

Aus dem Herzzentrum der Universität zu Köln  
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin III  
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. St. Baldus

# **Veränderung der Lebensqualität nach perkutaner AV-Klappen-Intervention und Assoziation mit klinischen Parametern**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde  
der Medizinischen Fakultät  
der Universität zu Köln

vorgelegt von  
Linn Louisa Held  
aus Oldenburg in Holstein

promoviert am 24. Oktober 2023

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln  
Jahr der Erstellung 2023

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink

1. Gutachter: Professor Dr. med. R. J. Pfister
2. Gutachter: Privatdozentin Dr. rer. medic. N. Scholten

### Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich keine Unterstützungsleistungen erhalten.

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Die dieser Arbeit zugrunde liegenden Daten wurden unter Mitarbeit von Medizinstudenten (Doktoranden) in der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin III Kardiologie der Uniklinik Köln ab Mai 2014 erhoben. Ich habe die Daten für das Jahr 2019 erhoben. Die Echokardiographien wurden durch erfahrene Assistenzärzte durchgeführt. Die Intervention haben erfahrende Oberärzte oder der Chefarzt vorgenommen. Ich habe die Daten selbstständig ohne Hilfe mit IBM SPSS Statistics ausgewertet.

### Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 21.10.2023



Unterschrift: .....

## **Danksagung**

Ich möchte mich besonders herzlich bei meinem Doktorvater Herr Prof. Dr. med. Roman Pfister für das spannende Thema und die jederzeit freundliche und engagierte Unterstützung bei Fragen rund um die Dissertation bedanken.

Des Weiteren gilt mein Dank Frau Dr. med. univ. Maria Isabel Körber für die Betreuung während der gesamten Projektphase.

# Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	7
1. Zusammenfassung.....	9
2. Einleitung.....	10
2.1. Mitralklappe .....	10
2.1.1. Anatomie der Mitralklappe .....	10
2.1.2. Physiologie der Mitralklappe.....	10
2.2. Mitralklappeninsuffizienz.....	11
2.2.1. Definition.....	11
2.2.2. Pathophysiologie .....	11
2.2.3. Epidemiologie.....	12
2.2.4. Ätiologie: Funktionell – degenerativ .....	12
2.2.5. Diagnostik.....	13
2.2.6. Schweregrade.....	14
2.2.7. Symptome .....	14
2.2.8. Therapie der Mitralklappeninsuffizienz .....	14
Konservatives Vorgehen.....	15
Operatives Vorgehen.....	15
Interventionelles Vorgehen.....	16
Primäre Mitralklappeninsuffizienz .....	17
Sekundäre Mitralklappeninsuffizienz.....	18
2.3. Fragestellung und Ziel der Arbeit.....	19
2.3.1. Fragestellung .....	19
2.3.2. Aktuelle Datenlage .....	19
2.3.3. Ziel der Arbeit .....	21
3. Material und Methoden .....	21
3.1. Patientenkollektiv.....	21
3.2. Studiendesign.....	22
3.3. Zeitpunkt 1 - Baseline-Erhebung .....	23
3.3.1. Zeitpunkt 1 – Allgemeine Patientendaten.....	23
3.3.2. Zeitpunkt 1 –Fragebögen .....	23
3.3.2.1. QoL-Fragebögen: Fragebögen zur Lebensqualität („Quality of Life“, kurz „QoL“) 23	
3.3.2.2. Fragebögen zur Alltagsfunktion .....	24
3.3.3. Zeitpunkt 1 - Scoring.....	25
3.4. Zeitpunkt 2 - Postinterventionelle Untersuchung.....	26
3.5. Zeitpunkt 3 - Follow-up .....	26

3.6.	Statistik.....	27
4.	Ergebnisse .....	27
4.1.	Studienkollektiv.....	27
4.2.	Basis-Charakteristika des Studienkollektivs .....	29
4.2.1.	QoL-Fragebögen SF12/36 und MLWHFQ .....	30
4.3.	PCS - Basis-Charakteristika der Gruppen 1a / 1b .....	31
4.3.1.	PCS - Baseline-Vergleiche der Charakteristika der Gruppen 1a/1b .....	33
4.3.1.1.	Baseline-Charakteristika.....	33
4.3.1.2.	Baseline-Erhebung der QoL-Fragebögen.....	37
4.3.1.3.	Baseline-Erhebung funktioneller Parameter .....	39
4.3.2.	PCS - Follow-up-Vergleiche der Charakteristika der Gruppen 1a/1b.....	40
4.3.2.1.	Erhebung der QoL-Fragebögen MCS und MLWHFQ zum Zeitpunkt des Follow-up 41	
4.3.2.2.	Unerwünschte Ereignisse zum Zeitpunkt des Follow-up .....	41
4.3.2.3.	Funktionelle Parameter zum Zeitpunkt des Follow-up .....	42
4.3.2.4.	Echokardiographische Parameter zum Zeitpunkt des Follow-up .....	46
4.3.2.5.	Gesamt-Überleben .....	48
4.4.	MCS.....	49
4.5.	MLWHFQ - Basis-Charakteristika der Gruppen 2a / 2b.....	49
4.5.1.	MLWHFQ - Vergleiche der Charakteristika der Gruppen 2a/2b - Baseline .....	50
4.5.1.1.	Baseline-Charakteristika.....	50
4.5.1.2.	Baseline-Erhebung der QoL-Fragebögen.....	54
4.5.1.3.	Baseline-Erhebung funktioneller Parameter .....	55
4.5.2.	MLWHFQ - Vergleiche der Charakteristika der Gruppen 2a/2b – Follow-up.....	57
4.5.2.1.	Erhebung der QoL-Fragebögen PCS und MCS zum Zeitpunkt des Follow-up .....	57
4.5.2.2.	Unerwünschte Ereignisse zum Zeitpunkt des Follow-up .....	59
4.5.2.3.	Funktionelle Parameter zum Zeitpunkt des Follow-up .....	60
4.5.2.4.	Echokardiographische Parameter zum Zeitpunkt des Follow-up .....	66
4.5.2.5.	Gesamt-Überleben .....	68
5.	Diskussion.....	69
5.1.	Einordnung der Ergebnisse in die Studienlage.....	69
5.1.1.	Studienkollektiv und klinische Ergebnisse.....	69
5.1.2.	Komorbiditäten .....	71
5.1.3.	Funktionelle Ergebnisse und Lebensqualität.....	71
5.2.	Mögliche Prädiktoren der Lebensqualität.....	72
5.2.1.	Präinterventionell eingeschränkte Lebensqualität .....	72

5.2.2.	Herzinsuffizienz-Symptome Dyspnoe und Gebrechlichkeit .....	73
5.2.3.	Begleiterkrankung Vorhofflimmern .....	74
5.2.4.	Begleiterkrankung COPD .....	75
5.2.5.	Logistischer EuroScore .....	76
5.2.6.	Vorhandensein eines ICD .....	76
5.2.7.	MCS.....	77
5.2.8.	Zusammenfassung der Prädiktoren .....	78
5.3.	Assoziation der veränderten Lebensqualität mit den Follow-up-Ergebnissen .....	78
5.3.1.	Funktionelle Parameter .....	78
5.3.2.	Weitere relevante Parameter .....	79
5.4.	Limitationen der Studie .....	80
5.5.	Fazit .....	80
6.	Literaturverzeichnis.....	82
7.	Anhang .....	87
7.1.	Abbildungsverzeichnis.....	87
7.2.	Tabellenverzeichnis .....	87
7.3.	Diagrammverzeichnis .....	88
7.4.	Verwendete Fragebögen der Lebensqualität.....	89

## Abkürzungsverzeichnis

6MGT	6-Minuten-Gehtest
ACE	Angiotensin Converting Enzyme
ADL	Activities of Daily Life
AT1	Angiotensin-II-Rezeptor-Subtyp-1
AV	Atrio-ventrikulär
BNP	Brain Natriuretic Peptide
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
CRT	Cardiac Resynchronisation Therapy
CT	Computertomographie
EF	Ejektionsfraktion
eGFR	Estimated Glomerular Filtration Rate
EKG	Elektrokardiogramm
EROA	Effective Regurgitant Orifice Area
FU	Follow-Up
HZV	Herzzeitvolumen
IADL	Instrumental Activities of Daily Life
ICD	Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator
J	Jahre
KG	Körpergewicht
KHK	Koronare Herzkrankheit
LV	Linksventrikulär
LVEDD	Linksventrikulärer Enddiastolischer Durchmesser
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVESD	Linksventrikulärer Endsystolischer Durchmesser
MCS	Mental Component Score des SF12/36
MI	Mitralinsuffizienz
MKE	Mitralklappenersatz
MKR	Mitralklappenrekonstruktion
MLWHFQ	Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire
MRT	Magnetresonanztomographie
NT-proBNP	N-Terminal Prohormone Of Brain Natriuretic Peptide

NYHA	New York Heart Association
PAVI	Perkutane Atrio-Ventrikulär-Klappen-Intervention
pAVK	Periphere Arterielle Verschlusskrankheit
PCS	Physical Component Score des SF12/36
PISA	Proximal Isovelocity Surface Area
PMVR	Perkutane Edge-to-Edge Mitral Valve Repair
QoL	Lebensqualität (Quality of Life)
SD	Standard-Deviation
SF12/36	Short Form 12/36 Fragebogen
TAPSE	Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion
TAVI	Transfemoral Aortic Valve Intervention
TEE	Transesophageal Echocardiography
TIA	Transitorische Ischämische Attacke
TSH	Thyreoidea-Stimulierendes Hormon
TTE	Transthorakale Echokardiographie
VHF	Vorhofflimmern
Z.n.	Zustand nach

# 1. Zusammenfassung

**Einleitung** Die Mitralklappeninsuffizienz (MI) ist die zweithäufigste Herzklappenerkrankung in Deutschland.<sup>1</sup> Hohes Alter, eingeschränkte linksventrikuläre Funktion und Komorbiditäten gehören zu den Hauptgründen für die Ablehnung eines konventionell-chirurgischen Therapieverfahrens.<sup>2</sup> Für solche Patienten kommt bei Vorliegen einer schweren MI und hoher Symptomlast nach Ausschöpfen der medikamentösen Therapie ein interventionelles Vorgehen, also die kathetergestützte transfemorale Reparatur der Klappe, infrage.<sup>3</sup> Zu den Hauptzielen dieser Intervention zählen die Verbesserung der Lebensqualität (Quality of Life, QoL), der funktionellen Kapazität sowie eine Reduktion der Symptomatik.<sup>4</sup>

**Ziel der Arbeit** war es, klinische Faktoren zu identifizieren, die mit der Verbesserung der QoL nach PAVI assoziiert sind.

**Methoden** Es wurden zwischen Mai 2014 und Oktober 2017 an der Universitätsklinik Köln durch eine PAVI behandelte Patienten in die vorliegende Studie eingeschlossen (n=314). Von 273 der Patienten waren Daten zur QoL vor und ca. 6 Wochen nach der Prozedur erhoben worden. Die Patienten wurden anhand der Veränderung der QoL, welche über 1. den Physical Component Score (PCS) des Short Form 12/36 (SF12/36) und 2. den Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire (MLWHFQ) erhoben wurde, in jeweils zwei Gruppen eingeteilt (Verbesserung/Gleichbleiben (1a/2a) vs. Verschlechterung (1b/2b)).

**Ergebnisse** Die Patienten waren überwiegend alt (79 ±9 J), stark symptomatisch (90,1% (n=246) NYHA-Klasse 3-4), und hatten ein hohes Operationsrisiko (log. EuroScore 15,6%). 53,5% (n=146) wiesen eine funktionelle MI auf. Der PCS lag initial bei 35,8, der Mental Component Score (MCS) des SF12/36 bei 52,5 und der MLWHFQ bei 30 Punkten. Die QoL verbesserte sich bis zum FU signifikant im PCS auf 43,0 (p<0,001) und im MLWHFQ auf 17 Punkte (p<0,001). 80,6% (n=220) der Patienten wurden anhand der Veränderungen im PCS der Gruppe 1a, 19,4% (n=53) der Gruppe 1b zugeordnet. Gemäß den Veränderungen des MLWHFQ wurden 86,1% (n=235) der Patienten der Gruppe 2a und 13,9% (n=38) der Gruppe 2b zugeordnet.

Patienten der Gruppe 1a hatten in der Baseline-Erhebung signifikant häufiger als die Vergleichsgruppe 1b eine hohe NYHA-Klasse (III-IV 91,8% vs. 83,0%, p=0,018) und VHF (65,5% vs. 45,3%, p=0,008), zudem trugen sie seltener einen ICD (12,7 vs. 26,4%, p=0,019) und wiesen einen höheren MCS (52,9±9,7 vs. 47,8±10,8 Punkte, p=0,015) und MLWHFQ (31±16 vs. 28±18 Punkte, p=0,021) auf. Die Veränderungen im PCS waren signifikant assoziiert mit den Veränderungen der Parameter MLWHFQ, NYHA-Klasse, IADL-Score, Gebrechlichkeit, 6MGT, EF und der Häufigkeit von Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisierungen im Follow-up.

Patienten der Gruppe 2a hatten in der Baseline-Erhebung signifikant seltener als die Vergleichsgruppe 2b COPD (14,0% vs. 28,9%, p=0,030) und waren häufiger gebrechlich (47,2% vs. 30,6%, p=0,030), zudem hatten sie einen niedrigeren EuroScore (14,8% vs. 19,1%, p=0,016). Die Veränderungen im MLWHFQ waren signifikant assoziiert mit den Veränderungen der Parameter NYHA-Klasse, IADL-Score, Gebrechlichkeit, 6MGT, PCS, MCS, Liegedauer nach der Intervention und der Häufigkeit von Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisierungen im Follow-up.

Es gab keine Assoziation zwischen der Veränderung der QoL und dem prozeduralen Ergebnis der PAVI, das bei der großen Mehrzahl der Patienten sehr gut war.

**Fazit** Die Verbesserung der QoL war nur zu einem kleinen Teil mit der Komorbidität der Patienten assoziiert, vor allem aber mit dem Ausgangsstatus der QoL. Die Verbesserung der QoL war sehr stark

assoziiert mit den Veränderungen der Herzinsuffizienzsymptomatik und der funktionellen Kapazität der Patienten.

## 2. Einleitung

### 2.1. Mitralklappe

#### 2.1.1. Anatomie der Mitralklappe

Die Mitralklappe (Valva atrioventricularis sinistra) ist eine im Ostium atrioventriculare sinistrum befindliche bikuspidale Herzklappe, die den linken Herzvorhof von der linken Herzkammer trennt. Sie besteht aus zwei Segeln, dem Cuspis anterior, das sich in unmittelbarer Nachbarschaft zur Aortenwurzel befindet, und dem Cuspis posterior (lateral hinten). Mittels des Anulus fibrosus ist die Mitralklappe bindegewebig im Herzskelett verankert. Die Mitralklappe selbst ist mit Endokard überzogen und gefäßfrei. An den Seitenrändern der Klappe befinden sich die Cuspides commissurales, die durch die dort starke Faltung des vorderen und hinteren Segels entstehen und nicht mit dem Anulus fibrosus in Verbindung stehen. Die Segel der Klappe werden an ihren freien Enden durch die Chordae tendineae mit je einem Papillarmuskel verbunden, welche an der Wand des linken Ventrikels ihren Ursprung haben und ein Zurückschlagen der Segel in den Vorhof während der Herzkontraktion verhindern.<sup>5</sup>

#### 2.1.2. Physiologie der Mitralklappe

Die Mitralklappe befindet sich in der linken Herzhälfte und bildet die Grenze zwischen Vorhof und Kammer. Durch die linke Herzhälfte erfolgt die Aufnahme von oxygeniertem Blut aus dem Lungenkreislauf und die Weiterleitung des Blutes über die Aortenklappe und Aorta an den Körperkreislauf. Diese Weiterleitung erfolgt durch eine rhythmische Anspannung (Systole) und Entspannung (Diastole) des Herzmuskels. Die atrioventrikulären (AV)-Klappen, die Trikuspidal- und die Mitralklappe, sorgen während der Herzaktion für einen unidirektionalen Fluss des Blutes durch die Vorhöfe und Kammern.<sup>6</sup>

Zu Beginn der Systole kommt es zur isovolumetrischen Anspannungsphase des Myokards, wodurch es zu einer Erhöhung des intraventrikulären Drucks kommt, woraus der Schluss der AV-Klappen resultiert. Wird so schließlich ein höherer Druck als der diastolische Druck der Aorten- und Pulmonalklappe (Semilunarklappen) erreicht, öffnen sich diese Klappen. Damit beginnt die Austreibungsphase der Systole, während der durch eine auxotone Kontraktion das Blut aus den Herzkammern heraus befördert wird. Die Diastole beginnt mit der isovolumetrischen Relaxation des Herzmuskels, der Ventrikeldruck sinkt wieder unter den Vorhofdruck. Dies hat wiederum die Öffnung der AV-Klappen zur Folge und damit einhergehend eine Füllung der Ventrikel. Ca. 80% des Blutes gelangt in der frühen Diastole durch die Druckverhältnisse und eine Verlagerung der Ventilebene in die Kammern, 20% in der späten Diastole durch die Vorhofkontraktion.<sup>6</sup>

Die Funktion der Mitralklappe ist der Verschluss der Vorhöfe während der Systole und so die Ermöglichung der Kammerkontraktion ohne Rückfluss von Blut. Der Schluss der Mitralklappe wird

ausgelöst, wenn der Druck im linken Ventrikel sich dem Druck im linken Vorhof angleicht. Die Segel der Klappe werden von den Chordae tendineae (Sehnenfäden) und den Papillarmuskeln zusätzlich verschlossen und unter Spannung gehalten, während es zur Kontraktion der linken Herzkammer kommt.<sup>1</sup>

Faktoren, die Einfluss auf die myokardiale Pumpfunktion nehmen, sind die Vorlast, Nachlast, Kontraktilität und Herzfrequenz. Die Vorlast wird durch den enddiastolischen Füllungsdruck der Ventrikel bestimmt und liegt linksventrikulär regulär bei 6-12 mmHg. Die Vorlast und damit die Dehnung der Herzkammern unmittelbar vor der Systole nehmen unmittelbar Einfluss auf das Schlagvolumen des Herzens, bei größerer Vordehnung wird bei gleichbleibendem Widerstand mehr Blut ausgeworfen. Nachlast bezeichnet die Wandspannung, die nötig ist, um den enddiastolischen Druck in Aorta und Pulmonalarterien zu überwinden. Ist sie erhöht, kann weniger Blut während der Systole ausgeworfen werden. Die vom Herzmuskel selbst unabhängig von Vor- und Nachlast aufgebrauchte Kraft und Geschwindigkeit seiner Kontraktion wird als Kontraktilität bezeichnet. Die in Kontraktionen pro Minute gemessene Herzfrequenz beeinflusst die Kontraktilität und die Diastolendauer des Herzens. Je höher die Herzfrequenz, desto höher die Kontraktilität und desto kürzer die Diastole im Vergleich zur Systole, was zu einer ineffektiven Füllung der Herzkammern führen kann. Eine Möglichkeit die Pumpfunktion des Herzens zu quantifizieren, bietet das Herzzeitvolumen (HZV), das sich aus Herzfrequenz multipliziert mit dem Schlagvolumen ergibt und in Liter pro Minute gemessen wird.<sup>6</sup>

## 2.2. Mitralklappeninsuffizienz

### 2.2.1. Definition

Unter einer Mitralklappeninsuffizienz (MI) versteht man die Schlussunfähigkeit der Mitralklappe, die akut oder auch chronisch sein kann. Die zugrundeliegende Pathologie kann dabei die Segel der Klappe, den Klappenannulus, die Papillarmuskeln oder auch die Chordae tendineae (Sehnenfäden) betreffen.<sup>1</sup>

### 2.2.2. Pathophysiologie

Durch die Schlussunfähigkeit der Mitralklappe kommt es während der Systole der Herzaktion zu einer ungerichteten Entleerung des linken Ventrikels: Statt wie physiologisch vorgesehen durch die Aortenklappe in die Aorta strömt das Blut nun zusätzlich durch die Undichtigkeit der Mitralklappe in den linken Vorhof. Aus dem linken Vorhof gelangt das Blut schließlich über die Lungenvenen in die Lungengefäße. Konsekutiv kommt es zur Stauung des Blutes in der Lunge, woraus eine pulmonale Hypertonie resultieren kann. Durch den dann erhöhten Widerstand im Lungenkreislauf entsteht eine verstärkte Druckbelastung des rechten Ventrikels. Aus dieser Rechtsherzbelastung heraus kann es im weiteren Verlauf zu einer Rechtsherzinsuffizienz kommen.<sup>1</sup>

Da das in den Körperkreislauf ausgeworfene Volumen durch die Regurgitation des Blutes in den linken Vorhof sinkt, steigert sich kompensatorisch das Schlagvolumen. Dies führt zu einer linksventrikulären Volumenbelastung, wodurch es zur Hypertrophie und Dilatation des linken Ventrikels kommt.<sup>1</sup>

Bei der chronischen MI wird diese linksventrikuläre Dysfunktion zunächst durch die Regurgitation des Blutes in den linken Herzvorhof verschleiert, welche initial eine Senkung der Nachlast bewirkt. Bei einer

gleichzeitig durch die Volumenbelastung des linken Ventrikels gesteigerten Vorlast kommt es so anfänglich zu einer gesteigerten Ejektionsfraktion. Da sich das Volumen im linken Ventrikel durch die MI jedoch stetig vermehrt, kommt es im Laufe der Erkrankung zur weiteren Abnahme des Herzzeitvolumens und einer Verminderung der Ejektionsfraktion, was bereits auf eine beginnende Dekompensation hindeutet.<sup>6</sup>

### 2.2.3. Epidemiologie

Die Mitralklappeninsuffizienz stellt mit einer Inzidenz von 2% pro Jahr das zweithäufigste Klappenitium bei Erwachsenen dar.<sup>1</sup> Insbesondere bei älteren Patienten (>75 Jahre) finden sich zunehmend häufig schwere Mitralklappeninsuffizienzen.<sup>7</sup>

### 2.2.4. Ätiologie: Funktionell – degenerativ

Für die Mitralklappeninsuffizienz lassen sich zwei hauptursächliche Pathologien unterscheiden. Die mit 61,3% häufigste vorliegende Ätiologie in industrialisierten Nationen ist die degenerative MI.<sup>8</sup>

Die primäre/degenerative MI: Bei der primären/degenerativen MI können verschiedene Veränderungen der Mitralklappe und der ihr angrenzenden Strukturen vorliegen.<sup>1</sup>

- Mitralklappenprolaps: Hierbei kommt es während der Systole zu einer mehr als 2 mm betragenden Vorwölbung der Klappensegel in das linke Herzatrium. Beim Mitralklappenprolaps handelt es sich um die häufigste Herzklappenveränderung in Industrienationen mit einer Prävalenz von 2 bis 3 % in der erwachsenen Bevölkerung, wobei Frauen häufiger als Männer betroffen sind. Zudem lässt sich eine familiäre Häufung beobachten. Obwohl meist asymptomatisch, kann es zur progredienten Entwicklung einer MI kommen, beispielsweise durch eine Elongation oder Ruptur der Sehnenfäden. Bei dem klassischen Mitralklappenprolaps (Morbus Barlow) findet sich zusätzlich eine Verdickung der Cuspides (Segel der Mitralklappe) auf mindestens 5 mm. Weitere Ursachen für einen Mitralklappenprolaps können Bindegewebserkrankungen wie das Ehlers-Danlos- und das Marfan-Syndrom sein.<sup>1</sup> Als „flail leaflet“ wird das Durchschlagen von Anteilen eines Mitralklappensegels in das linke Atrium während der Systole durch die meist degenerativ bedingte Ruptur eines Sehnenfadens bezeichnet.<sup>6</sup>
- Durch Verkalkungen des Mitralklappenannulus oder der Mitralklappensegel bei älteren Menschen kann es ebenfalls zur MI kommen.<sup>1</sup>
- Die akute MI: Durch einen akuten Myokardinfarkt, eine rheumatische oder bakterielle Endokarditis, nach Thoraxtrauma oder idiopathisch kann es zu einer Verlängerung oder zu einem Abriss der Chordae tendineae kommen.<sup>1</sup>

Bei der sekundären bzw. funktionellen Mitralklappeninsuffizienz liegt eine Kardiomyopathie zugrunde und es lassen sich zwei Genesen unterscheiden:<sup>1</sup>

- Die durch eine Linksherzinsuffizienz bedingte Dilatation des Mitralklappenringes kann ursächlich für eine funktionelle MI sein. Ursache für eine Linksherzinsuffizienz ist in den meisten Fällen (50%) eine koronare Herzkrankheit, weitere häufige Ursachen sind Kardiomyopathien (15%) und die arterielle Hypertonie (5%).<sup>1</sup>

