

Kardiologie 2020 · 14:339–363

<https://doi.org/10.1007/s12181-020-00409-w>

Online publiziert: 14. Juli 2020

© Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. Published by Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature - all rights reserved 2020

**S. Baldus¹ · R. S. v. Bardeleben² · H. Eggebrecht³ · A. Elsässer⁴ · J. Hausleiter⁵ · H. Ince^{6,18} · M. Kelm⁷ · K. H. Kuck⁸ · E. Lubos⁹ · H. Nef¹⁰ · P. Raake^{11,17} · A. Rillig⁹ · V. Rudolph¹² · P. C. Schulze¹³ · A. Schlitt¹⁴ · C. Stellbrink¹⁵ · H. Möllmann¹⁶**

¹ Klinik III für Innere Medizin, Klinik für Kardiologie, Angiologie, Pneumologie und internistische Intensivmedizin, Herzzentrum, Uniklinik Köln, Universität zu Köln, Köln, Deutschland; ² Medizinische Klinik und Poliklinik II, Klinik für Kardiologie, Angiologie und internistische Intensivmedizin, Universitätsmedizin der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz, Mainz, Deutschland; ³ Medizinisches Versorgungszentrum, CCB am Agaplesion Bethanien Krankenhaus, Frankfurt am Main, Deutschland; ⁴ Universitätsklinik für Innere Medizin – Kardiologie, Klinikum Oldenburg AöR, Oldenburg, Deutschland; ⁵ Medizinische Klinik und Poliklinik I, LMU Klinikum der Universität München, München, Deutschland; ⁶ Abteilung Kardiologie, Zentrum für Innere Medizin, Universitätsmedizin Rostock, Rostock, Deutschland; ⁷ Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie, Universitätsklinikum Düsseldorf, Düsseldorf, Deutschland; ⁸ Medizinische Klinik II, Universitäres Herzzentrum Lübeck, Lübeck, Deutschland; ⁹ Klinik für Kardiologie, Universitäres Herz- und Gefäßzentrum UKE Hamburg, Hamburg, Deutschland; ¹⁰ Medizinische Klinik I – Kardiologie und Angiologie, Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, Gießen, Deutschland; ¹¹ Klinik für Kardiologie, Angiologie und Pneumologie, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg, Deutschland; ¹² Klinik für allgemeine und interventionelle Kardiologie und Angiologie, Herz- und Diabeteszentrum Nordrhein-Westfalen, Bad Oeynhausen, Deutschland; ¹³ Klinik für Innere Medizin I, Kardiologie, Angiologie, Pneumologie und internistische Intensivmedizin, Universitätsklinikum Jena, Jena, Deutschland; ¹⁴ Paracelsus Harz Klinik Bad Suderode und Medizinische Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Quedlinburg, Deutschland; ¹⁵ Klinikum Mitte, Klinik für Kardiologie und internistische Intensivmedizin, Klinikum Bielefeld gem. GmbH, Bielefeld, Deutschland; ¹⁶ Klinik für Innere Medizin I, St.-Johannes-Hospital Dortmund, Dortmund, Deutschland; ¹⁷ Ausschuss Zertifizierung der DGK, Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, Düsseldorf, Deutschland; ¹⁸ Klinik für Innere Medizin, Kardiologie und konservative Intensivmedizin, Vivantes Klinika Am Urban und im Friedrichshain, Berlin, Deutschland

Interventionelle Therapie von AV-Klappenerkrankungen – Kriterien für die Zertifizierung von Mitralklappenzentren

Positionspapier der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie

1. Einleitung

Insuffizienzen der AV (Atrioventrikular)-Klappen stellen die häufigsten Herzklappenfehler des Menschen dar. Die Mitralklappeninsuffizienz (MI) ist nach der Aortenklappenstenose das zweithäufigste zur Operation oder Katheterintervention führende Vitium [65].

Die MI wie auch die Trikuspidalklappeninsuffizienz (TI) lassen sich anhand

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit und Verständlichkeit der Texte wird in Springer-Publikationen in der Regel das generische Maskulinum als geschlechtsneutrale Form verwendet. Diese Form impliziert immer alle Geschlechter.

ihrer Ätiologie in eine primäre und sekundäre Insuffizienz einteilen, 2 grundlegend unterschiedliche Erkrankungen, die sich nicht nur anatomisch, sondern auch in ihrer Prognose und Therapie unterscheiden.

Für die primäre wie sekundäre AV-Klappeninsuffizienz gilt, dass die chirurgische Therapie für einen relevanten Teil der zum Teil betagten und kranken Patienten mit einem zu hohen operativen Risiko einhergeht [18]. Damit erhält die interventionelle kathetergestützte Therapie einen wesentlichen Stellenwert in der Behandlung dieser Patienten. Die kathetergestützte Behandlung der MI, die schon seit über 10 Jahren in

Deutschland durchgeführt wird, bleibt technisch anspruchsvoll, bedarf einer sorgfältigen Patientenauswahl und ist in ihrem prozeduralen Erfolg abhängig von mittlerweile gut charakterisierten anatomischen Kriterien. Auch für die TI gibt es mittlerweile kathetergestützte Verfahren, die zu einer symptomatischen Verbesserung der Patienten führen [16]. Aufgrund der Komplexität der Verfahren in Patientenauswahl, Bildgebung, Durchführung, postprozeduraler Betreuung und Rehabilitation hat die DGK im Jahr 2018 Kriterien für die Zertifizierung von Zentren für die interventionelle Behandlung der MI formuliert. Mittlerweile sind 22 Zentren in Deutschland

entsprechend diesen Kriterien zertifiziert worden.

Nach der Publikation internationaler randomisierter Studien und Register in den letzten 3 Jahren und bei gleichzeitig zunehmender Erfahrung mit den unterschiedlichen Systemen hat sich die DGK entschieden, eine Aktualisierung des Positionspapiers zur interventionellen kathetergestützten Therapie von AV-Klappen mit dem Schwerpunkt MI zu verfassen und die Kriterien für die strukturellen und personellen Voraussetzungen für die Zentren anzupassen.

2. Epidemiologie, Ätiologie und Pathophysiologie der Mitralklappeninsuffizienz

In Deutschland sind derzeit schätzungsweise eine Million Menschen von einer therapierelevanten MI betroffen [57]. Die Prävalenz wird in der Gesamtbevölkerung auf 1–2% geschätzt und steigt altersabhängig bis auf >10% in der Bevölkerungsgruppe mit einem Lebensalter über 75 Jahre an [65]. In Anbetracht einer alternden Gesellschaft und steigenden Prävalenz der MI und deren Folgen (u. a. Ausbildung einer Herzinsuffizienz) stellt die Kenntnis dieser Erkrankung eine wichtige Aufgabe für das Gesundheitssystem und die Notwendigkeit einer Weiterentwicklung von adäquaten Therapien dar [55, 65].

Ätiologie und Pathophysiologie

Die Klassifizierung der MI beschreibt die Ursachen (ischämisch, nichtischämisch), die Mechanismen (primär, sekundär) und den zeitlichen Verlauf (akut, chronisch) der Erkrankung. Bei der im Verhältnis selten auftretenden akuten MI kann durch eine rasche linksventrikuläre Dekompensation mit einer enormen Zunahme des LA-Volumens, das aufgrund fehlender Kompensation in den Lungenkreislauf gelangt, ein Lungenödem verursacht werden. Gleichzeitig sinkt die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF), worauf es zum Anstieg der Herzfrequenz und möglicherweise zum kardiogenen Schock kommt [32]. Bei der chronischen MI unterscheidet man zwischen einer primären und sekundären

Form. Die primäre MI wird durch einen anatomischen Defekt der Mitralklappe bzw. des Mitralklappenhalteapparates selbst, endokarditische Veränderungen, als Folge eines fibrotischen Umbaus der Klappensegel nach Radiotherapie oder durch pharmakologische Modulation des serotonergen Systems verursacht [25, 61]. Auch inflammatorische oder rheumatische Prozesse im Zuge systemischer Erkrankungen wie eines Lupus erythematodes oder rheumatischen Fiebers können zu einer primären MI mit restriktiver Segelbewegung führen [11]. Die sekundäre MI, der aufgrund ihrer Prävalenz und prognostischen Bedeutung bei Patienten mit HErEF (*heart failure with reduced ejection fraction*) besondere Bedeutung zukommt, wird in erster Linie durch eine veränderte Geometrie mit Remodeling (lokal oder global) des LV z. B. durch ischämische und nichtischämische Ursachen wie die Hypertonie, durch genetische Ursachen, Myokarditiden oder durch strahleninduzierte myokardiale und perikardiale Fibrose hervorgerufen [62].

Auch eine Zunahme des linken Vorhof(LA)-Volumens durch interstitielles, neurogenes und myozytäres Remodeling der Vorhofwand z. B. bei Vorhofflimmern (atriale funktionelle MI [37]) oder schwerer LV-Restriktion auf dem Boden einer HFpEF (*heart failure with preserved ejection fraction*) kann eine Dilatation des Mitralklappenannulus bewirken. Dies führt zu einer mangelhaften Koaptation der Segel und folglich zur Insuffizienz der Klappe. Hierbei gibt es eine normale Segelbewegung (Carpentier-Klassifikation Typ I). Ein weiterer pathophysiologischer Mechanismus beruht auf der Zunahme des linksventrikulären Längsdurchmessers mit Zug der Chordae der Papillarmuskeln auf die Mitralklappensegel („tethering“) und Verlagerung des Klappenschließungsrandes in Richtung Ventrikelspitze („tenting“) [92]. Der Abstand der Koaptationsfläche von der Ebene des Mitralklappenannulus wird als Koaptationstiefe bezeichnet und dient der Quantifizierung des Ausprägungsgrades dieser Mechanismen [27]. Dieser zweite pathophysiologische Mechanismus führt zu einer systolischen Restrik-

tion der Segelbewegung (Carpentier Typ IIIb) [33].

Das über die MI zurückfließende Regurgitationsvolumen steht für das effektive Schlagvolumen nicht zur Verfügung, sodass die gesamte Herzleistung kompensatorisch gesteigert werden muss und es dadurch zu einer weiteren Steigerung des Pendelflusses zwischen dem LV und LA kommt [20]. Initial wird diese Volumenüberlastung über den Frank-Starling-Mechanismus häufig kompensiert, und klinisch können Patienten durch die damit verbundenen Anpassungs- und Umbauprozesse über Jahre asymptomatisch bleiben [20, 38]. So wird das Schlagvolumen aufrechterhalten, und die LVEF bleibt lange Zeit im Normbereich ohne ein relevant erhöhtes endsystolisches Volumen. Bei chronischer Volumenbelastung kann es, um das Herz-Zeit-Volumen aufrechtzuerhalten, zu einer exzentrischen Hypertrophie und Dilatation des LV kommen. Aufgrund einer Vermehrung von extrazellulären Matrixproteinen, Zytokinen und neurohumoraler Aktivität erfolgt ein myokardiales Remodeling [42], und in der Spätphase kommt es zu einem überschießenden Anstieg der systolischen Wandspannung (La Place-Gesetz). Die Zunahme der myokardialen Steifigkeit hat einen progredienten Verlust der Kontraktilität und damit eine verminderte LVEF zur Folge [15]. Das abnehmende Vorwärtsschlagvolumen führt zu einem erhöhten endsystolischen Volumen und einer zunehmenden Druckbelastung, die sich in die Lungenstrombahn fortsetzt (pulmonale Hypertonie). Unbehandelt kann die relevante MI in eine klinisch manifeste Herzinsuffizienz münden [15]. Auch eine Asynchronität der Myokardkontraktion verstärkt die pathologischen Abläufe des (prä)systolischen Mitralklappenschlusses [69]. Infolge der Volumenbelastung im LA und der damit verbundenen Dilatation und Abnahme der Wandstärke können bei relevanter chronischer MI gehäuft Herzrhythmusstörungen wie Vorhofflimmern oder linksatriale Tachykardien auftreten.

Insbesondere bei der sekundären MI ist das Ausmaß des Regurgitationsvolumens dynamischen Prozessen (erhöhte Vor- oder Nachlast, Verschlechterung

der LVEF, LV-Dilatation und dadurch ein verstärktes „tenting“ der Mitralklappen-segel, Anulusdilatation) unterworfen.

3. Diagnostik

Die Basisdiagnostik der klinischen Symptomatik umfasst die Erhebung typischer Herzinsuffizienzzeichen wie Dyspnoe unter Belastung oder bereits in Ruhe, Abgeschlagenheit, das Auftreten von Ödemen, Schwindel und Leistungsmin- derung. Die klinische Untersuchung fußt auf der Auskultation und Detektion des charakteristischen systolischen Herzge- räusches über Erb bzw. in der Axilla bei MI in Linksseitenlage. Bei Mitralklappenprolaps ist der systolische Klick, der durch Valsalva-Manöver und in der Hocke in die späte Systole verschoben ist, charakteristisch. Bei schwergradiger TI findet sich neben dem systolischen Herzgeräusch über dem 4. ICR rechts, aggraviert durch Inspiration, meist ein systolischer Venenpuls. AV-Klappenerkrankungen von längerer Dauer sind durch Pleuraerguss, Aszites und Ödeme gekennzeichnet. Das EKG zeigt häufig Vorhofflimmern bzw. im Sinusrhythmus Zeichen der atrialen Vergrößerung mit P-biatriale.

Die apparative Diagnostik besteht ganz wesentlich aus einer transthorakalen (TTE) und auch transösophagealen Echokardiographie (TEE). Die Bildgebung sollte bei Patienten mit Herzinsuffizienz nach klinischer Rekompensation wiederholt werden und ermöglicht die Differenzierung entsprechend der Ätiologie als primäre und sekundäre MI. Die Morphologie erfasst die Ringweite in interkommissuraler und anterior-posteriorer Ausdehnung, die Beweglichkeit und Länge der Segel, die Länge der Chordae/Papillarmuskeldistanz und den Grad der Kalzifizierung sowie die Vorhofgröße, eine wichtige Determinante bei atrialer MI bzw. TI. Die Quantifizierung der MI erfolgt über die Bestimmung der V. contracta (idealerweise biplan) und der EROA (*effective regurgitant orifice area*) nach der PISA-Methode (*proximal isovelocity surface area*) in Kombination mit dem Regurgitations-Dopplersignal, über Dopplertechniken mit e-Wellendominanz in den Pulmonalvenen und über

Kardiologie 2020 · 14:339–363 <https://doi.org/10.1007/s12181-020-00409-w>
© Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. Published by Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature - all rights reserved 2020

S. Baldus · R. S. v. Bardeleben · H. Eggebrecht · A. Elsässer · J. Hausleiter · H. Ince · M. Kelm · K. H. Kuck · E. Lubos · H. Nef · P. Raake · A. Rillig · V. Rudolph · P. C. Schulze · A. Schlitt · C. Stellbrink · H. Möllmann

Interventionelle Therapie von AV-Klappenerkrankungen – Kriterien für die Zertifizierung von Mitralklappenzentren. Positionspapier der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie

Zusammenfassung

Die Mitralklappen- und Trikuspidalklappeninsuffizienz sind häufige Herzklappenerkrankungen. Sie gehen als unabhängige Risikofaktoren mit einer erhöhten Sterblichkeit bei Herzinsuffizienz einher. Die kathetergestützte Rekonstruktion der Klappen stellt eine mittlerweile relevante Alternative zur rein medikamentösen bzw. chirurgischen Behandlung dar. Während die kathetergestützte Therapie der Trikuspidalklappeninsuffizienz in ersten Registern Effektivität und Sicherheit demonstrierte, liegen für die kathetergestützte Therapie der Mitralklappeninsuffizienz mittlerweile mehrere randomisierte Studien vor. Dieses Papier stellt die Ergebnisse aktueller Studien

dar und gibt Empfehlungen zur Indikation interventioneller Behandlungsverfahren bei Mitralklappen- und Trikuspidalklappeninsuffizienz. Zur Sicherung der Qualität dieser Verfahren werden von der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie die Kriterien für die Zertifizierung von Zentren zur kathetergestützten Therapie der Mitralklappeninsuffizienz aktualisiert.

Schlüsselwörter

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie · strukturelle Herzerkrankungen · Katheterinterventionelle Therapie · Mitralklappeninsuffizienz · Herzinsuffizienz

Interventional treatment of AV valvular diseases—Criteria for certification of mitral valve centers. Position paper of the German Cardiac Society

Abstract

Mitral and tricuspid regurgitation are highly prevalent types of valvular heart disease, important drivers of a poor prognosis and subject to catheter-based treatment. The transcatheter reconstruction of the valves has meanwhile evolved as an important alternative to pure medicinal treatment and surgical interventions. Whereas transcatheter treatment of tricuspid valve insufficiency has recently shown effectiveness and safety in the first registries, transcatheter treatment of mitral valve insufficiency has meanwhile been tested in several randomized trials. This paper comments on the results of these trials

and presents recommendations regarding the indications for the interventional treatment modalities available for mitral and tricuspid valve regurgitation. As part of this manuscript and in an effort to further improve the quality of care, the German Cardiac Society has updated the criteria for the certification of centers for transcatheter treatment of mitral valve insufficiency.

