulapalli et al. veröffentlichen im Jahr 2020 die Ergebnisse einer retrospektiven Registerstudie zum Thema TMVI, die mit der in dieser Dissertation thematisierten Studie vergleichbar ist. Die Analyse von 903 Patient:innen ergibt ein medianes STS-PROM von 10 % mit einem Interquartilsabstand von 6,5 bis 16 %. Im Vergleich dazu liegt das STS-PROM des Patientenkollektivs dieser Promotionsarbeit im Median bei 6,53 % deutlich niedriger. Dies kann durch die vorsichtige Selektion der Teilnehmer:innen bedingt sein.

Die Teilnehmer:innen der Studie gehören einer Hochrisiko-Population an. Dies rechtfertigt, von einer konventionellen, chirurgischen Herzoperation abzusehen und eine Transcatheter Mitral Valve Implantation durchzuführen.

4.2 „Technical Success“

Der MVARC-definierte, kombinierte Endpunkt „Technical Success“ ist als sekundärer Endpunkt ein zentrales Messinstrument in der Beurteilung der TMVI und liegt über alle Gruppen hinweg bei 93,5 % (siehe Diagramm 4).

Die niedrigere Erfolgsquote der Gruppe ViMAC (80 % gegenüber ViV mit 96,4 % und ViR mit 90,9 %) könnte auf eine Embolisation der implantierten Mitralklappenprothese zurückgeführt werden. Dies ist eine Komplikation, die bei den ViMAC-Patient:innen im Vergleich zu den anderen Gruppen häufiger auftritt. Komplikationen an der Zugangsstelle kommen hingegen in der Gruppe ViV häufiger vor, ebenso das Ereignis einer Perikardtamponade, die Notwendigkeit der Anlage einer extrakorporalen Membranoxygenierung und ein Todesfall, der im Zusammenhang mit der Operation steht.

Die im vorangegangenen Kapitel zitierte Vergleichsstudie von Guerrero, Vemulapalli et al. (2020) berichtet einen „Technical Success“ von 87,9 % über alle Gruppen hinweg (ViV: 90,9 %, ViR: 82,9 %, ViMAC: 74 %). Anders als beim Patientenkollektiv dieser Promotionsarbeit zeigt sich ein hoch signifikanter Unterschied ($p < 0,001$) zwischen den einzelnen Gruppen. Eine weitere multizentrische Studie, publiziert von Yoon et al. im Jahr 2019, analysiert 521 Patient:innen gemäß der MVARC-Kriterien nach Durchführung der TMVI. Dort wird die Quote des erreichten „Technical Success“ mit 87,1 % angegeben. Für die einzelnen Gruppen zeigen sich folgende Werte: ViV: 94,4 %, ViR: 80,9 % und ViMAC: 62,1 % ($p < 0,001$). Insgesamt zeigen die beiden Vergleichsstudien ähnliche Resultate für den „Technical Success“ wie die Studie dieser Dissertation. Ein visualisierter Vergleich ist in Diagramm B1 des Anhangs dargestellt.

In der dieser Promotionsarbeit zugrundeliegenden Studie befindet sich der „Technical Success“ in allen Gruppen auf einem hohen Niveau und deckt sich mit den Erkenntnissen aus der Literatur. Die niedrigste Erfolgsrate ergibt sich für die Gruppe ViMAC.

4.3 Reduktion der Herzinsuffizienz-Symptomatik

Wie in den vorangegangenen Kapiteln beschrieben, dient die Klassifikation der New York Heart Association nicht nur als Einschlusskriterium, sondern auch als Maß zur Beurteilung der Symptome, die durch die Herzinsuffizienz verursacht werden.

Die Erfassung der Basischarakteristika zeigt, dass 98,7 % aller Patient:innen unter leichten oder deutlichen körperlichen Einschränkungen leiden, während einige sogar in Ruhe symptomatisch sind. Eine signifikante Herzinsuffizienz-Symptomatik (NYHA-Stadium II bis IV) als Einschlusskriterium ist demnach gegeben.

Der zeitliche Vergleich (siehe Diagramm 9) zeigt, dass die Transkatheter-Implantation zu einer Verbesserung der Herzinsuffizienz-Symptomatik führt. Beim 30-Tage Follow-up nimmt der prozentuale Anteil an NYHA-III- und NYHA-IV-Patient:innen deutlich ab. Komplementär zu dieser Entwicklung zeigt sich ein Anstieg der Patient:innen im NYHA-Stadium I und II. Dieselbe Beobachtung lässt sich beim 1-Jahr Follow-up machen, wenngleich der Unterschied im Vergleich zum präoperativen Zeitpunkt geringer ausfällt.

Für den Anteil an Patient:innen, die nach 30 Tagen bzw. einem Jahr verstorben sind, ist die Betrachtung der Todesursache sinnvoll. Die Mehrheit der Sterbefälle wird auf eine kardiovaskuläre Ursache

zurückgeführt. Daher kann die Hypothese formuliert werden, dass die kardiovaskulär bedingten Todesfälle einem höhergradigem NYHA-Stadium zugeordnet werden müssten, falls eine dekompensierte Herzinsuffizienz beim Versterben beteiligt oder ursächlich war.

Auch die Verwendung der NYHA-Klassifikation als Messinstrument kann in Frage gestellt werden. Kritisch sehen die Autor:innen Raphael et al. (2007) die hohe Interobserver-Variabilität, die sich in ihren Untersuchungen ergibt. Grund hierfür können die unterschiedlichen Fragestellungen der Ärzt:innen sein, um das NYHA-Stadium festzulegen. Die Anzahl der Treppenstufen, die ohne Belastungssymptome zu schaffen sind, ist eine gängige Methode, um die Klassifikation vorzunehmen. Innerhalb dieser Fragestellung ergeben sich jedoch Diskrepanzen: „Of those [cardiologists, Anm. d. Verf.] who used ability to walk up a flight of stairs as their discriminatory question between class II and class III, 67% would classify a patient who had to stop once up a flight of stairs as class II and 33% would classify this as class III“ (Raphael et al., 2007, S. 479). Raphael et al. (2007) bewerten die Verwendung der NYHA-Klassifikation kritisch, insbesondere die Unterscheidung zwischen Stadium II und III stellen sie mit bloßem Zufall gleich. Gleichzeitig erkennen die Verfasser:innen an, dass die NYHA-Klassifikation eine etablierte und schnell anwendbare Methode ist, um eine funktionelle Einteilung der Patient:innen vorzunehmen.

Darüber hinaus können Komorbiditäten die Erfassung der NYHA-Stadien beeinflussen. Das Leitsymptom Dyspnoe, das durch körperliche Belastung ausgelöst werden kann und für die Festlegung des NYHA-Stadiums herangezogen wird, kommt bei vielen Erkrankungen vor. In absteigender Häufigkeit nach ihrer Prävalenz in diesem Patientenkollektiv können Vorhofflimmern, KHK und COPD zu Kurzatmigkeit führen. Nach der Behebung des Klappenvitiums durch die TMVI können demnach andere chronische Komorbiditäten die Beurteilung der Patient:innen erschweren. (Budhwar & Syed, 2020)

Trotz der Limitationen der NYHA-Klassifikation kann der TMVI ein mindestens kurzzeitiger Effekt auf die Verbesserung des subjektiven Befindens zugeschrieben werden. Dies ist besonders 30 Tage nach der Operation erkennbar, als vor allem der Anteil an NYHA-III-Patient:innen stark abfällt.

4.4 Objektivierung des Therapieerfolgs

In den vorherigen Kapiteln wird die Bedeutung der Echokardiographie zur Beurteilung des Mitralklappenvitiums und zur Planung der TMVI ausführlich beschrieben. Im Gegensatz zur individuell unterschiedlichen und subjektiv empfundenen Symptomatik, ermöglicht der Vergleich der prä- und postoperativen Echokardiogramme eine objektive Analyse des Therapieerfolgs.

4.4.1 Mitralklappenstenose

Im Hinblick auf die Mitralklappenstenose steht die Gruppe ViMAC im Zentrum, in der präoperativ ein medianer MPG von 11 mmHg gemessen wird. Die Hälfte der ViMAC-Patient:innen weist demnach eine hochgradige Mitralklappenstenose auf, wenn allein der MPG der bestimmende Faktor ist.

Wie in Diagramm 10 zu sehen ist, reduziert sich der mittlere Druckgradient unmittelbar nach der Intervention mittels TMVI deutlich, ist beim 30-Tage Follow-up unverändert und steigt erst nach einem Jahr moderat an. Wie in den einleitenden Kapiteln beschrieben, gibt es für die Therapie MAC-bedingter Stenosen keine ausreichenden Empfehlungen. Die TMVI kann jedoch für „symptomatic inoperable patients with suitable anatomy“ (Vahanian et al., 2022, S. 596) durchgeführt werden. Die hier beschriebenen Ergebnisse bestätigen die Wirksamkeit der TMVI für diese Gruppe.

In den Gruppen ViV und ViR liegt der Median präoperativ niedriger. Zu allen Zeitpunkten prä- und post-TMVI zeigen sich nur geringe Schwankungen des mittleren Druckgradienten, sodass kein bedeutender Effekt der Intervention ersichtlich wird. (Vahanian et al., 2022)

In der Veröffentlichung von Yoon et al. (2019) zeigt sich beim 30-Tage Follow-up über alle Gruppen hinweg ein durchschnittlicher MPG von 6,1 mmHg. Dabei befinden sich die Werte der jeweiligen Gruppen zwischen 5,4 mmHg und 6,7 mmHg. Im Vergleich dazu liegen die Ergebnisse der Studie dieser Dissertation auf einem beinahe identischen Niveau. Der Median aller Patient:innen liegt nach 30 Tagen bei 6 mmHg und in den einzelnen Gruppen zwischen 5 mmHg und 7 mmHg.

Entgegen der Empfehlung der MVARC-Kriterien wird ein postinterventioneller MPG von 5 bis 9 mmHg als akzeptabel betrachtet (siehe Tabelle 3). Diese Anpassung erfolgt in der Studie dieser Promotionsarbeit ebenso wie bei Yoon et al. (2019). In einem Artikel von Simonato et al. (2021) wird die Abweichung von den MVARC-Kriterien in Bezug auf den Zielwert des mittleren Druckgradienten nach der TMVI diskutiert. In der dortigen Studie werden 1079 Patient:innen in zwei Gruppen (ViV und ViR) nach TMVI untersucht. Unter Einhaltung des Grenzwerts mit einem MPG < 5 mmHg erreichen lediglich 39,4 % aller Patient:innen den kombinierten Endpunkt „Device Success“. Als dieses Kriterium auf einen Grenzwert von 10 mmHg angehoben wird, erhöht sich die Erfolgsrate auf 79,7 % und damit auf ein ähnliches Niveau wie in den Studien von Yoon et al. (2019) und Guerrero, Vemulapalli et al. (2020). Simonato et al. (2021) beschreiben folgendes: „[I]mmediate postprocedural mean gradients 5 to 9.9 mm Hg were not associated with worse clinical outcomes, such as 4-year survival, 4-year repeat [mitral valve replacement] and NYHA functional class“ (Simonato et al., 2021, S. 114). Die Abänderung des MPG-Grenzwerts ist im Hinblick auf diese Erkenntnisse gerechtfertigt.

Die Aussagekraft der Ergebnisse wird durch die alleinige Verwendung des MPG zur Diagnose und Quantifizierung der Mitralklappenstenose eingeschränkt. Die Leitlinien der ESC und EACTS (Vahanian et al., 2022) empfehlen stattdessen die Klappenöffnungsfläche als entscheidendes Kriterium. Generell wäre die Bestimmung der Klappenöffnungsfläche eine sinnvolle Ergänzung, um die in diesem Kapitel konstatierte Feststellung zu untermauern und um weitere Beobachtungen bezüglich des Erfolgs der TMVI für Betroffene einer Mitralklappenstenose zu machen. Allerdings ist dazu eine invasive Messung mittels TEE oder Rechtsherzkatheter-Untersuchung erforderlich.

4.4.2 Mitralklappeninsuffizienz

Vor der TMVI präsentieren sich 87 % aller Patient:innen mit einer mindestens geringgradigen Insuffizienz, wobei eine hochgradige Regurgitation (Grad III) am häufigsten vorkommt. Für einen Großteil der Patient:innen ist somit eine signifikante Mitralklappeninsuffizienz nachweisbar, was als Einschlusskriterium definiert ist.

Anhand Diagramm 11 ist zu sehen, dass die TMVI eine effektive Reduktion der Mitralklappeninsuffizienz bewirkt. Der Anteil an Patient:innen mit einer Regurgitation Grad I bis IV nimmt ab. Gleichzeitig steigt die Quote derer, die keine oder nur eine minimale Insuffizienz (Grad < I) aufweisen. Dieser Trend ist für den unmittelbar postoperativen Zeitpunkt vor der Krankenhausentlassung am deutlichsten erkennbar, bestätigt sich allerdings auch für das 30-Tage und 1-Jahr Follow-up.