- Die chronische ischämische MI: Infolge der ischämisch bedingten Dysfunktion eines Papillarmuskels ist die suffiziente Schließung der Mitralklappe während der Systole nicht mehr möglich.<sup>1</sup>

### 2.2.5. Diagnostik

Die Diagnostik der Mitralklappeninsuffizienz beginnt bei der körperlichen Untersuchung und Auskultation und führt über eine elektrokardiographische Untersuchung bis hin zu bildgebenden Verfahren wie der Echokardiographie und der invasiven Linksherzkatheteruntersuchung.<sup>1</sup>

Körperliche Untersuchung: Typische Zeichen der Herzinsuffizienz sollten überprüft werden. Dazu gehören Dyspnoe, Abgeschlagenheit, Schwindel, Leistungsminderung und Ödeme sowie Pleuraergüsse und Aszites.<sup>3</sup> Bei einigen wenigen Patienten lässt sich eine periphere Zyanose feststellen, palpatorisch kann sich der Herzspitzenstoß nach außen und unten verlagert und verbreitert darstellen. Bei der idealerweise in Linksseitenlage durchgeführten Auskultation findet sich ein leiser erster Herzton, dem unmittelbar ein hochfrequentes bandförmiges Holsystolikum mit *Punctum maximum* über der Herzspitze (5. Intercostalraum auf der Medioklavikularlinie) folgt. Es kann zur Fortleitung des Herzgeräuschs in die Axilla kommen. Ist die MI höhergradig ist zusätzlich ein kurzes Intervall-Diastolikum während der Phase der raschen Ventrikelfüllung und gegebenenfalls ein dritter Herzton zu hören.<sup>1</sup>

Elektrokardiographie (EKG): Im EKG kann ein doppelgipfliges P-mitrale ( $P > 0,11$  Sek.) zu finden sein und eventuell ist Vorhofflimmern feststellbar. Bei einer schweren Insuffizienz ist eine Linksherzhypertrophie durch die Volumenbelastung des linken Herzens festzustellen, im Verlauf zeigt sich auch eine Rechtsherzbelastung durch erhöhten pulmonalen Druck. Außerdem kann es zu links- oder rechtspräkordialen Erregungsrückbildungsstörungen kommen.<sup>1</sup>

Transthorakale Echokardiographie (TTE): Durch die TTE wird eine Differenzierung zwischen primärer/degenerativer und sekundärer/funktionseller MI möglich. Morphologisch sollte die interkommissurale und anterior-posteriore Ausdehnung des Mitralklappenannulus, der Grad der Kalzifizierung und die Beweglichkeit der Mitralklappensegel und die Länge der Chordae-/Papillarmuskeldistanz bestimmt werden. Quantifizieren lässt sich die Mitralinsuffizienz durch Messung der effektiven Regurgitationsöffnungsfläche (EROA) gemäß PISA (proximal isovelocity surface area)-Methode, durch Bestimmung der Vena contracta, durch Farbdoppler-Techniken der Pulmonalvenen und durch Messung des Regurgitationsvolumen, der Größe und der Regurgitationsfraktion des linken Atriums und des linken Ventrikels gemäß Leitlinien. Der Grad der Rechtsherzbeteiligung durch systolische Funktionsbeurteilung (tricuspid annular plane systolic excursion, TAPSE), eine Abschätzung der pulmonalen Hypertonie, das Ausmaß der sekundären Trikuspidalklappeninsuffizienz und der Druckgradient zwischen rechtem Vorhof und Ventrikel können über die Prognose und das Ausmaß der Dekompensation Aufschluss geben. Gegebenenfalls kann statt einer TTE eine transösophageale Echokardiographie (TEE) in 3-D-Darstellung erfolgen.<sup>3</sup>

Laboruntersuchung: Als Biomarker der Herzinsuffizienz korrelieren das *brain natriuretic peptide* (BNP) und das *N-terminal prohormone of BNP* (NT-proBNP) intraindividuell mit dem Schweregrad der Mitralinsuffizienz und der Herzinsuffizienz sowie der Prognose, wenn sehr hohe Werte vorliegen.<sup>3</sup>

Erweiterte Diagnostik bei therapiebedürftiger Mitralinsuffizienz: Eine Koronarangiographie, die Bestimmung der linksventrikulären Funktion und linksventrikulärer Druckwerte, Rechtsherzkatheter zur Differenzierung und Messung einer pulmonalen Hypertonie gehören zu der erweiterten Diagnostik

im Rahmen der Therapieplanung. Für kathetergestützte interventionelle Therapieverfahren ist eine transösophageale Echokardiographie, und teils eine Computertomographie (CT) oder eine Magnetresonanztomographie (MRT) erforderlich. Zur Bestimmung der klinischen Relevanz einer MI kann eine ergometrische Stressechokardiographie hilfreich sein.<sup>3</sup>

#### 2.2.6. Schweregrade

Der Grad der Mitralinsuffizienz (MI) wird in leicht-, mittel- und schwergradig eingeteilt. Die Einteilung erfolgt anhand verschiedener echokardiographischer Parameter.<sup>3</sup> Gemäß Leitlinien liegt eine schwere MI vor, wenn

- morphologisch ein *flail leaflet* oder ein Papillarmuskelabriss oder ein großer Koaptationsdefekt vorliegt
- der Farbdoppler-Insuffizienzjet zentral groß oder bei exzentrischen Jets variabel ist und das continuous-wave-Doppler-Signal des Jets echodicht ist
- eine große Flusskonvergenzzone vorliegt (Nyquist-Grenze von 50-60 cm/s)
- die Vena contracta  $\geq 7$  mm (biplan  $> 8$  mm) breit ist
- eine systolische Flussumkehr in den Pulmonalvenen vorliegt
- die dominante E-Welle des transmitralen Einstroms  $\geq 1,5$  m/s groß ist
- das Zeit-Geschwindigkeitsintervall der Mitral/Aortenklappe  $> 1,4$  beträgt
- die EROA bei der primären MI  $\geq 40$  mm<sup>2</sup> und bei der sekundären  $\geq 20$  mm<sup>2</sup> beträgt
- das Regurgitationsvolumen bei der primären MI  $\geq 60$  und bei der sekundären MI  $\geq 30$  ml/Schlag beträgt
- und bei der primären MI ein vergrößerter linker Vorhof und Ventrikel vorliegt<sup>9</sup>

#### 2.2.7. Symptome

Eine Mitralinsuffizienz kann über Jahre hinweg asymptomatisch verlaufen. Initiale Symptome können Müdigkeit und Dyspnoe bei Belastung sein, bei fortschreitender Erkrankung können paroxysmale nächtliche Dyspnoe und Orthopnoe auftreten. Kommt es durch pulmonale Hypertonie zur Rechtsherzinsuffizienz lassen sich ggf. eine Stauung der Jugularvenen, periphere Ödeme, Aszites und eine vergrößerte Leber feststellen. Beim Auftreten von Vorhofflimmern ist oft eine klinische Verschlechterung zu beobachten und das Risiko für arterielle Embolien ist erhöht. Tritt die Mitralinsuffizienz akut auf so kommt es zu plötzlich einsetzender Dyspnoe in Ruhe sowie Ortho- und Tachypnoe.<sup>6</sup>

#### 2.2.8. Therapie der Mitralklappeninsuffizienz

Das therapeutische Vorgehen bei der Behandlung der Mitralklappeninsuffizienz ist zunächst abhängig von der Ätiologie der Erkrankung. Weitere Faktoren wie Symptomatik, linksventrikuläre Funktion und Komorbiditäten sind dann entscheidend bei der Wahl des Verfahrens. Die zur Verfügung stehenden Verfahren lassen sich unterteilen in ein konservatives, operatives<sup>3</sup> und interventionelles Vorgehen.<sup>10</sup>

## *Konservatives Vorgehen*

Bei der degenerativen, hochgradigen Mitralinsuffizienz ist die medikamentöse Therapie nicht empfohlen, sondern es sollte eine Rekonstruktion der Klappe angestrebt werden. Die medikamentöse Therapie der MI kann symptomatisch mit Angiotensin Converting Enzyme (ACE)-Hemmern bzw. alternativ Angiotensin-II-Rezeptor-Subtyp-1(AT1)-Rezeptorantagonisten und Diuretika durchgeführt werden. Liegt aber zusätzlich eine Herzinsuffizienz vor (funktionelle MI), sollte primär die medikamentöse Therapie gemäß den Leitlinien zur medikamentösen Therapie der Herzinsuffizienz erfolgen.<sup>10</sup>

## *Operatives Vorgehen*

### Mitralklappenrekonstruktion oder Mitralklappenersatz

Die erstmalig 1981 festgestellte Überlegenheit der Mitralklappenrekonstruktion (MKR) gegenüber dem Mitralklappenersatz (MKE) bezogen auf Mortalität und postoperative Komplikationen<sup>11</sup> konnte in einer 2016 veröffentlichten internationalen Multicenter-Studie für Patienten mit degenerativer MI mithilfe eines optimierten Studiendesigns erneut nachgewiesen werden; es fand sich eine niedrigere perioperative Mortalität und 20 Jahre postoperativ eine bessere Überlebensrate, eine niedrigere Rate an Reoperationen und weniger klappenbezogenen Komplikationen unter den mittels einer MKR behandelten Patienten.<sup>12</sup> Die MKR gilt somit als Goldstandard in der Therapie der degenerativen MI. Der Erfolg der Prozedur ist dabei wesentlich abhängig von der Erfahrung und Expertise der Operateure und der Mitralklappenanatomie. Optimal ausgeführt ist das operative Risiko sehr gering, die perioperative Mortalität niedrig (< 1%) und die Lebenserwartung der Patienten hoch. Negativ auf den Erfolg der MKR wirken sich annuläre Kalzifikation und ein extensiver Prolaps der Klappe aus.<sup>13</sup> Die MKR wies bei funktioneller MI eine höhere Wahrscheinlichkeit für das Wiederauftreten der Erkrankung auf als der MKE. Bei schwerer MI sollte bei anderweitigen notwendigen Operationen am Herzen, wie einer koronaren Bypass-Operation, daher ein MKR/MKE mit durchgeführt werden. Ein isolierter MKE ist bei hoher Symptomlast ebenfalls zu erwägen. Durch neue Techniken der MKR, wie die Papillarmuskelapproximation, könnte diese Herangehensweise in Zukunft für die funktionelle Mitralinsuffizienz wieder an Bedeutung gewinnen.<sup>14</sup>

### Mitralklappenrekonstruktion

Als operativer Zugang wird meist eine vollständige mediane Sternotomie gewählt, alternativ kommen eine laterale Minithorakotomie rechts oder eine partielle Sternotomie zur Anwendung. Auch total-endoskopische Vorgehensweisen mit oder ohne Roboter-Assistenz sind möglich. Abhängig vom gewählten operativen Zugang wird eine Herz-Lungen-Maschine mit zentralem oder peripherem Zugang verwendet. Für die intraoperative Darstellung der Mitralklappe wird eine Atriotomie links durch die Waterstone-Grube, eine transeptale Inzision oder ein superiorer Zugang gewählt. Anschließend daran kann die gesamte Mitralklappe durch Anheben der Mitralklappensegel intraoperativ analysiert werden. Ziel der Operation ist es die physiologische Bewegung der Segel sowie ihre Koaptation adäquat wiederherzustellen und den Klappenannulus zu stabilisieren. Das weitere Vorgehen richtet sich danach aus, ob das anteriore, das posteriore oder beide Segel prolabierte sind.<sup>13</sup>

### Mitralklappenersatz

Für den MKE ist ein extrakorporaler Kreislauf mit zentralem Zugang notwendig. Der Brustkorb wird mittels einer medianen Längssternotomie eröffnet. Die ursprüngliche Mitralklappe wird je nach Technik entweder belassen oder entfernt. Im Bereich des Klappenansatzes wird die neue Herzklappe eingnäht. Zum Einsatz kommen entweder mechanische oder biologische Ersatzklappen. <sup>15</sup>

### Interventionelles Vorgehen

#### Mitraclip (Abbott Vascular)



Abbildung 1: MitraClip (Abbott Vascular, Santa Clara, CA, USA)

Mittels der erstmalig von Alfieri et al. <sup>16</sup> beschriebenen *Edge-to-edge*-Technik wird durch Adaptation des vorderen und hinteren Mitralklappensegels eine Doppelöffnung geformt. Dies führt durch Verkleinerung der vorhandenen Öffnung zu einer Reduzierung der Klappeninsuffizienz. Auf Basis dieser chirurgischen Technik wurde die segelbasierte, kathetergestützte Behandlung entwickelt. Ein hierfür zugelassenes System ist das von Abott Vascular entwickelte MitraClip-System (Abbildung 1, <sup>17</sup>). Es ist für die primäre und die sekundäre Mitralinsuffizienz zugelassen. Das System wird mithilfe eines 24-French-Katheters in die Femoralvene eingebracht. Anschließend wird es bis in den rechten Vorhof und von dort aus durch Punktion des Vorhofseptums in den linken Vorhof eingebracht. Es folgt der Vorschub des Systems durch die Mitralklappe in die linke Herzkammer. Dort wird es so positioniert, dass ihm beide Segel aufliegen und wieder zurückgezogen. Durch Schluss des MitraClips wird die bereits erwähnte Doppelöffnung der Mitralklappensegel geschaffen. <sup>18</sup> Die Prozedur wird in Echtzeit mittels Echokardiographie und Fluoroskopie dargestellt und die Öffnung und Reposition des MitraClips ist durch einen steuerbaren Einbringungskatheter möglich. Die Verwendung einer Herz-Lungen-Maschine ist nicht notwendig. Der MitraClip besteht aus einer Cobalt-Chrom-Konstruktion, die mit Gewebswachstum förderndem Polyester beschichtet ist. <sup>19</sup>

Ob ein Patient für die MitraClip-Prozedur geeignet ist, wird anhand der im Folgenden aufgeführten Kriterien entschieden (Tabelle 1).

Tabelle 1: Kriterien für eine MitraClip-Prozedur

Kriterien für eine MitraClip-Prozedur (gemäß Leitlinien, <sup>9</sup> )	Primäre chron. MI	Sekundäre chron. MI
Symptomatische MI	Ja	Ja
Hochgradige MI	Ja	Ja
LVEF	<30%	>30%/<30% nach Abwägung
Medikamentöse Therapie (und CRT)	Nicht ausreichend	Nicht ausreichend
Operationsrisiko	Hoch	Hoch
Klappenmorphologie	Geeignet für MitraClip	Geeignet für MitraClip

#### Cardioband (Edwards Lifesciences Corp.)



Abbildung 2: Cardioband (Edwards Lifesciences Corp., Irvine, CA, USA)

Bei dem von Edwards Lifesciences Corp. entwickelten Cardioband Mitral System (Abbildung 2, <sup>20</sup>) handelt es sich um einen aus Polyester bestehenden Schlauch, auf dem sich mehrere röntgendichte Markierungen befinden. Das System wird transfemorale bei schlagendem Herzen zunächst in das rechte Atrium eingebracht. Von dort aus wird es nach Punktion des Vorhofseptums mithilfe eines stabilen Führungskatheters (25 French) in das linke Atrium geschoben. Durch den Führungskatheter wird dann das Cardioband über der vorderen Kommissur platziert. Die Lage des Cardiobands wird mithilfe der transösophagealen Echokardiographie (TEE) überprüft. Ein steuerbarer Katheter ermöglicht bei zufriedenstellender Positionierung die Anbringung des Polyester-Schlauchs am Mitralklappenannulus durch die Implantation von 12-17 Anker. Nach Implantation des letzten Ankers wird das Cardioband mittels einer einliegenden Spule zusammengezogen, bis die gewünschte Kontraktion erreicht ist. Durch das Cardioband-System wird eine transfemorale Anuloplastie der Mitralklappe ermöglicht. <sup>21</sup>

Sowohl für das MitraClip- als auch für das Cardioband-System konnte eine effektive Reduzierung der Mitralklappeninsuffizienz und der Herzinsuffizienz-assoziierten Symptome bei funktionaler Mitralklappeninsuffizienz gezeigt werden. Bei Rekurrenz der Mitralklappeninsuffizienz nach Cardioband-Implantation erscheint eine zusätzliche Behandlung mittels MitraClip möglich. <sup>22</sup>

### Primäre Mitralklappeninsuffizienz

#### Konservative Therapie

Eine konservative Therapie ist bei leicht- oder mittelgradigen Vitien angezeigt oder bei asymptomatischen Patienten mit hochgradiger Mitralklappeninsuffizienz, wenn die linksventrikuläre Funktion und die Dimensionen des linken Ventrikels normal sind. <sup>10</sup>

#### Operative Therapie

Ein operatives Vorgehen sollte für Patienten gewählt werden, die mit oder ohne Symptomatik eine eingeschränkte linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) ( $\leq 60\%$ ) und einen erhöhten linksventrikulären endsystolischen Durchmesser (LVESD) ( $\geq 45\text{mm}$ ) aufweisen. Liegt die LVEF bei unter  $30\%$  und der LVESD bei über  $55\text{mm}$  und ist der Patient symptomatisch trotz optimaler Medikation sollte eine MKR ebenfalls erwogen werden. Für asymptomatische Patienten mit erhaltener LVEF sollte eine MKR erwogen werden und kann erwogen werden, wenn das perioperative Risiko niedrig und eine Rekonstruktion wahrscheinlich ist und funktionelle Voraussetzungen erfüllt sind (linksatriale Dilatation  $\geq 60\text{ml/m}^2$ , Sinusrhythmus, pulmonale Hypertonie  $\geq 60\text{ mmHg}$  unter Belastung). Für asymptomatische Patienten mit einer hochgradigen Insuffizienz, die keine pulmonale

Hypertonie aufweisen und eine LVEF von über 60% aufweisen, wird ein operatives Vorgehen erst bei einer Verschlechterung des Zustandes empfohlen. Daher sollte eine engmaschige Kontrolle der Patienten erfolgen.<sup>10</sup>

### Interventionelle Therapie

Die Indikation zur interventionellen Therapie wird für Patienten mit schwerer primärer Mitralinsuffizienz durch ein aus Kardiologen und Herzchirurgen bestehendem Herz-Team individuell getroffen, wenn das Risiko der chirurgischen Rekonstruktion als Standard-Therapie zu groß ist. Die Entscheidung ist abhängig von patientenspezifischen und von morphologischen Einflussfaktoren. Bei hoher Symptomlast, eingeschränkter linksventrikulärer Funktion (<30-35%), erheblichen Komorbiditäten und hohem Alter kann die Indikation zur interventionellen Therapie gestellt werden, wenn die Anatomie der Mitralklappe zusätzlich geeignet für den Eingriff ist. Morphologisch günstige Faktoren der primären Mitralinsuffizienz sind eine normale Segeldicke, eine zentral im mittleren Segelsegment gelegene Pathologie sowie ein langes mobiles posteriores Segel (>7 mm). Ungünstige morphologische Faktoren sind große Perforationen der Segel, schwere Verkalkungen der Greifzone, rheumatische Verdickungen der Segel oder ein ausgeprägter Morbus Barlow. Die interventionelle Behandlung der primären Mitralinsuffizienz ist technisch anspruchsvoller aber geht mit einer besseren Prognose und weniger Rehospitalisierungen einher als die der sekundären Mitralinsuffizienz. Bevor ein interventionelles Vorgehen erwogen wird, sollte die mögliche medikamentöse Therapie der Patienten voll ausgeschöpft sein.<sup>3</sup>

### *Sekundäre Mitralklappeninsuffizienz*

#### Konservative Therapie

Die medikamentöse Therapie der sekundären MI sollte gemäß den Leitlinien der medikamentösen Therapie der Herzinsuffizienz erfolgen. Zusätzlich sollten weitere Komorbiditäten therapiert werden, wie zum Beispiel eventuell vorliegende Herzrhythmusstörungen. Vorhandene Komorbiditäten sollten einschließlich eventuell notwendiger Resynchronisationstherapien und Defibrillator-Implantationen optimal behandelt sein bevor weitere Therapieoptionen erwogen werden.<sup>10</sup>

#### Operative Therapie

Die operative Rekonstruktion einer hochgradigen Mitralinsuffizienz mit LVEF > 30% sollte bei bestehender Indikation in Kombination mit einer aortokoronaren Bypass-Operation empfohlen und bei mittelgradiger Insuffizienz erwogen werden. Ist die LVEF erniedrigt (< 30%) sollte dieses Vorgehen ebenfalls erwogen werden, wenn die myokardiale Viabilität nachgewiesen und/oder das Operationsrisiko niedrig ist. Besteht bei vorhandener Symptomatik keine Indikation zur Revaskularisation, kann eine MKR dennoch erwogen werden, wenn wenige Komorbiditäten vorliegen und die LVEF erhalten ist. Die Entscheidung über das operative Vorgehen sollte durch ein Herzteam erfolgen.<sup>10</sup>

#### Interventionelle Therapie

Ebenso wie bei der primären Mitralinsuffizienz wird die Entscheidung zur interventionellen Therapie der schweren sekundären Mitralinsuffizienz durch ein Herz-Team getroffen. Ein interventionelles Vorgehen kann angestrebt werden, wenn die linksventrikuläre Funktion stark eingeschränkt ist und keine Option zur operativen Revaskularisation besteht. Bevor ein interventionelles Vorgehen in Betracht gezogen werden kann, sollten die medikamentöse Herzinsuffizienz-Therapie sowie andere

Therapieansätze wie eine kardiale Resynchronisation ausgeschöpft werden. Bestehen die Symptome über mindestens 3 Monate fort, ist das Operationsrisiko hoch und besteht noch eine Lebenserwartung von mindestens einem Jahr, kann die Intervention erwogen werden. Bei stark eingeschränkter linksventrikulärer Funktion (<30%) sollten linksventrikuläre Assist-Devices oder eine Herztransplantation zusätzlich bedacht werden. Es gelten die gleichen morphologischen Kriterien wie bei der primären Mitralsuffizienz, zusätzlich von Bedeutung sind die Koaptationsfläche des anterioren und posterioren Segels (>2mm) und eine Mitralklappenöffnungsfläche von mindestens 4 cm<sup>2</sup>.<sup>3</sup>

## 2.3. Fragestellung und Ziel der Arbeit

### 2.3.1. Fragestellung

Mit einer Inzidenz von 2% pro Jahr innerhalb Deutschlands ist die Mitralklappeninsuffizienz eine verbreitete Erkrankung und nach der Aortenklappenstenose insgesamt das zweithäufigste Klappenvitium.<sup>1</sup> Die Hospitalisierungen aufgrund von Herzklappenerkrankungen stiegen zwischen 1995 und 2015 um 63,2%, dabei sind insbesondere ältere Patienten betroffen: In der Altersgruppe der über 75-jährigen zeigte sich ein Anstieg der Hospitalisierungen um 164,2%.<sup>23</sup> Insgesamt fand sich bei 9% der über 75-Jährigen in den USA eine hochgradige MI.<sup>7</sup> Dies verdeutlicht die große Relevanz und Aktualität des Themas angesichts der alternden Bevölkerung<sup>24</sup>.

Bei medikamentös unzureichend kontrollierter symptomatischer Mitralsuffizienz insbesondere mit linksventrikulärer Dysfunktion ist ein operatives Vorgehen die Therapie der Wahl.<sup>9</sup> Doch gerade bei älteren Patienten kommt ein konventionell-operatives Vorgehen oft nicht mehr in Frage; das hohe Alter der Patienten sowie das Vorhandensein relevanter Komorbiditäten und eine niedrige linksventrikuläre Auswurffraktion sind Hauptgründe für die Entscheidung gegen eine Operation.<sup>2</sup> Dies führt dazu, dass ein operatives Vorgehen bei den betroffenen Patienten aufgrund eines inakzeptabel hohen perioperativen Risikos nicht durchgeführt werden kann, weshalb vermehrt interventionelle Verfahren zur Korrektur einer Mitralsuffizienz entwickelt wurden.

Um für eine perkutane AV-Klappen-Intervention (PAVI) infrage zu kommen müssen die inoperablen Patienten eine hochgradige Insuffizienz und Symptomatik aufweisen.<sup>9</sup> Symptome der MI sind vorrangig Dyspnoe, Leistungsminderung und nächtlicher Husten.<sup>1</sup> Diese Beschwerden haben einen signifikanten Einfluss auf die Lebensqualität und funktionelle Dimensionen der oft zusätzlich komorbiden Patienten.<sup>25</sup> Die Lebensqualität der Patienten zu verbessern oder zu erhalten ist also ein relevantes Ziel der perkutanen AV-Klappen-Intervention. Daher sollen in dieser Arbeit die Einflüsse der PAVI auf die Lebensqualität genauer untersucht und verstanden und so eine verbesserte Patientenselektion ermöglicht werden.