Keywords

German Cardiac Society · structural heart disease · mitral regurgitation · transcatheter therapy · heart failure

die Bestimmung von Regurgitationsvolumen und Regurgitationsfraktion sowie der Größe von LV, rechtem Ventrikel (RV), LA und rechtem Vorhof (RA). Das Ausmaß der Dekompensation und die Prognose können zudem über den Grad der Rechtsherzbeteiligung in Form von systolischer Funktionsbeurteilung (TAPSE, *tricuspid annular plane systolic excursion*), Ausmaß der sekundären TI sowie der Abschätzung der pulmonalen

Hypertonie über den Druckgradienten zwischen RV und RA beurteilt werden. Die Einteilung der MI erfolgt typischerweise in 3 Schweregrade (Tab. 1). Für die Beurteilung des Schweregrades werden dabei nicht ein isolierter Parameter, sondern mehrere echokardiographische Kriterien herangezogen. Die TEE erfolgt bevorzugt in 3-D-Technik zur Sicherung der Diagnose, zur genauen morphologischen Charakterisierung und ins-

Tab. 1 Graduierung der Mitralklappeninsuffizienz^a

ESC/DGK-Graduierung	I.° Leichtgradig	II.° Mittelgradig		III.° Schwergradig
ASE/AHA/ACC-Graduierung	1+	2+	3+	4+
<i>B-Mode</i>				
Mitralklappe	Keine relevanten morphologischen Pathologien	Mäßige Segelverdickungen, Tenting (SMI mit „tenting area“ >1,0 cm ²), Anulusverkalzung		Deutliche Veränderungen <i>Primär:</i> großer Prolaps, Flail <i>Sekundär:</i> große „tenting area“
LA	Normal	Dilatiert		Dilatiert
LV	Normal	Normal/vergrößert (SMI)		Normal/vergrößert
<i>Doppler</i>				
Insuffizienzsignal, V _{max} (m/s)	V _{max} >6,0	Holosystolisch, mäßig stark, V _{max} >6,0		Holosystolisch, stark, niedrigere V _{max}
Mitralklappeneinstrom	A-Welle dominant	E-Welle dominant V _{max} >1,2 m/s		E-Welle dominant V _{max} >1,2 m/s
Pulmonalvenenfluss	S > D	D > S		S-Suppression oder S-Umkehr
<i>Farbdoppler</i>				
Jetfläche (Nur ASE/AHA/ACC)	Klein	Mäßig diffus		Groß/exzentrisch (>50 % der LA-Fläche)
Konvergenzzone	Klein	Mittel		Groß
V. contracta (mm)	<3 (oder 4)	<7		≥7 (biplan >8)
EROA (2D PISA) (cm ²) Primäre MI (PMI)	<0,2 cm ²	0,2–0,39		≥0,4
EROA (2D PISA) (cm ²) Sekundäre MI (SMI)	<0,2 cm ²	–		≥0,4 (ASE/AHA/ACC) ≥0,3 (COAPT) ≥0,2 (ESC)
RVol (ml)	<20	≥20–44		≥45
(ASE/AHA/ACC)	<30	30–44	45–59	≥60
Regurgitationsfraktion (%)	<30	30–39	40–49	≥50

Cave: Exzentrischer Jetverlauf sowie eingeschränkte Schallfenster v. a. im TTE können Schweregrad systematisch unterschätzen

^aModifiziert nach: [31, 84, 93]

besondere zur Planung operativer und interventioneller Behandlungsverfahren. Die erweiterte Diagnostik einer behandlungsbedürftigen MI beinhaltet dann eine Koronarangiographie, die Bestimmung von LVEF und linksventrikulären Druckwerten und ggf. auch eine Rechtsherzkatheteruntersuchung zur genauen Bestimmung und Differenzierung der pulmonalen Hypertonie, wenn der geschätzte pulmonalarterielle (PA) Druck in Ruhe im TTE >50 mm Hg beträgt.

Die neueren Optionen der katheterinterventionellen Therapieverfahren erfordern zunehmend eine Computertomographie (CT) des Mitralklappenrings und der benachbarten vaskulären Strukturen (Ramus circumflexus und Koronarvenensinus [CS]). Die Magnetresonanztomographie (MRT) zur Objektivierung z. B. der Regurgitationsfraktion hat bisher nur bei inkongruenten Befunden im Ausnahmefall Bedeutung in der Diagnostik der MI und TI [93].

Eine Bedeutung für die Evaluation des Schweregrades der MI hat auch die ergometrische Belastungsuntersuchung, z. B. im Rahmen einer Stressechokardiographie, die Aufschluss über die belastungsabhängige Variabilität der Regurgitationsvolumina, Zunahme einer EROA um 13 mm² und des PA-Druckes gibt und somit die klinische Relevanz des Vitiums belegen kann. So ist der Anstieg des PA-Druckes in der Echokardiographie auf >60 mm Hg als prognostisch wichtig beschrieben [46]. Einen festen Stellenwert in den Leitlinien aber hat diese Untersuchung bisher noch nicht.

Laboruntersuchungen der Patienten weisen eine interindividuelle Schwankungsbreite auf. Dies gilt auch für die bei Herzinsuffizienz favorisierten Biomarker BNP (*brain natriuretic peptide*) und NTproBNP (*N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide*), die jedoch im individuellen Verlauf eine Korrelation mit dem Schweregrad der MI, dem Grad

der Herzinsuffizienz und bei sehr hohen Werten auch der Prognose symptomatischer wie asymptomatischer Patienten zeigen können.

4. Mitralklappeninsuffizienz – Therapieindikation

Primäre Mitralklappeninsuffizienz

Die medikamentöse Therapie spielt nur eine geringe Rolle bei der Behandlung von Patienten mit primärer MI, wenn eine operative oder interventionelle Therapie nicht infrage kommt. Im Vordergrund stehen die diuretische Therapie sowie die weitere Nachlastsenkung bei Patienten mit arterieller Hypertonie und bei Patienten mit eingeschränkter LVEF die leitliniengerechte Therapie der Herzinsuffizienz. Das Mittel der Wahl in der Behandlung der primären MI ist die chirurgische Therapie. Eine chirurgische Intervention bei bereits kardial dekompensierten Pa-

tienten geht mit einer hohen Morbidität und Mortalität infolge des Wiederauftretens der Herzinsuffizienz einher [19]. Indizes für MI-provozierte LV-Schädigung wie die Abnahme der LVEF <60 % oder die LV-Dilatation mit einem LVESD (linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser) >40 mm, aber auch eine postkardiale pulmonale Hypertonie, eine starke Vergrößerung des LA im Sinusrhythmus (LA-Volumen >60 ml/m² Körperoberfläche) und neu aufgetretenes Vorhofflimmern sind verknüpft mit einem erhöhten Operationsrisiko und schlechterer Langzeitprognose, weswegen eine operative Therapie bei schwergradiger primärer MI und insbesondere bei Flail des Segels frühzeitig und auch bei Beschwerdefreiheit erfolgen sollte [19]. Voraussetzung für diese Empfehlung ist die chirurgische Rekonstruierbarkeit der Klappe und die Sicherheit des Eingriffs (Erfolgsaussicht von >95 %, Sterblichkeit von <1 %) [61].

Bei asymptomatischen Patienten mit nicht schwergradiger primärer MI ist die Indikationsstellung schwieriger. In einer kürzlich erschienenen Publikation wurden 82 asymptomatische Patienten mit einem Mitralklappenprolaps, erhaltener LVEF, und leicht- bis mittelschwerer MI über im Mittel 4,5 Jahre nachbeobachtet. Keiner der Patienten mit leichtgradiger MI entwickelte eine schwergradige MI, wohingegen 50 % der Patienten mit mittelschwerer MI eine schwergradige MI entwickelten. Weder klinische noch echokardiographische Parameter mit der Ausnahme eines Mitralklappenannulusdiameters von >39,6 mm (Sensitivität 100 % und Spezifität 63,8 %) konnten die Progression der MI voraussagen [45]. Die Rolle klinischer Parameter wie Geschlecht, höheres Lebensalter, Vorhofflimmern, höheres Gewicht und Bluthochdruck sowie echokardiographischer Parameter wie Klappenverdickung zur Vorhersage einer Progression der MI ist umstritten.

Die Indikation für eine kathetergestützte Intervention – und hier ist die Edge-to-edge-Therapie das einzige in den Leitlinien erwähnte Verfahren – ist von den Parametern für die Durchführung des operativen Verfahrens zu trennen. Die Edge-to-edge-Therapie sollte bei symptomatischen Patienten mit

primärer MI und hohem OP-Risiko oder Inoperabilität durchgeführt werden.

Sekundäre Mitralklappeninsuffizienz

Eine leitliniengerechte medikamentöse Therapie unter Einschluss von Betablockern, Inhibitoren des Renin/Angiotensin-Systems inklusive der Angiotensin/Nepriylsin-Inhibitoren (ARNI), Mineralokortikoidrezeptorantagonisten (MRA) und Diuretika ist Mittel der Wahl bei Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz und schwergradiger sekundärer MI [71]. Darüber hinaus besteht bei Patienten mit Symptomen der Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse II–IV) trotz maximaler leitliniengerechter medikamentöser Therapie und reduzierter LVEF (<35 %) und Linksschenkelblock (QRS >130 ms) die Indikation zur kardialen Resynchronisationstherapie (CRT). CRT führt bei „Respondern“ neben einer Abnahme von LVESD und LVEDD (linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser) auch zu einer Reduktion der sekundären MI [1, 87].

Bei Patienten mit reduzierter LVEF, höhergradiger sekundärer MI und Vorhofflimmern sollte eine Katheterablation des Vorhofflimmerns nach Abwägen des Risikos und des Therapieerfolges in Betracht gezogen werden – dieses vor dem Hintergrund, dass die Wiederherstellung von Sinusrhythmus bei den meisten Patienten auch zu einer Abnahme der MI führen kann [64]. Offen bleibt die Frage, ob bei Vorhofflimmern und höhergradiger sekundärer MI zuerst eine Katheterablation des Vorhofflimmerns oder eine kathetergestützte Reparatur der Mitralklappe durchgeführt werden sollte. Beide Erkrankungen bedingen oder verstärken einander, und die Beseitigung einer Erkrankung kann auch den Verlauf der anderen Erkrankung verbessern.

Therapie der Mitralklappe bei sekundärer MI

Die isolierte Chirurgie der schwergradigen sekundären MI geht insbesondere bei eingeschränkter LVEF mit einer hohen operativen Sterblichkeit, einer relevanten Rezidivrate von mittel- bis schwer-

gradigen MI einher und hat bisher keinen prognostischen Nutzen gezeigt. Lediglich bei Patienten mit gleichzeitiger aortokoronarer Bypassoperation (ACB-Operation), die zusätzlich eine schwergradige sekundäre MI aufweisen, sollte die Mitralklappe operativ mitbehandelt werden, insbesondere, wenn die LVEF >30 % beträgt. In allen anderen Fällen ergibt sich bisher kein Nachweis, dass eine operative Korrektur der MI einen prognostischen Nutzen hat, obwohl das Vorliegen einer schwergradigen MI die Prognose verschlechtert. Deshalb sollte die Indikation zur chirurgischen Therapie sehr zurückhaltend gestellt werden. Auch bleibt die optimale chirurgische Vorgehensweise kontrovers. Obwohl die chirurgische Rekonstruktion mit Einsetzen eines kompletten Anuloplastierendes zur Verbesserung der Segelkoaptation die bevorzugte Technik ist, sollte der Klappenersatz insbesondere bei Patienten mit echokardiographischen Risikofaktoren für die vollständige Beseitigung der MI oder das Wiederauftreten einer MI erwogen werden. In einer neueren kontrolliert randomisierten Studie zeigte der Klappenersatz im Vergleich zur chirurgischen Rekonstruktion eine ähnliche Rate an „reverse remodelling“ des LV und dieselbe 2-Jahres-Sterblichkeit, aber die Rate an Rezidiven einer mittel- und schwergradigen MI war mit der chirurgischen Rekonstruktion signifikant höher als mit dem Klappenersatz. Dies führte zu einer höheren Rate an Hospitalisierungen durch Herzinsuffizienz [2, 29]. Auf der anderen Seite scheinen Patienten, die eine erfolgreiche Rekonstruktion der Klappe erhielten, ein besseres LV-Remodeling als nach Klappenersatz aufzuweisen. Bei Patienten mit mittelgradiger MI und Indikation zur chirurgischen Revaskularisation ist umstritten, ob das Mitralklappenventium chirurgisch korrigiert werden sollte. Die zusätzliche Operation an der Mitralklappe führt zu keiner signifikanten Verbesserung des LV-Remodeling und zu keiner signifikanten Abnahme der Sterblichkeit oder Hospitalisierungen im weiteren Verlauf. Sie führte jedoch zu einer Zunahme der perioperativen Komplikationen [52].

Die Indikation für eine kathetergestützte Intervention hat aufgrund der

zum Teil unbefriedigenden Ergebnisse der isolierten Mitralklappenchirurgie und mittlerweile vorliegender randomisierter Studienergebnisse für die MitraClip™-Therapie größere Bedeutung gewonnen, wie im Folgenden dargestellt wird.

CE-zertifizierte Verfahren zur kathetergestützten Therapie

Edge-to-edge-Therapie

Es gibt 2 CE-zertifizierte Verfahren, die das Konzept der perkutanen Edge-to-edge-Therapie verfolgen. Das seit 2008 in Deutschland angewendete MitraClip™-Verfahren (Abbott, Chicago, IL, USA) sowie das seit 2019 verfügbare PASCAL™-Verfahren (Edwards Lifesciences, Irvine, CA, USA). Der MitraClip™ ist aktuell in 2 verschiedenen Devicegrößen verfügbar. Das NT-Device weist in Greifposition eine Spannweite von etwa 17 mm auf, das größere XT-Device eine Spannweite von 22 mm, jeweils mit einer Breite der Greifarme von 5 mm. Noch in diesem Jahr wird die Zulassung der Weiterentwicklung des MitraClip™ mit getrennter Steuerung der Gripper und 2 unterschiedlichen Breiten des Devices erwartet. Das PASCAL™-System weist folgende Unterschiede zum MitraClip™ auf: ein zentraler 10 mm messender Spacer als Koaptationswiderlager, eine Spannweite von 25 mm und eine Breite der Greifarme von 10 mm, unabhängige Steuerung der „Clasps“ zum Greifen der Segel und komplette Öffnung des Devices durch Elongation mit Minimierung der Gefahr des Verfangens in den Segeln. Das Kathetersystem besteht aus 3 unabhängig voneinander navigierbaren Komponenten, was die Freiheitsgrade erhöht, jedoch auch eine Umstellung für den Implanteur im Vergleich zum MitraClip™ erfordert. Im Folgenden werden diese Verfahren getrennt vor dem Hintergrund der primären und sekundären MI dargestellt.

Primäre Mitralklappeninsuffizienz

Datenlage

Die 2011 publizierte EVEREST-II-Studie randomisierte Patienten mit vorwiegend primärer MI. Auch nach 5 Jahren bestand

hinsichtlich Mortalität und Symptomatik (NHYA-Klasse) kein Unterschied zur Operation, das Risiko für einen Zweiteingriff aufgrund einer residuellen bedeutsamen MI lag jedoch mit dem MitraClip™ deutlich höher [22]. Von Interesse sind in diesem Zusammenhang die kürzlich publizierten Daten des EXPAND-Registers. Diese zeigen eine deutlich höhere Therapieeffizienz der Edge-to-edge-Therapie mit den neueren Generationen des MitraClip™-Systems im Vergleich zur ersten Generation des EVEREST II-Kollektivs mit einer Reduktion der MI auf Grad 1 oder geringer bei 86,9% der Patienten nach 30 Tagen und lassen einen erneuten Vergleich mit der chirurgischen Therapie sinnvoll erscheinen.

Das PASCAL™-System wurde bisher in der einarmigen CLASP-Studie untersucht, in die 62 Patienten eingeschlossen wurden, etwas weniger als die Hälfte hatten eine primäre MI. Eine erfolgreiche Implantation konnte in 95 % erreicht werden. Im 30-Tage-Follow-up musste ein Patient aufgrund einer partiellen Segelablösung des Systems operativ revidiert werden. Nach 30 Tagen konnte eine Reduktion der MI auf Grad 2 oder weniger bei 96 % und auf Grad 1 oder weniger bei 81 % der Patienten nachgewiesen werden, nach 1 Jahr lag die Rate bei 100 % bzw. 74 % [41]. Das PASCAL™-System wird aktuell in einem umfangreichen Studienprogramm mit 2 randomisierten Studien mit dem MitraClip™ bei Patienten mit primärer und sekundärer MI verglichen und begleitet von mehreren Registern (■ Tab. 5).