Wie bereits in Bezug auf die NYHA-Klassifikation diskutiert wird, kann das Vorliegen eines höhergradigen Mitralklappenvitiums für die kardiovaskulär bedingten Todesfälle nicht ausgeschlossen werden. Dies wirkt sich einschränkend auf die Hypothese aus, die in diesem Kapitel formuliert wird, und betrifft das 30-Tage und insbesondere das 1-Jahr Follow-up.

Yoon et al. (2019) betonen den „impact of significant residual [mitral regurgitation] on increased mortality and late adverse events“ (Yoon et al., 2019, S. 449). Daher wird in diesem Abschnitt die Bedeutung einer residualen Regurgitation nach TMVI diskutiert. In der Studie von Yoon et al. (2019) zeigt sich in den Gruppen ViR und ViMAC ein erhöhter Anteil, der unmittelbar postinterventionell eine Mitralklappeninsuffizienz zweiten Grades oder höher aufweist. Für die Gruppe ViR liegt die Quote bei 18,4 %, für die Gruppe ViMAC bei 13,8 %. Ähnliche Ergebnisse werden in der Studie dieser Promotionsarbeit beobachtet (ViR: 18,2 % und ViMAC: 20 %). Für die Gruppe ViV zeigt sich dies nicht in derselben Ausprägung (0 % gegenüber 5,6 % bei Yoon et al.). Guerrero, Vemulapalli et al. (2020) schreiben der Valve-in-Ring- gegenüber der Valve-in-Valve-Implantation eine erhöhte Komplexität zu.

Annuloplastieringe weisen je nach Modell eine andere Beschaffenheit ihres Materials und unterschiedliche Formen auf. Dadurch erhöht sich bei der Implantation das Risiko einer paravalvulären Insuffizienz. Bei der Valve-in-MAC-Implantation stellt die unterschiedliche Ausprägung der Kalzifizierung der nativen Mitralklappe erhebliche Herausforderungen für die TMVI dar. Daher ist die sorgfältige Planung mittels Computertomographie für die Patient:innen der Gruppe ViMAC von so großer Bedeutung. Trotzdem kann „the complexity of the mitral valve anatomy“ (Guerrero, Vemulapalli et al., 2020, S. 10) zu Problemen bei der Passgenauigkeit der Klappenprothese führen, was wiederum das Risiko für eine paravalvuläre Insuffizienz erhöht. Anhand dieser Erkenntnisse ist das erhöhte Auftreten einer postinterventioneller Mitralklappeninsuffizienz in den Gruppen ViR und ViMAC gegenüber der Gruppe ViV nachvollziehbar.

Der zeitliche Verlauf der echokardiographischen Messungen zeigt den positiven Effekt der Transkatheter-Implantation auf die Schwere der Mitralklappenstenose und -insuffizienz. Diese Schlussfolgerung gilt insbesondere für das frühe postinterventionelle Intervall.

4.5 Komplikationen und Gesamtmortalität

Gemäß der MVARC-Kriterien ist die Freiheit von postoperativen Komplikationen Pflicht für die kombinierten Endpunkte „Device Success“ und „Procedural Success“. Daher wird deren Auftreten während des postoperativen Krankenhausaufenthalts und des Zeitraums bis zu den Follow-up-Untersuchungen nach 30 Tagen und nach einem Jahr diskutiert.

Yoon et al. (2019) berichten beim 30-Tage Follow-up über vergleichbare Komplikationsraten. Lebensbedrohliche Blutungen kommen dort bei 3,7 % der Patient:innen vor, gegenüber 5,2 % bei dem dieser Promotionsarbeit zugrundeliegenden Patientenkollektiv. Schwerwiegende vaskuläre Komplikationen treten bei Yoon et al. mit einem Anteil von 2,8 % (gegenüber 7,8 %) seltener auf. Für das Auftreten von Schlaganfällen ergibt sich eine 30-Tage Inzidenz von 1,9 % (Yoon et al.). Dem steht ein beinahe identischer Anteil von 1,3 % in der Studie dieser Dissertation gegenüber.

Eleid et al. untersuchen in einem 2016 veröffentlichten Artikel, ob mit wachsender klinischer Erfahrung eine Verbesserung der Resultate erzielt wird. Dazu vergleichen sie innerhalb der Gruppe ViV zwei Subgruppen, von denen die erste zeitlich früher und mit weniger Erfahrung behandelt wird. Für die zweite, spätere Subgruppe zeigen sich „[h]igher rates of procedural success and lower rates of

complications“ (Eleid et al., 2016, S. 1171). Es ist generell nachvollziehbar, dass bei der Durchführung hochkomplexer Interventionen wie der TMVI eine Lernkurve besteht und mit zunehmender Expertise ein erfolgreicheres Ergebnis und eine reduzierte Komplikationsrate erreicht wird. Mit Hilfe dieser Erkenntnis lässt sich die geringfügig höhere Komplikationsrate dieser Studie erklären. Deren Stichprobengröße ist im Vergleich zu Yoon et al. (2019) niedriger (n = 77 gegenüber n = 521).

In wissenschaftlichen Publikationen wird häufig eine erhöhte Inzidenz von Schlaganfällen bei der interventionellen Therapie von Aortenklappenvitien mittels TAVI diskutiert. Ciobanu et al. (2021) berichten von 30-Tage Komplikationsraten zwischen 3 % und 4 % in der Literatur, die damit höher als beim konventionellen, chirurgischen Aortenklappenersatz ausfallen. Diese Ergebnisse lassen sich jedoch nicht auf die TMVI übertragen. Wie voran aufgeführt, zeigt sich für Schlaganfälle in dieser Studie eine 30-Tage Inzidenz von 1,3 %. Dies lässt sich im Vergleich zu anderen Untersuchungen bestätigen: 1,9 % bei Yoon et al. (2019) und 1,7 % bei Guerrero, Vemulapalli et. al. (2020).

Die Krankenhaus-Sterblichkeit nach der TMVI liegt bei 6,5 %, steigt nach 30 Tagen auf 11,7 % an und erhöht sich bis zum 1-Jahr Follow-up auf 26 % (siehe Diagramm 8). Es besteht zu allen untersuchten Zeitpunkten ein nicht signifikanter Trend zu einer höheren Mortalität in der Gruppe ViMAC.

Yoon et al. (2019) berichten über eine vergleichbare Gesamtmortalität von 10,4 % nach 30 Tagen. Dabei zeigt sich ein ähnliches Bild bei der Betrachtung der verschiedenen Gruppen. In der Gruppe ViMAC zeigt sich eine signifikant ($p < 0,01$) höhere Mortalität (34,5 %) als in den Gruppen ViV und ViR (6,2 % und 9,9 %). Die retrospektive Analyse von Guerrero, Vemulapalli et al. (2020) beschreibt eine Gesamtmortalität von 10,1 % beim 30-Tage Follow-up. Wiederum zeigt sich die höchste Mortalität in der Gruppe ViMAC (21,8 %), während sich die Gruppen ViV und ViR ähneln (8,1 % bzw. 11,5 %). Der Unterschied zur Gruppe ViMAC ist, wie bei Yoon et al., signifikant bei einem p-Wert von 0,003. Ein visualisierter Vergleich der beiden Studien von Yoon et al. (2019) und Guerrero, Vemulapalli et al. (2020) mit den Resultaten dieser Promotionsarbeit ist in Diagramm B2 des Anhangs abgebildet.

Studienübergreifend liegt die Gesamtmortalität auf einem ähnlichen Niveau. Die höchste Mortalität ist bei allen Untersuchungen in der Gruppe ViMAC zu finden mit der Abweichung, dass der Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen im Patientenkollektiv dieser Dissertation nicht signifikant ist. Dies kann auf die bereits zuvor erläuterte, geringere Stichprobengröße (n = 77) im Gegensatz zu Yoon et al. (n = 521) und Guerrero, Vemulapalli et al. (n = 903) zurückgeführt werden.

Die potenziellen Ursachen der höheren Mortalität in der Gruppe ViMAC sind vielschichtig. Das erhöhte Risiko einer residualen Mitralklappeninsuffizienz post-TMVI und deren Einfluss auf die Mortalität der ViMAC-Patient:innen wird im vorherigen Kapitel geschildert. Ein weiteres Problem stellen die schlecht definierten und schwer visualisierbaren Verankerungsstrukturen des Implantats in kalzifizierten Mitralingen dar. Dies kann eine Embolisation der eingesetzten Klappe zur Folge haben. Schließlich wird die LVOT-Obstruktion als „strongest predictor of 30-day and 1-year mortality“ (Guerrero, Vemulapalli et al., 2020, S. 10) identifiziert. Die Ursache der LVOT-Obstruktion wird auf den subvalvulären Apparat zurückgeführt, der bei Patient:innen mit kalzifizierter Nativklappe ausgeprägter ist und mit dem LVOT und der Aortenklappe wechselwirken kann. (Guerrero, Vemulapalli et al., 2020)

Obwohl die höchste Mortalität zu allen untersuchten Zeitpunkten in der Gruppe ViMAC auftritt, ist der Anstieg vom 30-Tage zum 1-Jahr Follow-up in der Gruppe ViR auffällig. Die Mortalität verdreifacht sich von 9,1 % auf 27,3 %. Die Ursache hierfür liegt möglicherweise im nicht signifikant höheren Auftreten postoperativer Komplikationen nach einem Jahr: Dies gilt für lebensbedrohliche Blutungen und schwerwiegende vaskuläre Komplikationen. Weitere mögliche Gründe zeigen sich bei Betrachtung der Basischarakteristika: ViR-Patient:innen berichten im Vergleich zu den anderen Gruppen nicht signifikant häufiger über eine vorangegangene koronare Bypass-Operation und weisen eine niedrigere LVEF auf.

Yoon et al. (2019) berichten ebenfalls von einer nahezu Verdreifachung der Mortalität in der Gruppe ViR zwischen dem 30-Tage (9,9 %) und dem 1-Jahr Follow-up (30,6 %). Dabei können einige derselben Ursachen identifiziert werden: eine präoperativ signifikant höhere Zahl an Bypass-Operationen und eine signifikant niedrigere linksventrikuläre Auswurffraktion. Zusätzlich wird signifikant häufiger von präoperativen Myokardinfarkten bei ViR-Patient:innen berichtet. Eine höhere Inzidenz an postoperativen Komplikationen zeigt sich hingegen nicht.

Sowohl für die erhöhte Mortalität in der Gruppe ViMAC als auch für die gehäuften Komplikationen in der Gruppe ViR gilt folgendes: In absoluten Zahlen unterscheiden sich die Resultate zwischen den Gruppen kaum und der prozentuale Unterschied ist durch die Stichprobengröße bedingt. Im Gegensatz zur Gruppe ViV (n = 56) sind die Gruppen ViR und ViMAC mit elf bzw. zehn Patient:innen sehr klein. Dies spiegelt sich im nicht erreichten Signifikanzniveau wider. Daher können die Unterschiede zufällig sein.

Die in diesem Kapitel diskutierten Ergebnisse der Transkatheter-Implantation und deren Vergleich zu Erkenntnissen aus der Literatur zeigen, dass die Komplikations- und Mortalitätsrate in dieser Studie ähnlich zu früheren Untersuchungen ist. Die Komplikationsrate lebensbedrohlicher Blutungen, schwerwiegender vaskulärer Komplikationen und Schlaganfälle, liegt auch nach einem Jahr unter 10 %.

Für die Mortalität zeigt sich zu keinem untersuchten Zeitpunkt ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ViV, ViR und ViMAC, wenngleich die Sterberate der Gruppe ViMAC am höchsten ist.

4.6 „Device Success“ und „Procedural Success“

Der sekundäre Endpunkt „Device Success“ wird über alle Gruppen hinweg bei einem Anteil von 59,7 % erreicht (siehe Diagramm 5). Die Ursache, die zum Verfehlen des Endpunkts führt und sich anhand der Daten leicht nachvollziehen lässt, ist die Mortalität. Außerdem muss die regelrechte Funktion der Transkatheter-Mitralklappe nach den MVARC-Kriterien gewährleistet sein. Ein Parameter hierfür ist die zuvor erörterte Definition eines optimalen oder akzeptablen Ergebnisses, das von der residualen Mitralklappeninsuffizienz post-TMVI abhängt (siehe Diagramm 7). Weitere Komplikationen, die zum Nichterreichen des „Device Success“ führen, sind das Auftreten eines Schlaganfalls und der Nachweis einer Endokarditis. Es existieren noch weitere MVARC-Kriterien, die als Voraussetzung für den „Device Success“ festgelegt werden und nicht alle als eigenständiges Merkmal in den Ergebnistabellen erfasst sind. Dazu gehören zB. die paravalvuläre Insuffizienz und die LVOT-Obstruktion.