### 2.3.2. Aktuelle Datenlage

## MitraClip-Prozedur

Zunächst am Tiermodell erprobt <sup>26</sup> wurde die PMVR (perkutane edge-to-edge mitral valve repair)/MitraClip-Technik 2005 im Rahmen der Everest I-Studie mit zufriedenstellenden Ergebnissen (Sicherheit der Prozedur, Reduktion der Mitralinsuffizienz) erstmalig am Menschen durchgeführt.<sup>27</sup>

Daraufhin wurde 2012 die randomisierte Studie Everest II zum Vergleich des operativen mit dem interventionellen Vorgehen durchgeführt. Die Studie zeigte, dass die Patienten, die für den perkutanen MitraClip-Eingriff randomisiert worden waren, nach einem Jahr schlechtere Ergebnisse in den Endpunkten Nichteintreten von Tod und Zweiteingriff oder Grad der MI >2+ aufwiesen als die Patienten, die operiert worden waren (55% vs. 73%). Als ausschlaggebend erwies sich dabei eine höhere Zweiteingriffsrate in der Gruppe der nicht-operierten Patienten (20% vs. 2%). Gleichzeitig fand sich in beiden Gruppen eine Verbesserung der linksventrikulären Dimensionen, der NYHA-Klasse und der Lebensqualität.<sup>28</sup> Eine nähere Betrachtung der Hoch-Risiko-Gruppe (Mitralinsuffizienz Grad 3-4 und ein geschätztes Operationsrisiko von mindestens 12%) zeigte, dass sich durch die PMVR eine signifikante Reduktion der Mitralinsuffizienz sowie der linksventrikulären Dilatation und eine Verbesserung der klinischen Symptome erreichen ließ.<sup>29</sup> Zu einem entsprechenden Ergebnis kam auch die prospektive, nicht-randomisierte ACCESS-EU-Studie, die für die vorwiegend älteren, von funktioneller Mitralinsuffizienz betroffenen MitraClip-Patienten mit hohem Operationsrisiko niedrige Mortalitätsraten sowie eine bessere Lebensqualität und funktionelle Kapazität postinterventionell zeigen konnte.<sup>30</sup> Die TRAMI (transcatheter mitral valve interventions registry)-Studie fand ebenfalls eine signifikante klinische Verbesserung nach MitraClip-Intervention. Die hier betrachteten Patienten waren durch ein Herz-Team handselektiert worden <sup>31</sup> anstatt durch eine Randomisierung wie in der EVEREST-II-Studie <sup>28</sup>.

Die randomisiert-kontrollierten Studien Mitra-FR <sup>32</sup> und COAPT <sup>33</sup>, beschäftigten sich mit dem Vergleich zwischen medikamentöser Therapie allein und in Kombination mit PMVR bei sekundärer Mitralinsuffizienz. Dabei fand sich in der Mitra-FR-Studie hinsichtlich der klinischen Endpunkte (Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz und Tod nach 12 Monaten) kein Unterschied zwischen den Gruppen, während die Interventionsgruppe der COAPT-Studie nach 24 Monaten niedrigere Raten an Herzinsuffizienz-bedingten Krankenhausaufenthalten und Todesfällen aufwies. In beiden Studien wurden nur Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz und reduzierter linksventrikulärer Funktion eingeschlossen, für die kein operatives Vorgehen infrage kam. Die betrachtete Population war in der COAPT-Studie etwa doppelt so groß wie die der Mitra-FR-Studie (614 vs. 304 Patienten) ebenso wie der Beobachtungszeitraum (24 vs. 12 Monate). In der COAPT-Studie musste die medikamentöse Therapie der Patienten nicht nur für die Herzinsuffizienz sondern auch für KHK, LV-Dysfunktion und Mitralinsuffizienz beim Einschluss bereits zur Maximaldosis ausgereizt und eine ggf. notwendige kardiale Resynchronisationstherapie durchgeführt worden sein, wohingegen die medikamentöse Therapie der Patienten in der Mitra-FR-Studie nur für Herzinsuffizienz optimal eingestellt sein musste und eine (innerhalb von 3 Monaten) vor Einschluss stattgefunden kardiale Resynchronisation sogar zu den Ausschlusskriterien zählte. Die Einschlusskriterien der COAPT-Studie waren hinsichtlich der echokardiographisch bestimmten Schwere der Mitralinsuffizienz und der Herzinsuffizienz strenger als die der Mitra-FR-Studie.<sup>32,33</sup> Die beiden Studien hatten somit insgesamt wichtige Unterschiede im Studiendesign, welche die abweichenden Ergebnisse begründen könnten. Diese Studien veranschaulichten die Wichtigkeit der kritischen Patientenselektion für die PMVR speziell bei der Entscheidung zwischen rein medikamentöser und zusätzlich interventioneller Therapie. Insbesondere weil der Überlebensvorteil der interventionellen Therapie auf dem Boden der beiden Studien kontrovers diskutiert werden kann, sollte die Patientenselektion auch Parameter der Lebensqualität umfassen.

## Lebensqualität

Zu den Zielen der interventionellen Behandlung zählen die Verbesserung der Symptomatik und des funktionellen Status sowie der Lebensqualität.<sup>4</sup> Auf letztere wird sich die vorliegende Arbeit fokussieren.

Für die Erfassung der QoL der Patienten werden im Folgenden zwei Fragebögen verwendet: Der in eine physische (PCS) und eine mentale (MCS) Unterkategorie aufgeteilte Short-Form-36/12-Gesundheitsfragebogen (SF12/36) und der Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire (MLWHFQ).

Der SF36-Fragebogen erwies sich als verlässliches Instrument zur Messung der gesundheitsbezogenen QoL bei älteren Patienten mit Herzinsuffizienz, in dieser Patientengruppe zeigten sich erniedrigte Werte für physische und funktionelle Dimensionen der QoL.<sup>34</sup> Die zugunsten einer Zeitersparnis verkürzte Version des SF36, der SF12, ist dabei in der Lage Veränderungen besonders der physischen QoL genau zu detektieren, seine Fähigkeit globale Veränderungen der QoL zu erfassen ist anderen Scores, wie z.B. dem MLWHFQ, jedoch unterlegen.<sup>35</sup> Sowohl Teilscores des MLWHFQ als auch der Gesamtscore sind für die Erfassung der Lebensqualität bei Patienten mit Herzinsuffizienz geeignet.<sup>36</sup>

In den oben beschriebenen Studien zur MitraClip-Prozedur konnte, wenn sie erfasst wurde, eine generelle Verbesserung der QoL gezeigt werden. Die ACCESS-EU-Studie fand eine signifikante Verbesserung im MLWHFQ<sup>30</sup> und die Betrachtung der Hoch-Risiko Patienten der Everest-II-Studie zeigte eine signifikante Verbesserung im SF36-Fragebogen<sup>29</sup>. Die COAPT-Studie konnte zudem zeigen, dass sich die QoL der Patienten der Kontrollgruppe verschlechterte, während es bei den interventionell behandelten Patienten zu einer Verbesserung nach 12 Monaten kam.<sup>33</sup>

Dass der perkutane AV-Klappen-Eingriff bei dem Großteil des Patientenkollektivs eine Steigerung der QoL bewirken kann, konnte also bereits gezeigt werden. Welche Faktoren dabei als Prädiktoren der QoL dienen und wie Verschlechterungen der QoL verhindert werden können, ist ein relevantes Thema für die Patientenselektion der PAVI.

### 2.3.3. Ziel der Arbeit

Die bisherigen Daten zeigen, dass eine sorgfältige Patientenselektion vor der PAVI einen entscheidenden Einfluss auf den Erfolg der Prozedur und damit auf die QoL der Patienten hat. Insbesondere aufgrund des meist hohen Alters und der ausgeprägten Morbidität der Patienten spielt die QoL eine wichtige Rolle für den Erfolg der PAVI aus Patientensicht.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, Patientencharakteristika mit Einfluss auf die QoL - gemessen anhand der Fragebögen SF12/36 und MLWHFQ - zu untersuchen und mögliche Prädiktoren der QoL zu identifizieren.

## 3. Material und Methoden

### 3.1. Patientenkollektiv

Von Mai 2014 bis Oktober 2017 wurde am Universitätsklinikum Köln bei 382 Patienten eine perkutane AV-Klappen-Intervention (PAVI) durchgeführt. Die Entscheidung, ob eine PAVI oder ein operatives

Vorgehen gewählt werden soll, wurde für jeden Patienten individuell durch eine Herzkonferenz bestehend aus Kardiologen und Herzchirurgen der Universitätsklinik Köln getroffen.

Einschlusskriterien der Studie waren eine vorliegende Einverständniserklärung, die Volljährigkeit der Patienten und die Möglichkeit der sprachlichen Verständigung, damit das Aufnahmeinterview durchgeführt werden konnte. Eine Sprachbarriere oder eine vorliegende Demenz führten daher zum Ausschluss aus der Studie ebenso wie eine Ablehnung der Teilnahme.

Die Studie wurde durch die Ethikkommission genehmigt (Zeichen 14-116).

### 3.2. Studiendesign

Um die Auswirkungen der PAVI zeitlich genau nachvollziehen zu können wurde die Erhebung der Fragebögen, Patientendaten und Scores in unserer Studie zu drei Zeitpunkten durchgeführt (Tabelle 2).

*Tabelle 2: Zeitpunkte der Erhebungen*

<b>Zeitpunkt</b>	<b>Zeitliche Einordnung</b>	<b>Art der Durchführung</b>	<b>Erhobene Daten</b>
<b>1 (Baseline-Erhebung)</b>	Tag vor der Intervention	Stationär	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Allgemeine Patientendaten               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Krankheitsgeschichte: Vorerkrankungen, stattgehabte gesundheitliche Ereignisse, Voreingriffe</li> <li>○ Klinische Parameter: Herzfrequenz, arterieller Blutdruck</li> <li>○ Elektrokardiographie (EKG), transthorakale Echokardiographie (TTE), Blutentnahme</li> </ul> </li> <li>- Fragebögen: SF12/36, MLWHFQ, ADL, IADL</li> <li>- Scoring: EuroScore, NYHA-Klasse, Frailty-Kriterien, 6-Minuten-Gehtest (6MGT)</li> </ul>
<b>2 (Postinterventionelle Untersuchung)</b>	Vor der Entlassung	Stationär	<ul style="list-style-type: none"> <li>- TTE</li> <li>- Erfassung der postinterventionellen Komplikationen</li> <li>- Erfassung der Liegedauer</li> </ul>

<b>3 (Follow-up)</b>	Ca. 6 Wochen nach der Intervention	Ambulant/telefonisch	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Allgemeine Patientendaten</li> <li>- EKG, TTE, Blutentnahme</li> <li>- Anamnese, Messung von Blutdruck und Herzfrequenz</li> <li>- Fragebögen: SF12, MLWHFQ, ADL, IADL</li> <li>- Scoring: NYHA-Klasse, Frailty-Kriterien, 6MGT</li> <li>- Erhebung der seit der Intervention vorgefallenen gesundheitlichen Ereignisse</li> <li>- Erfragung des Überlebens telefonisch nach &gt; 12 Monaten</li> </ul>
----------------------	------------------------------------	----------------------	--

Die im Einzelnen durchgeführten Untersuchungen und Erhebungen von Fragebögen oder Scores werden in den folgenden Unterpunkten genau beschrieben.

### 3.3. Zeitpunkt 1 - Baseline-Erhebung

#### 3.3.1. Zeitpunkt 1 – Allgemeine Patientendaten

Es wurden zunächst die allgemeinen Daten der Patienten erfasst, dazu zählten: Alter, Gewicht und Größe der Patienten sowie vorliegende Vorerkrankungen wie Vorhofflimmern, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Neoplasien, COPD, etc. und vorangegangene gesundheitliche Ereignisse wie Myokardinfarkte, zerebrale Ischämien/transitorische ischämische Attacken, etc. Außerdem wurden zuvor stattgefunden Eingriffe der Patienten erfasst, wie zum Beispiel vorangegangene kathetergestützte Klappeneingriffe oder herzchirurgische Operationen. Zusätzlich wurde durch das Pflegepersonal eine Messung des arteriellen Blutdrucks sowie der Herzfrequenz vorgenommen.

Ein Elektrokardiogramm wurde angefertigt und kardiologisch im Hinblick auf mögliche Blockbilder oder Herzrhythmusstörungen ausgewertet und es fand eine Blutabnahme statt, wobei Natrium [mmol/l], Kalium [mmol/l], Kreatinin [mg/dl], eGFR [ml/min/1,73m<sup>2</sup>], Albumin [g/l], Hämoglobin [g/dl], Leukozyten [10<sup>9</sup>/l], NT-pro-BNP [ng/l], TSH [mU/l] und Interleukin-6 [ng/l] bestimmt wurden. Mittels einer TTE wurde die Ermittlung der LVEF (Simpson, [%]), des linksventrikulären enddiastolischen Durchmessers (LVEDD, [mm]), des linksventrikulären endsystolischen Durchmessers (LVESD, [mm]) und des Grades der Mitralinsuffizienz (von 1=gering bis 4=sehr schwer) durchgeführt.

#### 3.3.2. Zeitpunkt 1 –Fragebögen

##### 3.3.2.1. QoL-Fragebögen: Fragebögen zur Lebensqualität („Quality of Life“, kurz „QoL“)

1988 wurde der **Short-Form-Gesundheitsfragebogen** zunächst als 20-Item-Fragebogen (SF-20) mit dem Ziel einer schnelleren und doch genauen Erfassung der Lebensqualität erwachsener Patienten im Gegensatz zu bisher verfügbaren Tests entwickelt <sup>37</sup> und 1992 zu dem 36-Item SF-Fragebogen (SF36)

erweitert<sup>38</sup>. Die Kurzform „12 Item Short Form“ Gesundheitsfragebogen (SF12) wurde 1996 entwickelt, um die Dauer der Befragung bei gleichzeitig erhaltener Präzision zu reduzieren<sup>39</sup>. Der **SF12/36** besteht aus jeweils 12 bzw. 36 Fragen in 8 Dimensionen: der physischen Funktionsfähigkeit, der sozialen Funktionsfähigkeit, körperlichen Schmerzen, Vitalität, durch physische gesundheitliche Probleme verursachte Rollenlimitationen, durch persönliche oder emotionale Probleme verursachte Rollenlimitationen, dem emotionalen Wohlergehen, dem generellen Gesundheitsempfinden und der wahrgenommenen Veränderung der eigenen Gesundheit innerhalb des letzten Jahres. Die 12 bzw. 36 Fragen werden jeweils auf einer Skala von 0 bis 100 Punkten erfasst, wobei 100 Punkte dem besten und 0 Punkte dem schlechtesten Ergebnis entsprechen. Die erreichten Punkte werden dann auf vorher festgelegte Weise zusammengefasst und der Durchschnittswert ermittelt, wodurch sich die Punktwerte der 8 Dimensionen ergeben.<sup>40</sup> Durch eine veränderte Zusammenfassung der erfassten Fragen lässt sich der SF12/36 in zwei Hauptdimensionen einteilen, den Physical Component Score (PCS) und den Mental Component Score (MCS). Der PCS setzt sich zusammen aus den Scores der physischen Funktion, der physischen Rollenlimitationen, der körperlichen Schmerzen sowie der generellen Gesundheit. Der MCS setzt sich zusammen aus Scores der Vitalität, der sozialen Funktion, der emotionalen Rollenlimitationen sowie der mentalen Gesundheit.<sup>41</sup> Die Teilscores PCS und MCS werden jeweils auf einer Skala von 0 bis 100 Punkten erfasst.<sup>42</sup> Diese Arbeit wird sich bei der Auswertung des SF12/36 auf die Teil-Scores PCS und MCS konzentrieren. Aufgrund der kürzeren Dauer der Befragung bei erhaltener Genauigkeit des Scores wurde ab Patient Nummer 136 statt des SF36 der SF12 benutzt. Der Score wurde mittels des vom Hersteller zur Verfügung gestellten Programms aus den erhobenen Fragebögen errechnet.

Der „**Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire**“ (**MLWHFQ**) ist ein 1984 von T. Rector und J. Cohn entwickelter Fragebogen, der die subjektiv empfundenen Auswirkungen der Herzinsuffizienz auf die Lebensqualität der Patienten in den vorangegangenen 4 Wochen in 21 Dimensionen auf einer Skala von 0 bis 105 Punkten quantifizieren soll. Pro Dimension sind maximal 5 Punkte zu erreichen und die höchste Punktzahl entspricht der größtmöglichen Einschränkung der Lebensqualität. Die Dimensionen reichen von Fragen zur Mobilität und Symptomatik der Patienten über soziale Aspekte bis hin zur emotionalen Verfassung der Patienten. Mithilfe des MLWHFQ können auch die Effekte einer Therapie der Erkrankung auf die Lebensqualität erfasst und verglichen werden.<sup>43</sup> Die deutsche Übersetzung des in den USA entwickelten MLWHFQ erwies sich als verlässlich und valide für den klinischen Gebrauch.<sup>44</sup>

### 3.3.2.2. Fragebögen zur Alltagsfunktion

Der **Index Of Activities Of Daily Living (ADL)** ist ein Fragebogen, der die Alltagsfähigkeiten geriatrischer und chronisch kranker Patienten erfassen und Auswirkungen durchgeführter Therapien messen soll. Durch Befragung der Patienten wird aus 6 Bereichen ein Gesamtscore gebildet. Die Bereiche umfassen baden, an- und auskleiden, Benutzung der Toilette, Transfer zwischen Bett und Stuhl, Kontinenz und essen. Pro Bereich kann bei 3 Antwortmöglichkeiten jeweils maximal ein und minimal kein Punkt erreicht werden. Der beste zu erreichende Score liegt bei 6 Punkten und entspricht einem unabhängig von fremder Hilfe bewältigten Alltag. Die mittels des ADL-Scores messbare Rehabilitation der Alltagsfunktionen verläuft parallel zu der primären Entwicklung dieser Funktionen im Kindesalter, was auf die biologisch und psychosozial fundierte Basis des Scores hindeutet.<sup>45</sup>

Die **Instrumental Activities of Daily Living (IADL)** sollen die Fähigkeiten geriatrischer Patienten instrumentelle Alltagsaktivitäten auszuführen bestimmen. Der Score besteht aus 8 Bereichen, die sich zu einem Gesamtscore zusammenfassen lassen. Pro Bereich sind bei 3-5 Antwortmöglichkeiten

minimal 0 Punkte und maximal 2 Punkte erreichbar, dementsprechend sind maximal 16 Punkte zu erreichen. Die Bereiche umfassen die Fähigkeiten ein Telefon zu benutzen, einzukaufen, zu kochen, den Haushalt zu führen, Wäsche zu waschen, Transportmittel zu nutzen, Medikamente einzunehmen und finanzielle Geschäfte zu erledigen. Ein hoher Score entspricht einer hohen Selbstständigkeit bei den genannten Aktivitäten. Der IADL-Score soll helfen Therapien für ältere Patienten zu planen und Veränderungen der alltäglichen Fähigkeiten zu messen.<sup>46</sup> Schwierigkeiten in einem oder mehr Bereichen des IADL-Scores, also eine erreichte Punktzahl von weniger als 16, wird definiert als Einschränkung des Scores. Eine Einschränkung des IADL-Scores ist gemäß der Studie von Bowling et al. ein unabhängiger Prädiktor für Herzinsuffizienz-Neuerkrankungen und generelle Mortalität bei älteren Patienten.<sup>47</sup>

### 3.3.3. Zeitpunkt 1 - Scoring

Es wurde das **European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (logistischer EuroScore)** zur Einschätzung des Mortalitätsrisikos kardiochirurgischer Operationen genutzt. Von einem geschulten Medizin-Studenten wurde der logistische EuroScore mithilfe eines Internetkalkulators (<http://www.euroscore.org/calcold.html>) errechnet. In diese Berechnung fließen das Alter und Geschlecht der Patienten, sowie weitere Patientencharakteristika (chronische Lungenerkrankung, extrakardiale Arteriopathie, neurologische Erkrankungen, vorhergegangene kardiale Operationen, Serumkreatinin über 200 µmol/l, aktive Endokarditis, kritische Zustände wie durchgeführte Wiederbelebungsmaßnahmen und akutes Nierenversagen), kardiale Faktoren (instabile Angina pectoris, reduzierte linksventrikuläre Funktion, pulmonale Hypertension, stattgehabte Myokardinfarkte) und Charakteristika der Herzoperation ein (Notfalloperation, andere Operationen als koronare Bypass-Operationen, Operationen an der thorakalen Aorta, Septumruptur infolge eines Myokardinfarkts).<sup>48</sup>

Zur Einteilung der Schwere der subjektiven Beschwerden der herzinsuffizienten Patienten wurden die Stadien der **New York Heart Association (NYHA-Stadien)** benutzt. Insgesamt existieren 4 Stadien, wobei ein höheres Stadium einer höheren subjektiven Belastung entspricht. Im Stadium I ist körperliche Belastung der Patienten normal möglich, es besteht weitestgehend Beschwerdefreiheit. Stadium I wird auch erreicht, wenn die Beschwerdefreiheit unter Therapie besteht. Im Stadium II entstehen bei stärkerer körperlicher Belastung Beschwerden, dazu zählt zum Beispiel Treppensteigen über 2 Etagen, in Stadium III reicht schon eine leichte Belastung, wie etwa Treppensteigen über eine Etage, aus. Stadium IV entspricht Beschwerden in Ruhe oder schon bei leichten Tätigkeiten des Alltags.<sup>1</sup>

Die **Frailty-Kriterien nach Fried** (Tabelle 3) wurden verwendet, um die Gebrechlichkeit der Patienten zu erfassen. Gebrechlichkeit oder Frailty bezeichnet das Frailty-Syndrom, das vor allem bei geriatrischen Patienten vorkommt. Gebrechliche Patienten haben erniedrigte funktionelle Reserven, was durch eine verminderte Leistungsfähigkeit aller Organsysteme bedingt ist. Gebrechlichkeit führt zu einer höheren Anfälligkeit gegenüber externen Stressoren und kann die Gesundheit in allen biopsychosozialen Aspekten beeinträchtigen. Durch eine erhöhte Sturzneigung und die gebrechlichkeitsbedingte Immobilität der Patienten kommt es vermehrt zu Hospitalisierungen und die Mortalitätsrate ist erhöht. Zu den Frailty-Kriterien nach Fried zählen sowohl ein unfreiwilliger Gewichtsverlust als auch subjektive Erschöpfung der Patienten, erniedrigte Gehgeschwindigkeit, verminderte körperliche Aktivität und eine objektive Muskelschwäche, bestimmt per Handkraftmessung durch das JAMAR-Dynamometer. Bei 1-2 erfüllten Kriterien gilt der Patient als prefrail (Vorstadium der Gebrechlichkeit), bei >2 Kriterien als frail (Vollbild des Frailty-Syndroms).<sup>1</sup>

Tabelle 3: Fried-Kriterien

Fried-Kriterien <sup>49</sup>	Beschreibung
Gewichtsverlust	>10% des Körpergewichts (KG)/>5 kg pro Jahr oder >5% des KG in 6 Monaten
Muskelschwäche	20% des Normwerts nach Normwerttabelle, adjustiert für Größe und Geschlecht
Erschöpfung	Zustimmung zu mindestens einer von zwei Fragen der Center for Epidemiologic Studies Depression Scale („In der letzten Woche an 3 oder mehr Tagen war alles anstrengend für mich“ und „In der letzten Woche an 3 oder mehr Tagen konnte ich mich zu nichts aufraffen“)
Erniedrigte Gehgeschwindigkeit	Über 4,57 Meter Gehstrecke, niedrigste 20% des Normwerts, adjustiert für Größe und Geschlecht
Verminderte körperliche Aktivität	2. Frage des MLWHFQ positiv (4-5 Punkte) beantwortet (Beeinträchtigung des Alltags, weil tagsüber hinlegen/hinsetzen nötig ist)

Der **6-Minuten-Gehtest (6MGT)** ist ein sicherer und von Patienten akzeptierter, leicht durchführbarer Test, um den funktionalen Status und die Ausdauer von Herzinsuffizienzpatienten zu erfassen. Der 6MGT ist zuverlässig reproduzierbar und hat eine hohe Korrelation mit anderen Messverfahren der funktionalen Kapazität.<sup>50</sup> Der 6-Minuten-Gehtest wurde von den Patienten auf einer abgemessenen Teststrecke in einem Flur der Universitätsklinik Köln absolviert. Die Patienten sollten dabei, wenn möglich, 6 Minuten lang in einer für sie angenehmen Geschwindigkeit gehen. Es war nicht erlaubt zu rennen oder zu joggen. Es war erlaubt während des Tests Pausen einzulegen und notwendige Gehhilfen zu verwenden. Nach Ablauf der Zeit wurde die zurückgelegte Gehstrecke in Metern notiert. Bei vorzeitigem Abbruch des Tests wurde die bis dahin zurückgelegte Strecke notiert.