Indikation

Die hier dargestellten Empfehlungen zur Indikationsstellung folgen grundsätzlich den Leitlinien der ESC/EACTS zur Klappenpentherapie [6]. Für das PASCAL™-Verfahren liegt bisher keine Evidenz aus randomisiert-kontrollierten Studien vor. Eine prinzipielle Übertragbarkeit der vorliegenden Studienergebnisse erscheint jedoch, basierend auf den oben dargestellten Ergebnissen der CLASP-Studie, vertretbar [41].

Die Indikationsstellung zur Edge-to-edge-Therapie erfolgt grundsätzlich individualisiert im kardiologisch/ herzchirurgischen Heart-Team (Klas-

se-I-Empfehlung; „level of evidence“ (LoE): C). Dabei werden patientenseitige Faktoren hinsichtlich des Operationsrisikos (Alter, Komorbiditäten, Lebenserwartung, LVEF) erfasst, aber auch die Ursache der MI (primär vs. sekundär) sowie morphologische Kriterien der Mitralklappenanatomie, die den Erfolg einer Reduktion der MI durch die Edge-to-edge-Therapie abschätzen.

Eine perkutane Edge-to-edge-Therapie kommt bei den Patienten in Betracht, bei denen das Heart-Team entscheidet, dass eine offen-chirurgische Versorgung aufgrund von Alter und/oder Komorbiditäten mit einem zu hohen OP-Risiko verbunden wäre. Dies gilt z. B. aufgrund einer hochgradig eingeschränkten LVEF (≤ 30 –35 %), signifikanter Komorbiditäten oder hohen Alters und bei gleichzeitig für die Edge-to-edge-Therapie geeigneter Anatomie (Klasse-IIb-Empfehlung, LoE: C). Aufgrund der hohen prozeduralen Sicherheit des Kathetereingriffs kann die Therapie auch als „Ultima Ratio“ bei hochsymptomatischen Patienten (persistierende Dyspnoe, rezidivierende kardiale Dekompensationen), die keine chirurgische Option haben und medikamentös nicht stabilisiert werden können, Anwendung finden – auch wenn die Klappenanatomie nur bedingt geeignet ist.

Morphologische Kriterien

Die detaillierte Evaluation der echokardiographischen Morphologie der Mitralklappensegel inklusive des Halteapparats ist wesentlich für eine geeignete Patientenselektion. Die zugrunde liegende Pathologie können ein oder mehrere Clefts, ein Prolaps, Perforationen, verdünnte oder erheblich verdickte Segel, valvuläre oder anulare Verkalkungen sowie rupturierte Sehnenfäden sein. Häufig bestehen multiple Ursachen für eine primäre MI [85]. Eine für die MitraClip™-Behandlung ungünstige Morphologie sind Mitralklappensegel mit großer Perforation oder Clefts, schwere Verkalkungen im Bereich der Greifzone, ein diminutives posteriores Segel (< 7 mm), rheumatische Segelverdickungen oder eine ausgeprägte Barlow-Erkrankung.

Eine günstige Morphologie beinhaltet eine zentrale Pathologie im mittleren

Segelsegment (A2/P2), fehlende Verkalkungen der Segel, ein langes mobiles posteriores Segel (>10 mm) und eine normale Segeldicke.

Die europäischen Leitlinien von 2017 formulieren für die Edge-to-edge-Therapie bei Patienten mit primärer MI eine Klasse-IIb-Empfehlung für den Fall, dass es sich nach Entscheidung des Heart-Teams um einen Patienten mit hohem OP-Risiko oder Inoperabilität handelt und die echokardiographischen Eignungskriterien für eine solche Therapie erfüllt sind.

Sekundäre Mitralklappeninsuffizienz

Zwei randomisierte prospektive Studien haben die Datenlage zur Edge-to-edge-Therapie bei sekundärer MI im Jahr 2018 wesentlich erweitert.

Die MITRA-FR-Studie schloss 152 symptomatische Patienten mit sekundärer MI (mit einer EROA von >20 mm²) in den MitraClip™-Arm und 155 in den medikamentösen Arm ein [66]. Der primäre Effektivitätspunkt der Studie war ein kombinierter Endpunkt aus Tod jeglicher Ursache oder ungeplante Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz 12 Monate nach Randomisierung; 9,2 % der Patienten erhielten keine MitraClip™-Implantation: Bei 8 Patienten wurde keine Intervention unternommen, und bei 6 Patienten misslang die MitraClip™-Implantation. Knapp 55 % der Patienten wurden mit 2 oder mehr Clips versorgt, bei 14,6 % der Patienten traten periprozedurale Komplikationen auf; 92 % wiesen eine Reduktion der MI auf den Schweregrad ≤2+ auf und 75,6 % zeigten eine Reduktion der MI auf ≤1+. Hinsichtlich des primären Endpunktes bestehend aus Tod oder ungeplanter Hospitalisierung aufgrund Herzinsuffizienz nach 12 Monaten zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen der MitraClip™-Therapie und der Kontrollgruppe. Nach 12 Monaten gab es keinen signifikanten Unterschied in Mortalität und Rehospitalisierung. Die 2-Jahres-Daten zeigten für den primären Endpunkt ähnliche Ergebnisse, ein Trend zu geringerer Rehospitalisierung in der MitraClip™-Gruppe im zweiten Jahr erreichte keine

statistische Signifikanz [36]. Die Studie wurde kritisiert wegen unvollständiger Dokumentation der maximal tolerierten Herzinsuffizienztherapie, des geringen echokardiographischen Follow-up und der nicht vollständigen Dokumentation funktioneller Parameter der Studienteilnehmer.

Die COAPT-Studie schloss 614 Patienten ein, ebenfalls randomisiert auf den MitraClip™ bzw. eine rein medikamentöse Therapie. Einschlusskriterium war eine mittel- bis schwergradige oder schwergradige MI, wobei die geforderte EROA größer war als in Mitra-FR (EROA von >30 mm²) [84]. Der primäre Effektivitätspunkt der Studie war die Summe aller Hospitalisierungen wegen Herzinsuffizienz innerhalb von 24 Monaten. Der primäre Sicherheitsendpunkt bestand aus der Freiheit von Device-assoziierten Komplikationen nach 12 Monaten. Von Dezember 2012 bis Juni 2017 wurden die Patienten an 78 Zentren in den USA und Kanada eingeschlossen, wobei die lange Studiendauer auf den schwierigen Patienteneinschluss als Konsequenz der hohen Patientenselektion hinweist und durch die Tatsache unterstrichen wird, dass das Protokoll der COAPT-Studie im Verlauf mehrfach angepasst wurde [34].

Die MitraClip™-Prozedur wurde bei 293 von 302 Patienten durchgeführt (97 %), wobei die mittlere Clip-Zahl pro Patient bei 1,7 ± 0,7 Clips lag. Postprozedural zeigte sich eine MI ≤1+ bei 200 Patienten (82,3 %). In der MitraClip™-Kohorte lagen die 30-Tage-Sterblichkeit und die Schlaganfallrate bei 2,3 % respektive 0,7 %. Die jährliche Rate an Hospitalisierungen wegen Herzinsuffizienz lag bei 35,8 % pro Patientenzahl in der Device-Gruppe im Vergleich zu 67,9 % pro Patientenzahl in der Kontrollgruppe (Hazard Ratio 0,53, *p* < 0,001). Die Freiheit von Device-assoziierten Komplikationen nach 12 Monaten lag bei 96,6 %. Die Gesamtsterblichkeit innerhalb von 24 Monaten war signifikant niedriger in der MitraClip™-Gruppe im Vergleich zur alleinigen medikamentösen Therapie (29,1 % vs. 46,1 %, Hazard Ratio 0,62; *p* < 0,001). Die Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz in der

MitraClip™-Gruppe zeigte eine 45 %ige relative Risikoreduktion (Hazard Ratio 0,55, *p* < 0,01). Auch bezüglich der Lebensqualität, der NYHA-Klasse, des 6-min-Gehtests und des LV-Remodelings schnitt die Kohorte der MitraClip™-Patienten signifikant besser ab als die medikamentöse Gruppe.

MitraFR vs. COAPT

Wie können die scheinbar diametralen Ergebnisse der COAPT und MITRA-FR-Studie erklärt werden? Die COAPT-Studie ist mit 614 Patienten doppelt so groß wie die MITRA-FR-Studie (304 Patienten; ■ Tab. 2). Die Nachbeobachtungsqualität für die sekundären präspezifizierten Endpunkte in der COAPT war besser als in der MITRA-FR-Studie. Die MI in der COAPT-Studie war ausgeprägter als in der MITRA-FR-Studie (EROA 41 ± 15 mm² vs. 31 ± 10 mm²). Das LVEDV (linksventrikuläres enddiastolisches Volumen) war in der COAPT-Studie ca. 25 % kleiner als in der MITRA-FR-Studie (mean LVEDV 101 ± 34 ml/m² in COAPT vs. 135 ± 35 ml/m² in der MITRA-FR-Studie). Das Konzept der verhältnismäßigen bzw. unverhältnismäßigen sekundären MI wird aktuell diskutiert und ist noch nicht abschließend bewertet [30]. Hintergrund ist, dass es einen linearen Zusammenhang gibt zwischen dem LVEDV und der EROA. Das bedeutet, dass mit steigendem LV-Volumen die EROA ebenfalls steigen muss, um die Schweregradigkeit zu erfüllen. In COAPT wiesen die Patienten bei insgesamt kleinerem LV-Volumen eine schwergradige MI auf – die damit dis- oder überproportional zum LVEDV war, während in MITRA-FR Patienten mit überwiegend proportional schwergradiger MI behandelt wurden. Es wird diskutiert, ob dieser Unterschied die Ergebnisse beider Studien bewirkt hat. Auch wenn diese Überlegungen von Bedeutung für das Verständnis der Studienergebnisse sind, ist wichtig zu erwähnen, dass Post-hoc-Analysen der COAPT-Daten zeigen, dass eine symptomatische Verbesserung im Sinne einer Steigerung der 6-min-Gehstrecke und der Lebensqualität auch bei „MITRA-FR-ähnlichen“ Patienten mit kleiner EROA und ausgeprägter LV-Dilatation

Tab. 2 COAPT vs. MITRA-FR

	COAPT (n = 614)		MITRA-FR (n = 304)	
<i>Primärer Endpunkt</i>				
Ergebnis (primärer Endpunkt)	Jährliche herzinsuffizienzbedingte Hospitalisationsrate: 35,8 vs. 67,9% („Number needed to treat“: 3,1; p < 0,001)		Tod oder ungeplante herzinsuffizienzbedingte Hospitalisation nach 1 Jahr: 54,6 vs. 51,3% (Nicht signifikant)	
<i>Ein- und Ausschlusskriterien</i>				
Mitralinsuffizienz	EROA >30 mm ² oder RV >45 ml		EROA >20 mm ² oder RV >30 ml	
Linker Ventrikel	LVEDD <70 mm		Keine Größenbeschränkung	
Herzinsuffizienztherapie	Entscheidung über weiterbestehende Symptomatik trotz maximierter Therapie durch zentrales Auswahlkomitee		Entscheidung durch lokalen Studienarzt, Anpassung im Verlauf entsprechend „real world“, Anpassung nicht erfasst	
Rechter Ventrikel	Rechtherzinsuffizienz mit moderater oder schwerer RV-Dysfunktion ausgeschlossen		Keine Ausschlusskriterien	
Pulmonale Komorbidität	COPD mit Heimsauerstoff, Steroideinnahme, sPAP >70 mm Hg ausgeschlossen		Keine Ausschlusskriterien	
<i>Baselinekriterien</i>				
Gescreente Patienten	1576		450	
EROA	41 ± 15 mm ²		31 ± 10 mm ²	
EROA <30 mm ²	13 %		52 %	
LVEDVi	101 ± 34 ml/m ²		135 ± 35 ml/m ²	
LVEF	31 ± 10		33 ± 7	
<i>Sicherheits- und Effizienzendpunkte im Interventionsarm</i>				
	Intervention (n = 302)	OMT (n = 312)	Intervention (n = 152)	OMT (n = 152)
Periprozedurale Komplikationen	9 %	–	15 %	–
MI ≥3+ nach 1 Jahr	5 %	53 %	17 %	Nicht vorhanden
Hospitalisation aufgrund Herzinsuffizienz nach 2 Jahren ^a	30 %	48 %	56 %	62 %
Mortalität nach 30 Tagen	2 % ^b	1 % ^b	3 % ^a	3 % ^a
Mortalität nach 1 Jahr ^a	19 %	22 %	24 %	22 %
Mortalität nach 2 Jahren ^a	26 %	39 %	35 %	34 %
Finanzierung	Komplett Industrie-gesponsert		Größtenteils öffentlich, zum Teil Industrie-gesponsert	
<p><i>MI</i> Mitralklappeninsuffizienz, <i>EROA</i> effektive Regurgitationsöffnungsfläche, <i>RV</i> Regurgitationsvolumen, <i>LV</i> linker Ventrikel, <i>LVEDD</i> linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser, <i>PAP</i> systolischer pulmonalerarterieller Druck, <i>LVEDVi</i> linksventrikulärer enddiastolischer Volumenindex, <i>LVEF</i> linksventrikuläre Ejektionsfraktion, <i>OMT</i> optimierte medikamentöse Therapie</p> <p>^aDie angegebenen Werte entsprechen der relativen Häufigkeit in der Intention-to-treat-Population</p> <p>^bKaplan-Meier-Schätzer</p>				

zu beobachten waren (Lindenfeld et al., unpublizierte Daten).

Ein wesentlicher weiterer Faktor ist auch die Herzinsuffizienzmedikation bei Studieneinschluss und im Follow-up: In der COAPT-Studie hat ein Clinical-Event-Committee für jeden einzelnen Patienten bestätigt, dass eine maximal tolerable leitliniengerechte medikamentöse Therapie eingenommen wurde und der Patient trotzdem symptomatisch blieb. Des Weiteren wurde im Follow-up an der Herzinsuffizienztherapie nichts Wesentliches mehr verändert, und jegliche

Veränderungen der medikamentösen Therapie wurden sehr gut dokumentiert und begründet. In der MITRA-FR-Studie war das nicht so. Eine variable Anpassung der Herzinsuffizienzmedikation im Follow-up war erlaubt. Eine Dokumentation der Medikationsveränderung im Follow-up liegt leider nicht vor. Die prozeduralen Ergebnisse, welche die Expertise des Implantationszentrums widerspiegeln, zeigten große Unterschiede zwischen MITRA-FR und COAPT. Der Anteil der Patienten, die keinen Clip erhielten, lag in MITRA-FR bei 9 % vs.

5 % in der COAPT-Studie. Der Anteil der Patienten mit einem suboptimalen Clipergebnis mit einer residualen MI ≥3+ lag bei 9 % in der MITRA-FR-Studie vs. 5 % in der COAPT-Studie. Die prozedurale Komplikationsrate lag bei 14,6 % in MITRA-FR vs. 8,5 % in COAPT, und der Anteil der Patienten mit einer MI ≥3+ nach 12 Monaten lag bei MITRA-FR bei 17 % und bei 5 % in der COAPT-Studie (■ Tab. 2).