Der kombinierte Endpunkt „Procedural Success“ unterscheidet sich mit einem Anteil von 58,4 % geringfügig vom „Device Success“ (siehe Diagramm 6). Wie aus der Definition in Tabelle 4 hervorgeht, ist das Erreichen des „Device Success“ imperativ für den „Procedural Success“. Außerdem wird die Freiheit von bestimmten Komplikationen vorausgesetzt, von denen einige, zB. Mortalität und Schlaganfall, ebenfalls für den „Device Success“ relevant sind. Weiterhin ist die Absenz von lebensbedrohlichen Blutungen und schwerwiegenden vaskulären Komplikationen gefordert. Entscheidend sind auch Komorbiditäten, die nicht zwingend mit der Klappenprothese in Verbindung stehen. Darunter befinden sich Akutereignisse wie Myokardinfarkt, Nierenversagen oder schwere Verläufe einer kardialen Dekompensation. (Stone, Adams et al., 2015)

Im vorherigen Kapitel wird das höhere Auftreten postoperativer Komplikationen in der Gruppe ViR als ein Grund für die Verdreifachung der Mortalität zwischen 30-Tage und 1-Jahr Follow-up genannt. Dadurch können ebenfalls die niedrigeren Werte für die Endpunkte „Device Success“ und „Procedural Success“ in der Gruppe ViR erklärt werden. Ebenso wird die erhöhte 30-Tage Mortalität in der Gruppe ViMAC diskutiert. Darin kann eine mögliche Ursache für die niedrigere Erfolgsquote der ViMAC-Patient:innen liegen. Wie bereits im vorherigen Kapitel geschildert wird, können die Unterschiede zwischen den Gruppen aufgrund der geringen Stichprobengröße zufällig sein.

Yoon et al. (2019) berichten für den „Device Success“ einen Anteil von 77,2 % über alle Gruppen hinweg, der damit mehr als 15 Prozentpunkte über dieser Studie liegt. Yoon et al. zeigen außerdem einen hoch signifikanten Unterschied ($p < 0,001$) zwischen den Gruppen mit dem höchsten Wert in der Gruppe ViV (84,8 %), gefolgt von den Gruppen ViR (69,5 %) und ViMAC (53,4 %). Im Patientenkollektiv dieser Dissertation zeigen vor allem die Gruppen ViV (67,3 %) und ViR (45,5 %) schlechtere Ergebnisse für den „Device Success“. Lediglich die Gruppe ViMAC (60 %) erreicht eine vergleichbare Erfolgsquote. Guerrero, Vemulapalli et al. (2020) veröffentlichen sehr ähnliche Ergebnisse wie Yoon et al. (Alle: 78,7 %, ViV: 83,7 %, ViR: 68,2 %, ViMAC: 58,6 %, $p < 0,001$).

Der Endpunkt „Procedural Success“ wird bei Yoon et al. (2019) von 65,8 % aller Patient:innen erzielt. Damit reduziert sich der Anteil im Vergleich zum „Device Success“ (77,2 %) mehr als in dieser Studie, in der sich der „Procedural Success“ minimal vom „Device Success“ unterscheidet. In den einzelnen Gruppen präsentieren Yoon et al. für den „Procedural Success“ folgende Ergebnisse: ViV: 73,6 %, ViR: 57,4 % und ViMAC: 41,4 ($p < 0,001$). In der Studie dieser Promotionsarbeit ist der Anteil der ViV- (65,4 %) und ViR-Patient:innen (45,5 %), die den kombinierten Endpunkt erreichen, erneut niedriger, wenngleich der Unterschied weniger stark als beim „Device Success“ ausgeprägt ist. Die Gruppe ViMAC liegt mit einer Erfolgsrate von 60 % hingegen über dem entsprechenden Wert von Yoon et al. Guerrero, Vemulapalli et al. (2020) berichten erneut ähnliche Werte für den „Procedural Success“ wie Yoon et al. (Alle: 70,9 %, ViV: 76,4 %, ViR: 59,5 %, ViMAC: 48,6 %, $p < 0,001$).

Ein visualisierter Vergleich der Resultate für die Endpunkte „Device Success“ und „Procedural Success“ zwischen Yoon et al. (2019), Guerrero, Vemulapalli et al. (2020) und der Studie dieser Dissertation ist in Diagramm B3 des Anhangs dargestellt.

Im Vergleich zur Literatur (Yoon et al., 2019; Guerrero, Vemulapalli et al., 2020) zeigt die Studie, die dieser Promotionsarbeit zugrunde liegt, schlechtere Ergebnisse für die Endpunkte „Device Success“ und „Procedural Success“ mit Ausnahme der Gruppe ViMAC. Die Annahme, dass die Kriterien für den „Device Success“ strenger ausgelegt werden, könnte die Unterschiede zu den Ergebnissen der Literatur erklären. Einerseits kann argumentiert werden, dass deshalb der Endpunkt „Device Success“ weniger oft erreicht wird. Andererseits können dadurch die annähernd identischen Ergebnisse für „Device Success“ und „Procedural Success“ begründet werden, die sich in der Literatur so nicht bestätigen lassen. Denn wird der „Device Success“ bereits strenger bewertet, gibt es weniger Patient:innen, die bei der nachfolgenden Entscheidung über den „Procedural Success“ herausfallen. Schließlich überschneiden sich die Inhalte der Kriterien, die für die Bewertung beider Endpunkte relevant sind.

Eine weitere Ursache lässt sich im Hinblick auf die Studiengröße diskutieren. Im vorherigen Kapitel wird in Bezug auf Eleid et al. (2016) die These aufgestellt, dass die Ergebnisse durch eine höhere

Teilnehmerzahl und die damit einhergehende wachsende Erfahrung im Laufe der Studie besser werden. Mit dieser Erkenntnis lässt sich das häufigere Erreichen der Endpunkte bei Yoon et al. (2019) und Guerrero, Vemulapalli et al. (2020) erklären, deren Studien eine höhere Teilnehmerzahl aufweisen.

Der „Device Success“ 30 Tage nach der TMVI befindet sich auf einem akzeptablen Niveau, wenngleich er geringer als in vergleichbaren Studien ausfällt. Die schlechtesten Ergebnisse zeigen die Gruppen ViR bzw. ViMAC und können auf die höhere Komplikationsrate bzw. 30-Tage Mortalität zurückgeführt werden. Der „Procedural Success“ unterscheidet sich nur minimal und ist ebenfalls annehmbar. Dessen Werte unterliegen den Ergebnissen aus der Literatur weiterhin, wenn auch weniger deutlich. Eine mögliche Ursache für die fast identischen Zahlenwerte der Endpunkte „Device Success“ und „Procedural Success“ liegt in der strengeren Bewertung der Entscheidungskriterien.

4.7 Prädiktoren der Mortalität

Um verschiedene Einflussfaktoren auf die Mortalität zu identifizieren, können Regressionsanalysen erstellt werden. Aufgrund der geringen Stichprobengröße von 77 Patient:innen, die wiederum in die Gruppen ViV, ViR und ViMAC aufgeteilt werden, sind in einer Regressionsanalyse keine plausiblen Ergebnisse erwartbar. Stattdessen erfolgt in diesem Kapitel ein kurzer Überblick über die Resultate anderer Studien.

In ihrer Veröffentlichung zum Thema TMVI führen Guerrero, Vemulapalli et al. (2020) eine multivariate logistische Regressionsanalyse für die Gruppe ViV durch. Sowohl ein Patientenalter von mehr als 75 Jahren als auch die Notwendigkeit, eine zweite Prothese zu implantieren, ist mit erhöhter 30-Tage Mortalität assoziiert. Es wird jedoch bemerkt, dass die Stichprobengröße der Gruppe ViV mit 680 Patient:innen nicht groß genug für „meaningful conclusions“ (Guerrero, Vemulapalli et al., 2020, S. 5) sei. In den Gruppen ViR (n = 123) und ViMAC (n = 100) erfolgt aufgrund der geringen Stichprobengröße keine multivariate Analyse.

Yoon et. al (2019) wenden eine Cox-Regression an, um Prädiktoren für die Gesamtmortalität aller Gruppen (ViV, ViR, ViMAC) zu identifizieren. In der uni- und multivariaten Analyse ergeben sich mehrere Faktoren, die eine statistische Signifikanz zeigen: „STS score, chronic pulmonary disease, pre-procedural status of mitral valve [...] and post-procedural MR \geq moderate were independently associated with all-cause mortality“ (Yoon et al., 2019, S. 445).

Ranganath et al. (2020) bezeichnen die Obstruktion des LVOT als „most dreaded complication“ (Ranganath et al., 2020, S. 1550) und heben deren Bedeutung als Prädiktor der Sterberate hervor. Wie zuvor beschrieben, wird das Risiko einer LVOT-Obstruktion durch die computertomographisch berechnete Neo-LVOT-Fläche eingeschätzt. Die Autor:innen weisen jedoch darauf hin, dass bisher kein „validated cut-off measurement for minimum neo-LVOT [...] area“ (Ranganath et al., 2020, S. 1537) existiert. Sie geben lediglich einen Bereich an, der in der Literatur zwischen 170 mm² (Yoon et al.) und 250 mm² (Wang et al.) schwankt. Liegt die Fläche über diesem Bereich, ist das Auftreten einer LVOT-Obstruktion unwahrscheinlich. Die mediane Neo-LVOT-Fläche des Patientenkollektivs liegt oberhalb des konservativeren Werts von 250 mm². Wird der großzügigere Grenzwert von 170 mm² herangezogen, liegen bereits 75 % aller Patient:innen in einem Bereich, in dem das Risiko einer LVOT-Obstruktion als gering eingestuft wird. Für die Gruppe ViR gilt dies sogar für die strengere Schwelle von 250 mm². (Ranganath et al., 2020)

Im Hinblick auf die Literatur zeigen sich nachvollziehbare Ergebnisse: Hohes Alter, ein präoperativ hohes STS-PROM und Vorerkrankungen wie COPD und insbesondere der Mitralklappe beeinflussen die Mortalität nach TMVI.

4.8 Vergleich zu chirurgischen Mitralklappenoperationen

Wie zuvor erläutert, begründet insbesondere das Hochrisiko-Profil der Patient:innen die Entscheidung gegen eine konventionelle Mitralklappenoperation. Trotzdem ermöglicht der Vergleich der Transcatheter Mitral Valve Implantation zu chirurgisch durchgeführten Reoperationen eine Einordnung der Ergebnisse. Dies ist vor allem in Hinblick auf die Etablierung der TMVI für Patient:innen mit intermediärem und niedrigem Operationsrisiko bedeutsam. Im folgenden Abschnitt werden drei Patientenkollektive diskutiert, die jeweils dieselbe Grunderkrankung wie die Gruppen ViV, ViR und ViMAC aufweisen. Sie werden jedoch nicht, wie in der Studie dieser Promotionsarbeit, mittels TMVI behandelt, sondern mit einem chirurgischen Eingriff.

Javadikasgari et al. publizieren im Jahr 2022 eine Studie, die Patient:innen nach vorangegangenem chirurgischen Mitralklappenersatz untersucht, die aufgrund degenerativer Veränderungen der implantierten Prothese reoperiert werden. Trotz hohen OP-Risikos werden die Patient:innen erneut mit einem chirurgischen Klappenersatz therapiert. Dabei werden zwei Gruppen unterschieden: „isolated mitral valve re-replacement“ (Javadikasgari et al., 2022, S. 1804) und „nonisolated, with concomitant [...] operation“ (Javadikasgari et al., 2022, S. 1805). Die Gesamtmortalität in diesen beiden Kohorten

liegt intrahospital bei 0,75 % bzw. 7,1 % und nach 30 Tagen bei 0,85 % bzw. 8,1 %. Als Vergleich hierzu dient die Gruppe ViV in dieser Dissertation, deren Patient:innen sich nach vorangegangenem Mitralklappenersatz einer TMVI unterziehen. Nach der ViV-Implantation zeigt sich eine intrahospitale Sterberate von 3,6 %, die bis zum 30-Tage Follow-up auf 10,7 % ansteigt. Die Mortalität fällt demnach höher aus, insbesondere im Vergleich zur Gruppe nach isoliertem Mitralklappenersatz.

In einer Veröffentlichung aus dem Jahr 2023 berichten Divya et al. über ein Patientenkollektiv, das mit einer chirurgischen Mitralklappenrekonstruktion vorbehandelt ist. Für die Patient:innen, die daraufhin einen chirurgischen Klappenersatz erhalten, liegt die Gesamtmortalität intrahospital bei 3,5 %. Die vergleichbare Kohorte in der Studie dieser Promotionsarbeit ist die Gruppe ViR, die mittels TMVI nach vorangegangener Mitralklappenrekonstruktion therapiert wird. Die Krankenhaus-Sterberate fällt mit 9,1 % höher aus als bei Divya et al.