### 3.4. Zeitpunkt 2 - Postinterventionelle Untersuchung

Nach der Intervention wurde eine TTE bei den Patienten durchgeführt mit Bestimmung des mittleren Druckgradienten über der Mitralklappe, der Ejektionsfraktion und dem Grad der residuellen MI. Zusätzlich wurden die postinterventionellen Komplikationen erfasst und festgehalten, wie lange die Patienten nach der PAVI im Krankenhaus verblieben.

### 3.5. Zeitpunkt 3 - Follow-up

Beim Follow-up (FU) wurde erneut eine TTE durchgeführt, ein EKG geschrieben und eine Blutprobe entnommen. Außerdem wurden die Patienten ärztlich untersucht, Blutdruck und Herzfrequenz gemessen und eine Beschwerdeanamnese inklusive NYHA-Klasse erhoben.

Durch Studenten der Medizin wurden die vor der Intervention erhobenen Fragebögen erneut erfragt (SF12, MLWHFQ, ADL, IADL), die Fried-Kriterien bestimmt und der 6 Minuten-Gehtest sollte von den Patienten absolviert werden. Die aktuelle Versorgungslage (Pflegeheim/Zuhause) und das aktuelle Gewicht wurde erfragt. Seit der Entlassung vorgefallene Komplikationen wie Tod, neurologische Ereignisse, Devicekomplikationen und Hospitalisierungen wurden erfasst.

Nach mehr als 12 Monaten (im Median ca. 17 Monate) wurden die Patienten telefonisch kontaktiert, um das Überleben der Patienten zu erfragen.

### 3.6. Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte mittels IBM SPSS Statistics. Aus den Patientendaten wurden jeweils zwei Gruppen gebildet, abhängig davon, ob sie sich im Follow-up im Vergleich zur Baseline in dem betreffenden Score (SF12/36, MLWHFQ) verschlechtert hatten oder nicht. Anschließend wurden die Ergebnisse der Patientengruppen beschrieben und verglichen. Stetige Variablen wurden mittels des Kolmogorov-Smirnov-Tests auf Normalverteilung geprüft. Normalverteilte Daten wurden anhand ihrer Mittelwerte mittels des T-Tests auf Signifikanz geprüft. Bei nicht-normalverteilten Daten wurden die Mediane betrachtet und der Mann-Whitney-U-Test verwendet. Ordinal-skalierte Variablen wurden mithilfe des Chi<sup>2</sup>-Trendtests oder des exakten Fisher-Tests auf Signifikanz geprüft, bei nominalen Variablen fand der exakte Fisher-Test Anwendung. Als signifikant galt ein P-Wert von <0,05. Für die Überlebenszeitanalyse wurden Kaplan-Meier-Kurven für jede Gruppe erstellt.

## 4. Ergebnisse

### 4.1. Studienkollektiv

Zwischen Mai 2014 und Oktober 2017 wurde an der Universitätsklinik zu Köln bei 382 Patienten eine perkutane AV-Klappen-Intervention (PAVI) durchgeführt. Bei 10 dieser Patienten war keine Einverständnigabe möglich und 4 Patienten verweigerten die Teilnahme an der Studie. 2 Patienten erhielten eine kombinierte Transkatheter-Aortenklappen-Implantations (Abkürzung: TAVI)-Intervention. Bei 52 Patienten war es aufgrund einer Sprachbarriere, einer Demenz oder anderer Gegebenheiten nicht möglich den SF-36/12 und/oder MLWHFQ vor dem Eingriff zu erheben. Bei 289 Patienten wurden MitraClips implantiert, bei einem Patienten ein Trikuspidalclip, bei 15 Patienten wurden Mitra- und Trikuspidalclips implantiert und 9 Patienten erhielten ein Cardioband (Tabelle 4). Drei der insgesamt 34 Patienten, bei denen kein Follow-up erhoben werden konnte, verstarben vor dem Follow-up-Termin. Die restlichen 31 Patienten waren nicht zu ihrem Follow-up-Termin erschienen und auch eine telefonische Erhebung war nicht möglich. Somit ergaben sich 273 Patienten mit vollständigen Baseline- und Follow-up-Charakteristika, die für die finale Analyse in die Studie eingeschlossen werden konnten (Diagramm 1).

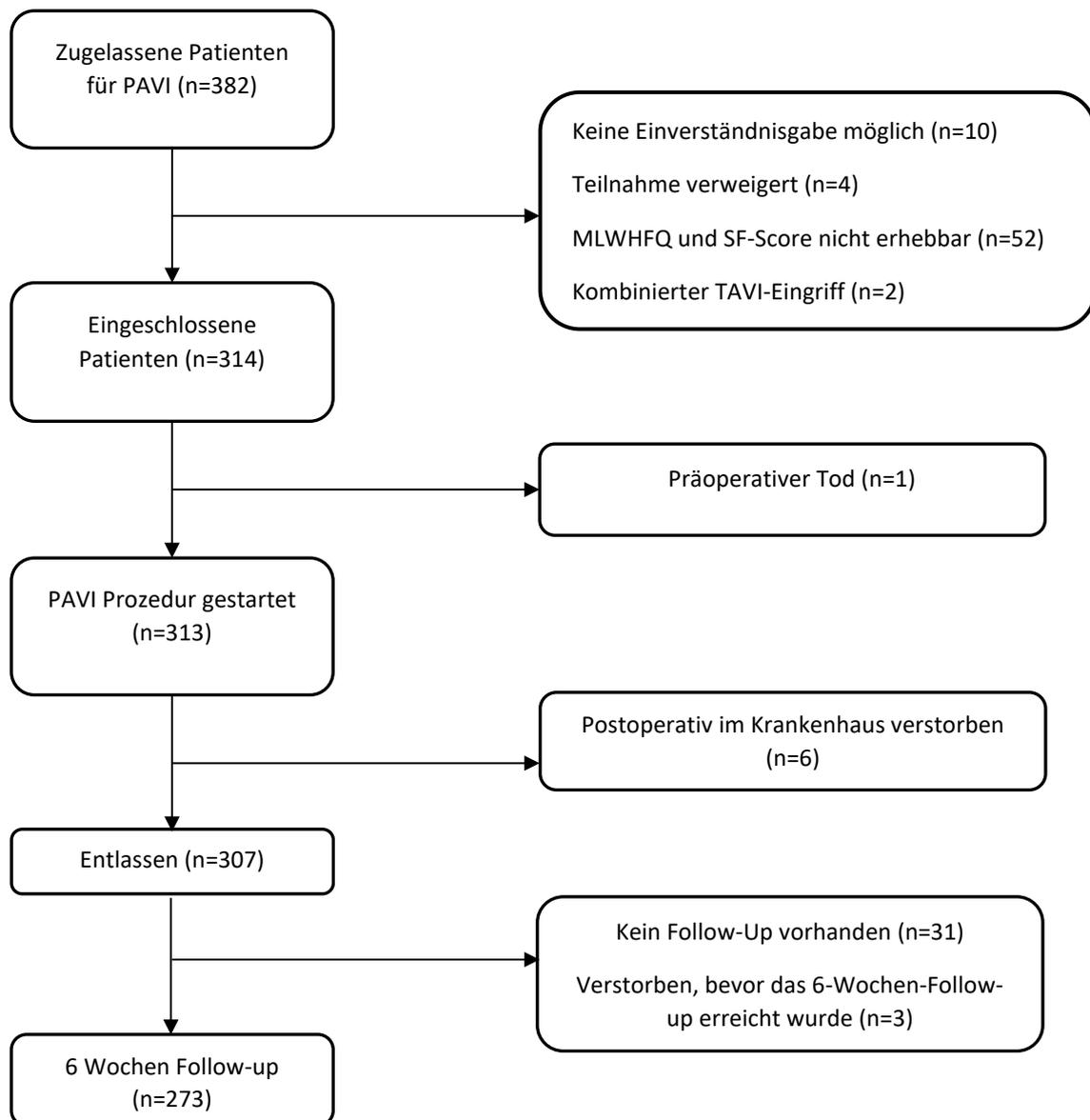


Diagramm 1: Studienverlauf

Tabelle 4: Art des implantierten Clips

<b>Art der implantierten Clips</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Prozent</b>
<b>MitraClip</b>	289	92,0
<b>Trikuspidalclip</b>	1	0,3
<b>Mitra- &amp; Trikuspidalclip</b>	15	4,8
<b>Cardioband</b>	9	2,9
<b>Gesamt</b>	314	100,0

## 4.2. Basis-Charakteristika des Studienkollektivs

273 Patienten, bei denen ausgefüllte Fragebögen zum Zeitpunkt vor der Intervention und zum Follow-up vorlagen, konnten in die endgültige Betrachtung der Fragebögen-Scores Short-Form 12/36 (SF12/36) und Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire (MLWHFQ) eingeschlossen werden.

Die Basis-Charakteristika des Studienkollektivs sind in Tabelle 5 aufgeführt. Eine graphische Darstellung der Parameter Grunderkrankung, Art der MI und NYHA-Klasse findet sich jeweils in Diagramm 2, Diagramm 3 und Diagramm 4.

Tabelle 5: Basis-Charakteristika des Studienkollektivs

Parameter			Gesamtanzahl
Alter [Jahre]	Median (SD)	79 (+-9)	273
Geschlecht [%]	Weiblich	44,7 (n=122)	273
Grunderkrankung [%]	Ischämische Kardiomyopathie	46,9 (n=128)	273
	Dilatative Kardiomyopathie	34,4 (n=94)	273
	Keine vorliegende Kardiomyopathie	18,7 (n=51)	273
Art der MI [%]	Funktionelle MI	53,5 (n=146)	273
	Degenerative MI	35,2 (n=96)	273
	Gemischt funktionell-degenerativ	11,4 (n=31)	273
NYHA-Klasse [%]	IV	9,5 (n=26)	273
	III	80,6 (n=220)	273
	II	9,9 (n=27)	273
	I	0 (n=0)	273
Grad der MI [%]	Grad 3-4	98,2 (n=268)	272
	Grad 0-2	1,5 (n=4)	272
EuroScore [%]	Median	15,6 (2,11-78,9)	273

Diagramm 2: Zugrundeliegende Herzerkrankung (gesamtes Studienkollektiv)

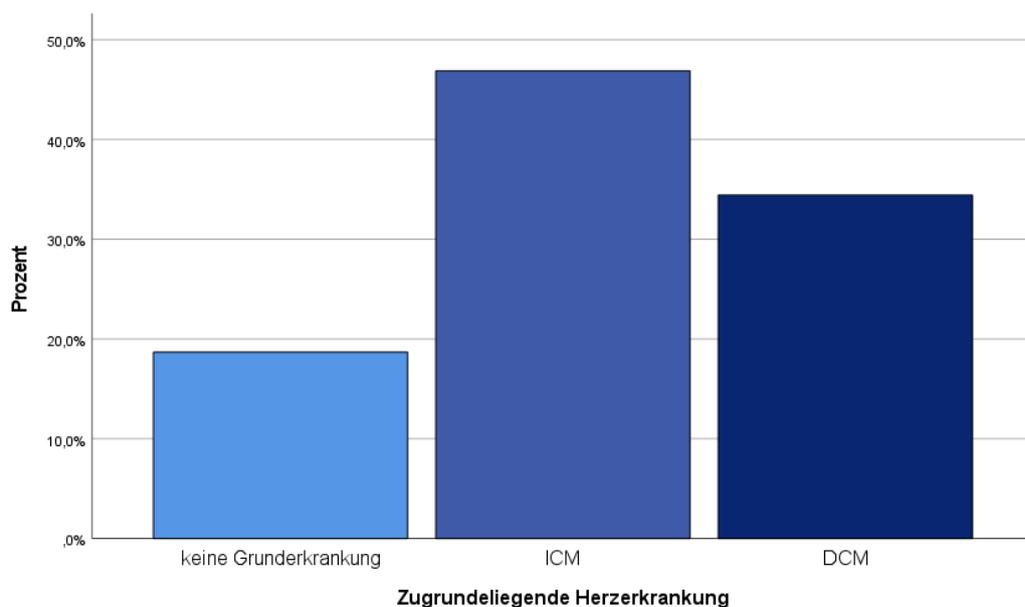


Diagramm 3: Art der Mitralklappeninsuffizienz

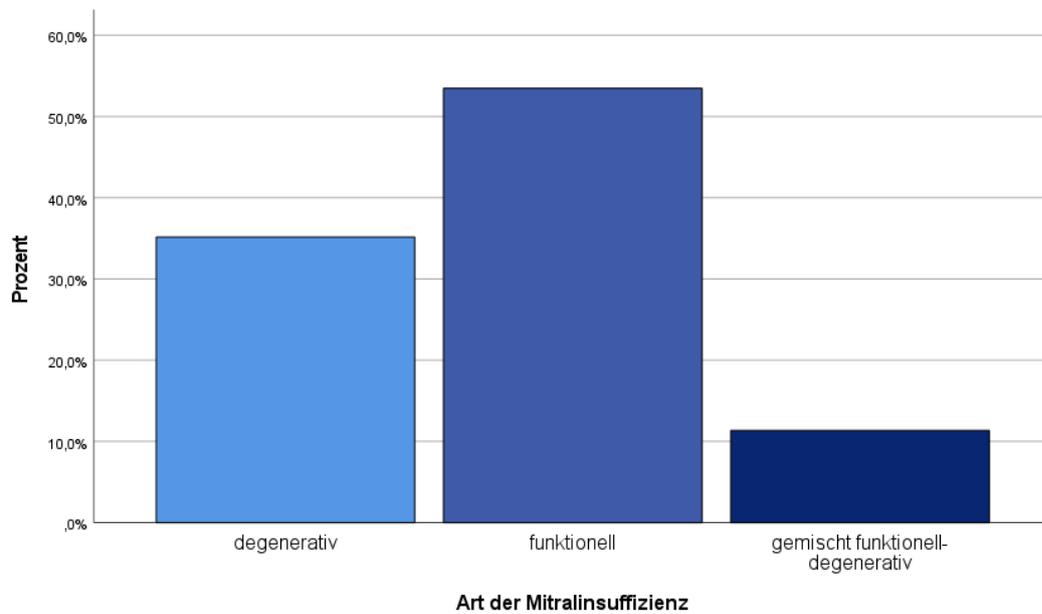
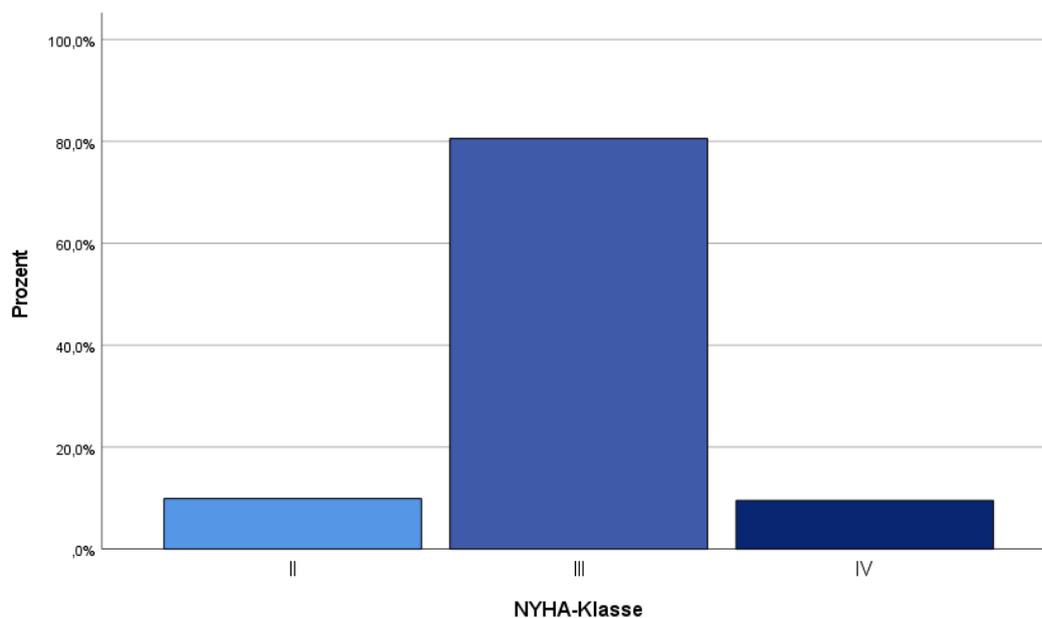


Diagramm 4: NYHA-Klasse (gesamtes Studienkollektiv)



#### 4.2.1. QoL-Fragebögen SF12/36 und MLWHFQ

Die QoL-Fragebögen PCS, MCS und MLWHFQ wiesen in der Follow up-Erhebung signifikante Verbesserungen gegenüber der Basis-Erhebung auf (s. Tabelle 6).

Tabelle 6: QoL-Fragebögen (gesamtes Studienkollektiv)

QoL-Fragebögen	Baseline	Follow-up	P-Wert	N
SF12/36 [Punkte]				
- PCS	35,8 +/- 8,7 (Durchschnitt)	43,0 +/- 8,3 (Median)	<0,001	273

- MCS	52,5 +/- 10,1 (Median)	54,4 +/- 9,1 (Median)	0,001	273
MLWHFQ [Punkte]	30 +/- 16 (Median)	17 +/- 14 (Median)	<0,001	273

Zum Zeitpunkt des 6-Wochen-Follow-ups wiesen die Patienten eine durchschnittliche Verbesserung des PCS um 6,2 Punkte (+-8,5 Punkte) auf. Zum Vergleich: Der in einer repräsentativen Studie für Deutschland ermittelte durchschnittliche PCS-Score von zwischen 70 und 79 Jahre alten Personen betrug 45,0 Punkte, der durchschnittliche PCS-Score aller betrachteten Personen zwischen 18 und 79 Jahren (n=7527) lag bei 51,4 Punkten.<sup>51</sup> Der von uns ermittelte PCS-Score entspricht also einer im Vergleich deutlich eingeschränkten physischen Gesundheit.

Der MCS des SF12/36 hatte sich zum Zeitpunkt des Follow-ups um durchschnittlich 1,9 Punkte (+-9,1 Punkte) verbessert. Damit liegt die durchschnittliche Verbesserung unter dem minimalen klinisch relevanten Wert von 2,5 Punkten<sup>52</sup>. Der von Ellert und Kurth in Deutschland ermittelte repräsentative Durchschnittswert für 70- bis 79-jährige im MCS lag bei 51,4 Punkten.<sup>51</sup> Der von unseren Patienten aufgewiesene MCS-Wert lag dementsprechend etwas über dem Durchschnittswert in der vergleichbaren Bevölkerungsstichprobe.

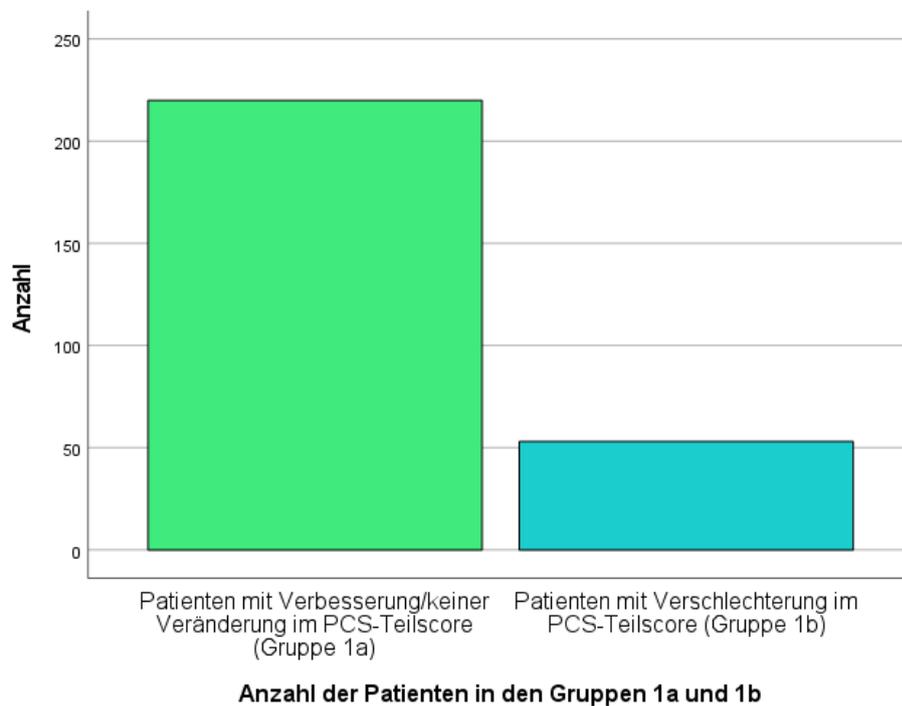
Der MLWHFQ verbesserte sich bis zum FU im Median um 11 Punkte (+-14 Punkte). Der minimale Wert von 0 Punkten im MLWHFQ-Score würde dabei bedeuten, dass die Patienten im Alltag nicht durch ihre Erkrankung eingeschränkt sind, der maximale Wert von 105 Punkten würde eine sehr starke Einschränkung in allen Aspekten des Alltags durch die Herzerkrankung bedeuten.<sup>43</sup> Somit sind die von uns betrachteten Patienten zwar merklich, aber nicht vollständig durch ihre Erkrankung im Alltag eingeschränkt.

Die Patienten werden anhand des SF12/36- und des MLWHFQ-Scores im Folgenden jeweils in 2 Gruppen unterteilt, wobei eine Gruppe die Patienten mit einem nach 6 Wochen im Vergleich zur Baseline gleichgebliebenen/verbesserten Score umfasst (1a bzw. 2a) und eine Gruppe die Patienten, bei denen es zu einer Verschlechterung gekommen ist (1b bzw. 2b).

#### 4.3. PCS - Basis-Charakteristika der Gruppen 1a / 1b

Die Patienten werden anhand der Veränderung ihres SF12/36-Teilscores PCS zwischen Baseline-Erhebung und Follow-up wie folgt eingeteilt: Gruppe 1a enthält die Patienten, deren PCS sich im Vergleich zum Baseline-Wert nach 6 Wochen im FU verbessert hatte oder gleichgeblieben war. Dies war bei 220 der 273 Patienten (80,6%) der Fall. Gruppe 1b enthält die Patienten, deren Score sich nach 6 Wochen verschlechtert hatte, was bei 53 der 273 Patienten (19,4%) der Fall war (Diagramm 5).

Diagramm 5: Anzahl der Patienten in den Gruppen 1a und 1b



Der Baseline-Wert des PCS in Gruppe 1a (n=220) lag im Durchschnitt bei 34,1 (+/-7,9) Punkten. In Gruppe 1b (n=53) betrug der PCS-Wert der Patienten im Mittel 42,9 (+/-8,2) Punkte.