Zusammenfassend zeigt die COAPT-Studie für die Therapie der sekundären MI erstmals überhaupt einen thera-

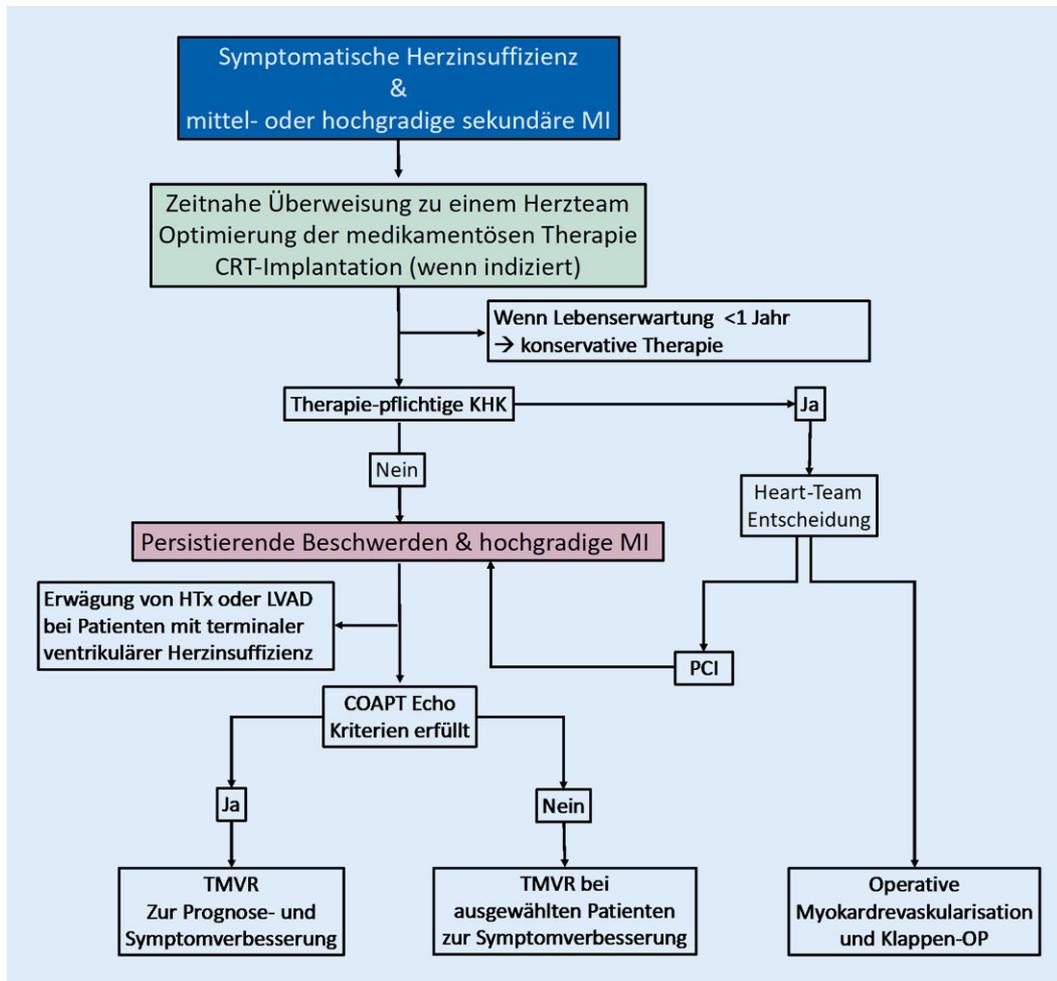


Abb. 1 ◀ Therapiepfad für die Behandlung der symptomatischen sekundären Mitralklappeninsuffizienz. *CRT* kardiale Resynchronisationstherapie, *KHK* koronare Herzerkrankung, *MI* Mitralinsuffizienz, *HTx* Herztransplantation, *LVAD* linksventrikuläres Unterstützungssystem, *COAPT Echo* Kriterien (s. Stone et al. 2018 [84]), *TMVR* kathetergestützter Mitralklappenersatz

peutischen Nutzen, der klar über den Nutzen der bisherigen leitliniengerechten Herzinsuffizienztherapie hinausgeht. Durch die Ergebnisse der MITRA-FR-Studie wird aber verdeutlicht, dass dieser Nutzen auf ein selektiertes Patientenkollektiv beschränkt ist. Ein rein symptomatischer Nutzen der Therapie wird durch Post-hoc-Analysen der COAPT-Studie suggeriert und sollte in zukünftigen bzw. aktuell rekrutierenden Studien untersucht werden (▣ Tab. 5).

Indikation

Auch für die sekundäre MI folgen die aufgeführten Kriterien grundsätzlich den Leitlinien der ESC/EACTS zur Klappen-therapie [6], hier allerdings ergänzt um ein 2020 publiziertes Positionspapier unter Mitwirkung der europäischen Assoziationen für Herzinsuffizienz, Rhythmologie, kardiovaskuläre Bildgebung und kardiovaskuläre Interventionen, die die

in den ESC/EACTS-Leitlinien noch nicht berücksichtigen Ergebnisse der COAPT und MITRA-FR-Studie mit einbeziehen [75].

In den ESC/EACTS-Leitlinien von 2017 hat die Edge-to-edge-Therapie bei Patienten mit schwergradiger MI und reduzierter LVEF ohne Option einer chirurgischen Revaskularisation noch eine IIb-Empfehlung und hat damit bereits die gleiche Empfehlungsstärke wie die isolierte chirurgische Rekonstruktion der Mitralklappe. Durch die oben beschriebenen Studienergebnisse der MITRA-FR- und COAPT-Studie ergeben sich jedoch die im Folgenden dargestellten ergänzenden Empfehlungen, die übereinstimmen mit dem oben erwähnten europäischen Positionspapier [75]. Für Patienten, die die COAPT-Kriterien erfüllen, würde sich eine Erhöhung der Empfehlungsstufe auf Grad IIa schlussfolgern lassen. Die in

Deutschland durchgeführte Matterhorn-Studie randomisiert operable Patienten mit sekundärer MI auf die MitraClip™-Therapie bzw. eine chirurgische Rekonstruktion. Ergebnisse dieser Studie werden frühestens für 2022 erwartet.

Für Patienten mit sekundärer MI, die diese Kriterien nicht erfüllen und trotz leitliniengerechter Herzinsuffizienz weiterhin symptomatisch sind, gilt weiterhin die oben genannte IIb, LOE, C-Empfehlung. Bei Patienten mit einer LVEF unter 30 % sollte grundsätzlich auch eine Evaluation zur Implantation linksventrikulärer Unterstützungssysteme bzw. einer Herztransplantation als Alternative zur Therapie der Mitralklappe erfolgen. Für alle genannten Patientengruppen sollte die individualisierte Therapieentscheidung im Heart-Team getroffen werden (▣ Abb. 1).

Einzelne Fallberichte dokumentieren den erfolgreichen Einsatz der Edge-to-edge-Therapie bei Patienten mit kardio-

genem Schock z. B. infolge einer Papillarmuskelruptur. Dies bedarf der individuellen Falldiskussion im Herz-Team. Die Prozedur ist in dieser Akutsituation technisch komplex und erfordert eine weitreichende Expertise. Die Indikation der Edge-to-edge-Therapie bei Patienten mit terminaler Herzinsuffizienz als „bridge to transplant“ hat ebenfalls erste Erfolg versprechende Daten ergeben [63].

Morphologische Kriterien

Ähnlich wie bei der primären MI gelten ebenfalls die oben genannten Kriterien, um ein sicheres Greifen und Inserieren der Segel in den Clip zu ermöglichen. Zusätzlich sollte eine gewisse Überlappung der Ränder des anterioren und des posterioren Segels (optimale Koaptationslänge >2 mm) bei sekundärer MI noch gewährleistet sein. Die Mitralklappenöffnungsfläche (MKÖF) sollte nicht kleiner als 4 cm² sein, um eine relevante postprozedurale Mitralklappenstenose zu vermeiden. Eine MKÖF kleiner als 4 cm² kommt bei einer sekundären MI sehr selten vor. Außerhalb dieser optimalen Morphologien konnte zwar mittlerweile in sehr erfahrenen Zentren über Therapieerfolge bei weniger günstigen Pathologien berichtet werden, hier kann aber keine generelle Therapieempfehlung ausgesprochen werden.

Device-Auswahl MitraClip™ vs. PASCAL™

Aufgrund der noch vergleichsweise geringen Erfahrung mit dem PASCAL™-System ist die Auswahl gegenwärtig im Wesentlichen eine individuelle Entscheidung des Implantationsteams. Von den oben dargestellten Eigenschaften (breitere, längere Greifarme, unabhängiges Greifen der Segel) kann möglicherweise die Eignung für bestimmte Morphologien abgeleitet werden (breites Flail, große Koaptationslücke). Die aktuell laufenden Studien (CLASP IID/F; NCT03706833), die zwischen den beiden Systemen randomisieren, werden hier jedoch weitere wichtige Einblicke gewähren. Das Generation 4-Programm des MitraClip™ lässt ebenfalls auf eine Erweiterung der interventionellen Möglichkeiten hoffen.

Begleittherapie

Die postprozedurale medikamentöse Therapie wurde in den randomisierten Studien unterschiedlich gehandhabt. In den EVEREST-Studien [22–24] erhielten Patienten ohne orale Antikoagulation für zumindest 6 Monate 100 mg Acetylsalicylsäure (ASS) und zusätzlich im ersten Monat 75 mg Clopidogrel. Bei Patienten mit Indikation für eine Antikoagulation wurde eine Kombinationsbehandlung mit einem oralen Antikoagulans und ASS oder Clopidogrel für 1 Monat, gefolgt von der alleinigen Therapie mit dem Antikoagulans durchgeführt [10]. In der COAPT-Studie war nur die Gabe von entweder 75 mg Clopidogrel oder ASS täglich für 6 Monate empfohlen, eine vorübergehende duale Thrombozytenaggregationshemmung war optional [84]. Bei Indikation zur Antikoagulation wurde eine zusätzliche Thrombozytenaggregationshemmung nicht empfohlen. Direkte Antikoagulanzen wurden bei 16 % der Gesamtpopulation verwendet. Zumindest bei Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko erscheint das in COAPT verwendete Vorgehen sinnvoll. Bei allen anderen Patienten sollte die Entscheidung individualisiert getroffen werden.

Eine periprozedurale Antibiotikagabe wird als Infektionsprophylaxe empfohlen, ist aber nicht obligat. Postprozedural wird eine Endokarditisprophylaxe für mindestens 6 Monate empfohlen.

Direkte Anuloplastie

Das Cardioband™ (Edwards Lifesciences, Irvine, CA, USA) verfolgt die Strategie einer direkten Anuloplastie bei sekundärer MI und ähnelt konzeptionell der chirurgischen Anuloplastie, also der Raffung des Klappenringes.

Der Zugangsweg ist dabei derselbe wie mit Edge-to-edge-Verfahren. Die steuerbare Schleuse (24F Transseptal Steerable Sheath) wird nach Punktion der V. femoralis und folgend transseptaler Punktion in den LA vorgeführt. Anschließend wird der Katheter (bestehend aus einem Guide-Katheter und einem Implantationskatheter) mit dem darin befindlichen Anuloplastiering in den LA vorgebracht. Der Ring besteht aus einer mit Polyester überzogenen Drahtkonstruktion. Der

nicht geschlossene Ring wird von der anterolateralen zur posteromedialen Kommissur entlang des posterioren Mitralklappenannulus mit bis zu 16 Schraubankern im Myokard befestigt. Nach erfolgreicher Implantation wird der in dem Band verlaufende Draht durch Drehen einer endständigen Spule mit einem „Size Adjustment Tool“ verkürzt und damit das Band insgesamt gerafft.

Das CE-zertifizierte Cardioband™ wurde weltweit bisher bei über 300 Patienten eingesetzt. In einer multizentrischen Studie wurden 61 Patienten mit sekundärer MI und hohem operativem Risiko analysiert. Der mittlere EuroScore II lag bei 7 %, die LVEF betrug 33 ± 11 %. Bei 85,2 % der Patienten war die Implantation erfolgreich, die 30-Tage-Mortalität lag bei 3,3 %, 1 Patient musste elektiv nachoperiert werden. Eine Reduktion des septolateralen Klappendurchmessers sowie der MI auf mindestens Grad 2 konnte bei mehr als 90 % erzielt werden, was mit einer funktionellen Verbesserung für die Patienten einherging. Kürzlich wurden zu einer dieser Studie ähnlichen Patientenkollektiv die 1-Jahres-Saten publiziert. Das Überleben lag bei 87 %, die Rehospitalisierungsrate bei 34 % [51]. Der anhaltende Erfolg der Reduktion der MI auf Grad 2 oder weniger konnte in 61 % bzw. 95 % dokumentiert werden. Die optimalen Kriterien für die Patientenauswahl wurden allerdings erst im Rahmen dieser ersten Studien evaluiert.

Für die Evaluation der Patienten sind ein 3D-TEE sowie ein Full-cycle-CT mit retrospektivem EKG-Gating notwendig. Auf die gute Schallbarkeit der Patienten, insbesondere im Bereich des posterioren Klappenrings, sollte ein besonderes Augenmerk gelegt werden.

Von chirurgischen Erfahrungen mit Anuloplastierungen weiß man, dass bestimmte anatomische Voraussetzungen erfüllt sein sollten, um ein gutes Langzeitergebnis mit einer geringen MI erzielen zu können. Ein Winkel des posterioren Segels >45 Grad, eine Tenting-Fläche über 2,5 cm² und eine Koaptationstiefe von >1 cm zum Anulus gehen oft mit einer Persistenz bzw. einem Rezidiv einer zumindest mittelgradigen MI einher. Dabei haben jüngere Untersuchungen ge-

zeigt, dass neben einem exzentrischen Jet insbesondere der distale Tenting-Winkel des anterioren Segels bedeutsamer für den Erfolg der Anuloplastie ist als der basale Tenting-Winkel des anterioren Segels oder der Tenting-Winkel des posterioren Segels. Dies muss anhand der Daten von den perkutanen Anuloplastietechniken weiter validiert werden. Die Größe des Anulus ist ein wichtiger Faktor für die Auswahl der Patienten und sollte in der Regel >40 mm liegen. Weiterhin spielen das Ausmaß der Ringkalzifizierung wie auch die Nähe des Ramus circumflexus eine große Rolle bei der Auswahl der Patienten.

Trotz der vielversprechenden Ergebnisse sind Untersuchungen an größeren Kollektiven nötig. Derzeit werden noch Patienten für die sog. ACTIVE-Studie in den USA rekrutiert, die randomisiert Patienten mit sekundärer MI mit dem Cardioband™ behandelt und gegen die optimale medikamentöse Begleittherapie vergleicht [53]. Erfolgsprädiktoren der chirurgischen Anuloplastie („tenting area“, Anstellwinkel des posterioren Segels) scheinen auch für dieses Verfahren wichtige Voraussetzungen für den prozeduralen Erfolg zu sein. Da die Segel und der subvalvuläre Klappenapparat durch die Prozedur nicht beeinträchtigt werden, avancieren sowohl eine frühere Indikationsstellung als auch die (zweizeitige) Kombination/Ergänzung des Cardioband™ mit anderen Interventionen als zukünftige attraktive Optionen. Eine systematische Erfassung solcher Strategien muss einer Empfehlung hierfür vorausgehen.

Indirekte Anuloplastie

Indirekte Anuloplastieverfahren nutzen die anatomische Nähe des Koronarvenensinus zum Mitralklappenannulus [68]. Indirekt wird über den Koronarvenensinus eine Kraft auf den Anulus ausgeübt mit dem Ziel, den septal-lateralen Durchmesser zu verkürzen und somit die Koaptation des anterioren und des posterioren Segels zu verbessern und die MI zu reduzieren [68]. Da bei einigen Patienten der Koronarvenensinus insbesondere im Bereich des posterioren Segels etwas superiorer zum Mitralklappenannulus liegt

und sich zudem bei LV- oder LA-Dilatation der Abstand zwischen dem Koronarvenensinus und dem Mitralklappenannulus vergrößern kann, variiert die Effizienz der indirekten Anuloplastie individuell deutlich [68]. Bei einigen Patienten ist eine Kompression des Ramus circumflexus der linken Koronararterie durch das indirekte Anuloplastiesystem möglich. Eine sorgfältige präprozedurale Bildgebung und Bewertung der anatomischen Strukturen sind daher sinnvoll, um eine akkurate Patientenauswahl sicherzustellen [68].

Das Carillon™-Koronarsinusimplantat (Cardiac Dimensions, Kirkland, WA, USA) ist derzeit das einzige CE-zertifizierte indirekte Anuloplastieverfahren und wird über die rechte Jugularvene implantiert [68]. Es besteht aus einem distalen und proximalen Anker, die über eine Nitinolspange verbunden sind [68]. Mittels der Nitinolspange wird eine Verkürzung der posterioren perianulären Strukturen und somit eine Verkleinerung des Anulus erwirkt [68]. Bislang gibt es bisher Daten aus 2 Studien zu Sicherheit und Machbarkeit mit diesem System (Carillon™ Mitral Annuloplasty Device European Union Study[AMADEUS]-Studie [81] und die Transcatheter Implantation of Carillon™ Mitral Annuloplasty Device[TITAN]-Studie [43]). In der auf einen Effizienznachweis ausgelegten REDUCE-FMR-Studie wurde das Carillon™-Device bei Patienten mit sekundärer MI eingesetzt und mit einer Kontrollgruppe, die einer Sham-Operation unterzogen wurde, verglichen; 87 Patienten wurden in den Carillon™-Behandlungsarm und 33 Patienten in die Sham-Gruppe randomisiert. Die Prozeduren wurden in Vollnarkose oder tiefer Sedierung durchgeführt und waren bis zur Koronarvenensinusdarstellung identisch; nach Darstellung und Feststellung der Eignung wurde randomisiert. In der Sham-Gruppe wurde dann abgebrochen und in der Device-Gruppe erfolgte die Carillon™-Implantation. Der primäre Endpunkt, die Reduktion des Mitralregurgitationsvolumens, wurde erreicht [90]. Die Ereignisraten im ersten Jahr in der Behandlungs- und der Sham-Gruppe zeigten allerdings keine signifikanten Unterschiede (Mortalität 12,6%

vs. 15,6%, Rate an Myokardinfarkten 3,4% vs. 3,0% und Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz 27,6% vs. 36,4%). Erwähnt sei die hohe Rate an Patienten mit einer leicht- bzw. mittelgradigen MI bei Studieneinschluss (MI 1+ 29,7%, 2+ 35,6%, 3+ 28,8% und 4+ 5,9% der Patienten), die eine wichtige Limitation dieser Studie darstellt [90].

Weitere indirekte Anuloplastieverfahren, die aktuell v. a. im Rahmen von Studien Anwendung finden, sind das ARTO-System (MVRx Inc., Belmont, CA, USA) und das Mitral Loop Cerclage Anuloplastie-System (Tau-PNU Medical Co, Ltd., Pusan, Korea).