Elde et al. (2023) untersuchen in einer Single-Surgeon-Studie 77 Patient:innen, die aufgrund einer MAC mittels Ersatz oder Rekonstruktion operiert werden. Nach einem Jahr wird über alle Gruppen hinweg eine Sterberate von 7,8 % berichtet. Dem steht die Gruppe ViMAC dieser Dissertation gegenüber, die ein Jahr nach der Transkatheter-Implantation eine Gesamtmortalität von 40 % aufweist. Dieses Ergebnis liegt deutlich über dem Resultat der Studie von Elde et al.

Die Aussagekraft der im vorherigen Abschnitt diskutierten Ergebnisse wird durch die fehlende Vergleichbarkeit der Patientenkollektive limitiert. In allen drei zitierten Studien (Javadikasgari et al., 2022; Divya et al., 2023; Elde et al., 2023) fehlt ein objektives Messkriterium wie der EuroSCORE oder das STS-PROM. Dadurch könnte gezeigt werden, ob die Patient:innen ein ähnliches Operationsrisiko wie die Teilnehmer:innen dieser Promotionsarbeit aufweisen. Das Alter als ein wichtiger Einflussfaktor auf die Mortalität liegt beispielsweise beim Patientenkollektiv, das dieser Promotionsarbeit zugrunde liegt, deutlich höher (78 Jahre im Median) als bei Javadikasgari et al. (Gruppe mit isoliertem Mitralklappenersatz: 66 Jahre im Durchschnitt) und Divya et al. (64,7 Jahre im Durchschnitt).

Bei der Betrachtung aktueller Publikationen, in denen verschiedene Patientenkollektive mit einer chirurgischen Operation anstatt einer Intervention behandelt werden, lässt sich keine höhere Mortalität der konventionellen Herangehensweisen gegenüber der TMVI nachweisen. Einschränkend auf die Aussagekraft wirkt sich aus, dass keine Vergleichbarkeit der Patientenkollektive gewährleistet ist.

4.9 Limitationen der Studie

Wie zuvor beschrieben wird, handelt es sich bei der Studie, mit der sich diese Dissertation beschäftigt, um eine retrospektive Beobachtungsanalyse. Durch den retrospektiven Charakter geben die Daten Aufschluss über eingetretene oder ausgebliebene Ereignisse sowie erreichte oder verfehlte Endpunkte. Zwar können kausale Zusammenhänge erahnt und durch statistische Signifikanz nahegelegt werden, ein endgültiger Beweis der in dieser Promotionsarbeit aufgeführten Hypothesen bleibt jedoch aus. Eine randomisierte oder prospektive Studie wurde bisher nicht durchgeführt, sodass die Hypothesen nicht weiterführend belegt werden können.

Eine entscheidende Limitation ist die geringe Stichprobengröße von 77 Patient:innen. Insbesondere den Gruppen ViR (n = 11) und ViMAC (n = 10) gehören wenige Teilnehmer:innen an. In Kapitel 4.6 kann zB. kein statistischer Zusammenhang zwischen dem niedrigen „Device Success“ und „Procedural Success“ und der erhöhten Komplikations- und Mortalitätsrate hergestellt werden, obwohl sich dieser Verdacht aufdrängt. Ebenso kann aufgrund der geringen Stichprobengröße keine sinnvolle Regressionsanalyse berechnet werden.

Eine weitere Schwierigkeit ergibt sich im Hinblick auf den Anteil an Patient:innen, die als Lost to Follow-up gelten. Dadurch wird die Aussagekraft der Ergebnisse gemindert. Dies gilt beispielsweise für Kapitel 4.3 bzw. 4.4, in denen der zeitliche Verlauf der NYHA-Klassifizierung bzw. der postinterventionellen Mitralklappeninsuffizienz diskutiert wird. Dabei fehlen bis zu 26 % der Daten, über die demnach keine Aussage getroffen werden kann.

4.10 Ausblick

Im abschließenden Kapitel der Diskussion wird ein Ausblick auf die zukünftigen Herausforderungen und Chancen der Transcatheter Mitral Valve Implantation gegeben.

In einem 2019 veröffentlichten Artikel von Vogelhuber et al. werden „Prothesenstabilität und -degeneration, [die] Entstehung paravalvulärer Lecks und [die] Gefahr der Prothesenthrombosierung“ (Vogelhuber et al., 2019, S. 608) als zentrale Herausforderungen der TMVI identifiziert. Diese werden vor allem auf die variablen anatomischen Verhältnisse der Mitralklappe zurückgeführt. Hierbei wird auch die oftmals diskutierte Komplikation der LVOT-Obstruktion genannt. Die Verfasser:innen sind der Ansicht, dass die bisher verwendeten Transkatheter-Prothesen weiterentwickelt werden müssen. Alternativ zur Implantation von TAVI-Prothesen in Mitralposition

sollen zukünftig „speziell zum Transkatheter-Ersatz für die Mitralklappe entwickelte Prothesenmodelle“ (Vogelhuber et al., 2019, S. 602) angewandt werden.

Vogelhuber et al. (2019) bemängeln zudem, dass es „keine übertragbaren Empfehlungen zur Antikoagulation“ (Vogelhuber et al., 2019, S. 603) gibt. Laut einer Veröffentlichung von Russo et al. aus dem Jahr 2021 stellt die mögliche lebenslange Einnahme von Antikoagulantien ein Problem für die Anwendung der TMVI bei jüngeren Patient:innen dar.

Die Autor:innen beider hier zitierten Veröffentlichungen (Russo et al., 2021; Vogelhuber et al., 2019) sind sich einig, dass Langzeitergebnisse erforderlich sind, um die bestehenden Techniken und die Modifikationen des Verfahrens der TMVI zu evaluieren. Studien mit einem langen Nachbeobachtungszeitraum sind daher wünschenswert.

Vielversprechende Chancen sehen Russo et al. (2021) für die Anwendung der TMVI bei Patient:innen mit einer degenerierten biologischen Mitralklappenprothese. Dabei beziehen sich die Autor:innen unter anderem auf die Studien von Yoon et al. (2019) und Guerrero, Vemulapalli et al. (2020), die in dieser Promotionsarbeit mehrfach zitiert werden. Aufgrund der überzeugenden Resultate in der Gruppe ViV wird empfohlen, dass die Valve-in-Valve-Implantation für Reoperationen „as first-line option, especially in intermediate-high surgical risk patients“ (Russo et al., 2021, S. 976) durchgeführt werden soll.

Außerdem sind Russo et al. (2021) der Meinung, dass der operative Zugang der Wahl in Zukunft transfemorale-transseptal sein wird. Damit diese Herangehensweise zum Goldstandard werden kann, müssen Voraussetzungen erfüllt werden: „Therefore, future engineering efforts will aim at reducing delivery systems caliber modifying valve design accordingly and at providing enough flexibility to the system“ (Russo et al., 2021, S. 973).

5 Schluss

5.1 Zusammenfassung

Zur Therapie von Mitralklappenvitien (Insuffizienz, Stenose, kombiniertes Vitium) existieren etablierte Methoden wie die Mitralklappenrekonstruktion oder der chirurgische Mitralklappenersatz. Allerdings finden auch an rekonstruierten und biologischen Mitralklappen degenerative Veränderungen statt, die zu einer Reoperation führen können. Chirurgische Therapien gehen jedoch mit einem erhöhten Operationsrisiko einher. Auch für native Mitralklappen, die von einer Mitral Annular Calcification betroffen sind, fehlen eindeutige Therapieempfehlungen. Patient:innen, die mit einer dieser Pathologien diagnostiziert werden, können mittels Transcatheter Mitral Valve Implantation behandelt werden, die eine minimalinvasive, interventionelle Alternative zum Ersatz der Mitralklappe darstellt.

In der Studie, die dieser Dissertation zugrunde liegt, werden 77 Patient:innen retrospektiv evaluiert, die zwischen November 2011 und April 2021 mit einem Transkatheter-Ersatz der Mitralklappe operiert wurden. Endpunkte werden nach den Kriterien des Mitral Valve Academic Research Consortium definiert. Dazu gehören die primären Endpunkte 30-Tage und 1-Jahr Gesamtmortalität sowie die sekundären, kombinierten Endpunkte „Technical Success“ unmittelbar nach der Intervention sowie „Device Success“ und „Procedural Success“ beim 30-Tage Follow-up.

Die 77 Patient:innen werden entsprechend ihrer Pathologie einer von drei Gruppen zugeordnet: Valve-in-Valve (n = 56) bei degenerierter biologischer Mitralklappenprothese, Valve-in-Ring (n = 11) bei degenerierter Mitralklappe nach Mitralklappenrekonstruktion und Valve-in-MAC (n = 10) bei kalzifizierter Nativklappe. Das durchschnittliche Alter des Patientenkollektivs beträgt 78 Jahre, 53,2 % sind weiblich. Häufige Vorerkrankungen sind arterieller Hypertonus (89,6 %), Hypercholesterinämie (67,5 %) sowie Vorhofflimmern (75,3 %) und koronare Herzerkrankung (49,4 %). Das Operationsrisiko ist hoch (EuroSCORE II: 9,23 %). Die meisten Patient:innen leiden unter körperlichen Einschränkungen gemäß NYHA-Stadium II bis IV (98,7 %) und weisen echokardiographisch eine Mitralklappeninsuffizienz \geq Grad I (87 %) auf. Am häufigsten wird eine Klappenprothese der Firma Edwards Lifesciences implantiert (90,9 %). Die Operation erfolgt meist transfemorale-transseptale (61 %).

Der Endpunkt „Technical Success“ wird von 93,5 % aller Patient:innen erreicht (ViV: 96,4 %, ViR: 90,9 %, ViMAC: 80 %, $p = 0,06$) und liegt damit auf einem sehr hohen Niveau. Dies lässt sich im Vergleich zu Resultaten aus der Literatur bestätigen.

Insbesondere beim 30-Tage Follow-up reduziert sich in allen Gruppen nicht nur die subjektive Herzinsuffizienz-Symptomatik, sondern auch der objektive Schweregrad der Mitralklappeninsuffizienz. Eine Verringerung der Mitralklappenstenose post-TMVI ist in der Gruppe ViMAC festzustellen.

Die Resultate der sekundären, kombinierten Endpunkte „Device Success“ (Alle: 59,7 %, ViV: 67,3 %, ViR: 45,5 %, ViMAC: 60 %, $p = 0,40$) und „Procedural Success“ (Alle: 58,4 %, ViV: 65,4 %, ViR: 45,5 %, ViMAC: 60 %, $p = 0,51$) sind einander ähnlich. In den Gruppen ViV und ViR werden die Endpunkte jedoch seltener als in der vergleichbaren Literatur erreicht.

Die 30-Tage Gesamtmortalität liegt bei 11,7 % mit der höchsten Sterberate in der Gruppe ViMAC (ViV: 10,7 %, ViR: 9,1 %, ViMAC: 20 %, $p = 0,49$). Beim 1-Jahr Follow-up beträgt die Gesamtmortalität 26 % (ViV: 23,2 %, ViR: 27,3 %, ViMAC: 40 %, $p = 0,36$). Auch zu diesem Zeitpunkt ist der Wert in der Gruppe ViMAC am höchsten. Die Unterschiede zwischen den Gruppen sind jedoch weder nach 30 Tagen noch nach einem Jahr signifikant. Beim 1-Jahr Follow-up zeigt sich über alle Gruppen hinweg eine Komplikationsrate unter 10 % für lebensbedrohliche Blutungen, schwerwiegende vaskuläre Ereignisse und postinterventionelle Schlaganfälle. Sowohl die Mortalität als auch die Komplikationsrate sind im Hinblick auf die Ergebnisse der Literatur vergleichbar.

5.2 Fazit

In Bezug auf die in Kapitel 1.4 verfassten Fragestellungen können folgende Schlussfolgerungen gezogen werden: Voraussetzung für die TMVI ist eine sorgfältige Selektion der Patient:innen mit hohem Operationsrisiko und geeigneter Anatomie. Die Intervention ist sicher und geht mit einem geringen Komplikationsrisiko einher. Nach dem Eingriff weisen die Patient:innen eine subjektive und objektive Verbesserung ihrer Mitralklappenerkrankung auf. Die Gesamtmortalität in den Gruppen ViV und ViR ist zufriedenstellend. Die postoperative Komplikationsrate ist dabei insgesamt niedrig. Die Resultate bezüglich Mortalität und Komplikationen sind mit den Ergebnissen ähnlich abgelaufener Studien vergleichbar. Die Sterberate fällt jedoch nicht niedriger aus als bei konventionellen, chirurgischen Reoperationen der Mitralklappe.