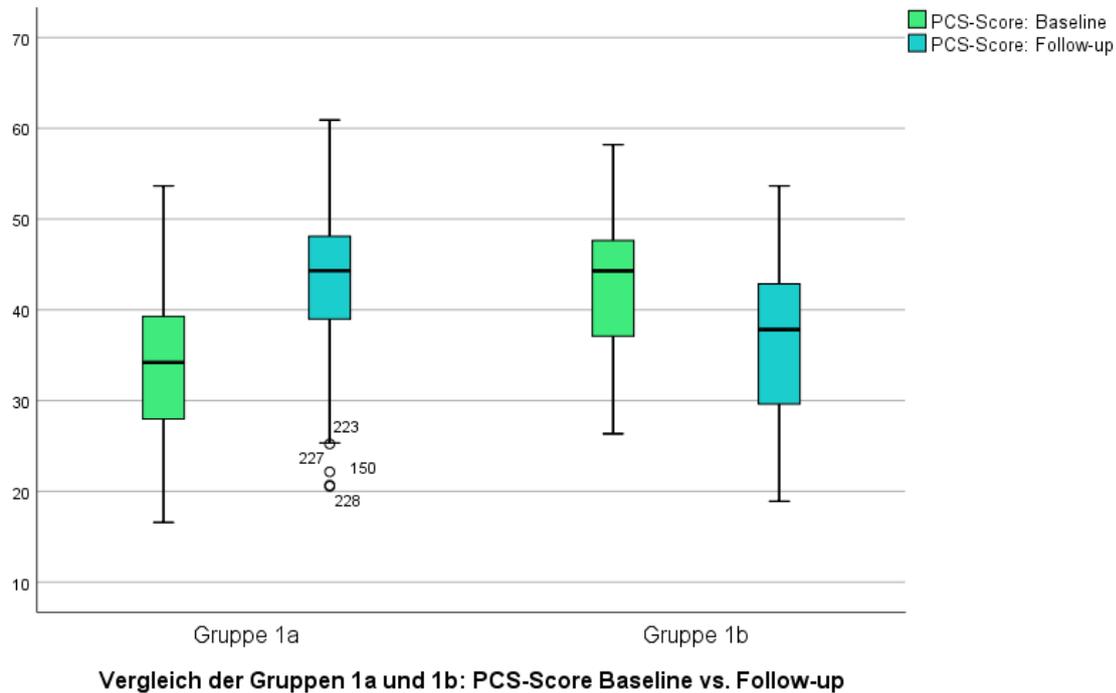
Die Patienten in Gruppe 1a verbesserten sich im Vergleich zum Baseline-Wert im Median um 8,3 (+/-6,3) Punkte. Die Patienten in Gruppe 1b verschlechterten ihren PCS nach 6 Wochen im Vergleich zum Baseline-Wert um durchschnittlich 6,2 (+/-4,4) Punkte (n=273). (Tabelle 7,

Diagramm 6)

Tabelle 7: PCS-Teilscore (1a/1b)

PCS	Gruppe 1a (n=220)	Gruppe 1b (n=53)	P-Wert
- Baseline [Punkte]	34,1 +/- 7,9 (Durchschnitt)	42,9 +/- 8,2 (Durchschnitt)	<0,001
- Follow-up [Punkte]	44,3 +/- 7,8 (Median)	36,6 +/- 8,0 (Durchschnitt)	<0,001

Diagramm 6: PCS-Score Baseline vs. Follow-up 1a/1b



#### 4.3.1. PCS - Baseline-Vergleiche der Charakteristika der Gruppen 1a/1b

##### 4.3.1.1. Baseline-Charakteristika

In den Baseline-Charakteristika fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen 1a und 1b (Tabelle 8). Vergleiche der Parameter Alter (Diagramm 7), kardiale Grunderkrankung (Diagramm 8) und Art der MI (Diagramm 9) sind zudem im Folgenden graphisch dargestellt.

Tabelle 8: Baseline-Charakteristika 1a/1b

Parameter	Gruppe 1a (n=220)	Gruppe 1b (n=53)	P-Wert	N
Alter	79 +-9 Jahre (J) (Median)	81 +-8 J (Median)	0,505	273
Männliches Geschlecht	55,5% (n=122)	54,7% (n=29)	1,000	273
Kardiale Grunderkrankung	45,0% (n=99) Ischämische Kardiomyopathie 35,9% (n=79) Dilatative Kardiomyopathie 19,1% (n=42) unbekannt	54,7% (n=29) Ischämische Kardiomyopathie 28,3% (n=15) Dilatative Kardiomyopathie 17,0% (n=9) unbekannt	0,447	273
Art der MI	51,8% (n=114) funktionell 36,4% (n=80) degenerativ 11,8% (n=26) gemischt	60,4% (n=32) funktionell 30,2% (n=16) degenerativ 9,4% (n=5) gemischt	0,576	273
Grad der MI	98,6% (n=217) Grad 3-4 1,4% (n=3) Grad 1-2	98,1% (n=51) 1,9% (n=1)	0,574	272

Log. EuroScore	16,16 +-15,44% (Median)	15,55 +-16,23% (Median)	0,990	273
----------------	-------------------------	-------------------------	-------	-----

Diagramm 7: Alter der Patienten 1a/1b (Baseline)

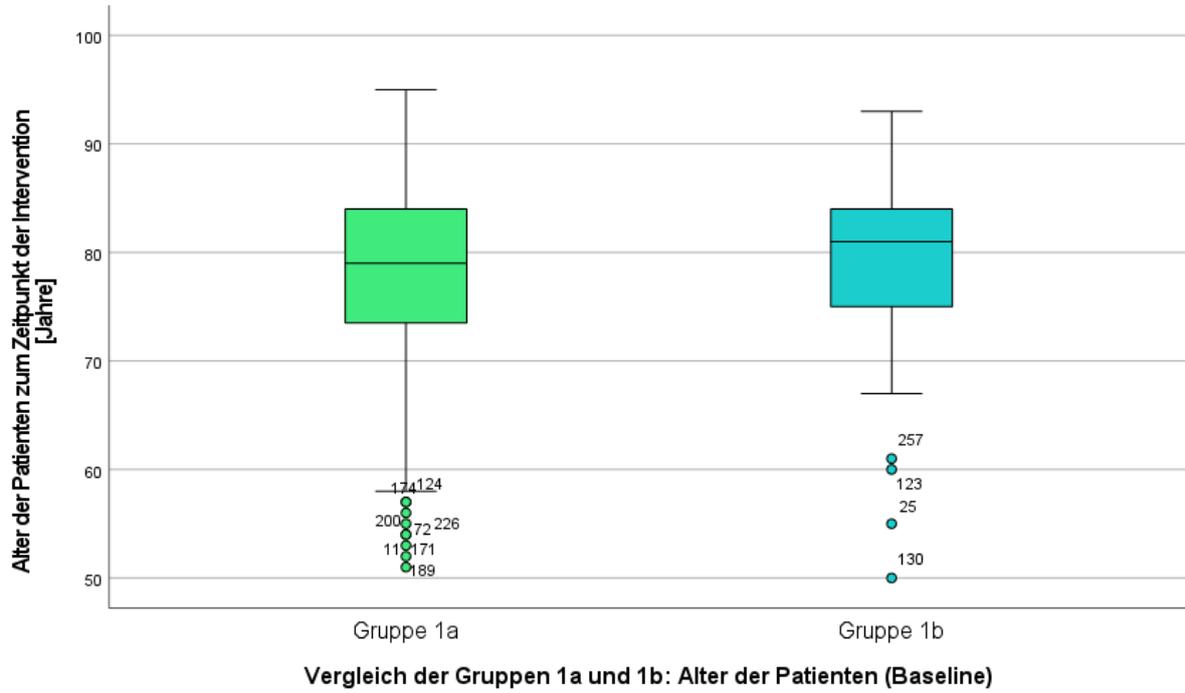


Diagramm 8: Kardiale Grunderkrankung 1a/1b (Baseline)

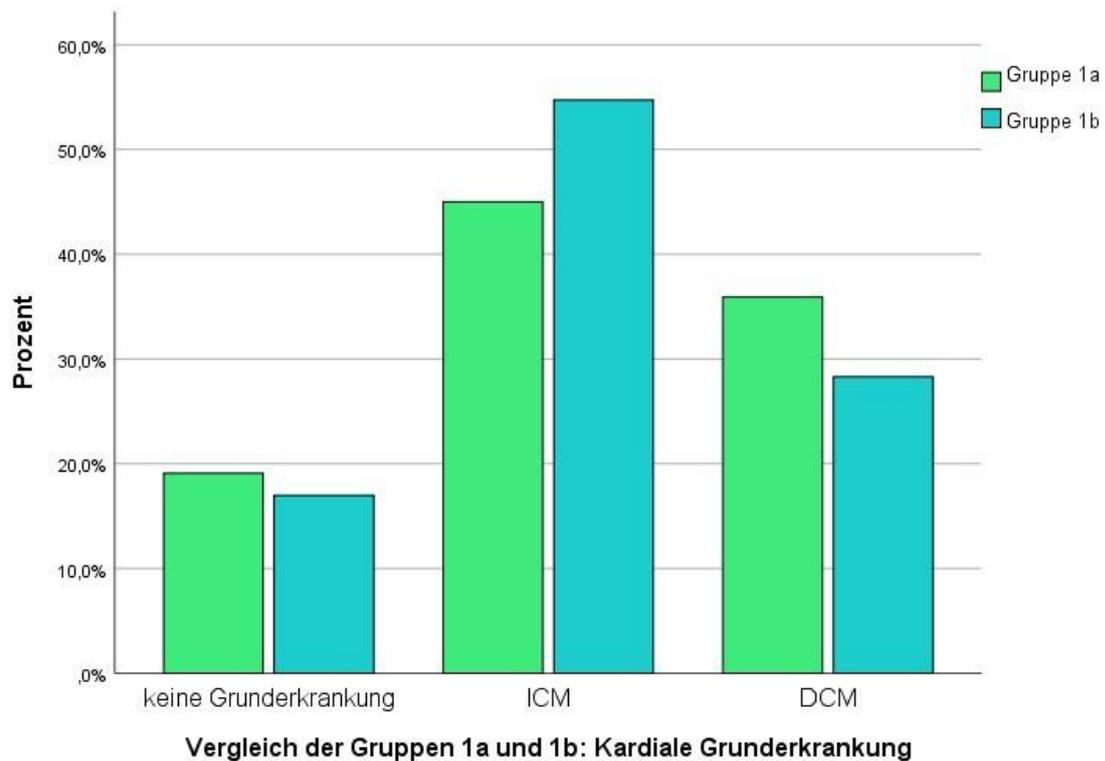
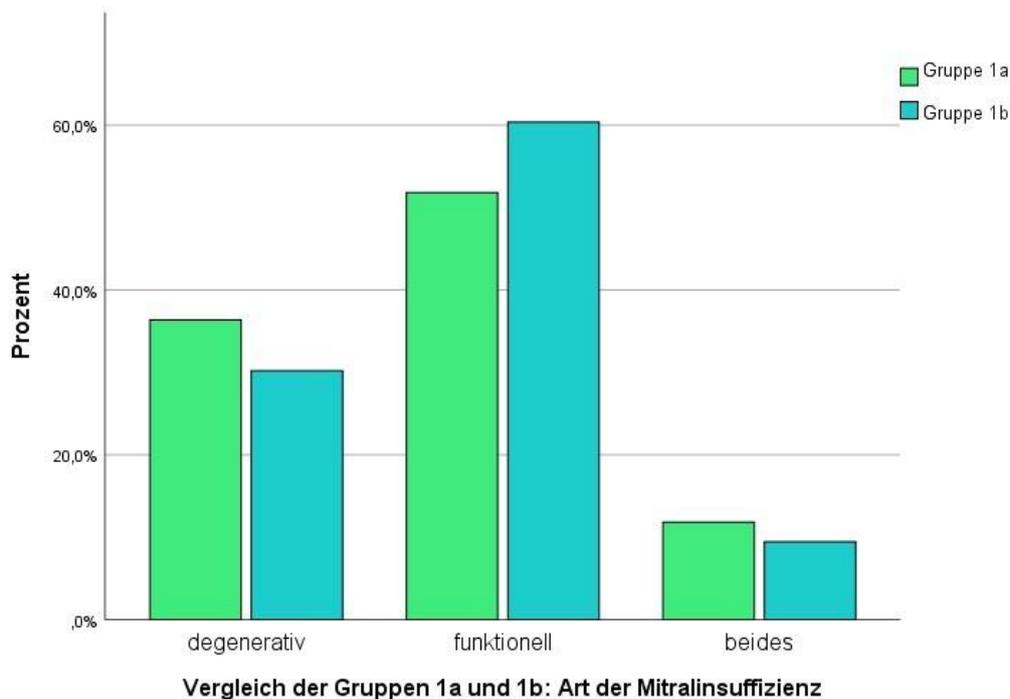


Diagramm 9: Art der Mitralklappeninsuffizienz 1a/1b (Baseline)



### Komorbiditäten

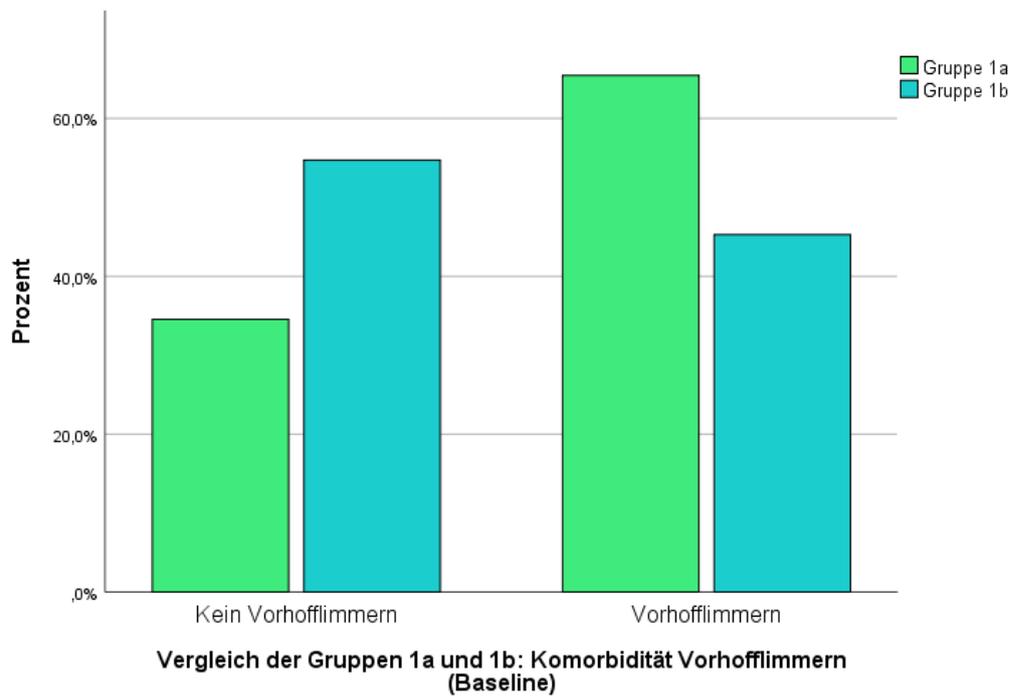
Zu den häufigsten Komorbiditäten zählten arterielle Hypertonie, VHF und koronare Herzkrankheit. Eine Übersicht der Komorbiditäten der Gruppen 1a und 1b findet sich in Tabelle 9.

Tabelle 9: Vorerkrankungen 1a/1b

Komorbiditäten	Gruppe 1a (n=220)	(%)	Gruppe 1b (n=53)	(%)	P-Wert	N
Vorhofflimmern	144	65,5%	24	45,3%	0,008	273
ICD	28	12,7%	14	26,4%	0,019	273
Art. Hypertension	172	78,2%	35	66,0%	0,074	273
KHK	123	55,9%	31	58,5%	0,760	273
Z.n. herzchirurgischem Eingriff	84	38,2%	15	28,3%	0,205	273
Z.n. Myokardinfarkt	58	26,4%	17	32,1%	0,397	273
Diabetes mellitus Typ 2	49	22,3%	13	24,5%	0,718	273
Neoplasie	39	17,7%	9	17,0%	1,000	273
Z.n. Schlaganfall/TIA	38	17,3%	8	15,1%	0,839	273
CRT	37	16,8%	9	17,0%	1,000	273
COPD	37	16,8%	7	13,2%	0,678	273
pAVK	28	12,7%	7	13,2%	1,000	273
Z.n. Mitralklappeneingriff	10	4,5%	2	3,8%	1,000	273
Demenz	3	1,4%	1	1,9%	0,581	273

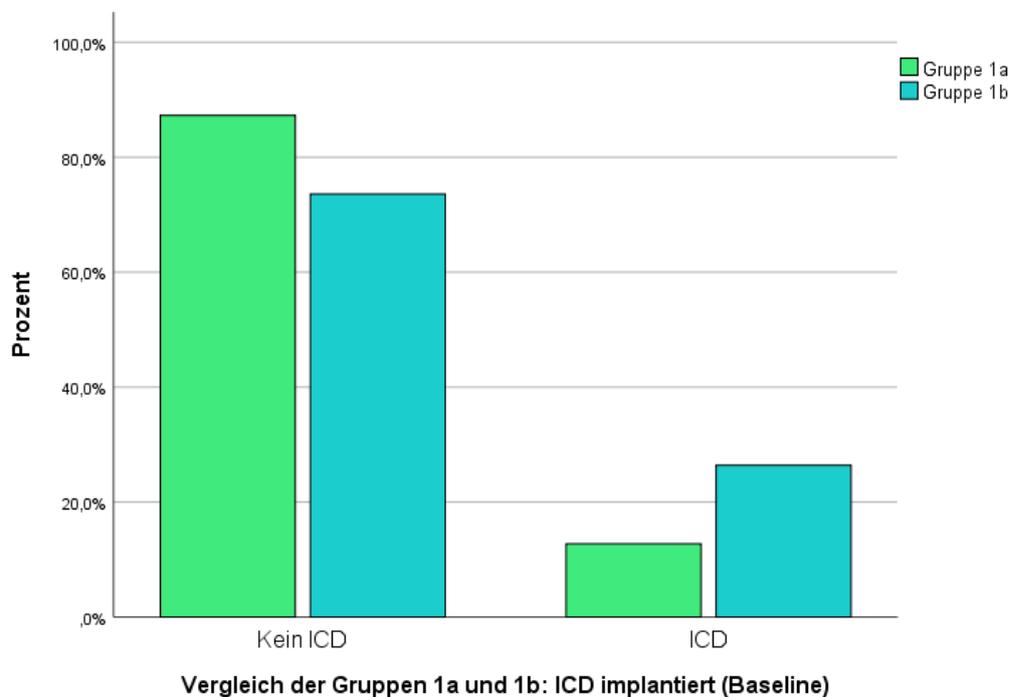
Es fanden sich signifikant mehr Patienten mit Vorhofflimmern in Gruppe 1a als in Gruppe 1b (p=0,008, Diagramm 10).

Diagramm 10: Komorbidität Vorhofflimmern 1a/1b



In Gruppe 1b fanden sich signifikant mehr Patienten mit einem implantierbaren Kardioverter-Defibrillator (ICD) als in Gruppe 1a ( $p=0,019$ , Diagramm 11).

Diagramm 11: ICD implantiert 1a/1b



### Präinterventionelle Ejektionsfraktion

Zwischen den Gruppen 1a und 1b fanden sich keine signifikanten Unterschiede in der Ejektionsfraktion (EF) ( $p=0,079$ , Tabelle 10).

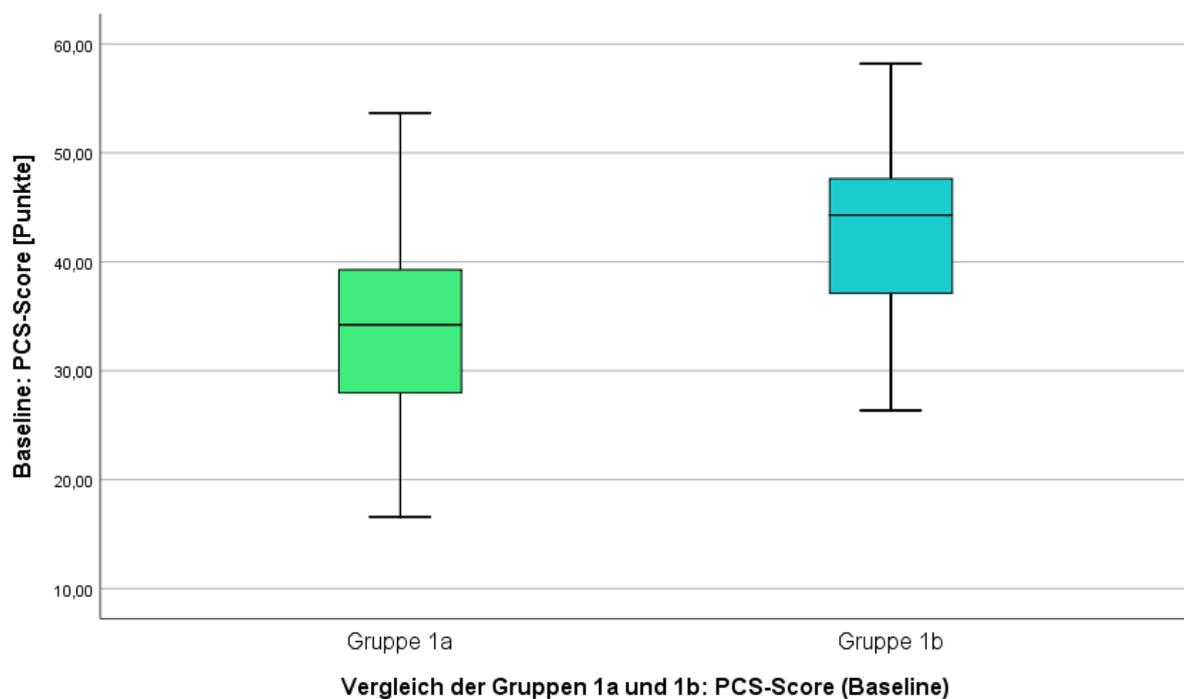
Tabelle 10: Präinterventionelle Ejektionsfraktion 1a/1b

Präinterventionelle Ejektionsfraktion (EF)	Gruppe 1a		Gruppe 1b	
	Anzahl	(%)	Anzahl	(%)
EF > 50%	118/220	53,6	23/53	43,4
EF 30-50%	57/220	25,9	13/53	24,5
EF < 30%	45/220	20,5	17/53	32,1

#### 4.3.1.2. Baseline-Erhebung der QoL-Fragebögen

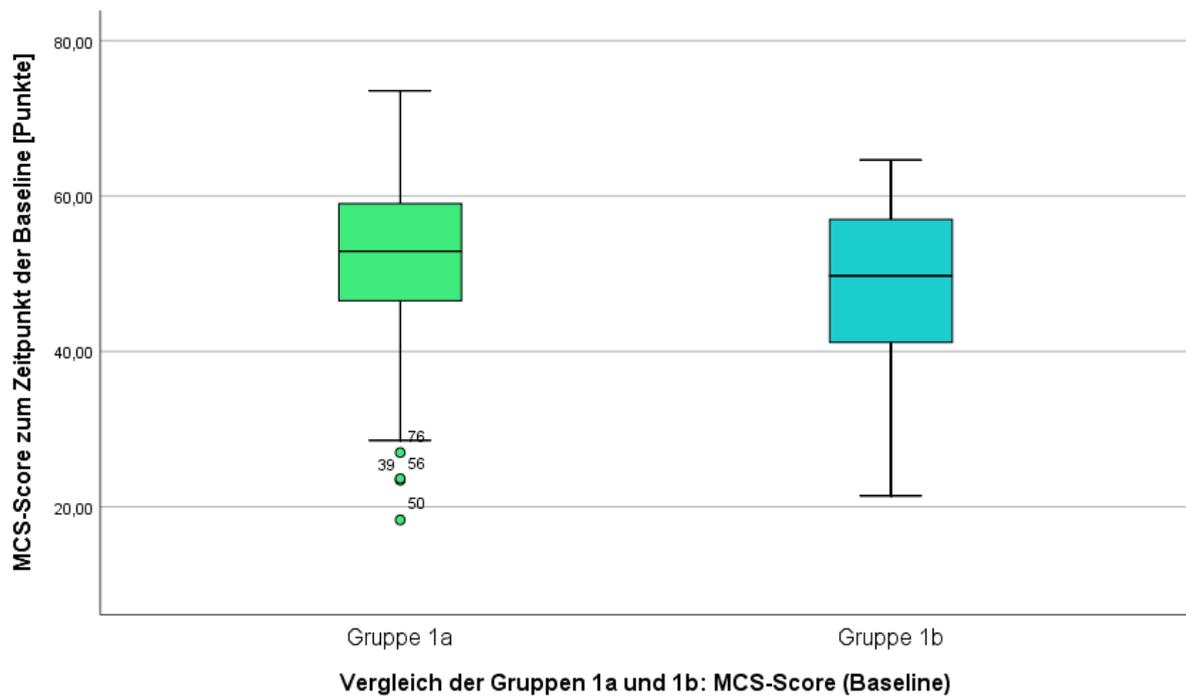
Der PCS der Patienten in Gruppe 1a war signifikant niedriger als der der Patienten in Gruppe 1b ( $p<0,001$ , s. 4.3., Tabelle 7, Diagramm 12).