Die indirekten Anuloplastieverfahren stellen aktuell eine Therapiealternative in selektiven Anatomien und eher frühen Erkrankungsstadien dar und haben sich noch nicht in der klinischen Routine etabliert.

Chordae-Therapie

Mit dem transapikalen NeoChord-System (NeoChord Inc., St. Louis Park, MN, USA) werden bei Patienten mit elongierten oder rupturierten Sehnenfäden – also bei primärer MI – echokardiographisch gesteuert ePTFE-Nähte als künstliche Chordae tendineae über einen transapikalen Zugang implantiert. Das Device ist seit 2012 CE-zertifiziert. Neben den frühen Zulassungsstudien liegen mittlerweile publizierte Registerdaten von 213 Patienten aus 7 europäischen Zentren vor. Hierbei handelt es sich um Patienten mit einem medianen Alter von 68 Jahren und einem niedrigen perioperativen Risiko (medianer EuroScore II: 1,05%). Die prozedurale Erfolgsrate lag bei 96,7%, das Überleben nach 1 Jahr bei 98%, eine residuelle MI Grad 0 oder 1 lag bei 75% der Patienten vor, eine schwergradige bei 8%. Die Reoperationsrate lag bei 5,6% [14]. Ein geplantes multizentrisches Register wird 5-Jahres-Ergebnisse des Devices bei 500 Patienten untersuchen, die bereits angelaufene randomisiert kontrollierte RECHORD-Studie wird die Therapie bei 450 Patienten mit der konventionell-chirurgischen Klappenrekonstruktion verglichen.

Das 2017 von Edwards Lifesciences akquirierte Harpoon-System (Edwards

Tab. 3 Systeme zur Rekonstruktion und zum Ersatz der Mitralklappe bei Mitralklappeninsuffizienz – CE-zertifiziert bzw. in klinischer Prüfung

Name (Firma)	CE-zertifiziert	Zugangsweg	Publizierte Patientenzahl	Literaturstelle
<i>Segelreparatur</i>				
MitraClip™ (Abbott, USA)	Ja	V fem/TSP	184 (EVEREST II)	[22]
			302 (COAPT)	[84]
			152 (MITRA-FR)	[66]
Pascal™ (Edwards Lifesciences, USA)	Ja	V fem/TSP	62 (CLASP)	[41]
<i>Indirekte Anuloplastieverfahren</i>				
Carillon™ (Cardiac Dimensions, USA)	Ja	V jug	87 (REDUCE-FMR)	[90]
Arto (MVRx, USA)	–	V jug und V fem/TSP	11 (MAVERIC)	[73]
Mitral Loop Cerclage™ (Tau PNU, Korea)	–	V subcl und V fem	5	[67]
<i>Direkte Anuloplastieverfahren</i>				
Cardioband™ (Edwards Lifesciences, USA)	Ja	V fem/TSP	62	[51]
			31	[56]
Mitralign™ (Edwards Lifesciences, USA)	–	A fem	71	[58]
Accucinch™ (Ancora Heart, USA)	–	A fem	– (40 Pat geplant in CINCH-2, noch nicht publiziert)	–
Milipede™ IRIS (Milipede, USA)	–	V fem/TSP	3	[72]
Amend™ (Valcare, Israel)	–	Transapikal, „off-pump“	– (4 Pat geplant, nicht publiziert)	–
<i>Chordal Replacement</i>				
NeoChord™ (NeoChord, USA)	Ja	Transapikal, „off-pump“	213	[14]
Pipeline™ (Gore, USA)	–	V fem/TSP	– (1 First-in-Human ohne Publikation)	–
Harpoon™ TDS-5 (Edwards Lifesciences, USA)	–	Transapikal, „off-pump“	30	[26]
MitralStitch™ (Hangzhou DeJin Medtech, China)	–	Transapikal, „off-pump“	1	[89]
ChordArt™ (CoreMedic, Schweiz)	–	V fem/TSP Transapikal, „off-pump“	– (40 Pat geplant in CHAGALL)	–
V-Chordal™ (Valtech, Israel)	–	V fem/TSP	– (5 Pat geplant, Studie abgebrochen)	–
<i>Weitere Segelrekonstruktions- und -ersatzfahren</i>				
MitralBridge™ (Heart Repair Technologies, USA)	–	V fem/TSP Transapikal, „off-pump“	34	[12]
MitraClamp™ (Heartworks, USA)	–	V fem/TSP	– (Nur Tierversuche)	–
Mitral Butterfly™ (AVVie, Austria)	–	A fem	– (Nur Tierversuche)	–
<i>Transkatheterklappenersatz</i>				
Tendyne™ (Abbott, USA)	Ja	Transapikal, „off-pump“	100 (958 Pat 1:1 randomisiert mit MitraClip™ in SUMMIT geplant)	[83]
Fortis™ (Edwards Lifesciences, USA)	–	Transapikal, „off-pump“	13 (Studie abgebrochen)	[3]
CardiaAQ™ (Edwards Lifesciences, USA)	–	V fem, A fem/TSP Transapikal, „off-pump“	1 (13 Pat, RELIEF-Studie abgebrochen)	[82]
EVOQUE™ (Edwards Lifesciences, USA)	–	V fem/TSP	– (Studie aktuell, 58 Patienten geplant)	–
Sapien M3™ (Edwards Lifesciences, USA)	–	V fem/TS	35	[48]
Cardiovalve™ (Cardiovalve, Israel)	–	V fem/TSP	5 (30 Pat in AHEAD European, 15 in AHEAD USA geplant)	[35]
Tiara™ TMVR (Neovasc, Canada)	–	Transapikal, „off-pump“ V fem/TSP in Planung	2 (30 Pat in TIARA-I)	[13]
Intrepid™ TMVR (Medtronic, USA)	–	Transapikal, „off-pump“	50 (1380 Pat in APOLLO geplant)	[4]
Caisson™ TMVR (LivaNova, UK)	–	V fem/TSP	– (20 Pat in PRELUDE, nicht publiziert, 75 in INTERLUDE geplant)	–

Tab. 3 (Fortsetzung)

Name (Firma)	CE-zertifiziert	Zugangsweg	Publizierte Patientenzahl	Literaturstelle
HighLife™ TMVR (HighLife Medical, France)	–	Transapikal/transatrial V fem/TSP in Planung	2 (50 geplant)	[5]
NAVI™ (NaviGate, USA)	–	Transatrial	– (1 First-in-Human nicht publiziert, 30 geplant)	–
Cephea™ TMVR (Abbott, USA)	–	Transatrial V fem/TSP	1	[54]
AltaValve™ (4C Medical Technologies, USA)	–	Transapikal V fem/TSP	1 (30 geplant)	[28]

TSP transseptale Punktion

Lifesciences, Irvine, CA, USA) wurde Ende 2019 CE-zertifiziert. Auch hier werden ePTFE-Fäden als Neochordae über einen transapikalen Zugang eingebracht. Neben der frühen Zulassungsstudie liegen Daten der CE-Zulassungsstudie von 65 Patienten vor, die bei vergleichbaren Baseline-Charakteristika eine Überlebensrate nach 1 Jahr von 96,8%, eine residuelle MI Grad 0 oder 1 bei 75% und eine schwergradige MI bei 2% nachweisen konnte. Die Reoperationsrate lag bei 12,9%. Auch für dieses Verfahren sind die klinischen Erfahrungen bisher sehr begrenzt. Der transapikale Zugang ist eine wichtige Limitation. Möglicherweise wird in Zukunft die Entwicklung eines transseptalen Zugangs die Indikation für dieses Verfahren erweitern können.

Nicht CE-zertifizierte Verfahren

In diesem Abschnitt behandelt werden sowohl noch nicht zugelassene Systeme zur Behandlung der Mitralklappe (Tab. 3) als auch CE-zertifizierte Systeme, die einer anderen Bestimmung zugeführt werden. Nicht CE-zertifizierte Verfahren zur Mitralkappenbehandlung sollten nur bei inoperablen Patienten mit hohem STS-Score in Erwägung gezogen werden [47], im Rahmen von klinischen Studien oder als individueller Heilversuch Anwendung finden. Hierzu gehören unter anderem die Valve-in-valve-Prozedur, das Valve-in-ring-Verfahren und die kathetergestützte Rekonstruktion einer initial chirurgisch rekonstruierten Mitralklappe mittels Edge-to-edge-Technik. Die Verfahren werden transseptal oder transapikal angewendet, wobei der weniger invasive transseptale Zugang bevorzugt wird [91].

Valve-in-valve

In einer aktuellen Analyse konnten Yoon et al. zeigen, dass die kathetergestützten Implantationen von TAVI-Prothesen in degenerierte biologische Mitralkappenprothesen (Valve-in-valve [ViV]-Prozeduren) in den meisten Fällen erfolgreich durchgeführt werden konnten (technische Erfolgsrate 94,4%, prozeduraler Erfolg 74%) bei einer 30-Tages-Sterblichkeit von 6,2% [91]. In den meisten Fällen kommt eine Sapien 3-Klappe (Edwards Lifesciences, Irvine, CA, USA) zum Einsatz [91]. Die Komplikationsrate war mit 2,2% signifikanter Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstraktes (LVOT) und 3,3% signifikanter paravalvulärer Leckage (PVL) gering. Die Konversionsrate zur Operation lag bei unter 1%. Maisano et al. favorisieren daher die ViV-Prozedur zur Behandlung einer degenerierten Bioprothese der Mitralklappe, auch wenn es bislang keine direkten Vergleichsstudien zur Reoperation gibt und die verwendeten TAVI-Prothesen nur im Rahmen einer Off-label-Verwendung für diese Indikation eingesetzt werden können [47].

Valve-in-Ring

Die sog. Valve-in-ring (ViR)-Prozedur mit kathetergestützter Implantation einer TAVI-Prothese in einen chirurgisch implantierten Ring in Mitralposition ist mit vergleichsweise höheren Komplikationsraten und einer niedrigeren Erfolgsrate (57,4%) vergesellschaftet [91]. In 12,1% der Fälle musste bei unbefriedigendem Ergebnis eine zweite Klappe eingesetzt werden, nach ViV in 2,5% der Fälle [91]. Nach ViR-Prozeduren

musste in 7,8% der Fälle eine PVL verschlossen werden, bei ViV-Prozeduren war dies in 2,2% notwendig [91]. Die Rate an LVOT-Obstruktionen war nach ViR etwas höher als nach ViV (5,0% vs. 2,2%) [91]. Anatomische Besonderheiten (u. a. Ebene und Distanz des interatrialen Septums und der Fossa ovalis zur Mitralklappeebene, Länge und Kalzifizierung des anterioren Mitralsegels, Verhältnis und Ebene des anterioren Mitralsegels zum LVOT und mögliches Risiko einer LVOT-Obstruktion, Dicke des interventrikulären Septums) und die unterschiedlich eingesetzten Ringprothesen müssen in den präprozeduralen Strategieplanungen berücksichtigt werden [91]. Zirkuläre, semisteife Ringe (wie z. B. der Carpentier-Edwards Physio Annuloplasty Ring (Edwards Lifesciences, Irvine, CA, USA) oder das Simulus semirigide Annuloplastiesystem (Medtronic, Minneapolis, MN, USA)) scheinen am besten für eine ViR-Prozedur geeignet [47].

Eine alternative Behandlungsmöglichkeit in dieser Konstellation stellen, sofern ein konventionelles Operationsverfahren nicht infrage kommt, die interventionellen Edge-to-edge-Verfahren dar, die bereits in ersten kleineren Fallserien in selektierten Patienten erfolgreich nach chirurgischer Mitralkappenrekonstruktion und in der Folge schwerer MI angewendet werden konnten [70].

Mitralkappeninsuffizienz bei HOCM durch SAM

Eine Sonderindikation der MitraClip™-Implantation besteht bei Patienten mit hypertropher obstruktiver Kardiomyopathie und MI durch eine systolische

Bewegung des anterioren Mitralsegels (SAM[„systolic anterior movement“-Phänomen). Im Falle eines hohen OP-Risikos oder Inoperabilität reduziert die Edge-to-edge-Therapie in dieser Konstellation nicht nur die MI, sondern vermindert auch den Ausflusstraktgradienten [79].

„Valve-in-mitral annular calcification“

Eine sog. „Valve-in-mitral annular calcification“ (ViMAC)-Prozedur wies die niedrigsten Erfolgsraten (41,4%) und insgesamt hohe Komplikationsraten auf, wobei es in knapp 40% der Fälle zu LVOT-Obstruktionen kam [91]. Die 30-Tages-Mortalität lag bei 34,5%. Insgesamt sind die Optionen bei MAC daher stark limitiert.

Ein häufiges Problem bei dem genannten Verfahren stellt eine Obstruktion des LVOT durch das vordere Mitralsegel dar, das durch die Implantation der Klappenprothese in den Ausflusstrakt gedrückt werden kann. Daher erscheint die Minimierung des Risikos einer LVOT-Obstruktion von zentraler Bedeutung zur Verbesserung der Ergebnisse [47]. Die LAMPOON-Methode (Laceration of the Anterior Mitral Leaflet to Prevent Left Ventricular Outflow Tract Obstruction During Transcatheter Mitral Valve Implantation), die das anteriore Mitralsegel teilt und somit die LVOT-Obstruktion im Rahmen der Prozedur verhindern soll, untersucht diese Limitation gegenwärtig im Rahmen einer klinischen Studie [47].

Kathetergestützte Mitralklappenimplantationen (TMVI)

Ein besonders wichtiges, sich weiter dynamisch entwickelndes Feld umfasst die direkte kathetergestützte Mitralklappenimplantation (TMVI). Verschiedene Ansätze werden verfolgt, die transseptal und/oder transapikal implantiert werden können [17], wobei es eine Reihe von anatomischen Herausforderungen für den Klappenersatz in Mitralposition gibt (s. unten).

Bislang hat einzig die Tendyne™-Prothese (Abbott, Chicago, IL, USA) das CE-Kennzeichen als transapikales Verfahren

erhalten. Bei den ersten 100 Patienten, die mit der Tendyne™-Prothese behandelt wurden, lag die technische Erfolgsrate bei 96%, die 30-Tages- und die 1-Jahres-Mortalität bei 6% bzw. 26% [83]; 89% der behandelten Patienten hatten eine sekundäre, 11% eine primäre MI [83]. Im ersten Jahr wurde bei 3% der Patienten ein Schlaganfall und bei 3% eine TIA (transitorisch ischämische Attacke) beobachtet, 31% der Patienten wurden im ersten Jahr wegen Herzinsuffizienz hospitalisiert [83]. Im ersten Jahr wurde bei 3% der Patienten eine Hämolyse, bei 6% eine Device-Thrombose, bei 4% eine Migration oder Erosion der Prothese und bei 2% eine Endokarditis beobachtet [83]. Bei 4% der Patienten trat Vorhofflimmern im ersten Jahr auf, 7% brauchten im ersten Jahr einen permanenten Schrittmacher [83]. Allerdings mussten nur 4% der Patienten einer Reintervention/-operation unterzogen werden [83]. Diese Ergebnisse müssen im Lichte des deutlich erhöhten Operationsrisikos mit einem durchschnittlichen STS-Score von 7,8% gewertet werden [83].

Die TMVI-Verfahren erscheinen als Ergänzung zu den transvaskulären Techniken zur Mitralklappenrekonstruktion (TMVR) vielversprechend für Patienten mit hohem Operationsrisiko, insbesondere, wenn sie transseptal zur Verfügung stehen. Die Ergebnisse von aktuell laufenden Studien bleiben jedoch abzuwarten und sollten durch qualitativ hochrangige Register, idealerweise unter Mitarbeit der Fachgesellschaften begleitet sein.

Perkutaner Ersatz oder perkutane Rekonstruktion der Mitralklappe?

Bei allem Potenzial, welches der kathetergestützte Klappenersatz der Mitralklappe schon jetzt in seinem noch experimentellen Stadium der Anwendung aufzeigt, bleiben doch Limitationen, die den Einsatz einer Prothese in Mitralklappenposition möglicherweise auch in Zukunft einschränken:

Technische Aspekte

Eine wichtige anatomische Herausforderung bei der TMVI ist, dass der meist nur gering kalzifizierte Mitralklappenannulus

im Gegensatz zum kleineren, immobilen und fibrösen Ring der Aortenklappe kein starres (festes) Widerlager zur Abdichtung der Implantate bietet. Darüber hinaus ist der sattelförmig konfigurierte Mitralklappenannulus posterior in die Verbindung zwischen LA und LV eingebettet, wohingegen der anteriore Anteil aus dem aortomitralen Übergang besteht, einer dynamischen Struktur mit nur begrenzter Steifigkeit. Dies birgt Risiken der Kompression der Prothese und der Interaktion mit dem Aortenklappenapparat. Entsprechend häufig noch sind Klappenerosion und -migration bzw. -fehlplatzierung beschrieben (4%). Die Nähe des LVOT birgt darüber hinaus ein signifikantes Risiko der Einengung des LVOT, insbesondere bei Prothesen mit einem großen Profil.