Die in dieser Promotionsarbeit thematisierte Studie zeigt, dass die Transcatheter Mitral Valve Implantation eine weniger invasive Alternative zu chirurgischen Reoperationen der Mitralklappe darstellt, insbesondere für Patient:innen mit degenerierter biologischer Mitralklappenprothese. Zudem erweist sich die TMVI als vielversprechender Therapieansatz für MAC-bedingte Mitralklappenventien.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen Personen von Herzen danken, die mich während der Arbeit an meiner Dissertation unterstützten.

Mein besonderer Dank gilt meinem Betreuer Prof. Ralf Günzinger und meinen beiden Mentoren Dr. Hendrik Ruge und Dr. Hector Alfonso Alvarez Covarrubias. Auf fachlicher Ebene gelang es ihnen, mir den Zugang zur Thematik der Dissertation zu erleichtern und mein Interesse an den Fachrichtungen Herzchirurgie und Kardiologie zu fördern. Dies leistete einen maßgeblichen Beitrag, mich für die Chirurgie als Facharztweiterbildung zu entscheiden. Auf persönlicher Ebene wurde ein optimales Arbeitsumfeld geschaffen, in dem ich mich von Beginn an als gleichwertiges Teammitglied aufgenommen fühlte und in dem meine Fragen und Belange stets ernst genommen wurden.

Zutiefst dankbar bin ich meinen Eltern Andrea und Markus, deren unaufhörliche Unterstützung und bedingungsloses Vertrauen mir das erfolgreiche Medizinstudium und die Promotion erst ermöglichten. Ich bedanke mich bei meinen Geschwistern Simon und Anika und bei meiner Oma Christa dafür, dass sie allzeit an meiner Seite standen und nie an mir zweifelten. Außerdem danke ich allen anderen meiner Verwandten für viele motivierende Worte und Taten.

Tief verbunden bin ich Eloïse für ihr stets offenes Ohr, für ihre uneingeschränkte Hilfsbereitschaft in jeder Lebenslage und insbesondere für ihre ausdauernde Geduld.

Schließlich bedanke ich mich bei all meinen Freundinnen und Freunden, Kommilitoninnen und Kommilitonen und sonstigen Wegbegleitern für zahlreiche Momente der Aufmunterung, die viele allzu ernsthafte Situationen aufheiterten und aufhellten.

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). S. 1934-1941. Abgerufen von <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). S. 573-579. Abgerufen von <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2016.01.105>
- Baenkler, H.-W., Goldschmidt, H., Hahn, J.-M., Hinterseer, M., Knez, A., Lafrenz, M., Möhling, M., Pfeiffer, A. F. H., Schmidt, H. H.J., Schmidt, M., Spranger, J., Voll, R. E., Witzten-Harigs, M. & Zidek, W. (2015). *Kurzlehrbuch: Innere Medizin (3. Auflage)*. Stuttgart: Thieme. S. 59-60; 95-98.
- Baumgartner, H., Falk, V., Bax, J. J., De Bonis, M., Hamm, C., Holm, P. J., Jung, B., Lancellotti, P., Lansac, E., Rodriguez Muñoz, D., Rosenhek, R., Sjögren, J., Tornos Mas, P., Vahanian, A., Walther, T., Wendler, O., Windecker, S., Zamorano, J. L. & ESC Scientific Document Group (2017). 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *European Heart Journal*, **38**(36). S. 2751-2758. Abgerufen von <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx391>
- Budhwar, N. & Syed, Z. (2020). Chronic Dyspnea: Diagnosis and Evaluation. *American Family Physician*, **101**(9). S. 542-548. Abgerufen von <https://aafp.org/pubs/afp/issues/2020/0501/p542.html> [09. März 2023]
- Carpentier, A. (1983). Cardiac valve surgery – the „French correction“. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, **86**(3). S. 323-337. Abgerufen von [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0022-5223\(19\)39144-5](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0022-5223(19)39144-5)
- 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). S. e18-e20. Abgerufen von <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2008.10.016>
- Ciobanu, A.-O., Gherasim, L. & Vinereanu, D. (2021). Risk of Stroke After Transcatheter Aortic Valve Implantation: Epidemiology, Mechanism, and Management. *American Journal of Therapeutics*, **28**(5). S. e560-e572. Abgerufen von <https://doi.org/10.1097/mit.0000000000001413>
- Côté, N., Pibarot, P. & Clavel, M.-A. (2017). Incidence, risk factors, clinical impact, and management of bioprosthesis structural valve degeneration. *Current Opinion in Cardiology*, **32**(2). S. 123-129. Abgerufen von <https://doi.org/10.1097/hco.0000000000000372>
- DGTHG-Leistungsstatistik 2022. (2023, 03. Juli). Abgerufen von https://www.dgthg.de/de/dgthg_leistungsstatistik
- Divya, A., Akintoye, O. O. & Wells, F. (2023). Reoperation after failure of mitral valve repair for degenerative disease: A single surgeon experience. *JTCVS Open*, **16**. S. 221-233. Abgerufen von <https://doi.org/10.1016/j.xjon.2023.10.003>
- Einecke, D. (2023). Herzinsuffizienz: Diese Leitlinien-Updates werden 2023 erwartet. *MMW – Fortschritte der Medizin*, **165**(9). S. 12-13. Abgerufen von <https://doi.org/10.1007/s15006-023-2615-7>
- Elde, S., Zhu, Y., MacArthur, J. W. & Woo, Y. J. (2023). Surgical management of severe mitral annular calcification. *Asian Cardiovascular and Thoracic Annals*, **31**(4). S. 297-302. Abgerufen von <https://doi.org/10.1177/02184923221136935>
- Eleid, M. F., Cabalka, A. K., Williams, M. R., Whisenant, B. K., Alli, O. O., Fam, N., Pollak, P. M., Barrow, F., Malouf, J. F., Nishimura, R. A., Joyce, L. D., Dearani, J. A. & Rihal, C. S. (2016). Percutaneous Transvenous Transseptal

Transcatheter Valve Implantation in Failed Bioprosthetic Mitral Valves, Ring Annuloplasty, and Severe Mitral Annular Calcification. *JACC: Cardiovascular Interventions*, **9**(11). S. 1161-1174. Abgerufen von <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2016.02.041>

Feldman, T., Kar, S., Elmariah, S., Smart, S. C., Trento, A., Siegel, R. J., Apruzzese, P., Fail, P., Rinaldi, M. J., Smalling, R. W., Hermiller, J. B., Heimansohn, D., Gray, W. A., Grayburn, P. A., Mack, M. J., Lim, D. S., Ailawadi, G., Herrmann, H. C., Acker, M. A., Silvestry, F. E., Foster, E., Wang, A., Glower, D. D. & Mauri, L. (2015). Randomized Comparison of Percutaneous Repair and Surgery for Mitral Regurgitation: 5-Year Results of EVEREST II. *Journal of the American College of Cardiology*, **66**(25). S. 2844-2854. Abgerufen von <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.10.018>

Gaggin, H. K. & Januzzi, J. L. Jr. (2013). Biomarkers and diagnostics in heart failure. *Biochimica et Biophysica Acta*, **1832**(12). S. 2442-2450. Abgerufen von <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2012.12.014>

Guerrero, M., Salinger, M., Pursnani, A., Pearson, P., Lampert, M., Levisay, J., Russell, H. & Feldman, T. (2018). Transseptal transcatheter mitral valve-in-valve: A step by step guide from preprocedural planning to postprocedural care. *Catheterization & Cardiovascular Interventions*, **92**(3). S. E185-E196. Abgerufen von <https://doi.org/10.1002/ccd.27128>

Guerrero, M., Vemulapalli, S., Xiang, Q., Wang, D. D., Eleid, M., Cabalka, A. K., Sandhu, G., Salinger, M., Russell, H., Greenbaum, A., Kodali, S., George, I., Dvir, D., Whisenant, B., Russo, M. J., Pershad, A., Fang, K., Coylewright, M., Shah, P., Babaliaros, V., Khan, J. M., Tommaso, C., Saucedo, J., Kar, S., Makkar, R., Mack, M., Holmes, D., Leon, M., Bapat, V., Thourani, V. H., Rihal, C., O'Neill, W. & Feldman, T. (2020). Thirty-Day Outcomes of Transcatheter Mitral Valve Replacement for Degenerated Mitral Bioprostheses (Valve-in-Valve), Failed Surgical Rings (Valve-in-Ring), and Native Valve With Severe Mitral Annular Calcification (Valve-in-Mitral Annular Calcification) in the United States: Data From the Society of Thoracic Surgeons/American College of Cardiology/Transcatheter Valve Therapy Registry. *Circulation: Cardiovascular Interventions*, **13**(3). e008425. Abgerufen von <https://doi.org/10.1161/circinterventions.119.008425>

Guerrero, M., Wang, D. D., Pursnani, A., Eleid, M., Khalique, O., Urena, M., Salinger, M., Kodali, S., Kaptzan, T., Lewis, B., Kato, N., Cajigas, H. M., Wendler, O., Holzhey, D., Pershad, A., Witzke, C., Alnasser, S., Tang, G. H. L., Grubb, K., Reisman, M., Blanke, P., Leipsic, J., Williamson, E., Pellikka, P. A., Pislaru, S., Crestanello, J., Himbert, D., Vahanian, A., Webb, J., Hahn, R. T., Leon, M., George, I., Bapat, V., O'Neill, W. & Rihal, C. (2020). A Cardiac Computed Tomography-Based Score to Categorize Mitral Annular Calcification Severity and Predict Valve Embolization. *Journal of the American College of Cardiology: Cardiovascular Imaging*, **13**(9). S. 1945-1957. Abgerufen von <https://doi.org/10.1016/j.icmg.2020.03.013>

Heuts, S., Olsthoorn, J. R., Hermans, S. M. M., Streukens, S. A. F., Vainer, J., Cheriex, E. C., Segers, P., Maessen, J. G. & Sardari Nia, P. (2019). Multidisciplinary decision-making in mitral valve disease: the mitral valve heart team. *Netherlands Heart Journal*, **27**(4). S. 176-184. Abgerufen von <https://doi.org/10.1007/s12471-019-1238-1>

lung, B., Baron, G., Butchart, E.G., Delahaye, F., Gohlke-Bärwolf, C., Levang, O. W., Tornos, P., Vanoverschelde, J.-L., Vermeer, F., Boersma, E., Ravaud, P. & Vahanian, A. (2003). A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *European Heart Journal*, **24**(13). S. 1231-1243. Abgerufen von [https://doi.org/10.1016/S0195-668X\(03\)00201-X](https://doi.org/10.1016/S0195-668X(03)00201-X)

Javadikasgari, H., Chemtob, R. A., Gillinov, A. M., Pettersson, G. B., Lowry, A. M., Desai, M. Y., Svensson, L. G., Blackstone, E. H. & Wierup, P. (2022). Outcomes of mitral valve re-replacement for bioprosthetic structural valve deterioration. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, **163**(5). S. 1804-1812. Abgerufen von <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2020.08.067>

Labrousse, L., Dijos, M., Leroux, L., Oses, P., Seguy, B., Markof, M. & Lafitte, S. (2018). Guidance of the MitraClip® procedure by 2D and 3D imaging. *Archives of Cardiovascular Diseases*, **111**(6). S. 432-440. Abgerufen von <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.acvd.2018.05.003>

Lancellotti, P., Tribouilloy, C., Hagendorff, A., Popescu, B. A., Edvardsen, T., Pierard, L. A., Badano, L. & Zamorano, J. L. (2013). Recommendations for the echocardiographic assessment of native valvular regurgitation: an executive summary from the European Association of Cardiovascular Imaging. *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging*, **14**(7). S. 625-636. Abgerufen von <https://doi.org/10.1093/ehjci/jet105>

Laufs, U., Anker, S. D., Falk, V., Pieske, B., Baldus, S., Perings, C. A. & Birner, C. (2017). Kommentar zu den Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) zur Diagnostik und Behandlung der akuten und chronischen Herzinsuffizienz. *Der Kardiologe*, **11**. S. 183-192. Abgerufen von <https://doi.org/10.1007/s12181-017-0143-3>

Mazzitelli, D., Bleiziffer, S., Noebauer, C., Ruge, H., Mayr, P., Opitz, A., Tassani-Prell, P., Schreiber, C., Piazza, N. & Lange, R. (2013). Transatrial antegrade approach for double mitral and tricuspid „valve-in-ring“ implantation. *The Annals of Thoracic Surgery*, **95**(1). S. e25-e27. Abgerufen von <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2012.09.092>