Diagramm 12: PCS-Score 1a/1b (Baseline)



In Gruppe 1a fand sich im Median ein MCS-Wert von 52,9 (+-9,7) Punkten. In Gruppe 1b zeigte sich ein MCS-Wert in der Baseline von durchschnittlich 47,8 (+-10,8) Punkten. Der MCS der Patienten in Gruppe 1a war somit signifikant höher als der der Patienten in Gruppe 1b. ( $p=0,015$ , Diagramm 13)

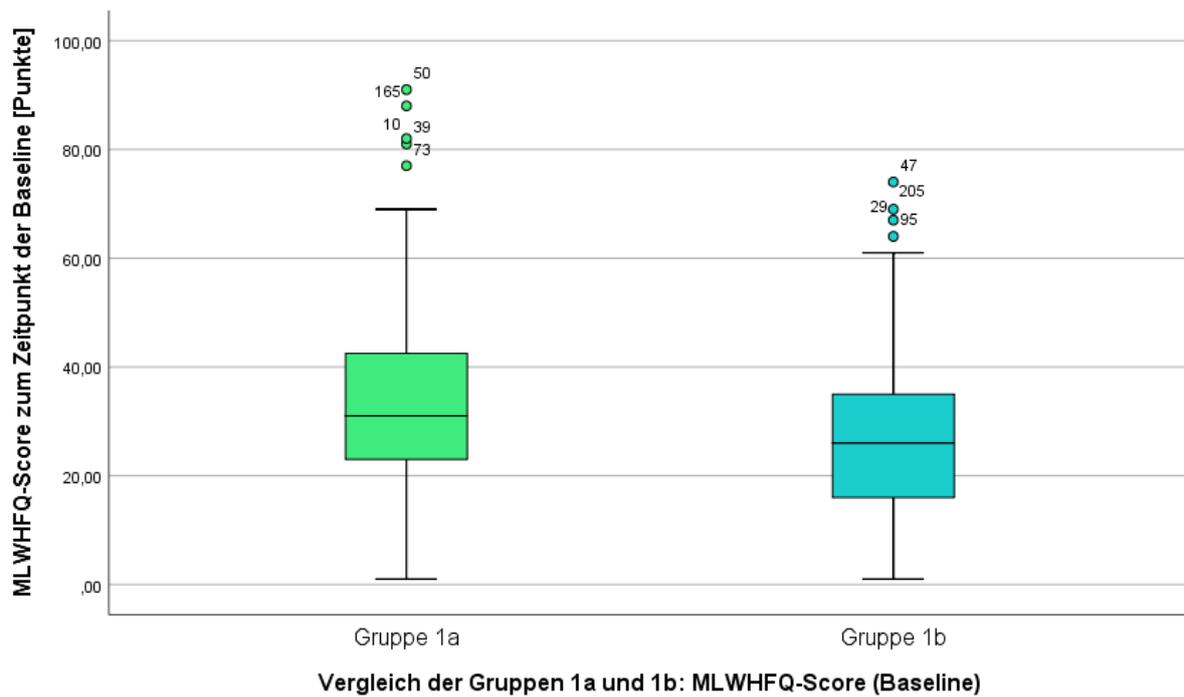
Diagramm 13: MCS-Score 1a/1b (Baseline)



Die Patienten in Gruppe 1a wiesen im MLWHFQ im Median einen Punktwert von 31 (+-16) Punkte auf. In Gruppe 1b wiesen die Patienten im MLWHFQ durchschnittlich einen Wert von 28 (+-18) Punkten auf. Der MLWHFQ-Score zeigte bei den Patienten aus Gruppe 1a somit einen höheren Wert als in Gruppe 1b, was einem signifikant schlechteren Ergebnis in Gruppe 1a entspricht. ( $p=0,021$ , Diagramm 14)

(n=273)

Diagramm 14: MLWHFQ-Score 1a/1b (Baseline)



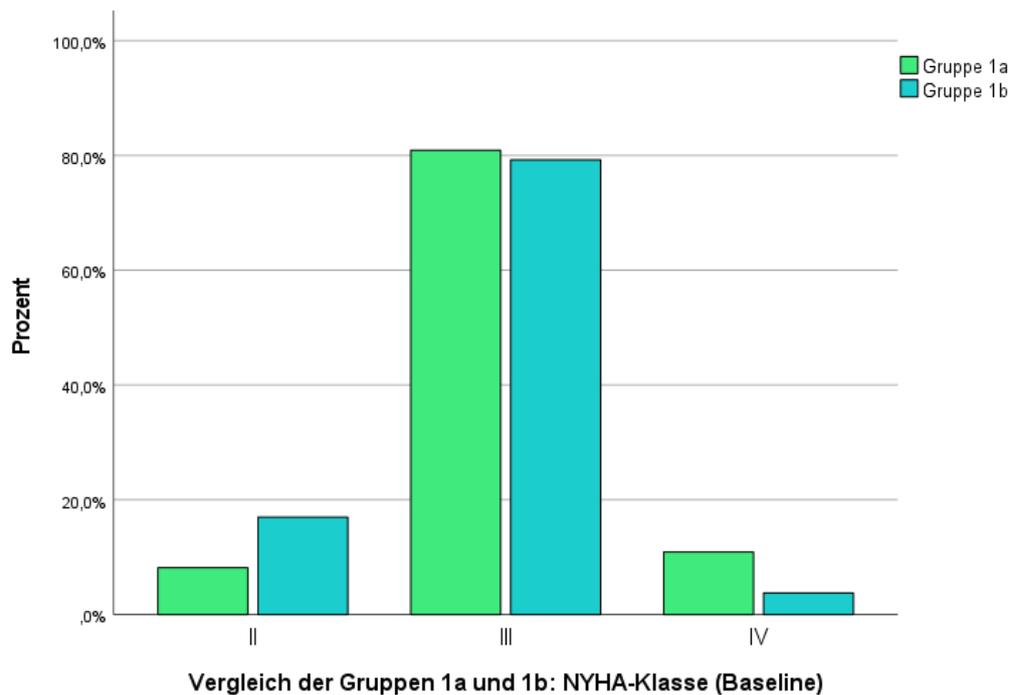
#### 4.3.1.3. Baseline-Erhebung funktioneller Parameter

In Gruppe 1a wiesen signifikant mehr Patienten NYHA-Klasse IV auf als in Gruppe 1b, NYHA-Klasse II hingegen fand sich in Gruppe 1b häufiger als in Gruppe 1a. ( $p=0,018$ , Tabelle 11, Diagramm 15)

Tabelle 11: NYHA-Klasse 1a/1b (Baseline)

NYHA-Klasse	Gruppe 1a		Gruppe 1b	
	Anzahl	(%)	Anzahl	(%)
I	0/220	0	0/53	0
II	18/220	8,2	9/53	17,0
III	178/220	80,9	42/53	79,2
IV	24/220	10,9	2/53	3,8

Diagramm 15: NYHA-Klasse 1a/1b (Baseline)



Der Baseline-IADL-Score in Gruppe 1a betrug im Median 13 Punkte und in Gruppe 1b 14 Punkte. ( $p=0,979$ ,  $n=273$ ) Eine Einschränkung im IADL-Score ( $<16$  Punkte)<sup>47</sup> wiesen 74,1% ( $n=163$ ) der Patienten in Gruppe 1a und 73,1% ( $n=38$ ) der Patienten in Gruppe 1b auf. ( $p=0,862$ ,  $n=273$ )

In Gruppe 1a stellten sich nur 4,5% ( $n=10$ ) der Patienten als robust dar. 47,7% ( $n=105$ ) befanden sich im Vorstadium der Gebrechlichkeit (Frailty) und 46,4% ( $n=102$ ) präsentierten sich im Vollstadium der Gebrechlichkeit ( $n=217$ ). In Gruppe 1b waren 9,4% ( $n=5$ ) der Patienten robust. 52,8% ( $n=28$ ) befanden sich im Vorstadium der Gebrechlichkeit und 35,8% ( $n=19$ ) präsentierten sich im Vollstadium der Gebrechlichkeit ( $n=52$ ). ( $p=0,091$ ,  $n=269$ )

Die Patienten in Gruppe 1a legten im 6-Minuten-Gehtest (6MGT) durchschnittlich 247  $\pm$  217 m (5-499 m,  $n=200$ ) zurück und die Patienten in Gruppe 1b 265  $\pm$  129 m (8-467 m,  $n=48$ ). ( $p=0,386$ )

#### 4.3.2. PCS - Follow-up-Vergleiche der Charakteristika der Gruppen 1a/1b

Vom Zeitpunkt der Intervention bis zur Follow-Up-Untersuchung vergingen durchschnittlich ca. 6 Wochen (44  $\pm$  14 Tage, Min. 13, Max. 111 Tage).

#### Erfolg der AV-Klappen-Prozedur

In den Gruppen 1a und 1b kam es jeweils in 2 Fällen (0,9% vs. 3,8%,  $p=0,171$ ) zum Abbruch der Prozedur oder die Prozedur konnte nicht wie geplant durchgeführt werden. ( $n=273$ ) In zwei Fällen war der Grund die frustrane Implantation eines Trikuspidal-Clips bei erfolgreicher Implantation eines Mitral-Clips.

#### 4.3.2.1. Erhebung der QoL-Fragebögen MCS und MLWHFQ zum Zeitpunkt des Follow-up

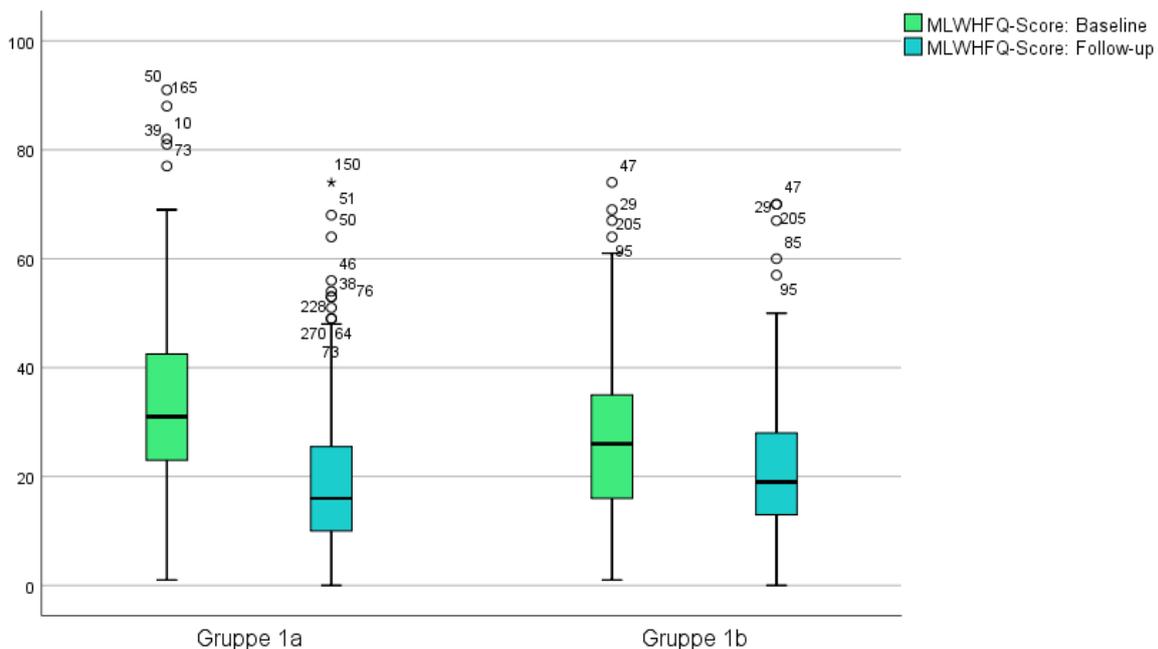
### MCS

Nach 6 Wochen fand sich in Gruppe 1a im Median ein MCS von 54,5 (+8,7) Punkten. In Gruppe 1b betrug der MCS-Wert nach 6 Wochen im Median 54,4 (+10,6) Punkte ( $p=0,702$ ,  $n=273$ ). Die Patienten aus Gruppe 1a hatten ihren MCS nach 6 Wochen dabei im Median um 1,4 (+9,0) Punkte verbessert, bei den Patienten aus Gruppe 1b kam es ebenfalls zu einer Verbesserung des Scores nach 6 Wochen im Durchschnitt um 4,1 (+9,0) Punkte ( $p=0,050$ ,  $n=273$ ).

### MLWHFQ

Der Wert, der von den Patienten in Gruppe 1a im MLWHFQ nach 6 Wochen im Median erreicht wurde, betrug 16 (+13) Punkte. In Gruppe 1b erreichten die Patienten im Follow-up im Median 19 (+17) Punkte. Die Patienten in Gruppe 1a erreichten 6 Wochen nach der Intervention also einen signifikant niedrigeren Wert im MLWHFQ-Score, was einem besseren Ergebnis entspricht ( $p=0,039$ ,  $n=273$ ). In Gruppe 1a kam es zu einer Verbesserung um durchschnittlich ca. 12 (+14) Punkte. In Gruppe 1b betrug die Verbesserung im Durchschnitt ca. 4 (+11) Punkte. ( $p<0,001$ ,  $n=273$ , Diagramm 16)

Diagramm 16: MLWHFQ-Score Baseline vs. Follow-up 1a/1b



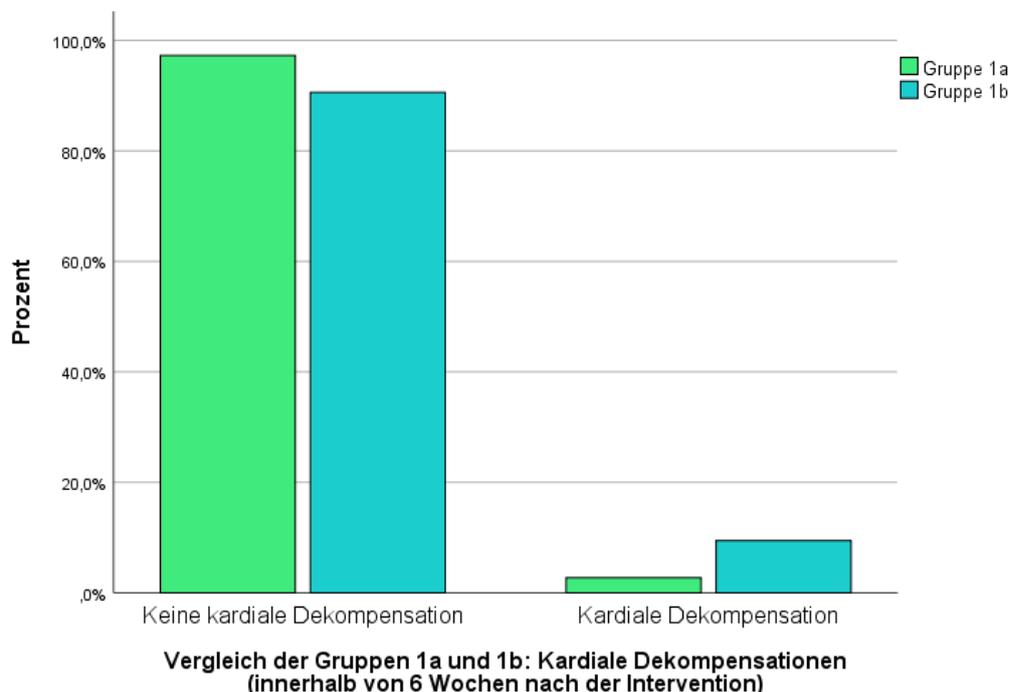
Vergleich der Gruppen 1a und 1b: MLWHFQ-Score Baseline vs. Follow-up

#### 4.3.2.2. Unerwünschte Ereignisse zum Zeitpunkt des Follow-up

### Kardiale Dekompensation und weitere unerwünschte Ereignisse

In den ca. 6 Wochen zwischen der Intervention und dem Follow-up war es bei 2,7% ( $n=6$ ) der Patienten aus Gruppe 1a und bei 9,4% ( $n=5$ ) der Patienten aus Gruppe 1b zu einer kardialen Dekompensation gekommen. ( $p=0,042$ ,  $n=273$ , Diagramm 17)

Diagramm 17: Kardiale Dekompensation 1a/1b (Follow-up)



Die Anzahl weiterer unerwünschter Ereignisse zum Zeitpunkt des Follow-up zeigt Tabelle 12.

Tabelle 12: Ereignisse 1a/1b (Follow-up)

Ereignis	Gruppe 1a	(%)	Gruppe 1b	(%)	P-Wert
Schlaganfall	1/220	0,5	0/52	0	1,000
Notfalloperation der Herzklappe	0/220	0	0/53	0	/
Clip-Ablösung	2/220	0,9	1/53	1,9	0,478
Reintervention	0/220	0	1/53	1,9	0,194

### Liegedauer

Die periinterventionelle Liegedauer der Patienten in Gruppe 1a betrug im Median 8 (+5) Tage (Min. 3 Tage, Max. 40 Tage). In der Gruppe 1b betrug sie im Median ebenfalls 8 (+9) Tage (Min. 4 Tage, Max. 60 Tage). (p=0,191, n=273).

#### 4.3.2.3. Funktionelle Parameter zum Zeitpunkt des Follow-up

### NYHA-Klasse

Die Patienten der Gruppen 1a und 1b wiesen zum Zeitpunkt des Follow-up keine signifikanten Unterschiede der NYHA-Klasse auf. (p=0,065, Tabelle 13)

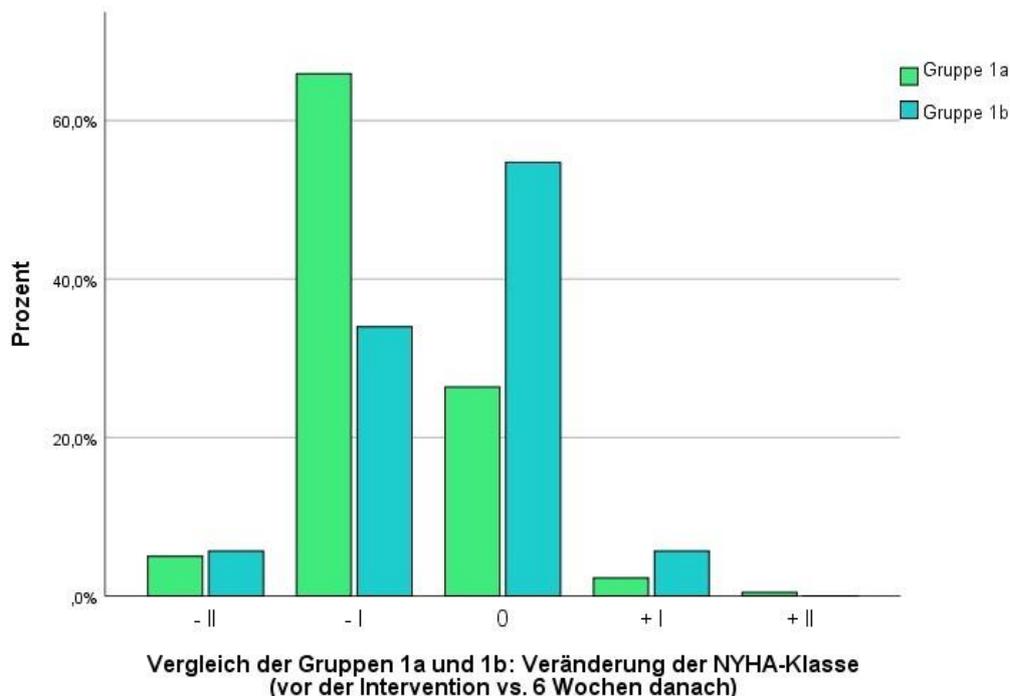
Tabelle 13: NYHA-Klasse 1a/1b (Follow-up)

NYHA-Klasse	Gruppe 1a	Gruppe 1b
-------------	-----------	-----------

(Follow-up)	Anzahl	(%)	Anzahl	(%)
I	10/220	4,5	3/53	5,7
II	140/220	63,6	23/53	43,4
III	64/220	29,1	26/53	49,1
IV	6/220	2,7	1/53	1,9

In Gruppe 1a verbesserten sich 65,9% (n=145) um eine NYHA-Klasse und 5,0% (n=11) um zwei. In Gruppe 1b behielten 54,7% (n=29) ihre NYHA-Klasse von vor der Intervention bei, 34,0% der Patienten (n=18) konnten ihre NYHA-Klasse um einen und 5,7% (n=3) um zwei Punkte verbessern. Verschlechtert hatten sich nach 6 Wochen insgesamt 2,8% (n=6) der Patienten in Gruppe 1a und 5,7% (n=3) der Patienten in Gruppe 1b. (p=0,001, Diagramm 18)

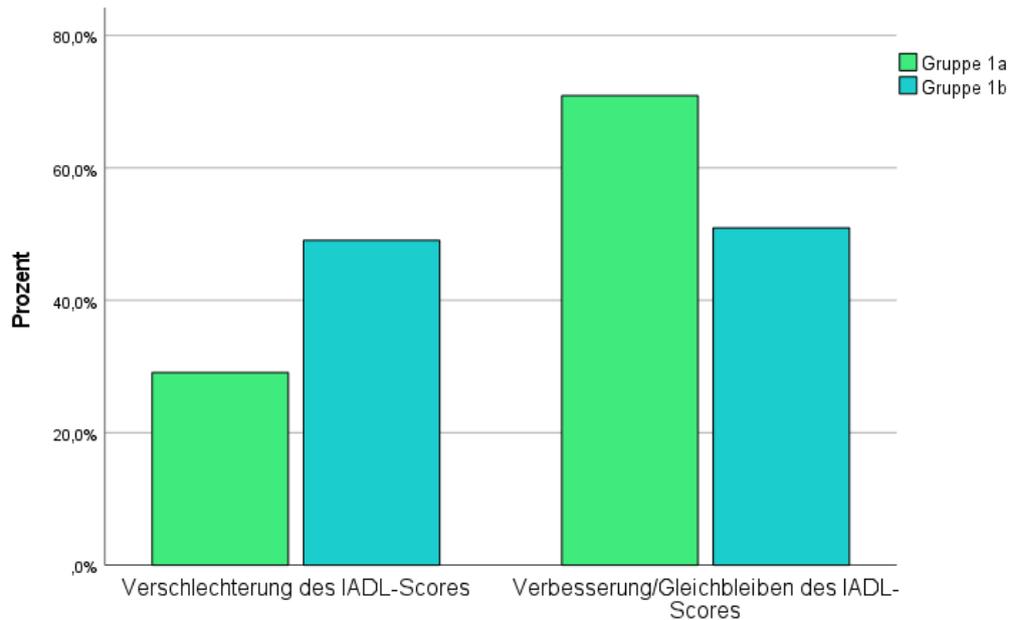
Diagramm 18: Veränderung der NYHA-Klasse 1a/1b (Baseline vs. Follow-up)



### IADL-Score

In Gruppe 1a betrug der IADL-Score nach 6 Wochen im Median 13 Punkte, dabei wiesen 76,4% (n=168) der Patienten einen IADL-Score von unter 16 Punkten auf, was einer eingeschränkten instrumentellen Aktivität entspricht<sup>47</sup>. In Gruppe 1b betrug der IADL-Score im Follow-up im Median 11 Punkte, eine Einschränkung wiesen dabei 79,2% (n=42) der Patienten auf. (p=0,114/p=0,720) Die Gruppen unterschieden sich dabei signifikant in der Veränderung des IADL-Scores gegenüber der Baseline: In Gruppe 1a gab es mehr Verbesserungen (35,5%, n=78/220) des Scores als in Gruppe 1b (18,9%, n=10/53). (p=0,022, n=273, Diagramm 19)

Diagramm 19: Veränderung des IADL-Scores 1a/1b (Baseline vs. Follow-up)



**Vergleich der Gruppen 1a und 1b: Veränderung des IADL-Scores nach 6 Wochen im Vergleich zur Baseline**

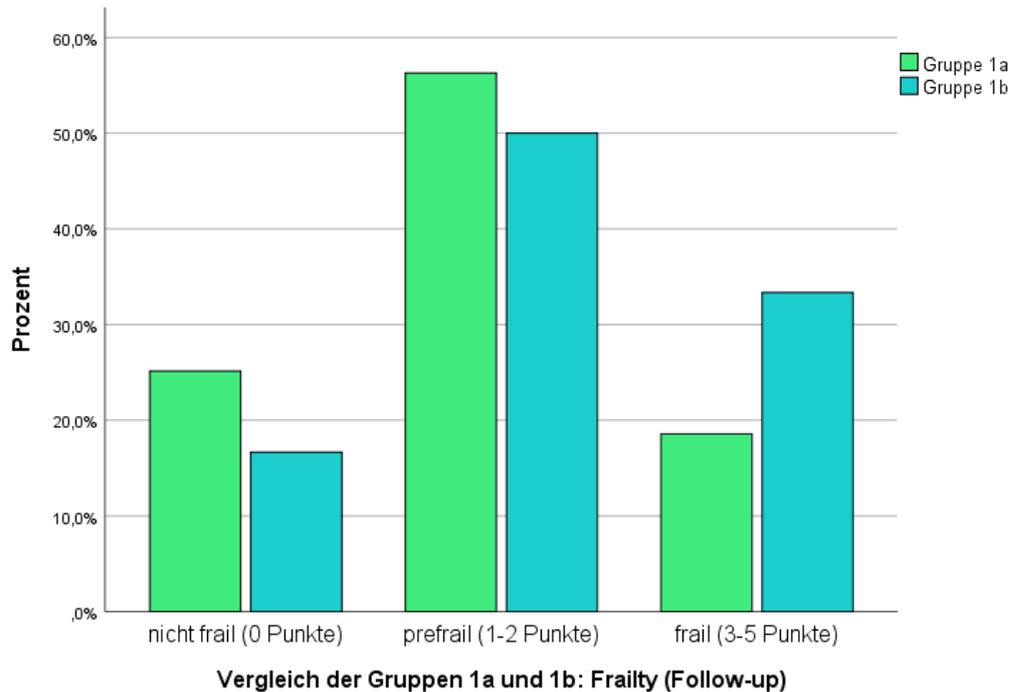
## Frailty

In Gruppe 1a erreichten nach 6 Wochen signifikant mehr Patienten als in Gruppe 1b den Status „Nicht frail“, was null Punkten in den Fried-Kriterien entspricht<sup>49</sup>. Als „Frail“ (3-5 Punkte nach Fried-Kriterien)<sup>49</sup> wurden hingegen mehr Patienten aus Gruppe 1b als in Gruppe 1a eingestuft. ( $p=0,043$ , Tabelle 14, Diagramm 20)