Ein Neo-LVOT von <1,7 cm² kann zu einer Obstruktion führen, und bei solchen Patienten sollte eine TMVR und keine TMVI erwogen werden. Die LVOT-Obstruktion stellt für die TMVR kein Problem dar, da diese Implantate in der Regel viel kleiner sind und sich der Anatomie des Mitralklappenannulus besser anpassen. Dies sind Komplikationen, die bei der Rekonstruktion der Mitralklappe keine wesentliche Rolle spielen.

Auch der aktuell noch vorherrschende transapikale Zugang ist bei Patienten mit einer niedrigen LVEF und einer Verdünnung der apikalen Wand potenziell komplikationsträchtig. Anzustreben für den TMVI ist daher ein rein transseptaler Zugang, der jetzt auch für einige Klappenprothesen verfügbar ist, aber dabei muss im Gegensatz zur TMVR bedacht werden, dass aufgrund der Größe des Systems größere interatriale Defekte verursacht werden können, und dass ein sehr flexibler Führungskatheter benötigt wird, um die Mitralklappenebene koaxial zu erreichen.

Haltbarkeit, Thrombogenität, paravalvuläre Leckagen

Obwohl keine Langzeitdaten zur Haltbarkeit für TMVI vorliegen, ist für die chirurgische Bioprothese bekannt, dass die Klappendegeneration häufiger bei Bioprothesen in Mitralklappenposition als

in Aortenklappenposition auftritt. Dies muss bei der Entscheidung für die TMVR oder TMVI berücksichtigt werden, denn die Implantate für die TMVR zeigen bisher kein Risiko für Degeneration oder Erosion.

Auch sind TMVI-Prothesen aufgrund ihres Profils und des relativ großen Anteils an Fremdmaterial potenziell anfälliger für eine Klappenthrombose. Darüber hinaus ist der atriale Anteil der Prothese dem Niederdrucksystem ausgesetzt, das zu Blutstase, und in der Folge zur Klappenthrombose führen kann, ein Szenario, welches für die rekonstruktive Therapie geringer erscheint. Auch PVL bleiben eine wichtige Komplikation nach Mitralklappenersatz mit der Folge der Hämolyse. Eine durch eine Rekonstruktion provozierte Hämolyse auf der anderen Seite spielt bisher in der klinischen Praxis keine Rolle.

Auch wenn TMVI eine zunehmende Rolle in der Zukunft der perkutanen Therapie bei beiden Formen der MI, der primären MI und der sekundären MI, spielen wird, wird die TMVR der Mitralklappe auf absehbare Zeit die führende Rolle in der Behandlung der MI behalten.

5. Trikuspidalklappe

In den letzten Jahren hat sich eine Reihe neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse für die kathetergestützte Behandlung der TI ergeben. Die sekundäre TI ist weiterhin die häufigste Form, die als Folge rechtsventrikulärer und anderer kardialer Erkrankungen mit einer exzentrischen Dilatation des RV und des Trikuspidalklappenannulus einhergeht, sodass die Segelkoaptation beeinträchtigt wird. Eine wichtige, da prävalente zusätzliche Ursache, stellt die TI, provoziert durch Retraktion eines Klappensegels durch Sonden eines Schrittmachers oder ICDs, dar. Primäre Ursachen einer TI im engeren Sinne, z. B. nach Endokarditis, als Komplikation eines Karzinoids oder iatrogen nach Biopsie bleiben selten.

Die operative Therapie der isolierten TI weist weiterhin eine hohe Krankenhausbildmorbidität und -mortalität auf. In Deutschland betrug die operative Mortalität der isolierten TI in den Jahren 2017 und 2018 zwischen 11 und 12 % [7, 8], wo-

bei in dieser Gesamtstatistik die Genese der TI (z. B.: primär, sekundär oder Endokarditis-bedingt) nicht berücksichtigt ist. Da die etablierten Scores für die Abschätzung der operativen Mortalität nicht für die isolierte TI entwickelt und validiert wurden, ist es derzeit schwierig, Patienten mit einem niedrigen Operationsrisiko sicher zu identifizieren. Abhilfe könnte hier ein neu entwickelter Risikoscore für die isolierte TI von LaPar und Mitarbeitern bieten [39], wobei einschränkend erwähnt werden muss, dass auch dieser Score bisher nicht in einer großen Patientenpopulation überprüft wurde.

Deutliche Fortschritte und neue wissenschaftliche Erkenntnisse ergaben sich in den letzten Jahren in der interventionellen Behandlung der TI. In der europäischen TRI-REPAIR-Studie konnte gezeigt werden, dass durch eine direkte Anuloplastie des Trikuspidalklappenannulus (Cardioband™ trikuspidal, Edwards Lifesciences, Irvine, CA, USA) eine signifikante Reduktion der TI und eine deutliche klinische Verbesserung nach 6 Monaten erreicht werden können: In dieser ersten prospektiven Beobachtungsstudie wurden insgesamt 30 Patienten mit symptomatischer, mittel- bis schwergradiger und schwergradiger TI eingeschlossen; das System konnte bei allen Patienten erfolgreich implantiert werden, es kam zu einer signifikanten Reduktion der EROA um im Mittel 50%; 76 % der Patienten wiesen eine Verbesserung der NYHA-Klasse um mindestens einen Schweregrad auf [60]. Die TRILUMINATE-Studie untersuchte Sicherheit und Effektivität der Segelbasierten Edge-to-edge-Therapie (TriClip, Abbott, Chicago, IL, USA) [59]: In dieser nicht randomisierten Studie wurden 85 symptomatische Patienten mit mindestens mittelgradiger TI echokardiographisch und klinisch nachverfolgt; 86 % Patienten wiesen im Follow-up eine um mindestens einen Schweregrad reduzierte TI auf, und auch in dieser Studie überzeugte die periprozedurale Sicherheit bei fehlender Mortalität bzw. Notwendigkeit zur chirurgischen Konversion. Beide Systeme sind inzwischen CE-zertifiziert und kommerziell in Europa verfügbar. Weitere Verfahren zur kathetergestützten Reparatur der Tri-

kuspidalklappe bis hin zum hetero- und orthotopen Klappenersatz sind derzeit in der Entwicklung und klinischen Testung [21, 40, 74].

In mehreren aktuellen Arbeiten wurden die Ergebnisse einer Edge-to-edge-Behandlung mit dem „off-label“ verwendeten MitraClip™-System unter verschiedenen Gesichtspunkten beschrieben. So konnten in einer aktuellen Arbeit die 1-Jahres-Ergebnisse nach Edge-to-edge-Therapie der Trikuspidalklappe in einer größeren internationalen Patientenkohorte beschrieben und echokardiographische Prädiktoren für einen prozeduralen Erfolg identifiziert werden; hier zu nennen sind unter anderem der Insuffizienzursprung, die Größe des Koaptationsdefektes, die Tenting-Fläche und EROA [50]. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass die klinischen Ergebnisse wesentlich von der präzisen Evaluation einer pulmonalarteriellen Hypertonie abhängen [44]. Patienten mit diskordanter Diagnose einer pulmonalarteriellen Hypertonie in der Echokardiographie und der Hämodynamik wiesen eine erhöhte Rate für den kombinierten Endpunkt aus Mortalität, Notwendigkeit einer erneuten Hospitalisation und Reintervention auf. Vielversprechende Ergebnisse ergaben sich in mehreren Arbeiten für die kathetergestützte TI-Behandlung bezüglich einer möglichen Mortalitätsreduktion im Vergleich zu historischen Kontrollkollektiven. So konnte gezeigt werden, dass eine simultane Behandlung einer MI und TI mit dem MitraClip™-System gegenüber einer alleinigen Behandlung der MI beim gleichzeitigen Vorliegen von beiden schwergradigen Vitien mit einer Mortalitätsreduktion assoziiert sein könnte [49]. Des Weiteren ergab sich eine 36 % Mortalitätsreduktion im 1-Jahres-Verlauf in einer retrospektiven „propensity-score-gematchten“ Auswertung aus dem großen internationalen TriValve-Register mit einer historischen Kontrollgruppe, die nur eine medikamentöse Therapie erhielt [86]. Im April 2020 wurde das vom MitraClip modifizierte TriClip-System CE-zertifiziert, und die ersten Implantationen wurden durchgeführt. Somit stellt auch dieses

Verfahren keine Off-label-Indikation mehr da.

Zusammenfassend konnten in den letzten Jahren sowohl mit dem Edge-to-edge-Verfahren als auch mit der Anuloplastik Erfolg versprechende Ergebnisse im Bereich der kathetergestützten Behandlung der symptomatischen TI erzielt werden. Inwieweit diese beiden Verfahren auch in Zukunft die führenden bleiben werden und ob später eine Differenzialindikation für die unterschiedlichen Techniken beschrieben wird, bleibt abzuwarten. Prospektive randomisierte Studien müssen zeigen, ob die interventionelle Behandlung der TI aus dem heute noch experimentellen Stadium in ein etabliertes Therapieverfahren überführt werden kann.

Eine Sonderindikation stellt die kathetergestützte Behandlung der chirurgisch vorbehandelten Trikuspidalklappe bei degenerierter Bioprothese oder Insuffizienz der Klappe nach Implantation eines Ringes dar. In Analogie zu den Valve-in-valve- und Valve-in-ring-Verfahren, die für die Mitralklappe formuliert wurden, kann hier in ausgewählten Fällen ebenfalls ein kathetergestütztes Verfahren angewendet werden [77].

Nachsorge

Eine Rehabilitationsmaßnahme ist bei Patienten nach kathetergestützter Therapie der AV-Klappen sinnvoll. Auch wenn kathetergestützte Therapieverfahren mit einem meist im Vergleich zur operativen Therapie verkürzten Krankenhausaufenthalt assoziiert sind, so sollte den meist betagten und herzinsuffizienten Patienten eine Anschlussrehabilitation zur Vermeidung von Pflegeabhängigkeit ermöglicht werden [76]. Diese beinhaltet im Wesentlichen die Optimierung der medikamentösen Therapie, die echokardiographische Verlaufsbeobachtung des Therapieerfolgs, die Durchführung einer standardisierten Herzinsuffizienzschulung mit konsekutiver Wissensvermittlung bei Patienten mit eingeschränkter LVEF, die Initiierung eines Kraft- und Ausdauertrainings und eine psychosoziale Betreuung [88]. Eine strukturierte Schulung führt zu einer besseren Therapieerfolge hinsichtlich der Medikamenten-

einnahme und der Selbstbeobachtung. Weiterhin werden die Patienten über die postprozedural einzuhaltende Endokarditisprophylaxe für mindestens 6 Monate aufgeklärt [9].

In der Phase III der Nachsorge nach der ambulanten oder stationären Rehabilitationsphase wird Patienten nach interventioneller Edge-to-edge-Therapie empfohlen, sich einer ambulanten Herzgruppe anzuschließen. MitraClip™-Patienten sollten wie andere kardial Erkrankte regelmäßig geimpft werden (u. a. Gripeschutzimpfung jährlich und Pneumokokkenimpfung 1-mal im Erwachsenenalter) [76]. Die ärztliche Nachsorge soll durch den Hausarzt quartalsweise und durch den Kardiologen in wenigstens jährlichem Abstand erfolgen [80]. Für andere CE-zertifizierte Verfahren der interventionellen Behandlung der Mitralklappe (Carillon™, Cardioband™ etc.) oder der Trikuspidalklappe (Cardioband™ u. a.) sind keine Empfehlungen verfügbar, jedoch werden diese Patienten in den behandelnden Zentren meist in Analogie zum MitraClip™-Verfahren nachgesorgt.

6. Zertifizierung

Die kathetergestützte Therapie der MI ist mittlerweile eine etablierte, CE-zertifizierte und in den Leitlinien verankerte Therapieform. Die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie hat begonnen, im Jahr 2018 Zentren zu zertifizieren, und die Zertifizierung an qualitative und quantitative Anforderungen geknüpft. Die DGK ist weiterhin der Auffassung, dass hierbei nicht speziell eine Methode zertifiziert werden soll, sondern vielmehr die Expertise in der Behandlung der MI durchaus auch auf verschiedenen Verfahren beruhen kann und sollte. Mehr noch als beim kathetergestützten Aortenklappenersatz bedarf die Behandlung von Erkrankungen der AV-Klappen einer besonderen Expertise im Bereich der multimodalen kardialen Bildgebung, wobei insbesondere die periprozedurale transösophageale Echokardiographie eine große Rolle spielt. Deshalb müssen für die Zertifizierung eines Mitralklappen-zentrums personelle Voraussetzungen sowohl im Bereich der interventionellen

Kardiologie als auch der Bildgebung erfüllt sein.

Personelle Anforderungen

Im Gegensatz zum kathetergestützten Aortenklappenersatz ist die kathetergestützte Rekonstruktion der Mitralklappe (und auch der Trikuspidalklappe) nicht an die Anwesenheit eines Herzchirurgen und nicht an das Vorhandensein einer Fachabteilung für Herzchirurgie gebunden. Ausgenommen davon sind sämtliche transapikale Eingriffe wie die Implantation von Sehnenfäden und auch der kathetergestützte (transapikale wie auch transseptale) Mitralklappenersatz, die nur in einer Klinik mit Fachabteilung für Kardiologie und Fachabteilung für Herzchirurgie durchgeführt werden dürfen.

Das interventionelle Programm zur Behandlung der Mitralklappe wird geleitet durch mindestens 2 Kardiologen, die über eine mindestens 5-jährige persönliche Erfahrung in der kathetergestützten Behandlung der koronaren Herzkrankheit verfügen. Neben der Facharztanerkennung „Kardiologie“ sowie der Zertifizierung als „Interventioneller Kardiologe“ gemäß DGK-Curriculum ist eine Schulungsbestätigung für die entsprechenden Mitralklappeninterventionen gemäß Herstellervorgaben erforderlich. Der die Echokardiographie durchführende Kardiologe muss Erfahrung in der transthorakalen und insbesondere transösophagealen echokardiographischen Diagnostik von Herzklappenfehlern vorweisen können, insbesondere auch in der Anwendung von 3-D-Techniken.

Die Patientenberatung, die Indikationsstellung und die Wahl des kathetergestützten Verfahrens obliegen einer interdisziplinären Diskussion im Heart-Team, bestehend aus einem interventionellen Kardiologen und einem Herzchirurgen. Neben der Qualifikation der Interventionalisten (s. unten) sind folgende personelle und strukturelle Anforderungen von einem Zentrum für interventionelle Mitralklappen-therapie zu erfüllen:

Die Indikation muss vom Heart-Team gestellt werden. Sollte neben einer Abteilung für Kardiologie keine Abteilung für

Tab. 4 Was hat sich geändert zwischen den Positionspapieren?

Version 2018	Version 2020
Eine randomisierte Studie zu MitraClip™ vs. Chirurgie (sekundärer MI)	2 zusätzliche randomisierte Studien zu MitraClip™ vs. med. Therapie bei sekundärer MI
CE-zertifizierte Systeme: MitraClip™/Cardioband™/Carillon™/Neochord™	Neue CE-zertifizierte Systeme: Pascal™/Tendyne™ Cardioband™ – Trikuspidalklappe TriClip
Mindestfallzahlen 25 Prozeduren/Jahr	Mindestfallzahlen: – 30 Prozeduren/Jahr – 15 Prozeduren/Untersucher (pro Jahr)

Herzchirurgie am Standort vorhanden sein, muss eine vertraglich dokumentierte Kooperation mit einer Fachabteilung für Herzchirurgie vorliegen, welche die Kriterien dieses Positionspapiers erfüllt und die im Einzelfall eine erforderliche chirurgische Weiterbehandlung der Patienten übernimmt.