McDonagh, T. A., Metra, M., Adamo, M., Gardner, R. S., Baumbach, A., Böhm, M., Burri, H., Butler, J., Čelutkienė, J., Chioncel, O., Cleland, J. G. F., Coats, A. J. S., Crespo-Leiro, M. G., Farmakis, D., Gilard, M., Heymans, S., Hoes, A. W., Jaarsma, T., Jankowska, E. A., Lainscak, M., Lam, C. S. P., Lyon, A. R., McMurray, J. J. V., Mebazaa, A., Mindham, R., Muneretto, C., Piepoli, M. F., Price, S., Rosano, G. M. C., Ruschitzka, F., Skibelund, A. K. & ESC Scientific Document Group (2021). 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal*. S. 14-16. Abgerufen von <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>

Moriyama, N., Lehtola, H., Miyashita, H., Pihola, J., Niemelä, M. & Laine, M. (2021). Hemodynamic comparison of transcatheter aortic valve replacement with the SAPIEN 3 Ultra versus SAPIEN 3: The HomoSAPIEN registry. *Catheterization & Cardiovascular Interventions*, **97**(7). S. E982-E991. Abgerufen von <https://doi.org/10.1002/ccd.29281>

Moss, R. R., Humphries, K. H., Gao, M., Thompson, C. R., Abel, J. G., Fradet, G. & Munt, B. I. (2003). Outcome of mitral valve repair or replacement: a comparison by propensity score analysis. *Circulation*, **108**(10), Suppl. II. S. 90-97. Abgerufen von <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000089182.44963.bb>

Nashef, S. A. M., Roques, F., Michel, P., Gauducheau, E., Lemeshow, S., Salamon, R. & the EuroSCORE study group (1999). European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, **16**(1). S. 9-13. Abgerufen von [https://doi.org/10.1016/s1010-7940\(99\)00134-7](https://doi.org/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). S. 734-745. Abgerufen von <https://doi.org/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**. S. 76-90. Abgerufen von <https://doi.org/10.1007/s00398-013-1004-4>

Nishimura, R. A., Vahanian, A., Eleid, M. F. & Mack, M. J. (2016). Mitral valve disease – current management and future challenges. *The Lancet*, **387**(10025). S. 1324-1334. Abgerufen von [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00558-4](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00558-4)

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). S. 1005-1011. Abgerufen von [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)69208-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69208-8)

Nkomo, V. T., Pellikka, P. A., Enriquez-Sarano, M. & McCully, R. B. (2010). When to use stress echocardiography in the evaluation of patients with valvular heart disease. *SA Heart Journal*, **7**(2). S. 94-105. Abgerufen von <https://doi.org/10.24170/7-2-1951>

Noack, T. & Mohr, F. W. (2016). Operative Techniken bei Mitralklappenerkrankungen. *Herz*, **41**. S. 10-18. Abgerufen von <https://doi.org/10.1007/s00059-015-4385-1>

O'Brien, S. M., Feng, L., He, X., Xian, Y., 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., Edwards, F. H. & Shahian, D. M. (2018). The Society of Thoracic Surgeons 2018 Adult Cardiac Surgery Risk Models: Part 2 – Statistical Methods and Results. *The Annals of Thoracic Surgery*, **105**(5). S. 1419-1428. Abgerufen von <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2018.03.003>

Online STS Adult Cardiac Surgery Risk Calculator: New Version (4.20). (2021, 10. September). Abgerufen von <https://riskcalc.sts.org/stswebriskcalc/calculate>

Overtchouk, P., Piazza, N., Granada, J., Soliman, O., Prendergast, B. & Modine, T. (2020). Advances in transcatheter mitral and tricuspid therapies. *BMC Cardiovascular Disorders*, **20**(1). Abgerufen von <https://doi.org/10.1186/s12872-019-01312-3>

Ranganath, P., Moore, A., Guerrero, M., Collins, J., Foley, T., Williamson, E. & Rajiah, P. (2020). CT for Pre- and Postprocedural Evaluation of Transcatheter Mitral Valve Replacement. *Radiographics*, **40**(6). S. 1528-1553. Abgerufen von <https://doi.org/10.1148/rg.2020200027>

Rao, R. S., Maniar, H. & Zajarias, A. (2015). Sapien Valve: Past, Present, and Future. *Cardiac Interventions Today*. S. 35-41. Abgerufen von <https://citoday.com/articles/2015-mar-apr/sapien-valve-past-present-and-future> [20. September 2021]

Raphael, C., Briscoe, C., Davies, J., Whinnett, I. Z., Manisty, C., Sutton, R., Mayet, J. & Francis, D. P. (2007). Limitations of the New York Heart Association functional classification system and self-reported walking distances in chronic heart failure. *Heart*, **93**(4). S. 476-482. Abgerufen von <https://doi.org/10.1136/hrt.2006.089656>

Roques, F., Michel, P., Goldstone, A. R. & Nashef, S. A. M. (2003). The logistic EuroSCORE. *European Heart Journal*, **24**(9). S. 881-882. Abgerufen von [https://doi.org/10.1016/s0195-668x\(02\)00799-6](https://doi.org/10.1016/s0195-668x(02)00799-6)

Russo, G., Gennari, M., Gavazzoni, M., Pedicino, D., Pozzoli, A., Taramasso, M. & Maisano, F. (2021). Transcatheter Mitral Valve Implantation: Current Status and Future Perspectives. *Circulation: Cardiovascular Interventions*, **14**(9). S. 967-978. Abgerufen von <https://doi.org/10.1161/circinterventions.121.010628>

Savage, P. & Connolly, M. (2020). Coming undone: annuloplasty ring suture degeneration post mitral valve repair. *Echo Research and Practice*, **7**(1). S. K7-K10. Abgerufen von <https://doi.org/10.1530/erp-19-0058>

Seiffert, M., Conradi, L., Baldus, S., Schirmer, J., Knap, M., Blankenberg, S., Reichenspurner, H. & Treede, H. (2012). Transcatheter mitral valve-in-valve implantation in patients with degenerated bioprostheses. *JACC: Cardiovascular Interventions*, **5**(3). S. 341-349. Abgerufen von <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2011.12.008>

Simonato, M., Whisenant, B., Ribeiro, H. B., Webb, J. G., Kornowski, R., Guerrero, M., Wijeyesundera, H., Søndergaard, L., De Backer, O., Villablanca, P., Rihal, C., Eleid, M., Kempfert, J., Unbehaun, A., Erlebach, M., Casselman, F., Adam, M., Montorfano, M., Ancona, M., Saia, F., Ubben, T., Meincke, F., Napodano, M., Codner, P., Schofer, J., Pelletier, M., Cheung, A., Shuvy, M., Palma, J. H., Gaia, D. F., Duncan, A., Hildick-Smith, D., Veulemans, V., Sinning, J. M., Arbel, Y., Testa, L., de Weger, A., Eltchaninoff, H., Hemery, T., Landes, U., Tchetché, D., Dumonteil, N., Rodés-Cabau, J., Kim, W. K., Spargias, K., Kourkouveli, P., Ben-Yehuda, O., Teles, R. C., Barbanti, M., Fiorina, C., Thukkani, A., Mackensen, G. B., Jones, N., Presbitero, P., Petronio, A. S., Allali, A., Champagnac, D., Bleiziffer, S., Rudolph, T., Iadanza, A., Salizzoni, S., Agrifoglio, M., Nombela-Franco, L., Bonaros, N., Kass, M., Bruschi, G., Amabile, N., Chhatrwalla, A., Messina, A., Hirji, S. A., Andreas, M., Welsh, R., Schoels, W., Hellig, F., Windecker, S., Stortecky, S., Maisano, F., Stone, G. W. & Dvir, D. (2021). Transcatheter Mitral Valve Replacement After Surgical Repair or Replacement: Comprehensive Midterm Evaluation of Valve-in-Valve and Valve-in-Ring Implantation From the VIVID Registry. *Circulation*, **143**(2). S. 104-116. Abgerufen von <https://doi.org/10.1161/circulationaha.120.049088>

Stone, G. W., Adams, D. H., Abraham, W. T., Kappetein, A. P., Génèreux, 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). S. 1878-1891. Abgerufen von <https://doi.org/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., Génèreux, P., Mack, M. J., Siegel, R. J., Grayburn, P. A., Enriquez-Sarano, M., Lancellotti, 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. *European Heart Journal*, **36**(29). S. 1851-1877. Abgerufen von <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv281>

Transcatheter Heart Valves. (2021, 21. September). Abgerufen von <https://www.edwards.com/devices/heart-valves/transcatheter>

Vahanian, A., Beyersdorf, F., Praz, F., Milojevic, M., Baldus, S., Bauersachs, J., Capodanno, D., Conradi, L., De Bonis, M., De Paulis, R., Delgado, V., Freemantle, N., Gilard, M., Haugaa, K. H., Jeppsson, A., Jüni, P., Pierard, L., Prendergast, B. D., Sádaba, J. R., Tribouilloy, C., Wojakowski, W. & ESC/EACTS Scientific Document Group (2022). 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease: Developed by the Task Force for the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal*, **43**(7). S. 588-596. Abgerufen von <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab395>

Vogelhuber, J., Weber, M., Sinning, J. M. & Nickenig, G. (2019). Kathetergeführter Mitralklappenersatz: aktueller Stand. *Herz*, **44**(7). S. 602-609. Abgerufen von <https://doi.org/10.1007/s00059-019-04851-9>

Waschke, J., Böckers, T. M. & Paulsen, F. (2015). *Anatomie: Das Lehrbuch (1. Auflage)*. München: Urban & Fischer. S. 271-272.

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., Wijeyesundera, 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., Frerker, C., Kempfert, J., Attizzani, G. F., Latib, A., Schaefer, U., Webb, J. G., Bax, J. J. & Makkar, R. R. (2019). Outcomes of transcatheter mitral valve replacement for degenerated bioprostheses, failed annuloplasty rings, and mitral annular calcification. *European Heart Journal*, **40**(5). S. 441-451. Abgerufen von <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy590>

Zoghbi, W. A., Enriquez-Sarano, M., Foster, E., Grayburn, P. A., Kraft, C. D., Levine, R. A., Nihoyannopoulos, P., Otto, C. M., Quinones, M. A., 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). S. 777-802. Abgerufen von [https://doi.org/10.1016/s0894-7317\(03\)00335-3](https://doi.org/10.1016/s0894-7317(03)00335-3)

Anhangsverzeichnis

Anhang 1: Tabellen

Tabelle A1

Basischarakteristika: Anamnestische Daten, NYHA-Klassifikation, Laborwerte und Scoring-Systeme

	Alle (n = 77)	ViV (n = 56)	ViR (n = 11)	ViMAC (n = 10)	p-Wert
Alter , Median [IQA] (Jahre)	78 [71; 81]	78 [70; 82]	77 [74; 81]	78 [72; 82]	0.94 [#]
Weiblich , n (%)	41 (53.2)	32 (57.1)	4 (36.4)	5 (50)	0.43*
BMI , Median [IQA] (kg/m ²)	24.2 [21.3; 28.2]	23.9 [20.7; 27.1]	28.4 [23; 31.2]	27.4 [23.6; 31.4]	0.025 [#]
Hypertonus , n (%)	69 (89.6)	49 (87.5)	10 (90.9)	10 (100)	0.31*
Diabetes mellitus , n (%)	13 (16.9)	11 (19.6)	1 (9.1)	1 (10)	0.40*
Hypercholesterinämie , n (%)	52 (67.5)	35 (62.5)	8 (72.7)	9 (90)	0.08*
Raucheranamnese , n (%)	27 (35.1)	15 (26.8)	7 (63.6)	5 (50)	0.04*
COPD , n (%)	15 (19.5)	8 (14.3)	4 (36.4)	3 (30)	0.15*
pAVK , n (%)	6 (7.8)	2 (3.6)	1 (9.1)	3 (30)	<0.01*
KHK , n (%)	38 (49.4)	24 (42.9)	7 (63.6)	7 (70)	0.07*
Myokardinfarkt , n (%)	7 (9.1)	3 (5.4)	2 (18.2)	2 (20)	0.07*
Vorhofflimmern , n (%)	58 (75.3)	45 (80.4)	11 (100)	2 (20)	<0.01*
Schlaganfall , n (%)	8 (10.4)	6 (10.7)	1 (9.1)	1 (10)	0.72*
PCI (vorangegangen), n (%)	17 (22.1)	10 (17.9)	3 (27.3)	4 (40)	0.12*
ACVB (vorangegangen), n (%)	19 (24.7)	12 (21.4)	5 (45.5)	2 (20)	0.71*
Herzschrittmacher , n (%)	15 (19.5)	10 (17.9)	1 (9.1)	4 (40)	0.98*
Aortenklappen-OP (vorangegangen), n (%)					0.57*
Ersatz	24 (31.2)	18 (32.1)	2 (18.2)	4 (40)	
TAVI	3 (3.9)	2 (3.6)	0 (0)	1 (10)	
Trikuspidalklappen-OP (vorangegangen), n (%)					0.15*
Ersatz	3 (3.9)	2 (3.6)	1 (9.1)	0 (0)	
Rekonstruktion	10 (13)	9 (16.1)	1 (9.1)	0 (0)	
Betablocker , n (%)	57 (74)	44 (78.6)	8 (72.7)	5 (50)	0.09*
Diuretika , n (%)	64 (83.1)	48 (85.7)	9 (81.8)	7 (70)	0.28*
ACE-Inhibitoren , n (%)	48 (62.3)	35 (62.5)	7 (63.6)	6 (60)	0.91*
ASS , n (%)	34 (44.2)	23 (41.1)	4 (36.4)	7 (70)	0.19*
Orale Antikoagulantien , n (%)	56 (72.7)	43 (76.8)	11 (100)	2 (20)	<0.01*
NYHA-Stadium , n (%)					0.87*
I	1 (1.3)	1 (1.8)	0 (0)	0 (0)	
II	8 (10.4)	7 (12.5)	0 (0)	1 (10)	
III	62 (80.5)	43 (76.8)	10 (90.9)	9 (90)	
IV	6 (7.8)	5 (8.9)	1 (9.1)	0 (0)	
Kreatinin , Median [IQA] (mg/dL)	1.16 [0.97; 1.32]	1.15 [0.95; 1.37]	1.19 [0.99; 1.27]	1.16 [1.00; 1.47]	0.94 [#]
eGFR , Median [IQA] (mL/min)	51 [36; 65]	50 [34; 68]	59 [41; 64]	53 [23; 66]	0.71 [#]
EuroSCORE I , Median [IQA]	23.3 [13.5; 33.5]	23.89 [13.87; 34.75]	30.14 [9.25; 33.18]	20.18 [6.68; 26.59]	0.53 [#]
EuroSCORE II , Median [IQA]	9.23 [6.37; 15.69]	11.16 [6.69; 16.46]	8.06 [7.05; 21.07]	6.41 [2.32; 10.35]	0.06 [#]
STS-PROM , Median [IQA]	6.53 [3.49; 9.8]	6.53 [3.74; 11.10]	4.83 [2.85; 7.60]	8.77 [5.45; 10.77]	0.17 [#]