Tabelle 14: Frailty 1a/1b (Follow-up)

Frailty (Follow-up)	Gruppe 1a		Gruppe 1b	
	Anzahl	(%)	Anzahl	(%)
Nicht frail	46/183	25,1	7/42	16,7
Prefrail	103/183	56,3	21/42	50,0
Frail	34/183	18,6	14/42	33,3

Diagramm 20: Frailty 1a/1b (Follow-up)

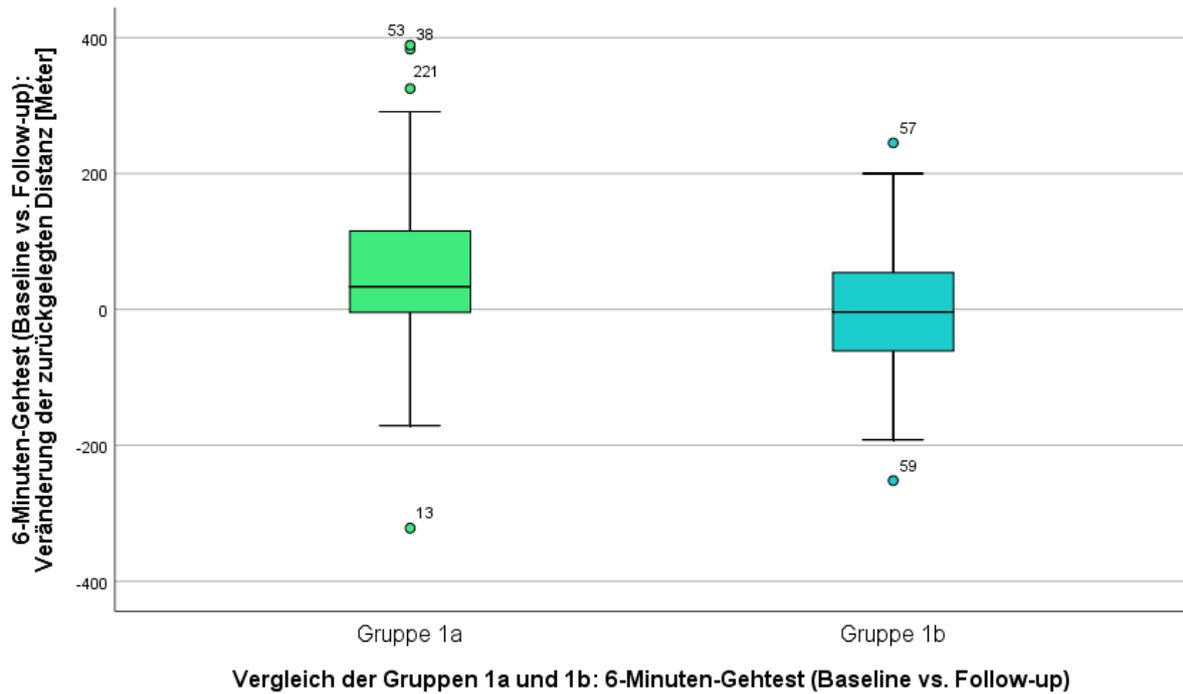


Die Veränderung der Frailty gegenüber der Baseline war zwischen den Gruppen nicht signifikant unterschiedlich. In Gruppe 1a verbesserten sich 44,0% (n=80) und in Gruppe 1b 28,6% (n=12). Unveränderte Werte wiesen 52,2% (n=95) in Gruppe 1a und 50,0% (n=21) in Gruppe 1b auf. Eine Verschlechterung zeigte sich bei 3,8% (n=7) in Gruppe 1a und bei 21,4% (n=9) in Gruppe 1b. ( $p=0,422$ , n=224)

### 6-Minuten-Gehtest

Insgesamt wurden von den Patienten in Gruppe 1a 6 Wochen nach der Intervention durchschnittlich 294 (+-130) Meter (n=193) und in Gruppe 1b 259 (+-133) Meter (n=44) zurückgelegt. ( $p=0,116$ , n=237) Die Patienten in Gruppe 1a legten dabei im Vergleich zur Baseline im Median 34 (+-105) Meter (n=188) mehr zurück, in Gruppe 1b war es durchschnittlich ein Meter weniger (+-100 Meter, n=49) als vor der Intervention. ( $p=0,003$ , n=237, Diagramm 21)

Diagramm 21: 6-Minuten-Gehtest 1a/1b (Baseline vs. Follow-up)



#### 4.3.2.4. Echokardiographische Parameter zum Zeitpunkt des Follow-up

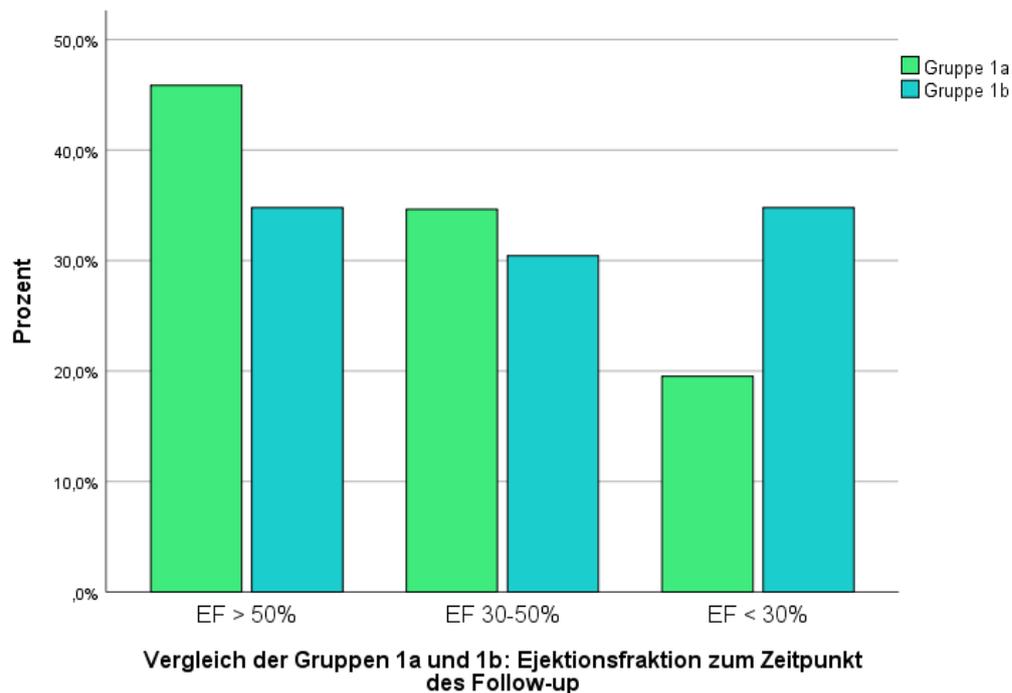
### Ejektionsfraktion

6 Wochen nach der Intervention wiesen im Vergleich zu Gruppe 1b signifikant mehr Patienten aus Gruppe 1a eine Ejektionsfraktion (EF) von über 50% auf. Eine EF von unter 30% fand sich hingegen bei vergleichsweise mehr Patienten aus Gruppe 1b. ( $p=0,040$ , Tabelle 15, Diagramm 22)

Tabelle 15: Ejektionsfraktion 1a/1b (Follow-up)

Ejektionsfraktion (EF) (Follow-up)	Gruppe 1a		Gruppe 1b	
	Anzahl	(%)	Anzahl	(%)
EF > 50%	94/205	45,9	16/46	34,8
EF 30-50%	71/205	34,6	14/46	30,4
EF < 30%	40/205	19,5	16/46	34,8

Diagramm 22: Ejektionsfraktion 1a/1b (Follow-up)



Bei dem Großteil der Patienten beider Gruppen blieb die Ejektionsfraktion nach 6 Wochen gegenüber der Baseline unverändert (77,1% (n=158) vs. 73,9% (n=34)). Verschlechtert hatte sich die Ejektionsfraktion bei 14,1% (n=29) der Patienten in Gruppe 1a und 19,6% (n=9) der Patienten in Gruppe 1b, zu einer Verbesserung kam es bei 8,8% (n=18) der Patienten in Gruppe 1a und 6,5% (n=3) der Patienten in Gruppe 1b). (p=0,328) (n=251)

### Grad der Mitralinsuffizienz

6 Wochen nach der Intervention wies die Mehrheit (46,9%, n=99) der Patienten aus Gruppe 1a eine geringe MI auf, in Gruppe 1b war eine moderate MI mehrheitlich (57,4%, n=27) vertreten. (p=0,273, n=258, Tabelle 16)

Tabelle 16: Grad der MI 1a/1b (Follow-up)

Grad der MI (Follow-up)	Gruppe 1a		Gruppe 1b	
	Anzahl	(%)	Anzahl	(%)
Minimal	7/211	3,3	1/47	2,1
Gering	99/211	46,9	16/47	34,0
Moderat	90/211	42,7	27/47	57,4
Mittelgradig	8/211	3,8	2/47	4,3
Hochgradig	7/211	3,3	1/47	2,1

Dabei hatte die MI sich bei 96,2% (n=203) der Patienten aus Gruppe 1a verbessert, bei 2,8% (n=6) veränderte sich der Grad der Mitralinsuffizienz nicht und bei 2 Patienten (0,9%) kam es zu einer Verschlechterung um einen Grad. (n=211) In Gruppe 1b hatten sich die MI bei 97,8% (n=45) der Patienten verbessert, bei 2,2% (n=1) veränderte sich der Grad der MI nicht und bei keinem Patienten fand sich eine Verschlechterung des Grades der MI. (n=46) (p=1,000, n=257)

### Mittlerer Druckgradient über der Mitralklappe

Der Mittlere Druckgradient betrug in Gruppe 1a zum Zeitpunkt des Follow-up im Median 4,0  $\pm$  1,8 mmHg (n=208) und in Gruppe 1b 4,0  $\pm$  2,0 mmHg (n=46). (p=0,906, n=254) Die Veränderung des Gradienten bei den Patienten aus Gruppe 1a betrug dabei im Median 1,0 ( $\pm$  1,7) mmHg (n=167) und in Gruppe 1b ebenfalls 1,0 mmHg ( $\pm$  1,95 mmHg, n=34). (p=0,397, n=201) Bei 62,0% (n=129/208) der Patienten aus Gruppe 1a und bei 67,4% (n=31/46) der Patienten aus Gruppe 1b lag der Gradient dabei unter dem cut-off-Wert für eine relevante Mitralkstenose von 5,0 mmHg<sup>53</sup>. (p=0,613, n=254)

### Vorhofflimmern zum Zeitpunkt des Follow-up

Bei 41,5% (n=80 von 193) der Patienten aus Gruppe 1a und 37,8% (n=17 von 45) der Patienten aus Gruppe 1b fand sich 6 Wochen nach der Intervention Vorhofflimmern. (p=0,737, n=238)

#### 4.3.2.5. Gesamt-Überleben

Der mittlere Nachbeobachtungszeitraum betrug durchschnittlich 531 ( $\pm$  182) Tage. In Gruppe 1a waren in diesem Zeitraum 37 (16,8%) und in Gruppe 1b 11 (20,8%) Patienten verstorben. (p=0,547, n=273) Dabei war die häufigste Todesursache in Gruppe 1a nicht-kardiovaskulär (n=17, 45,9%) und in Gruppe 1b Device-assoziiert (n=5, 45,5%). (Diagramm 23, Tabelle 17)

Diagramm 23: Kumuliertes Überleben in Monaten 1a/1b

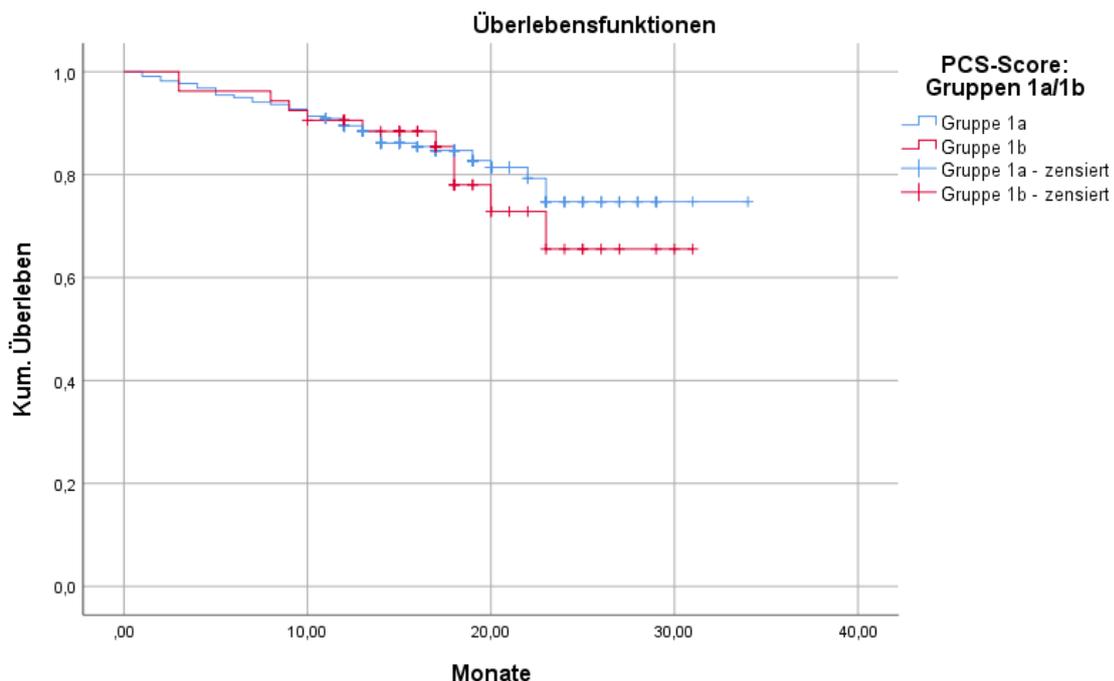


Tabelle 17: Zusammenfassung der Tode und Todesursachen 1a/1b

Zusammenfassung	Gruppe 1a	(%)	Gruppe 1b	(%)	P-Wert	N
Verstorben	37/220	16,8	11/53	20,8	0,547	48/273
<b>Todesursache:</b>						
Im Zusammenhang mit Device	9/37	24,3	5/11	45,5	0,230	14/48

Kardiovaskulär	1/37	2,7	1/11	9,1	0,230	2/48
Kardial	6/37	16,2	0/11	0	0,230	6/48
Nicht-kardial/-kardiovaskulär	17/37	45,9	3/11	27,3	0,230	20/48
Unklar	4/37	10,8	2/11	18,2	0,230	6/48

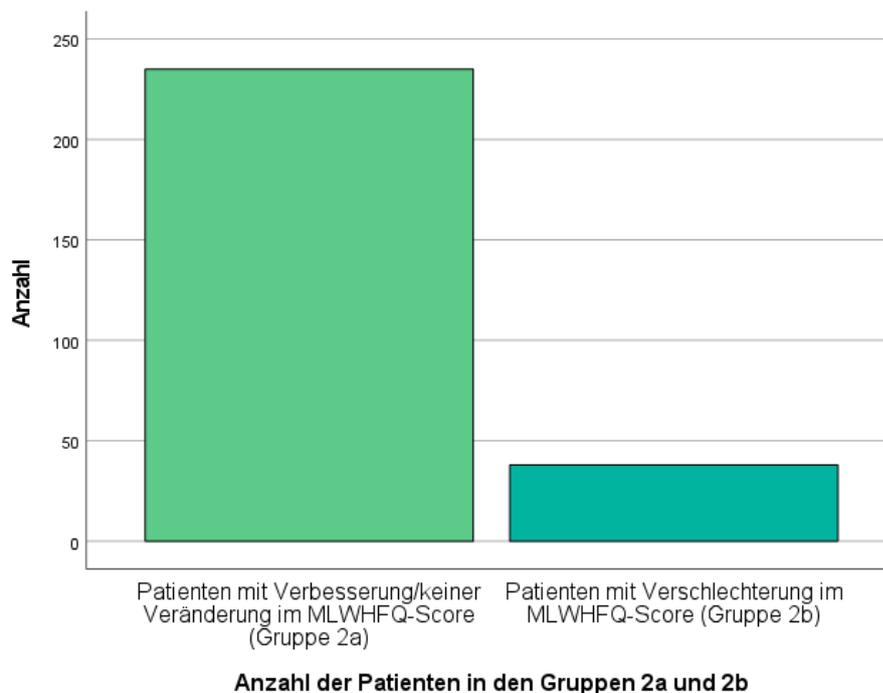
#### 4.4. MCS

Der MCS veränderte sich von der Baseline-Erhebung zum 6 Wochen-Follow-up um durchschnittlich nur 1,9 (+9,1) Punkte. Diese Veränderung liegt unter dem minimalen klinisch relevanten Wert von 2,5 Punkten und wird daher nicht für einen Gruppenvergleich herangezogen.<sup>52</sup>

#### 4.5. MLWHFQ - Basis-Charakteristika der Gruppen 2a / 2b

Die Patienten werden anhand der Veränderung ihres MLWHFQ zwischen Baseline-Erhebung und Follow-up wie folgt eingeteilt: Gruppe 2a enthält die Patienten, deren MLWHFQ-Score sich im Vergleich zum Baseline-Wert nach 6 Wochen im Follow-up verbessert hatte oder gleichgeblieben war. Dies war bei 235 der 273 Patienten (86,1%) der Fall. Gruppe 2b enthält die Patienten, deren Score sich nach 6 Wochen verschlechtert hatte, was bei 38 der 273 Patienten (13,9%) der Fall war. (Diagramm 24)

Diagramm 24: Anzahl der Patienten 2a/2b

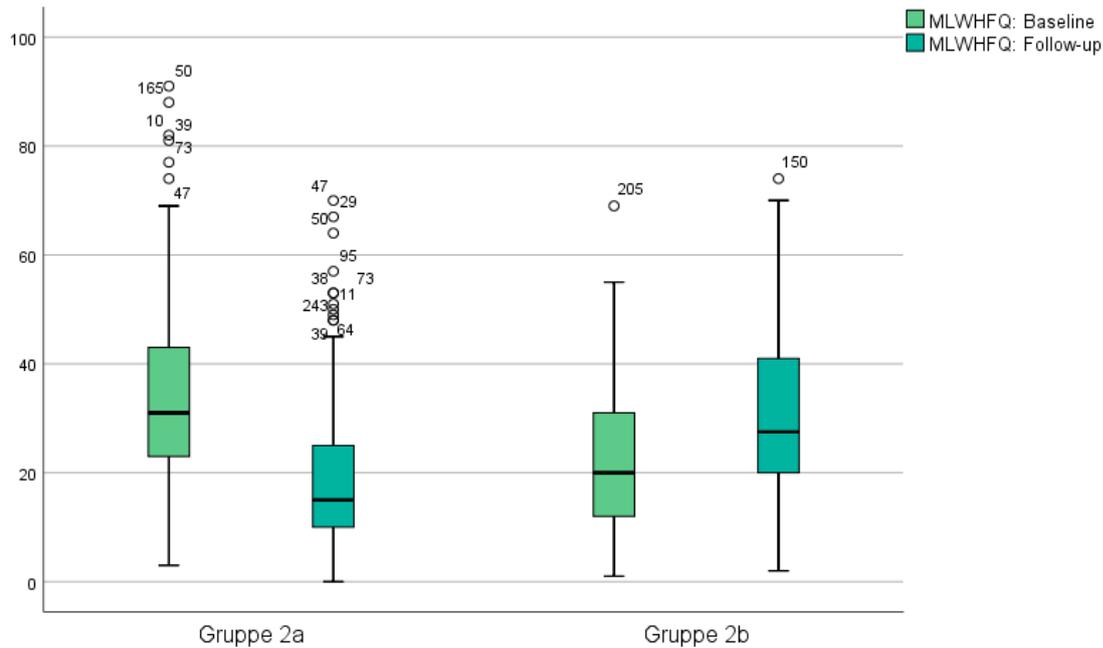


In Gruppe 2a fand sich zum Zeitpunkt der Baseline-Erhebung ein MLWHFQ-Score von 31 (+-16) Punkten (n=235). Zum Zeitpunkt der Baseline-Erhebung wiesen die Patienten in Gruppe 2b einen MLWHFQ-Score von 20 (+-15) Punkten (n=38) auf. Die Patienten in Gruppe 2a verbesserten sich um ca. 13 (+- 12) Punkte (n=235). Die Patienten in Gruppe 2b hingegen verschlechterten sich um ca. 6 (+- 7) Punkte (n=38). (n=273, Tabelle 18, Diagramm 25)

Tabelle 18: MLWHFQ-Teilscore 2a/2b

MLWHFQ-Teilscore	Gruppe 2a (n=235)	Gruppe 2b (n=38)	P-Wert
- Baseline [Punkte]	31 +/- 16 (Median)	20 +/- 15 (Median)	<0,001
- Follow-up [Punkte]	15 +/- 13 (Median)	28 +/- 18 (Durchschnitt)	<0,001

Diagramm 25: MLWHFQ-Score Baseline vs. Follow-up 2a/2b



Vergleich der Gruppen 2a und 2b: MLWHFQ-Score Baseline vs. Follow-up

#### 4.5.1. MLWHFQ - Vergleiche der Charakteristika der Gruppen 2a/2b - Baseline

##### 4.5.1.1. Baseline-Charakteristika

In Gruppe 2a fand sich ein signifikant niedrigerer logistischer EuroScore als in Gruppe 2b (p=0,016).

In den weiteren Baseline-Charakteristika fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen 2a und 2b. (Tabelle 19) Vergleiche der Parameter Alter (Diagramm 26), kardiale Grunderkrankung (Diagramm 27), Art der MI (Diagramm 28) und logistischer EuroScore (Diagramm 29) sind im Folgenden graphisch dargestellt.