- Das Zentrum muss mindestens 1 kardiologischen Spezialisten für Echokardiographie mit Erfahrung in der transthorakalen und insbesondere transösophagealen echokardiographischen Diagnostik von Herzklappenfehlern, insbesondere der Anwendung von 3-D-Techniken vorweisen können.
- Es müssen vorliegen: dokumentierte Prozesse in der interventionellen bzw. chirurgischen Behandlung von Gefäßkomplikationen, dokumentierte Prozesse und Erfahrung in der multimodalen Bildgebung (CT/MRT/3-D-Echo) zur Planung und Durchführung von Mitralklappenprozeduren und dokumentierte Prozesse und Erfahrungen in der Diagnostik und Therapie neurologischer Komplikationen.
- Es müssen Erfahrungen in der intensivmedizinischen Versorgung kardiovaskulärer bzw. multimorbider Risikopatienten nachgewiesen werden.
- Ein Rufdienst, bestehend aus einem erfahrenen interventionellen Kar-

Tab. 5 Aktuell durchgeführte randomisierte Studien sowie zukünftig zu fordernde Studien zur katheterbasierten Therapie der Mitralklappeninsuffizienz

Es fehlen Studienergebnisse zu:	Studien aktiv randomisierend (NCT von ClinicalTrials.gov)
Pascal™ vs. med. Therapie MitraClip™ vs. med. Therapie (Europa)	NA ^a RESHAPE-HF2 NCT02444338
MitraClip™ vs. rekonstruktive Chirurgie bei isolierter sekundärer MI	Matterhorn NCT02371512
Pascal™ vs. MitraClip™	CLASP IID/IIF NCT03706833
Cardioband™ vs. MitraClip™	NA ^a
Kathetergestützter MK-Ersatz vs. MitraClip™	SUMMIT Trial NCT03433274
Aktuelle kathetergestützte Therapie vs. Chirurgie bei primärer MI	Multicentre Study of MITRACLIP™® Transcatheter Mitral Valve Repair in Patients With Severe Primary Mitral Regurgitation Eligible for High-risk Surgery (MITRA-HR) (NCT03271762)
Kathetergestützte TK-Therapie vs. med. Therapie bei sekundärer TI	TRILUMINATE Pivotal Trial NCT03904147 Edwards Lifesciences PASCAL™ Transcatheter Valve Repair System Pivotal Clinical Trial (CLASP II TR) (NCT04097145)
Primäre Ablationstherapie vs. primäre Mitralklappentherapie bei Patienten mit Vorhofflimmern mit/ohne systolische Funktionsstörung und schwerer MI	NA ^a
Perkutane/transapikale Chordaetherapie gegen konventionelle chirurgische Mitralklappenrekonstruktion	ReChord Trial NCT02803957

^aNA bisher nicht initiiert

diologen und einem kardiologischen Interventionsteam.

- Alle Patienten müssen postprozedural auf eine Intensiv- oder Intermediate-Care-Station bzw. einen geeigneten Aufwachraum mit Überwachungsmonitoren verlegt werden. Auf diesen Stationen sind eine ständige Arztpräsenz im Schichtdienst und eine kardiologische Facharztthintergrundbetreuung sicherzustellen. Gleiches gilt für die Möglichkeit der erweiterten Bildgebung (CT, TEE) und das Vorhalten von Kreislaufunterstützungssystemen.
- Darüber hinaus wird empfohlen, dass das Herz-Team für die Therapieentscheidung bei Patienten mit sekundärer Mitralklappeninsuffizienz einen Kardiologen mit der DGK-Zusatzqualifikation „Herzinsuffizienz“ und einen Kardiologen mit der DGK-Zusatzqualifikation „Spezielle Rhythmologie“ A + B umfasst, entsprechend den Empfehlungen der ESC [75].

Transapikale Mitralklappeneingriffe und kathetergestützte (transapikale wie transseptale) Mitralklappenimplantationen sollten in Herzzentren mit einer Fachabteilung für Kardiologie und Herzchirurgie durchgeführt werden. Die den Eingriff durchführenden interventionellen Kardiologen und Herzchirurgen sollten eine spezielle Qualifikation und Erfahrung in der Durchführung von perkutanen Klappeneingriffen vorweisen.

Räumliche Voraussetzungen

Ein transfemorale durchgeführter kathetergestützter Eingriff an der Mitralklappe kann in einem Herzkatheterlabor mit entsprechender Ausstattung durchgeführt werden [78]. Dabei sollte der Eingriff in Räumen der Raumhygieneklasse IB (nach DIN 1946-4) unter Einhaltung aller hygienischen Vorsichtsmaßnahmen erfolgen. Für die Anordnung der unterschiedlichen Disziplinen wird auf die Publikation von Boekstegers et al. verwiesen [9]. Transapikale Interventionen

Abkürzungen	
ACB	Aortokoronarer Bypass
ARNI	Angiotensin-Rezeptor-/Nepriylisin-Inhibitor
AV-Klappe	Atrioventrikularklappe
BNP	Brain natriuretic peptide
CRT	Cardiac resynchronization therapy
CS	Koronarvenensinus
CT	Computertomographie
EF	Ejektionsfraktion
EROA	Effective regurgitant orifice area
HFpEF	Heart failure with preserved ejection fraction
HFrEF	Heart failure with reduced ejection fraction
ICD	Implantable cardioverter defibrillator
LA	Linkes Atrium
LV	Linker Ventrikel
LVEDD	Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser
LVEDV	Linksventrikuläres enddiastolisches Volumen
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVESD	Linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser
LVOT	Left ventricular outflow tract
MACE	Major adverse cardiac event
MI	Mitralklappeninsuffizienz
MKÖF	Mitralklappenöffnungsfläche
MRA	Mineralokortikoidrezeptor-antagonist
MRT	Magnetresonanztomographie
NTproBNP	N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide
NYHA	New York Heart Association
PA	Pulmonalarterie
PISA	Proximal isovelocity surface area
PVL	Paravalvuläre Leckage
RA	Rechtes Atrium
RV	Rechter Ventrikel
SAM	Systolic anterior movement
TAPSE	Tricuspid annular plane systolic excursion

Abkürzungen (Fortsetzung)	
TAVI	Transcatheter aortic valve implantation
TEE	Transösophageale Echokardiographie
TI	Trikuspidalklappeninsuffizienz
TMVI	Transcatheter mitral valve implantation
TMVR	Transcatheter mitral valve repair
TSP	Transseptale Punktion
TTE	Transthorakale Echokardiographie
ViMAC	Valve-in-mitral annular calcification
ViR	Valve-in-ring
ViV	Valve-in-valve

sollen in einem Hybridoperationssaal durchgeführt werden.

Anforderungen an das Zentrum

Das Zentrum muss als Qualifizierungsstätte für interventionelle Kardiologie zertifiziert sein. Es müssen „standard operating procedures“ (SOPs) vorgelegt werden zur Indikationsstellung, zum gemeinsamen Vorgehen im Herz-Team, zur Durchführung der verschiedenen katheterinterventionellen Verfahren, zum Komplikationsmanagement und zum postinterventionellen Vorgehen. Mit Veröffentlichung der Ergebnisse aus der verpflichtenden Qualitätssicherung (im Jahr 2021) müssen diese Unterlagen, aus denen die Ergebnisse des Zentrums hervorgehen, ebenfalls vorgelegt werden. Eventuelle Auffälligkeiten müssen plausibel aufgeklärt werden, um eine Zertifizierung zu ermöglichen.

Für Zentren, die transapikale Mitralklappeninterventionen durchführen sowie derzeit noch nicht CE-zertifizierte transseptale kathetergestützte Mitralklappenersatzimplantationen, ist neben einer Fachabteilung für Kardiologie auch eine Fachabteilung für Herzchirurgie erforderlich, damit der Eingriff im Herz-Team durchgeführt werden kann – dieses insbesondere auch vor dem Hintergrund des Beherrschens von Blutungskomplikationen bei Verwenden der gegenwärtig noch großlumigen

Kathetersysteme, die auch im Rahmen von transeptalen Eingriffen für diese Interventionen Verwendung finden.

Für die Zertifizierung des Zentrums sind nachvollziehbar die letzten 25 von den Operateuren unterschriebenen Heart-Team- und Katheterprotokolle vorzulegen. Aus diesen Fällen werden während des Audits 3 Fälle ausgewählt und hinsichtlich Indikationsstellung, prä- und periinterventioneller Bildgebung sowie postprozeduralem Erfolg von den Gutachtern beurteilt.

Auch müssen Protokolle über regelmäßige Konferenzen zur Qualitätssicherung und zum Komplikationsmanagement vorgelegt werden. Die regelmäßige Teilnahme an CME-zertifizierten Kursen, wie etwa dem Kurs „Strukturelle Herzerkrankung“ der AGIK-Interventionsakademie (AGIK: Arbeitsgruppe Interventionelle Kardiologie) der DGK, wird empfohlen.

Die Zertifizierung wird von der DGK entsprechend den in diesem Positionspapier dargelegten Kriterien durchgeführt. Für die Qualifikation des Zentrums ist gefordert, dass mindestens 30 direkte kathetergestützte Verfahren an der Mitralklappe pro Jahr durchgeführt werden. Indirekte rekonstruktive Verfahren an der Mitralklappe (z. B. Carillon™) können das Programm des Zentrums ergänzen, sollen aber nicht die Mindestzahlen für direkte Verfahren verringern. Beide interventionelle Kardiologen sollten jeweils mindestens 15 direkte kathetergestützte Interventionen an der Mitralklappe pro Jahr durchführen.

Die hier formulierten Anforderungen sind zum gegenwärtigen Zeitpunkt Expertenkonsens, der nicht durch wissenschaftliche Evidenz gestützt ist. Sollten sich unter der Maxime größtmöglicher Qualität in Zukunft andere Mindestzahlen für die Zentrumszertifizierung ergeben, behält sich die DGK vor, dieses Papier und die hier vorgegebenen Zahlen zu korrigieren.

Personelle Veränderungen im Heart-Team und/oder strukturelle Veränderungen des Zentrums, die zur Nichterfüllung der aufgeführten Qualitätskriterien im Zentrum führen, sind vom Zentrum innerhalb von 12 Wochen an die Zertifizierungsstelle der DGK zu melden.

Diese Empfehlungen zu Qualitätsstandards von Mitralklappeneingriffen sollten regelmäßig in Abhängigkeit von der wissenschaftlichen Datenlage aktualisiert werden, spätestens jedoch nach 3 Jahren.

7. Fazit

Die kathetergestützte Therapie von AV-Klappeninsuffizienzen hat Einzug in die klinische Routine erhalten und ist mittlerweile fester Bestandteil der Behandlung von Risikopatienten mit diesen Klappenfehlern.

Die kathetergestützte Edge-to-edge-Therapie verbessert nicht nur die klinische Symptomatik, sondern – wenn der Patient richtig ausgewählt ist – auch die Prognose von Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz und sekundärer MI (Tab. 4). Auf der anderen Seite erweitern alternative rekonstruktive Verfahren, die derzeit in umfangreichen klinischen Programmen getestet werden, das Armamentarium für den Interventionalisten schon heute. Welche Rolle in Zukunft rekonstruktive Techniken bei Patienten mit primärer MI und geringerem operativem Risiko spielen werden, welche Bedeutung der kathetergestützte Mitralklappenersatz erhält und ob auch für die Rekonstruktion und ggf. den Klappenersatz bei TI nicht nur ein symptomatischer, sondern auch ein prognostischer Nutzen nachweisbar sein wird, bleibt derzeit offen: Hier sind weitere, insbesondere randomisierte Studien gefordert und erwartet (Tab. 5).

Für die Therapiequalität jedweder AV-Klappenintervention entscheidend sind die im Team getroffene Auswahl des geeigneten Patienten, eine präzise Charakterisierung der Pathologie mittels multimodaler Bildgebung und die sich daraus ableitende Differenzialindikation des zu wählenden Verfahrens. Aber auch die institutionellen und personellen Voraussetzungen sind Grundpfeiler einer qualitativ hochwertigen Therapie. Die hier formulierten und angepassten Kriterien für die Zertifizierung von Mitralklappenzentren durch die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie sind aus Sicht der Autoren hierfür wichtige Voraussetzung.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. S. Baldus

Klinik III für Innere Medizin, Klinik für Kardiologie, Angiologie, Pneumologie und internistische Intensivmedizin, Herzzentrum, Uniklinik Köln, Universität zu Köln
Kerpener Str. 62, 50937 Köln, Deutschland
stephan.baldus@uk-koeln.de

Prof. Dr. med. H. Möllmann

Klinik für Innere Medizin I, St.-Johannes-Hospital Dortmund
Johannesstr 9–17, 44137 Dortmund, Deutschland
moellmann@me.com

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. Den Interessenkonflikt der Autoren finden Sie online auf der DGK-Homepage unter <http://leitlinien.dgk.org/> bei der entsprechenden Publikation.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Literatur

1. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL et al (2002) Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med* 346:1845–1853
2. Acker MA, Parides MK, Perrault LP et al (2014) Mitral-valve repair versus replacement for severe ischemic mitral regurgitation. *N Engl J Med* 370:23–32
3. Bapat V, Lim ZY, Boix R et al (2015) The Edwards Fortis transcatheter mitral valve implantation system. *EuroIntervention* 11(Suppl W):W73–W75
4. Bapat V, Rajagopal V, Meduri C et al (2018) Early experience with new transcatheter mitral valve replacement. *J Am Coll Cardiol* 71:12–21
5. Barbanti M, Piazza N, Mangiafico S et al (2017) Transcatheter mitral valve implantation using the highlife system. *JACC Cardiovasc Interv* 10:1662–1670
6. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ et al (2017) 2017 ESC/EACTS guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 38:2739–2791
7. Beckmann A, Meyer R, Lewandowski J et al (2018) German heart surgery report 2017: the annual updated registry of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. *Thorac Cardiovasc Surg* 66:608–621
8. Beckmann A, Meyer R, Lewandowski J et al (2019) German heart surgery report 2018: the annual updated registry of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. *Thorac Cardiovasc Surg* 67:331–344
9. Boekstegers P, Hausleiter J, Baldus S et al (2013) Interventionelle Behandlung der Mitralklappeninsuffizienz mit dem MitraClip®-Verfahren. *Kardiologie* 7:91–104
10. Boekstegers P, Hausleiter J, Baldus S et al (2014) Percutaneous interventional mitral regurgitation

treatment using the Mitra-Clip system. *Clin Res Cardiol* 103:85–96

11. Carpentier A (1983) Cardiac valve surgery—the “French correction”. *J Thorac Cardiovasc Surg* 86:323–337
12. Cerny S, Benesova M, Skalsky I et al (2019) Persistent reduction of mitral regurgitation by implantation of a transannular mitral bridge: durability and effectiveness of the repair at 2 years—results of a prospective trial. *Eur J Cardiothorac Surg* 55:867–873
13. Cheung A, Stub D, Moss R et al (2014) Transcatheter mitral valve implantation with Tiara bioprosthesis. *EuroIntervention* 10(Suppl U):U115–U119
14. Colli A, Manzan E, Aidiotis A et al (2018) An early European experience with transapical off-pump mitral valve repair with NeoChord implantation. *Eur J Cardiothorac Surg* 54:460–466
15. Creemers EE, Pinto YM (2011) Molecular mechanisms that control interstitial fibrosis in the pressure-overloaded heart. *Cardiovasc Res* 89:265–272
16. Curio J, Demir OM, Pagnesi M et al (2019) Update on the current landscape of transcatheter options for tricuspid regurgitation treatment. *Interv Cardiol* 14:54–61
17. Del Val D, Ferreira-Neto AN, Wintzer-Wehekind J et al (2019) Early experience with transcatheter mitral valve replacement: a systematic review. *J Am Heart Assoc* 8:e13332
18. Dziadzko V, Clavel M-A, Dziadzko M et al (2018) Outcome and undertreatment of mitral regurgitation: a community cohort study. *Lancet* 391:960–969
19. Enriquez-Sarano M (2002) Timing of mitral valve surgery. *Heart* 87:79–85
20. Enriquez-Sarano M, Akins CW, Vahanian A (2009) Mitral regurgitation. *Lancet* 373:1382–1394
21. Fam NP, Braun D, Von Bardeleben RS et al (2019) Compassionate use of the PASCAL transcatheter valve repair system for severe tricuspid regurgitation: a multicenter, observational, first-in-human experience. *JACC Cardiovasc Interv* 12:2488–2495
22. Feldman T, Foster E, Glower DD et al (2011) Percutaneous repair or surgery for mitral regurgitation. *N Engl J Med* 364:1395–1406
23. Feldman T, Kar S, Rinaldi M et al (2009) Percutaneous mitral repair with the MitraClip system: safety and midterm durability in the initial EVEREST (Endovascular Valve Edge-to-Edge REpair Study) cohort. *J Am Coll Cardiol* 54:686–694
24. Feldman T, Wasserman HS, Herrmann HC et al (2005) Percutaneous mitral valve repair using the edge-to-edge technique: six-month results of the EVEREST Phase I Clinical Trial. *J Am Coll Cardiol* 46:2134–2140
25. Fishbein GA, Fishbein MC (2019) Mitral valve pathology. *Curr Cardiol Rep* 21:61
26. Gammie JS, Bartus K, Gackowski A et al (2018) Beating-heart mitral valve repair using a novel ePTFE cordal implantation device: a prospective trial. *J Am Coll Cardiol* 71:25–36
27. Garbi M, Monaghan MJ (2015) Quantitative mitral valve anatomy and pathology. *Echo Res Pract* 2:R63–72
28. Goel SS, Zuck V, Christy J et al (2019) Transcatheter mitral valve therapy with novel supra-annular AltaValve. First experience in the United States. *JACC Case Rep* 1:761–764
29. Goldstein D, Moskowitz AJ, Gelijns AC et al (2016) Two-year outcomes of surgical treatment of severe ischemic mitral regurgitation. *N Engl J Med* 374:344–353
30. Grayburn PA, Sannino A, Packer M (2019) Proportionate and disproportionate functional