ACVB = Aortokoronarer venöser Bypass; ASS = Acetylsalicylsäure; eGFR = Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; IQA = Interquartilsabstand; pAVK = periphere arterielle Verschlusskrankheit; PCI = Perkutane koronare Intervention

* Zusammenhang linear-mit-linear; # Kruskal-Wallis

Tabelle A2
Basischarakteristika: Bildgebung

	Alle (n = 77)	ViV (n = 56)	ViR (n = 11)	ViMAC (n = 10)	p-Wert
Führende Pathologie, n (%)					0.02*
Insuffizienz	14 (18.2)	7 (12.5)	6 (54.5)	1 (10)	
Stenose	39 (50.6)	30 (53.6)	3 (27.3)	6 (60)	
Kombiniert	24 (31.2)	19 (33.9)	2 (18.2)	3 (30)	
MPG, Median [IQA] (mmHg)	10 [7; 14]	6 [5; 7]	5 [3; 7]	11 [8; 13]	<0.01#
Schweregrad der MI, n (%)					0.34*
Keine	5 (6.5)	4 (7.3)	1 (9.1)	0 (0)	
< I	4 (5.2)	4 (7.3)	0 (0)	0 (0)	
I	18 (23.4)	13 (23.6)	1 (9.1)	4 (40)	
II	13 (16.9)	9 (16.3)	2 (18.2)	2 (20)	
III	28 (36.4)	22 (40)	4 (36.4)	2 (20)	
IV	8 (10.4)	3 (5.5)	3 (27.3)	2 (20)	
Fehlend	1 (1.3)				
LVEF, Median [IQA] (%)	60 [50; 60]	60 [50; 60]	50 [30; 60]	60 [50; 60]	0.24#
sPAP, Median [IQA] (mmHg)	58 [46; 67]	45 [37; 59]	44 [39; 65]	54 [40; 63]	0.03#
Min. Durchmesser, M ± SD (mm)	23.7 ± 3.1	24.5 ± 2.0	20.4 ± 3.3	23.6 ± 4.5	<0.01&
Max. Durchmesser, Median [IQA] (mm)	27.5 [25.2; 29.4]	26.5 [24.6; 28.0]	29.3 [26.9; 32.8]	36.5 [32.8; 40.4]	<0.01#
Durchl. Durchmesser, Median [IQA] (mm)	26.1 [24.2; 27.4]	25.8 [23.9; 26.8]	25.1 [22.8; 27.1]	28.8 [27.1; 33.0]	<0.01#
Annulus-Fläche, Median [IQA] (mm²)	532 [450; 599]	520 [447; 565]	490 [402; 577]	711 [635; 823]	<0.01#
Annulus-Umfang, Median [IQA] (mm)	82 [76; 88]	81 [75; 85]	81 [74; 89]	105 [96; 121]	<0.01#
LVOT-Fläche, Median [IQA] (mm²)	491 [344; 546]	406 [301; 521]	582 [501; 890]	532 [436; 563]	<0.01#
Neo-LVOT-Fläche, Median [IQA] (mm²)	292 [217; 425]	285 [216; 428]	404 [278; 572]	275 [197; 318]	0.10#
MAC Score, Median [IQA]	8.5 [7; 9]			8.5 [7; 9]	
Mild ≤ 3, n (%)	1 (10)			1 (10)	
Moderat 4-6, n (%)	1 (10)			1 (10)	
Schwer ≥ 7, n (%)	8 (80)			8 (80)	

IQA = Interquartilsabstand; M = Mittelwert; MI = Mitralklappeninsuffizienz; SD = Standardabweichung

* Zusammenhang linear-mit-linear; # Kruskal-Wallis; & Varianzanalyse

Tabelle A3
Technische und operative Daten

	Alle (n = 77)	ViV (n = 56)	ViR (n = 11)	ViMAC (n = 10)	p-Wert
Herzklappenprothese, n (%)					<0.01*
Sapien XT	10 (13)	9 (16.1)	1 (9.1)	0 (0)	
Sapien 3	51 (66.2)	40 (71.4)	7 (63.6)	4 (40)	
Sapien 3 Ultra	9 (11.7)	6 (10.7)	1 (9.1)	2 (20)	
Lotus	4 (5.2)	0 (0)	2 (18.2)	2 (20)	
Direct Flow	1 (1.3)	1 (1.8)	0 (0)	0 (0)	
Tendyne	2 (2.6)	0 (0)	0 (0)	2 (20)	
Prothesengröße, n (%)					0.10*
23 mm	5 (6.5)	4 (7.1)	1 (9.1)	0 (0)	
25 mm	3 (3.9)	1 (1.8)	1 (9.1)	1 (10)	
26 mm	26 (33.8)	23 (41.1)	3 (27.3)	0 (0)	
27 mm	2 (2.6)	0 (0)	1 (9.1)	1 (10)	
29 mm	40 (51.9)	28 (50)	5 (45.5)	7 (70)	
35 mm	1 (1.3)	0 (0)	0 (0)	1 (10)	
Zugang, n (%)					0.97*
Transseptal	47 (61)	33 (58.9)	9 (81.8)	5 (50)	
Transapikal	28 (36.4)	22 (39.3)	1 (9.1)	5 (50)	
Transatrial	2 (2.6)	1 (1.3)	1 (9.1)	0 (0)	
Dauer, Median [IQA] (min)	101 [78; 132]	95 [72; 120]	95 [63; 150]	143 [107; 169]	<0.01#
Kontrastmittel, Median [IQA] (mL)	30 [25; 60]	35 [25; 60]	30 [10; 110]	30 [30; 80]	0.89#
Durchleuchtung, Median [IQA] (min)	23.6 [17.4; 30.4]	22.4 [16.2; 28.4]	25.5 [22.1; 36.9]	36.7 [13.8; 47.3]	0.20#
Strahlendosis, Median [IQA] (cGy/cm²)	2943 [1013; 11061]	2854 [932; 11152]	1542 [988; 9998]	5400 [3305; 16419]	0.30#
Dringlichkeit, n (%)					0.85*
Elektiv	68 (88.3)	50 (89.3)	9 (81.8)	9 (90)	
Dringlich	9 (11.7)	6 (10.7)	2 (18.2)	1 (10)	
Zugangskomplikation, n (%)	2 (2.6)	2 (3.6)	0 (0)	0 (0)	0.78*
ECMO, n (%)	1 (1.3)	1 (1.8)	0 (0)	0 (0)	0.56*
Perikardtamponade, n (%)	1 (1.3)	1 (1.8)	0 (0)	0 (0)	0.56*
Konversion, n (%)	3 (3.9)	2 (3.6)	1 (9.1)	0 (0)	0.86*
Embolisation, n (%)	3 (3.9)	1 (1.8)	0 (0)	2 (20)	0.050*
OP-verbundener Tod, n (%)	1 (1.3)	1 (1.8)	0 (0)	0 (0)	0.56*
„Technical Success“, n (%)	72 (93.5)	54 (96.4)	10 (90.9)	8 (80)	0.06*

ECMO = Extrakorporale Membranoxygenierung; IQA = Interquartilsabstand

* Zusammenhang linear-mit-linear; # Kruskal-Wallis

Tabelle A4
Postoperativer Krankenhausaufenthalt: Komplikationen

	Alle (n = 77)	ViV (n = 56)	ViR (n = 11)	ViMAC (n = 10)	p-Wert
Intrahospitale Gesamt mortalität, n (%)	5 (6.5)	2 (3.6)	1 (9.1)	2 (20)	0.06*
Kardiovaskuläre Ursache, n (%)	5 (6.5)	2 (3.6)	1 (9.1)	2 (20)	0.06*
Lebensbedrohliche Blutung, n (%)	4 (5.2)	2 (3.6)	2 (18.2)	0 (0)	0.77*
Schwerwiegende Blutung, n (%)	3 (3.9)	2 (3.6)	1 (9.1)	0 (0)	0.86*
Minderschwere Blutung, n (%)	5 (6.5)	4 (7.1)	1 (9.1)	0 (0)	0.57*
Schwerwiegende vaskuläre Komplikation, n (%)	6 (7.8)	3 (5.4)	3 (27.3)	0 (0)	0.75*
Minderschwere vaskuläre Komplikation, n (%)	8 (10.4)	6 (6.7)	1 (9.1)	1 (10)	0.90*
Schlaganfall oder TIA, n (%)	1 (1.3)	0 (0)	0 (0)	1 (10)	0.13*
Implantation eines Herzschrittmachers, n (%)	4 (5.2)	2 (3.6)	1 (9.1)	1 (10)	0.50*

TIA = Transitorische ischämische Attacke
* Zusammenhang linear-mit-linear

Tabelle A5
Postoperativer Krankenhausaufenthalt: Bildgebung, Medikation und Entlassung

	Alle (n = 77)	ViV (n = 56)	ViR (n = 11)	ViMAC (n = 10)	p-Wert
MPG, Median [IQA] (mmHg)	6 [5; 7]	6 [5; 7]	7 [4; 9]	5 [4; 6]	0.09*
Schweregrad der MI, n (%)					<0.01*
Keine	44 (57.1)	34/54 (63)	5 (45.5)	5 (50)	
< I	16 (20.8)	13/54 (24.1)	1 (9.1)	2 (20)	
I	11 (14.3)	7/54 (12.9)	3 (27.3)	1 (10)	
II	1 (1.3)	0 (0)	0 (0)	1 (10)	
III	1 (1.3)	0 (0)	1 (9.1)	0 (0)	
IV	2 (2.6)	0 (0)	1 (9.1)	1 (10)	
Fehlend	2 (2.6)				
LVEF, Median [IQA] (%)	60 [48; 60]	60 [46; 60]	50 [41; 60]	60 [60; 60]	0.04*
sPAP, Median [IQA] (mmHg)	45 [37; 59]	45 [37; 59]	40 [31; 52]	59 [44; 65]	0.13*
Medikamente bei Entlassung (n = 72), n (%)					
Betablocker	57 (74)	42 (77.8)	9 (90)	6 (75)	0.78*
Diuretika	63 (81.8)	47 (87)	9 (90)	7 (87.5)	0.89*
ACE-Inhibitoren	35 (45.5)	26 (48.1)	6 (60)	3 (37.5)	0.86*
ASS	52 (67.5)	42 (77.8)	5 (50)	5 (62.5)	0.17*
Orale Antikoagulantien	60 (77.9)	42 (77.8)	10 (100)	8 (100)	0.056*
Entlassdestination, n (%)					0.78*
Nach Hause	34 (44.2)	22 (39.3)	6 (54.5)	6 (60)	
Rehabilitation	30 (39)	24 (42.9)	4 (36.4)	2 (20)	
Krankenhaustransfer	8 (10.4)	8 (14.3)	0 (0)	0 (0)	
Gestorben	5 (6.5)	2 (3.6)	1 (9.1)	2 (20)	
Nächte auf der Intensivstation, Median [IQA] (Tage)	2 [1; 3]	1 [1; 3]	6 [2; 11]	3 [2; 4]	<0.01#
Nächte im Krankenhaus, Median [IQA] (Tage)	8 [5; 14]	8 [4; 14]	14 [6; 18]	7 [5; 9]	0.13#

