

Marius Gabriel Schulz-Schönhagen

Dr. med.

**Die therapeutische Wirksamkeit einer endovaskulären Mitralklappenrekonstruktion mittels Clips an Hochrisikopatienten mit eingeschränkter linksventrikulärer Ejektionsfraktion**

Promotionsfach: Innere Medizin

Doktorvater: Prof. Dr. med. Raffi Bekeredjian

Die hochgradige chronische Mitralklappeninsuffizienz stellt einen signifikanten negativen und unabhängigen prädiktiven Faktor für das kurz- bis mittelfristige Überleben von Patienten mit hochgradig reduzierter (<30%) linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF) dar. Der aktuelle Goldstandard zur Behandlung der Mitralklappeninsuffizienz ist die chirurgische Mitralklappenrekonstruktion. Trotz einer signifikanten Reduktion der Lebenserwartung und Lebensqualität auf Grund der hochgradigen Mitralklappeninsuffizienz bleiben der Zeitpunkt und die Art der Intervention zur Behandlung der funktionellen Mitralklappeninsuffizienz bei Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz umstritten. In den aktuellen Leitlinien besteht lediglich eine Klasse IIa/IIb-Empfehlung für eine chirurgische Mitralklappenrekonstruktion bei symptomatischen Patienten mit hochgradiger Mitralklappeninsuffizienz und einer LVEF unter 30%. Hochrisikopatienten mit einer hochgradig reduzierten LVEF werden aus diesem Grund teilweise medikamentös geführt und somit eventuell nicht optimal therapiert.

Seit dem Jahr 2008 existiert mit dem MitraClip®-System ein perkutanes Verfahren zur Behandlung der Mitralklappeninsuffizienz, welches auf einem chirurgischen Operationsverfahren nach Alfieri basiert. Hierbei werden Mitralklappensegel in der Regel zentral im A2/P2 Segment mittels eines Dacron beschichteten Kobalt/Chrom-Clips ergriffen und aneinander fixiert. Die erste randomisierte multizentrische Studie, die die perkutane Mitralklappenrekonstruktion mittels MitraClip®-Implantation mit den etablierten operativen Verfahren verglich, war die EVEREST II Studie. Hierbei zeigte sich, dass die MitraClip®-Implantation hinsichtlich der Reduktion der Mitralklappeninsuffizienz weniger effektiv war als chirurgische Verfahren, allerdings eine erhöhte Sicherheit aufwies und bezüglich der klinischen Endpunkte zu einem vergleichbaren Ergebnis nach 12 Monaten führte. Somit könnte die perkutane Mitralklappenrekonstruktion mittels MitraClip®-Implantation ein geeignetes therapeutisches Verfahren für Hochrisikopatienten darstellen.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Sicherheit, die Effizienz und die Nachhaltigkeit einer endovaskulären Mitralklappenrekonstruktion mittels MitraClip®-Implantation an einem Hochrisiko-Patientenkollektiv mit reduzierter LVEF zu überprüfen. Die präsentierten Ergebnisse beruhen auf einer geplanten prospektiven Follow-up-Kohortenstudie deren Patientenkollektiv durch folgende Kriterien charakterisiert war: funktionelle oder degenerative Mitralklappeninsuffizienz Grad III, NYHA  $\geq$  III sowie eine linksventrikuläre Ejektionsfraktion  $\leq$  30% (Herzinsuffizienz-Kollektiv, n=30) oder ein LVEF  $>$  30% und  $\leq$  55% bei einem Mortalitätsrisiko von  $\geq$  5% nach STS (Hochrisiko-Kollektiv, n=25). Im Zeitraum von September 2009 bis März 2011 wurden an der Medizinischen Klinik der Universität Heidelberg 55 Patienten nach diesen Kriterien in die Studie eingeschlossen. Die Patienten wurden präprozedural einer transösophagealen und transthorakalen Echokardiographie sowie einer Herzkatheteruntersuchung zur Beurteilung der Mitralklappeninsuffizienz, der ventrikulären Pumpfunktion und der Machbarkeit einer MitraClip®-Implantation unterzogen. Es erfolgte eine klinische Abschätzung der körperlichen Leistungsfähigkeit mittels 6-Minuten-Gehtests, eine anamnestische Einordnung der Beschwerden (NYHA, subjektives Befinden) und eine Bestimmung von hsTnT und NT-proBNP als Marker einer myokardialen Belastung und des Zellunterganges. Im Falle einer erfolgreichen MitraClip®-Implantation wurden die Patienten nach einem Monat und nach zwölf Monaten ambulant auf eine Veränderung der genannten Parameter untersucht.

Bereits im 1-Monats-Follow-up zeigten sich im gesamten Patientenkollektiv (n=55) neben der Reduktion der Mitralklappeninsuffizienz ( $3,0 \pm 0,1$  auf  $1,8 \pm 0,1$ ;  $p < 0,0001$ ) eine signifikante Verbesserung der funktionellen Leistungsfähigkeit im 6-Minuten-Gehtest und der klinischen Symptome nach der NYHA-Klassifikation. Bei der gesonderten Auswertung der Ergebnisse des Herzinsuffizienz-Kollektivs und des Hochrisiko-Kollektivs zeigte sich ebenfalls eine signifikante Verbesserung dieser Parameter.

Die Follow-up-Untersuchungen nach 12 Monaten ergaben gegenüber dem Ausgangsbefund eine signifikante Reduktion der Mitralklappeninsuffizienz ( $2,9 \pm 0,1$  auf  $1,7 \pm 0,1$ ;  $p < 0,0001$ ) einhergehend mit einer signifikanten Verbesserung der funktionellen Leistungsfähigkeit im 6-Minuten-Gehtest und der klinischen Symptomatik (NYHA-Klassifikation). Auch die Konzentrationen von hsTnT und NT-proBNP sanken signifikant gegenüber dem Ausgangsbefund. Besonders hervorzuheben ist, dass sich nach 12 Monaten eine signifikante Verbesserung der Ejektionsfraktion ergab, welche als Ausdruck eines myokardialen Reverse-Remodeling-Prozesses mit einer signifikanten Reduktion des

linksatrialen Diameters und Volumens einherging. Dieser Prozess zeigte sich ebenfalls bei gesonderter Betrachtung des Herzinsuffizienz-Kollektivs.

Innerhalb der ersten 30 Tage verstarben 2 der 55 Patienten (3,6%). Die 30-Tage Mortalität war somit deutlich geringer als die mittels STS-Score und EuroSCORE errechnete Mortalität einer konventionellen operativen Mitralklappenrekonstruktion (STS  $11,7 \pm 1,7$ ; EuroSCORE  $26,0 \pm 3,9$ ).

Es konnte somit gezeigt werden, dass die MitraClip®-Implantation eine sichere Therapieoption für das untersuchte Patientenkollektiv darstellt und zu einer signifikanten Verbesserung der Mitralklappeninsuffizienz, der funktionellen Leistungsfähigkeit, der myokardialen Schädigung sowie zu einem signifikanten myokardialen Reverse-Remodeling-Prozess führt. Die endovaskuläre Mitralklappenrekonstruktion mittels MitraClip®-Implantation bietet somit einen neuen Therapieansatz für Hochrisikopatienten, insbesondere für solche mit hochgradig eingeschränkter linksventrikulärer Ejektionsfraktion. Dabei sollte die Planung des therapeutischen Vorgehens bei Patienten mit hochgradiger Mitralklappeninsuffizienz und fortgeschrittener Herzinsuffizienz immer unter Berücksichtigung der chirurgischen, interventionellen und konservativen Therapieoptionen erfolgen.