- mitral regurgitation: a new conceptual framework that reconciles the results of the MITRA-FR and COAPT trials. *JACC Cardiovasc Imaging* 12:353–362
31. Hagendorff A, Fehske W, Flachskampf FA et al (2020) Manual zur Indikation und Durchführung der Echokardiographie – Update 2020. *Kardiologe*. <https://doi.org/10.1007/s12181-020-00402-3>
 32. Harb SC, Griffin BP (2017) Mitral valve disease: a comprehensive review. *Curr Cardiol Rep* 19:73
 33. Harmel EK, Reichenspurner H, Girdauskas E (2018) Subannular reconstruction in secondary mitral regurgitation: a meta-analysis. *Heart* 104:1783–1790
 34. <https://clinicaltrials.gov/ct2/history/NCT01626079?rank=12&view=detail>. Zugegriffen: 20. Apr. 2020
 35. Maisano F (2019) Cardiovalve: attributes, challenges, and early clinical data. <https://www.Tctmd.Com/Slide/Cardiovalve-Attributes-Challenges-and-Early-Clinical-Data>. Zugegriffen: 4. Apr. 2020
 36. lung B, Armoiry X, Vahanian A et al (2019) Percutaneous repair or medical treatment for secondary mitral regurgitation: outcomes at 2 years. *Eur J Heart Fail* 21:1619–1627
 37. Kagiyaama N, Mondillo S, Yoshida K et al (2020) Subtypes of atrial functional mitral regurgitation: imaging insights into their mechanisms and therapeutic implications. *JACC Cardiovasc Imaging* 13:820–835
 38. Kobirumaki-Shimozawa F, Inoue T, Shintani SA et al (2014) Cardiac thin filament regulation and the Frank-Starling mechanism. *J Physiol Sci* 64:221–232
 39. Lapor DJ, Likosky DS, Zhang M et al (2018) Development of a risk prediction model and clinical risk score for isolated tricuspid valve surgery. *Ann Thorac Surg* 106:129–136
 40. Lauten A, Figulla HR, Unbehauen A et al (2018) Interventional treatment of severe tricuspid regurgitation: early clinical experience in a multicenter, observational, first-in-man study. *Circ Cardiovasc Interv* 11:e6061
 41. Lim DS, Kar S, Spargias K et al (2019) Transcatheter valve repair for patients with mitral regurgitation: 30-day results of the CLASP study. *JACC Cardiovasc Interv* 12:1369–1378
 42. Lindsey ML, Mann DL, Entman ML et al (2003) Extracellular matrix remodeling following myocardial injury. *Ann Med* 35:316–326
 43. Lipiecki J, Siminiak T, Sievert H et al (2016) Coronary sinus-based percutaneous annuloplasty as treatment for functional mitral regurgitation: the TITAN II trial. *Open Heart* 3:e411
 44. Lurz P, Orban M, Besler C et al (2020) Clinical characteristics, diagnosis, and risk stratification of pulmonary hypertension in severe tricuspid regurgitation and implications for transcatheter tricuspid valve repair. *Eur Heart J*. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa138>
 45. Ma JI, Igata S, Strachan M et al (2019) Predictive factors for progression of mitral regurgitation in asymptomatic patients with mitral valve prolapse. *Am J Cardiol* 123:1309–1313
 46. Magne J, Lancellotti P, Piérard LA (2010) Exercise pulmonary hypertension in asymptomatic degenerative mitral regurgitation. *Circulation* 122:33–41
 47. Maisano F, Taramasso M (2019) Mitral valve-in-valve, valve-in-ring, and valve-in-MAC: the Good, the Bad, and the Ugly. *Eur Heart J* 40:452–455
 48. Makkar R, O'Neill W, Whisenant B et al (2019) TCT-8 updated 30-day outcomes for the U.S. early feasibility study of the SAPIEN M3 transcatheter mitral valve replacement system. *J Am Coll Cardiol* 74:88
 49. Mehr M, Karam N, Taramasso M et al (2020) Combined tricuspid and mitral versus isolated mitral valve repair for severe MR and TR: an analysis from the TriValve and TRAMI registries. *JACC Cardiovasc Interv* 13:543–550
 50. Mehr M, Taramasso M, Besler C et al (2019) 1-Year outcomes after edge-to-edge valve repair for symptomatic tricuspid regurgitation: results from the TriValve registry. *JACC Cardiovasc Interv* 12:1451–1461
 51. Messika-Zeitoun D, Nickenig G, Latib A et al (2019) Transcatheter mitral valve repair for functional mitral regurgitation using the Cardioband system: 1 year outcomes. *Eur Heart J* 40:466–472
 52. Michler RE, Smith PK, Parides MK et al (2016) Two-year outcomes of surgical treatment of moderate ischemic mitral regurgitation. *N Engl J Med* 374:1932–1941
 53. Miller M, Thourani VH, Whisenant B (2018) The Cardioband transcatheter annular reduction system. *Ann Cardiothorac Surg* 7:741–747
 54. Modine T, Vahl TP, Khalique OK et al (2019) First-in-human implant of the cephea transseptal mitral valve replacement system. *Circ Cardiovasc Interv* 12:e8003
 55. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS et al (2015) Heart disease and stroke statistics—2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 131:e29–e322
 56. Nickenig G, Hammerstingl C, Schueler R et al (2016) Transcatheter mitral annuloplasty in chronic functional mitral regurgitation: 6-month results with the cardioband percutaneous mitral repair system. *JACC Cardiovasc Interv* 9:2039–2047
 57. Nickenig G, Mohr FW, Kelm M et al (2013) Konsensus der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung – und der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie zur Behandlung der Mitralklappeninsuffizienz. *Kardiologe* 7:76–90
 58. Nickenig G, Schueler R, Dager A et al (2016) Treatment of chronic functional mitral valve regurgitation with a percutaneous annuloplasty system. *J Am Coll Cardiol* 67:2927–2936
 59. Nickenig G, Weber M, Lurz P et al (2019) Transcatheter edge-to-edge repair for reduction of tricuspid regurgitation: 6-month outcomes of the TRILUMINATE single-arm study. *Lancet* 394:2002–2011
 60. Nickenig G, Weber M, Schueler R et al (2019) 6-month outcomes of tricuspid valve reconstruction for patients with severe tricuspid regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 73:1905–1915
 61. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO et al (2017) 2017 AHA/ACC focused update of the 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 135:e1159–e1195
 62. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO et al (2014) 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Thorac Cardiovasc Surg* 148:e1–e132
 63. Nishimura RA, Vahanian A, Eleid MF et al (2016) Mitral valve disease—current management and future challenges. *Lancet* 387:1324–1334
 64. Nishino S, Watanabe N, Ashikaga K et al (2019) Reverse remodeling of the mitral valve complex after radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation: a serial 3-dimensional echocardiographic study. *Circ Cardiovasc Imaging* 12:e9317
 65. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN et al (2006) Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet* 368:1005–1011
 66. Obadia JF, Messika-Zeitoun D, Leurent G et al (2018) Percutaneous repair or medical treatment for secondary mitral regurgitation. *N Engl J Med* 379:2297–2306
 67. Park YH, Chon MK, Lederman RJ et al (2017) Mitral loop cerclage annuloplasty for secondary mitral regurgitation: first human results. *JACC Cardiovasc Interv* 10:597–610
 68. Patterson T, Adams H, Allen C et al (2019) Indirect annuloplasty to treat functional mitral regurgitation: current results and future perspectives. *Front Cardiovasc Med* 6:60
 69. Piérard LA, Carabello BA (2010) Ischaemic mitral regurgitation: pathophysiology, outcomes and the conundrum of treatment. *Eur Heart J* 31:2996–3005
 70. Pleger ST, Geis N, Kreuzer M et al (2019) Percutaneous mitral valve repair in recurrent severe mitral valve regurgitation after mitral annuloplasty. *Herz*. <https://doi.org/10.1007/s00059-019-04868-0>
 71. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD et al (2016) 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 37:2129–2200
 72. Rogers JH, Boyd WD, Smith TW et al (2018) Early experience with Millipede IRIS transcatheter mitral annuloplasty. *Ann Cardiothorac Surg* 7:780–786
 73. Rogers JH, Thomas M, Morice MC et al (2015) Treatment of heart failure with associated functional mitral regurgitation using the ARTO system: initial results of the first-in-human MAVERIC trial (mitral valve repair clinical trial). *JACC Cardiovasc Interv* 8:1095–1104
 74. Rosser BA, Taramasso M, Maisano F (2016) Transcatheter interventions for tricuspid regurgitation: TriCinch (4Tech). *EuroIntervention* 12:Y110–Y112
 75. Ruschitzka F, Anker SD, Baumbach A et al (2020) Management of patients with heart failure and secondary mitral regurgitation: a joint position statement from the Heart Failure Association (HFA), European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI), European Heart Rhythm Association (EHRA) and European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. (In press)
 76. Deutsche Gesellschaft für Prävention und Rehabilitation von Herz-Kreislauferkrankungen (DGPR) e. V. et al (2019) S3-Leitlinie zur kardiologischen Rehabilitation (LL-KardReha) im deutschsprachigen Raum Europas, Deutschland, Österreich, Schweiz (D-A-CH), Langversion – Teil 1. AWMF Registernummer: 133/001
 77. Sanon S, Cabalka AK, Babaliaros V et al (2019) Transcatheter tricuspid valve-in-valve and valve-in-ring implantation for degenerated surgical prosthesis. *JACC Cardiovasc Interv* 12:1403–1412
 78. Schächinger V, Nef H, Achenbach S et al (2015) Leitlinie zum Einrichten und Betreiben von Herzkatheterlaboren und Hybridoperationssälen/ Hybridlaboren, 3. Auflage 2015. *Kardiologe* 9:89–123
 79. Schäfer U, Frerker C, Thielsen T et al (2015) Targeting systolic anterior motion and left ventricular outflow tract obstruction in hypertrophic

obstructed cardiomyopathy with a MitraClip. *EuroIntervention* 11:942–947

80. Schlitt A, Lubos E, Guha M et al (2017) Aftercare of patients after MitraClip® implantation. *Herz* 42:176–185

81. Schofer J, Siminiak T, Haude M et al (2009) Percutaneous mitral annuloplasty for functional mitral regurgitation: results of the CARILLON Mitral Annuloplasty Device European Union Study. *Circulation* 120:326–333

82. Søndergaard L, De Backer O, Franzen OW et al (2015) First-in-human case of transfemoral CardiAQ mitral valve implantation. *Circ Cardiovasc Interv* 8:e2135

83. Sorajja P, Moat N, Badhwar V et al (2019) Initial feasibility study of a new transcatheter mitral prosthesis: the first 100 patients. *J Am Coll Cardiol* 73:1250–1260

84. Stone GW, Lindenfeld J, Abraham WT et al (2018) Transcatheter mitral-valve repair in patients with heart failure. *N Engl J Med* 379:2307–2318

85. Stone GW, Vahanian AS, Adams DH et al (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. *J Am Coll Cardiol* 66:278–307

86. Taramasso M, Benfari G, Van Der Bijl P et al (2019) Transcatheter versus medical treatment of patients with symptomatic severe tricuspid regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 74:2998–3008

87. Van Bommel RJ, Marsan NA, Delgado V et al (2011) Cardiac resynchronization therapy as a therapeutic option in patients with moderate-severe functional mitral regurgitation and high operative risk. *Circulation* 124:912–919

88. Vanhees L, Geladas N, Hansen D et al (2012) Importance of characteristics and modalities of physical activity and exercise in the management of cardiovascular health in individuals with cardiovascular risk factors: recommendations from the EACPR. Part II. *Eur J Prev Cardiol* 19:1005–1033

89. Wang S, Meng X, Luo Z et al (2018) Transapical beating-heart mitral valve repair using a novel artificial chordae implantation system. *Ann Thorac Surg* 106:e265–e267

90. Witte KK, Lipiecki J, Siminiak T et al (2019) The REDUCE FMR trial: a randomized sham-controlled study of percutaneous mitral annuloplasty in functional mitral regurgitation. *JACC Heart Fail* 7:945–955

91. Yoon SH, Whisenant BK, Bleiziffer S et al (2019) Outcomes of transcatheter mitral valve replacement for degenerated bioprostheses, failed annuloplasty rings, and mitral annular calcification. *Eur Heart J* 40:441–451

92. Zeng X, Tan TC, Dudzinski DM et al (2014) Echocardiography of the mitral valve. *Prog Cardiovasc Dis* 57:55–73

93. Zoghbi WA, Adams D, Bonow RO et al (2017) Recommendations for noninvasive evaluation of native valvular regurgitation: a report from the American Society of Echocardiography developed in collaboration with the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *J Am Soc Echocardiogr* 30:303–371

Herzreparatur mit der Gen-Schere

Mit Gentests lassen sich heute in vielen Fällen, die genetischen Ursachen von Herzkrankungen, wie Herzmuskelschwäche, Herzrhythmusstörungen und Herzfehlbildungen, erkennen. Über neuartige Ansätze mit der sogenannten Gen-Schere können die zugrundeliegenden genetischen Defekte im Labor korrigiert und damit die Herzfunktion wieder hergestellt werden. Im Gegensatz zu klassischen Arzneistoffen verspricht der Einsatz der Gen-Schere eine endgültige Reparatur des zugrunde liegenden Defekts. Um den Gen-Scheren-Ansatz zur Behandlung von Herzkrankungen auch in der Klinik anwenden zu können, fördert die Leducq Foundation ein transatlantisches Exzellenznetzwerk „Editing the Failure Heart“ an der Universitätsmedizin Göttingen (UMG). Koordiniert wird das internationale Netzwerk von Prof. Dr. Wolfram-Hubertus Zimmermann, Direktor des Instituts für Pharmakologie und Toxikologie. Der Zusammenschluss von international führenden Gruppen im Bereich der Genom-Editierung sowie Modellierung von Herzkrankungen aus Göttingen, Großbritannien, den Niederlanden und den USA erhält 6,5 Millionen US-Dollar (5,9 Millionen Euro) über fünf Jahre, um den Weg bis in die klinische Anwendung vorzubereiten. Die Förderung durch die Leducq Foundation startet am 1. Januar 2021.

Nach vielen Jahren der Forschung werden aktuell weltweit erste gentherapeutische Arzneimittel in die klinische Anwendung überführt. In den USA bereits zugelassen ist zum Beispiel die Gentherapie mit dem Medikament Zolgensma™ für die Behandlung von Kindern mit spinaler Muskelatrophie. Ein erster Gen-Scheren-Ansatz für die Behandlung der Leberschen kongenitalen Amaurose, einer zu Erblindung führenden erblichen Sehstörung, ist seit September 2019 in der klinischen Erprobung. Die Partner des von Prof. Zimmermann koordinierten Netzwerkes haben maßgeblich zur Entwicklung von Gen-Scherenanwendungen bei der Duchenne Muskel Dystrophie beigetragen. Eine Umsetzung in die Klinik in diesem Fall, wie auch in anderen Fällen mit genetisch bedingten Erkrankungen des Herzens scheint möglich und soll durch das neu formierte Leducq Netzwerk beschleunigt werden. Das Forschungsvorhaben reicht von der

Identifizierung mittels Gen-Scheren-Technologie korrigierbarer Mutationen über die Entwicklung neuer „Werkzeuge“ für die Genom-Editierung sowie präklinischer Tests von Sicherheit und Wirksamkeit bis hin zur konkreten Planung klinischer Studien. Das Netzwerk hat seine Verbundtätigkeit bereits aufgenommen.

„Wir wollen im Rahmen des Leducq-Netzwerkes die Anwendung der therapeutischen Genom-Editierung zur Behandlung von vererbten und nicht vererbten Herzkrankungen in die Klinik bringen. Als Grundlage dafür haben wir auf dem Göttingen Campus eine Technologie-Pipeline aufgebaut, die neben der Entwicklung neuer Gen-Scherenansätze vor allem auch die Prüfung von Sicherheit und Wirksamkeit im Menschen ermöglichen wird“, sagt Prof. Dr. Wolfram-Hubertus Zimmermann.

In dem internationalen Konsortium arbeiten Grundlagen-, Translations- und klinische Wissenschaftler zusammen. Das Forschungsnetzwerk bündelt Expertisen in der Identifizierung und Definition der Rolle genetischer Mutationen für Herzkrankungen, der Entwicklung von Werkzeugen für die Genom-Editierung und Gentransfer, der präklinischen Testung von Gen-Scheren-Ansätzen an im Labor gezüchtetem menschlichen Herzgewebe sowie in für die klinische Anwendung zentral wichtigen Tiermodellen. Aus dem Göttingen Campus ist neben der Universitätsmedizin Göttingen das Deutsche Primatenzentrum (DPZ) – Leibniz-Institut für Primatenforschung beteiligt.

„Von entscheidender Bedeutung ist, dass wir gemeinsam mit unseren Netzwerkpartnern über umfangreiche Erfahrungen in der Überführung neuartiger Therapieformen in klinische Anwendungen verfügen. Um die Translation in die klinische Anwendung zu erreichen, werden wir im engen Kontakt mit den zuständigen Aufsichtsbehörden in Deutschland, Europa und den USA einen ethisch vertretbaren und sicheren Weg für eine wirksame Gen-Editierung bei Herzmuskelschwäche entwickeln“, sagt Prof. Dr. Zimmermann

Quelle: www.umg.eu