ASS = Acetylsalicylsäure; IQA = Interquartilsabstand; MI = Mitralklappeninsuffizienz
* Zusammenhang linear-mit-linear; # Kruskal-Wallis

Tabelle A6

30-Tage Follow-up: Komplikationen, NYHA-Klassifikation und Endpunkte

	Alle (n = 77)	ViV (n = 56)	ViR (n = 11)	ViMAC (n = 10)	p-Wert
30-Tage Gesamtmortalität, n (%)	9 (11.7)	6 (10.7)	1 (9.1)	2 (20)	0.49*
Kardiovaskuläre Ursache, n (%)	7 (9.1)	4 (7.1)	1 (9.1)	2 (20)	0.23*
Andere, n (%)	2 (2.6)	2 (3.5)	0 (0)	0 (0)	
Lebensbedrohliche Blutung, n (%)	4 (5.2)	2 (3.6)	2 (18.2)	0 (0)	0.77*
Schwerwiegende Blutung, n (%)	3 (3.9)	2 (3.6)	1 (9.1)	0 (0)	0.86*
Minderschwere Blutung, n (%)	5 (6.5)	4 (7.1)	1 (9.1)	0 (0)	0.57*
Schwerwiegende vaskuläre Komplikation, n (%)	6 (7.8)	3 (5.4)	3 (27.3)	0 (0)	0.75*
Minderschwere vaskuläre Komplikation, n (%)	8 (10.4)	6 (10.7)	1 (9.1)	1 (10)	0.90*
Schlaganfall oder TIA, n (%)	1 (1.3)	0 (0)	0 (0)	1 (10)	0.13*
Implantation eines Herzschrittmachers, n (%)	5 (6.5)	3 (5.4)	1 (9.1)	1 (10)	0.73*
Dekompensierte Herzinsuffizienz, n (%)	5 (6.5)	4 (7.1)	0 (0)	1 (10)	0.99*
Endokarditis, n (%)	1 (1.3)	1 (1.8)	0 (0)	0 (0)	0.56*
NYHA-Stadium, n (%)					0.25*
I, n (%)	8 (10.4)	7/45 (15.6)	1/10 (10)	0/7 (0)	
II, n (%)	22 (28.6)	18/45 (40)	1/10 (10)	3/7 (42.9)	
III, n (%)	28 (36.4)	17/45 (37.8)	7/10 (10)	4/7 (57.1)	
IV, n (%)	4 (5.2)	3/45 (6.7)	1/10 (10)	0/7 (0)	
Fehlend, n (%)	15 (19.5)				
„Device Success“, n (%)	46 (59.7)	35/52 (67.3)	5 (45.5)	6 (60)	0.40*
Fehlend, n (%)	4 (5.2)				
„Procedural Success“, n (%)	45 (58.4)	34/52 (65.4)	5 (45.5)	6 (60)	0.51*
Fehlend, n (%)	4 (5.2)				

TIA = Transitorische ischämische Attacke
* Zusammenhang linear-mit-linear

Tabelle A7

30-Tage Follow-up: Bildgebung

	Alle (n = 77)	ViV (n = 56)	ViR (n = 11)	ViMAC (n = 10)	p-Wert
MPG, Median [IQA] (mmHg)	6 [5; 8]	7 [5; 8]	7 [5; 11]	5 [4; 6]	0.25 [#]
Schweregrad der MI, n (%)					0.07*
Keine	30 (39)	24/34 (70.6)	3/7 (42.9)	3/7 (42.9)	
< I	4 (5.2)	2/34 (5.9)	2/7 (28.6)	0/7 (0)	
I	13 (16.9)	7/34 (20.6)	2/7 (28.6)	4/7 (57.2)	
II	1 (1.3)	1/34 (2.9)	0/7 (0)	0/7 (0)	
III	0 (0)	0/34 (0)	0/7 (0)	0/7 (0)	
IV	0 (0)	0/34 (0)	0/7 (0)	0/7 (0)	
Fehlend	29 (37.6)				
LVEF, Median [IQA] (%)	50 [45; 60]	50 [45; 60]	45 [35; 60]	60 [58; 60]	0.07 [#]
sPAP, M ± SD (mmHg)	44 ± 12	44 ± 12	42 ± 11	45 ± 12	0.94 ^{&}

IQA = Interquartilsabstand; M = Mittelwert; MI = Mitralklappeninsuffizienz; SD = Standardabweichung
* Zusammenhang linear-mit-linear; [#] Kruskal-Wallis; & Varianzanalyse

Tabelle A8

1-Jahr Follow-up: Komplikationen und NYHA-Klassifikation

	Alle (n = 77)	ViV (n = 56)	ViR (n = 11)	ViMAC (n = 10)	p-Wert
1-Jahr Gesamtmortalität, n (%)	20 (26)	13 (23.2)	3 (27.3)	4 (40)	0.36*
Kardiovaskuläre Ursache, n (%)	13 (16.9)	8 (14.3)	2 (18.2)	3 (30)	0.12*
Andere, n (%)	7 (9.1)	5 (8.9)	1 (9.1)	1 (10)	
Lebensbedrohliche Blutung, n (%)	6 (7.8)	3 (5.4)	2 (18.2)	1 (10)	0.38*
Schwerwiegende Blutung, n (%)	3 (3.9)	2 (3.6)	1 (9.1)	0 (0)	0.86*
Minderschwere Blutung, n (%)	5 (6.5)	4 (7.1)	1 (9.1)	0 (0)	0.57*
Schwerwiegende vaskuläre Komplikation, n (%)	6 (7.8)	3 (5.4)	3 (27.3)	0 (0)	0.75*
Minderschwere vaskuläre Komplikation, n (%)	8 (10.4)	6 (10.7)	1 (9.1)	1 (10)	0.90*
Schlaganfall oder TIA, n (%)	4 (5.2)	1 (1.8)	2 (18.2)	1 (10)	0.10*
Implantation eines Herzschrittmachers, n (%)	6 (7.8)	4 (7.1)	1 (9.1)	1 (10)	0.75*
Dekompensierte Herzinsuffizienz, n (%)	13 (16.9)	8 (14.3)	2 (18.2)	3 (30)	0.28*
Endokarditis, n (%)	4 (5.2)	2 (3.6)	0 (0)	2 (20)	0.10*
NYHA-Stadium, n (%)					0.88*
I	10 (13)	8/31 (25.8)	2/7 (28.6)	0/3 (0)	
II	10 (13)	7/31 (22.6)	2/7 (28.6)	1/3 (33.3)	
III	19 (24.7)	14/31 (45.2)	3/7 (42.9)	2/3 (66.7)	
IV	2 (2.6)	2/31 (6.5)	0/7 (0)	0/3 (0)	
Fehlend	36 (46.8)				

TIA = Transitorische ischämische Attacke
* Zusammenhang linear-mit-linear

Tabelle A9

1-Jahr Follow-up: Bildgebung

	Alle (n = 77)	ViV (n = 56)	ViR (n = 11)	ViMAC (n = 10)	p-Wert
MPG, Median [IQA] (mmHg)	7 [6; 9]	7 [6; 9]	8 [6; 10]	8 [5; 8]	0.91#
Schweregrad der MI, n (%)					0.61*
Keine	22 (28.6)	18/32 (56.3)	3/6 (50)	1/3 (33.3)	
< I	6 (7.8)	4/32 (12.5)	2/6 (33.3)	0/3 (0)	
I	12 (15.6)	9/32 (28.1)	1/6 (16.7)	2/3 (66.7)	
II	1 (1.3)	1/32 (3.1)	0/6 (0)	0/3 (0)	
III	0 (0)	0/32 (0)	0/6 (0)	0/3 (0)	
IV	0 (0)	0/32 (0)	0/6 (0)	0/3 (0)	
Fehlend	36 (46.8)				
LVEF, Median [IQA] (%)	55 [49; 60]	60 [50; 60]	48 [45; 50]	60 [49; 60]	0.056#
sPAP, Median [IQA] (mmHg)	42 [37; 52]	45 [35; 54]	39 [33; 46]	48 [42; 48]	0.34#

IQA = Interquartilsabstand; MI = Mitralklappeninsuffizienz
* Zusammenhang linear-mit-linear; # Kruskal-Wallis

Anhang 2: Diagramme

Diagramm B1
"Technical Success" im Vergleich

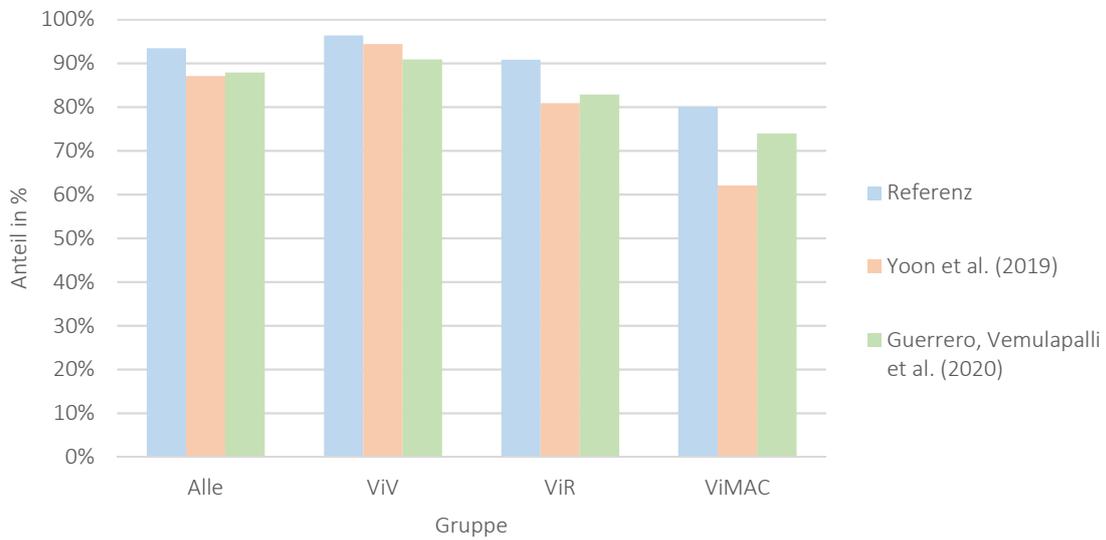


Diagramm B2
30-Tage Mortalität im Vergleich

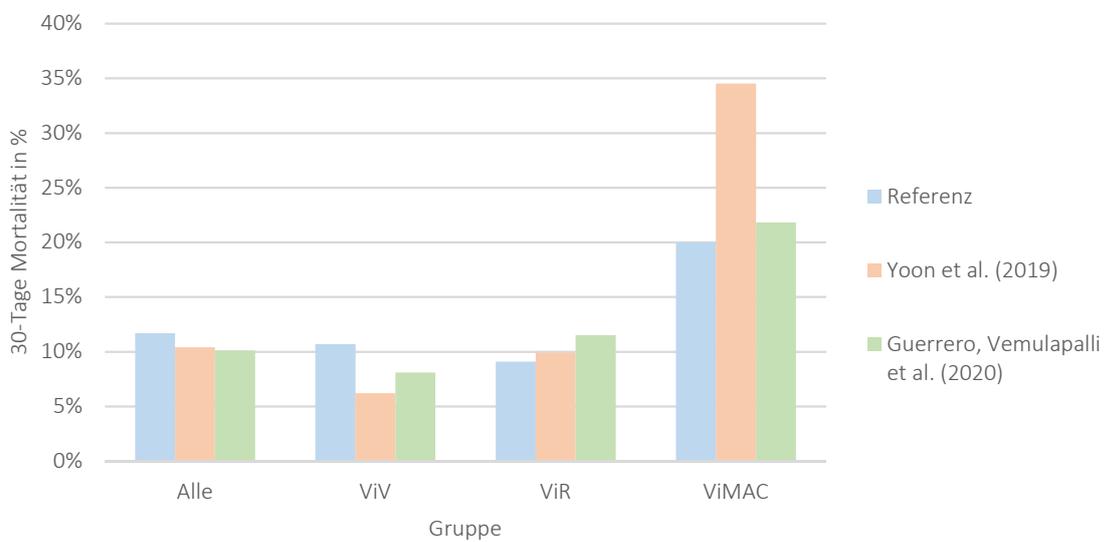


Diagramm B3

"Device Success" und "Procedural Success" im Vergleich

Je linker (dunkler) Balken = "Device Success"; je rechter (heller) Balken = "Procedural Success"