Tabelle 19: Baseline-Charakteristika 2a/2b

Parameter	Gruppe 2a (n=235)	Gruppe 2b (n=38)	P-Wert	N
Alter	79 +/- 8 J (Median)	79 +/- 9 J (Median)	0,526	273
Männliches Geschlecht	55,3% (n=130)	55,3% (n=21)	1,000	273
Kardiale Grunderkrankung	45,1% (n=106) Ischämische Kardiomyopathie 34,9% (n=82) Dilatative Kardiomyopathie	57,9% (n=22) Ischämische Kardiomyopathie 31,6% (n=12) Dilatative Kardiomyopathie	0,261	273

	20,0% (n=47) unbekannt	10,5% (n=4) unbekannt		
Art der MI	53,2% (n=125) funktionell 36,2% (n=85) degenerativ 10,6% (n=25) gemischt	55,3% (n=21) funktionell 28,9% (n=11) degenerativ 15,8% (n=6) gemischt	0,535	273
Grad der MI	98,3% (n=230) Grad 3-4 1,7% (n=4) Grad 1-2	100% (n=38) Grad 3-4 0% (n=0) Grad 1-2	1,000	272
Log. EuroScore	14,84% +-14,73% (Median)	19,11 +-19,07% (Median)	0,016	273

Diagramm 26: Alter der Patienten 2a/2b (Baseline)

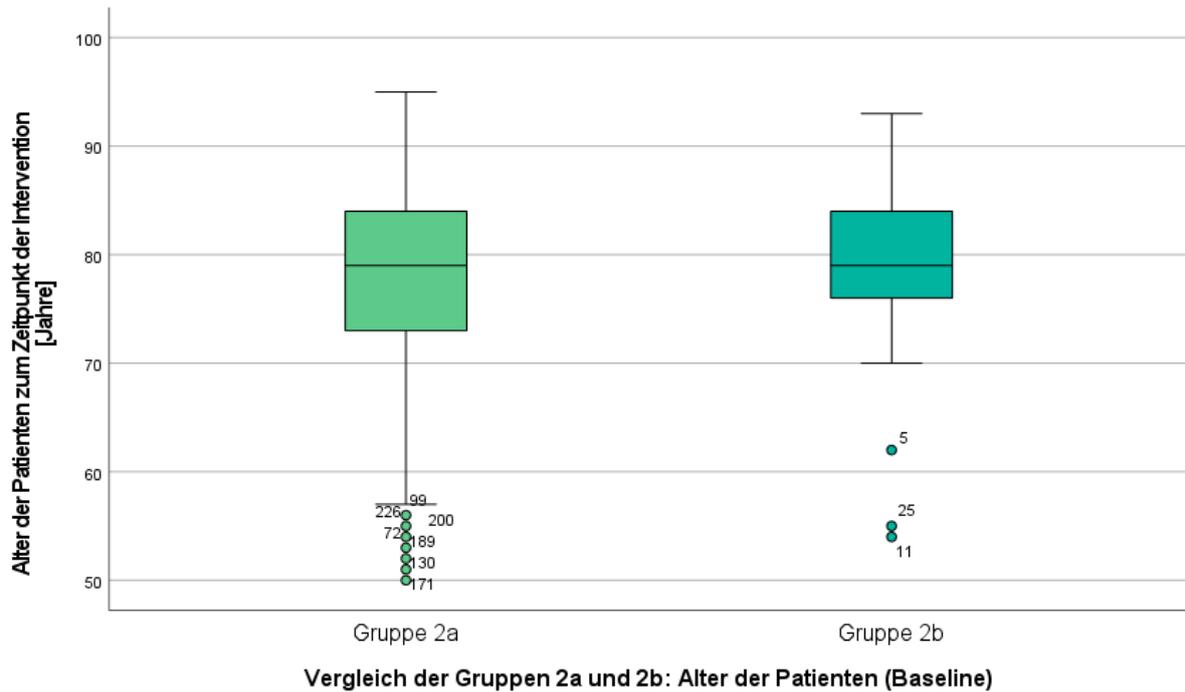


Diagramm 27: Kardiale Grunderkrankung 2a/2b (Baseline)

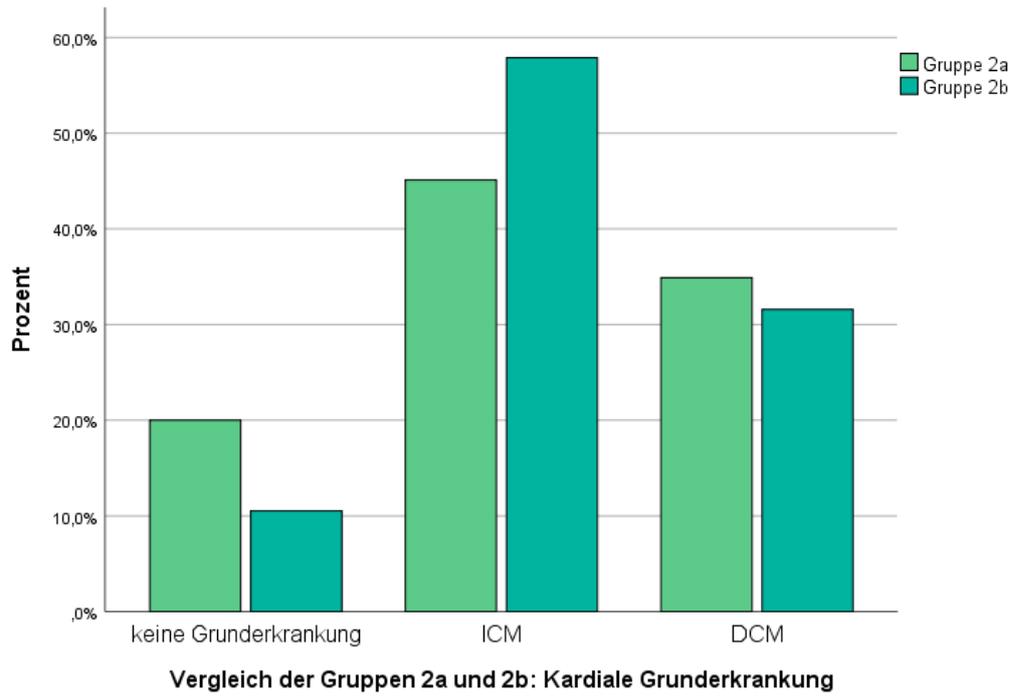


Diagramm 28: Art der Mitralklappeninsuffizienz 2a/2b (Baseline)

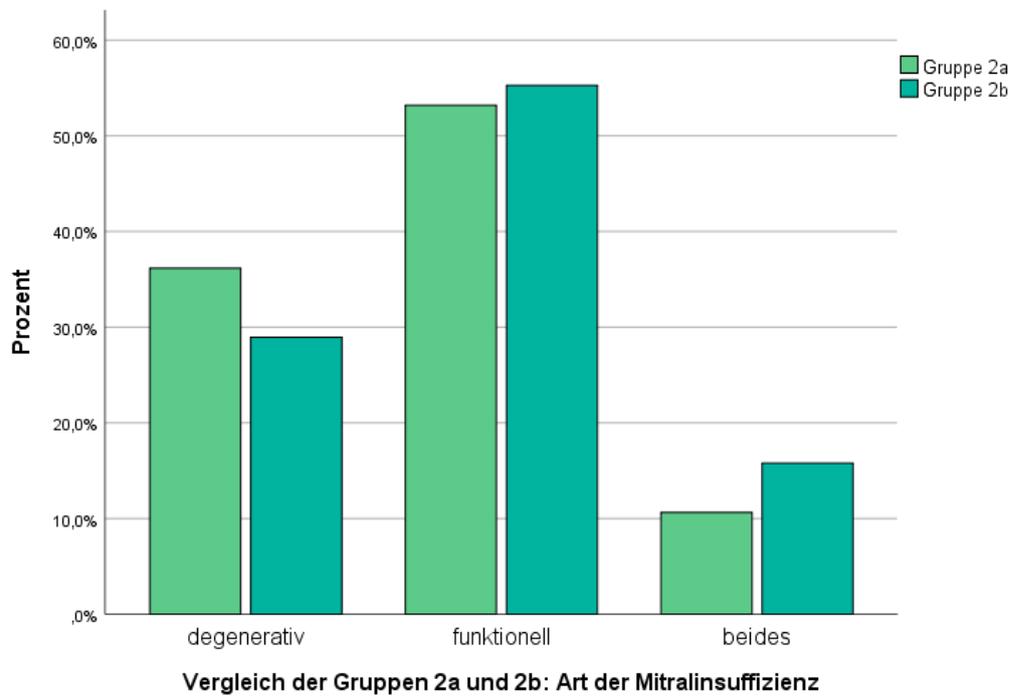
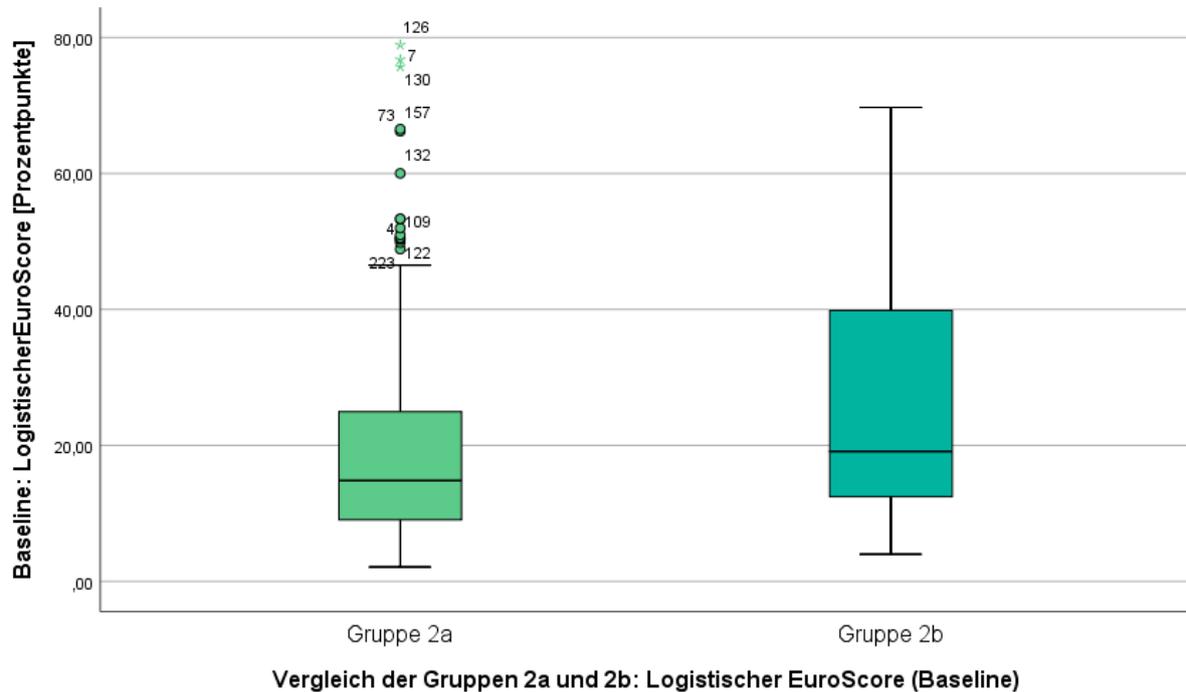


Diagramm 29: Logistischer EuroScore 2a/2b (Baseline)



### Komorbiditäten

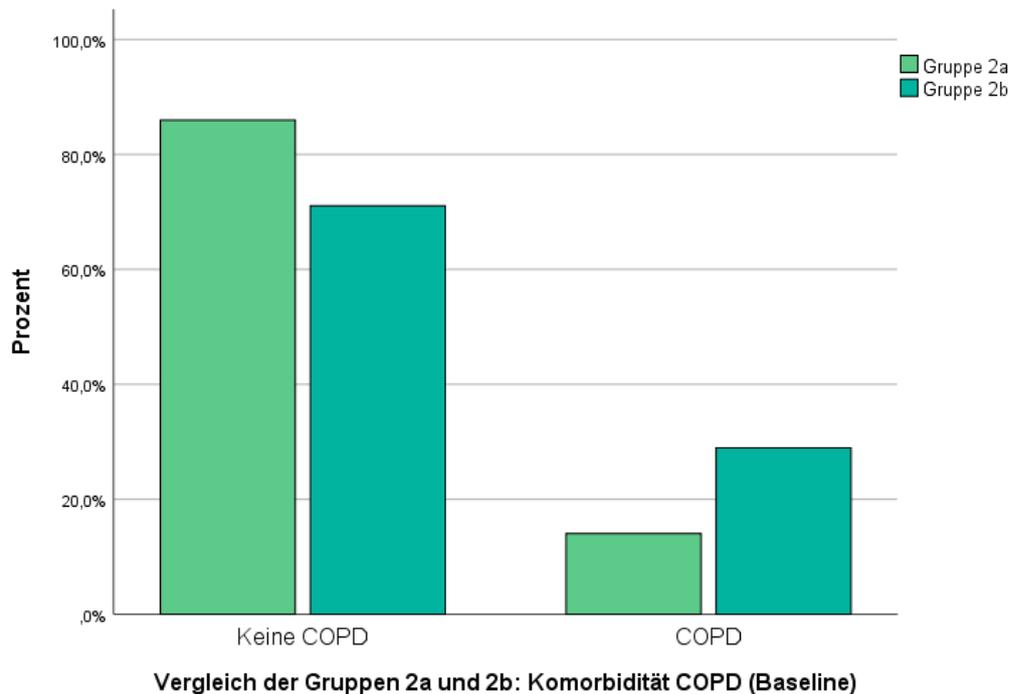
Zu den häufigsten Komorbiditäten zählten arterielle Hypertonie, VHF und koronare Herzkrankheit. Eine Übersicht der Komorbiditäten der Gruppen 2a und 2b findet sich in Tabelle 20.

Tabelle 20: Vorerkrankungen 2a/2b

Komorbiditäten	Gruppe 2a (n=235)	(%)	Gruppe 2b (n=38)	(%)	P-Wert	N
COPD	33	14,0	11	28,9	0,030	273
Art. Hypertension	178	75,7	29	76,3	1,000	273
Vorhofflimmern	142	60,4	26	68,4	0,375	273
KHK	131	55,7	23	60,5	0,602	273
Z.n. kardiochirurgischer Operation	83	35,3	16	42,1	0,468	273
Myokardinfarkt	66	28,1	9	23,7	0,696	273
Diabetes Mellitus	49	20,9	13	34,2	0,093	273
Z.n. Schlaganfall/TIA	39	16,6	7	18,4	0,816	273
Neoplasie	38	16,2	10	26,3	0,165	273
CRT	38	16,2	8	21,1	0,484	273
ICD	36	15,3	6	15,8	1,000	273
pAVK	31	13,2	4	10,5	0,797	273
Z.n. Mitralklappenintervention	10	4,3	2	5,3	0,676	273
Demenz	1	2,1	3	1,3	0,541	273

In Gruppe 2a fanden sich signifikant weniger (14,0% vs. 28,9%) Patienten mit COPD. ( $p=0,030$ , Diagramm 30)

Diagramm 30: Komorbidität COPD 2a/2b (Baseline)



### Präinterventionelle Ejektionsfraktion

Zwischen den Gruppen 2a und 2b fanden sich keine signifikanten Unterschiede in der Ejektionsfraktion (EF). ( $p=0,283$ , Tabelle 21)

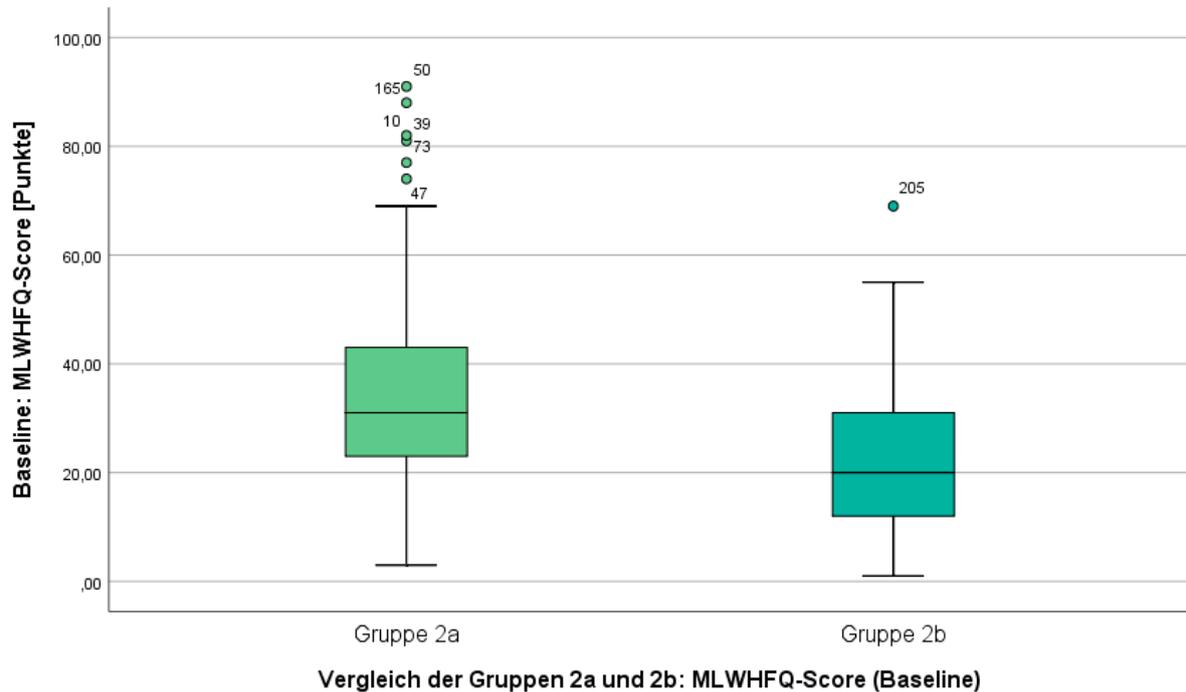
Tabelle 21: Präinterventionelle Ejektionsfraktion 2a/2b

Präinterventionelle Ejektionsfraktion (EF)	Gruppe 2a		Gruppe 2b	
	Anzahl	(%)	Anzahl	(%)
EF > 50%	124/235	52,8	17/53	44,7
EF 30-50%	60/235	25,5	10/53	26,3
EF < 30%	51/235	21,7	11/53	28,9

#### 4.5.1.2. Baseline-Erhebung der QoL-Fragebögen

Der MLWHFQ zeigte in Gruppe 2a einen signifikant höheren (=schlechteren) Wert als in Gruppe 2b ( $p<0,001$ , s.4.5., Tabelle 18, Diagramm 31).

Diagramm 31: MLWHFQ-Score 2a/2b (Baseline)



Der PCS in Gruppe 2a betrug am Tag vor der Intervention durchschnittlich 35,5 (+-8,4) Punkte. In Gruppe 2b betrug der durchschnittliche PCS 37,5 (+-10,3) Punkte. Der MCS zum Zeitpunkt der Baseline-Erhebung betrug in Gruppe 2a im Median 51,9 (+-10,1) Punkte und in Gruppe 2b durchschnittlich 53,4 (+-9,5) Punkte. Zwischen Gruppe 2a und Gruppe 2b fanden sich sowohl im PCS ( $p=0,189$ ) des SF12/36-Scores als auch im MCS ( $p=0,064$ ) keine signifikanten Unterschiede. ( $n=273$ )

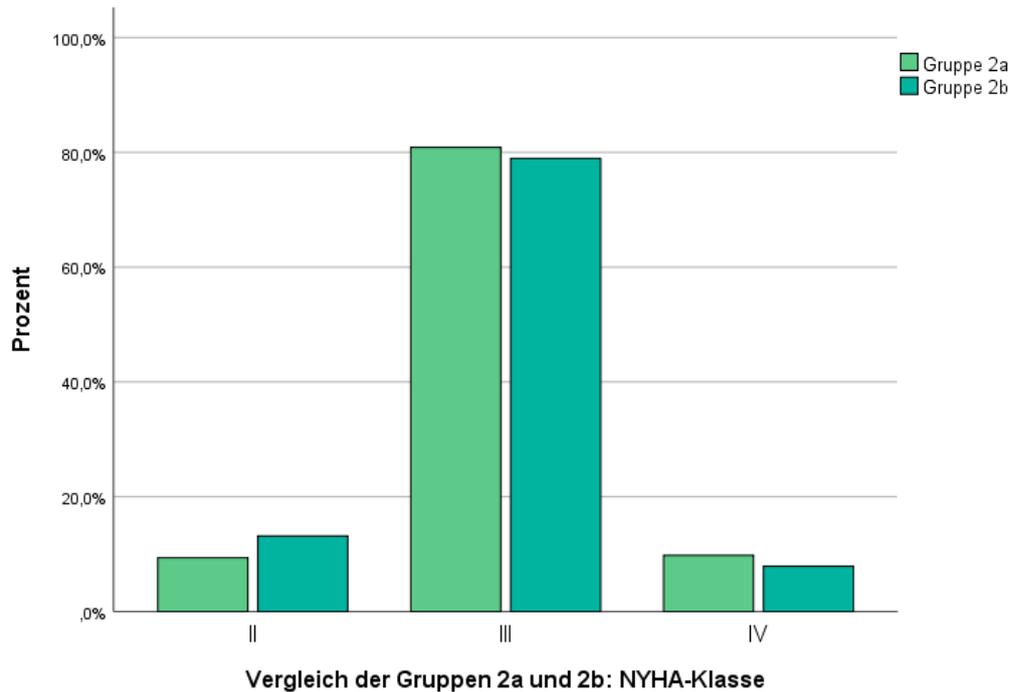
#### 4.5.1.3. Baseline-Erhebung funktioneller Parameter

Die NYHA-Klassen der Gruppen 2a und 2b waren zum Zeitpunkt der Baseline-Erhebung nicht signifikant unterschiedlich, in beiden Gruppen befanden sich die meisten Patienten in Klasse III (80,9% ( $n=190/235$ ) in Gruppe 2a vs. 78,9% ( $n=30/38$ ) in Gruppe 2b). ( $p=0,461$ ,  $n=273$ , Tabelle 22, Diagramm 32).

Tabelle 22: NYHA-Klasse 2a/2b (Baseline)

NYHA-Klasse	Gruppe 2a		Gruppe 2b	
	Anzahl	(%)	Anzahl	(%)
I	0/235	0	0/38	0
II	22/235	9,4	5/38	13,2
III	190/235	80,9	30/38	78,9
IV	23/235	9,8	3/38	7,9

Diagramm 32: NYHA-Klasse 2a/2b (Baseline)



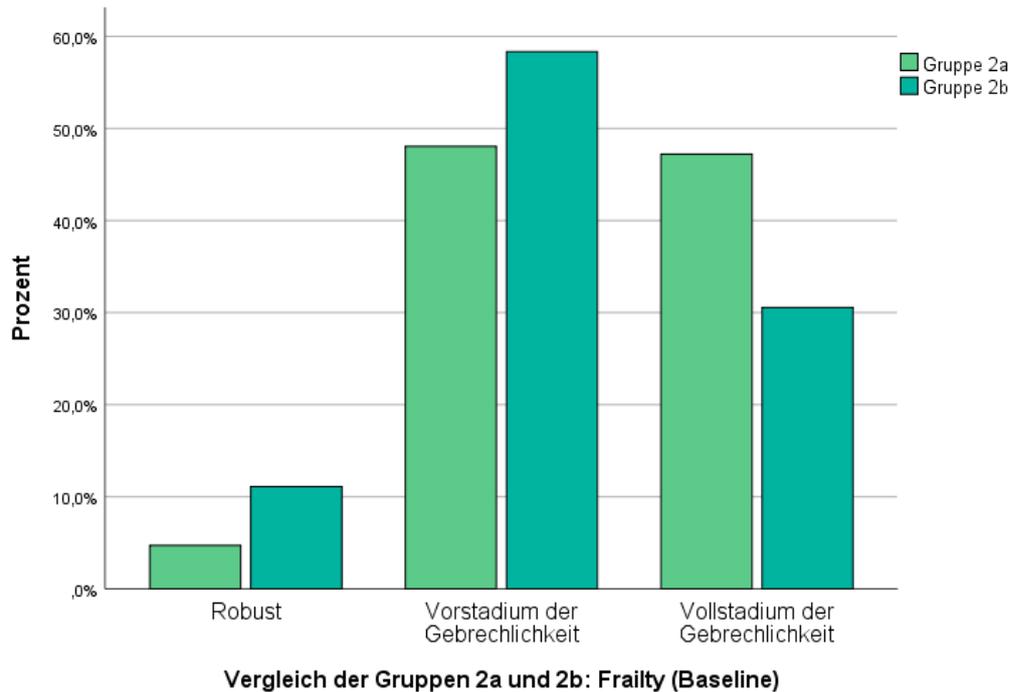
Im Median erreichten die Patienten in Gruppe 2a präinterventionell einen IADL-Score von 13 Punkten (n=235), in Gruppe 2b lag im Median ebenfalls bei 13 Punkten (n=38) (p=0,839). Eine Einschränkung im IADL-Score (= IADL-Score < 16 Punkte)<sup>47</sup> fand sich in Gruppe 2a bei 74,5% (n=175) und in Gruppe 2b bei 70,3% (n=26) der Patienten (p=0,687). (n=273)

Insgesamt fanden sich in Gruppe 2a signifikant weniger Patienten, die als „nicht-frail“ (= robust) eingestuft wurden und solche, die sich im Vorstadium der Gebrechlichkeit befanden als in Gruppe 2b. Zudem befanden sich in Gruppe 2a signifikant mehr vollausgeprägt gebrechliche Patienten. (p=0,030, n=269) Die Patienten aus Gruppe 2a waren also signifikant mehr von Gebrechlichkeit betroffen als die Patienten der Gruppe 2b. (Tabelle 23, Diagramm 33)

Tabelle 23: Frailty 2a/2b (Baseline)

Frailty (Baseline)	Gruppe 2a		Gruppe 2b	
	Anzahl	(%)	Anzahl	(%)
Nicht frail	11/233	4,7	4/36	11,1
Prefrail	112/233	48,1	21/36	58,3
Frail	110/233	47,2	11/36	30,6

Diagramm 33: Frailty 2a/2b (Baseline)



Im 6-Minuten-Gehtest legten die Patienten aus Gruppe 2a durchschnittlich 247 (+129) m (n=215) und die Patienten aus Gruppe 2b durchschnittlich 271 (+112) m (n=33) zurück. (p=0,312, n=248)

#### 4.5.2. MLWHFQ - Vergleiche der Charakteristika der Gruppen 2a/2b – Follow-up

Vom Zeitpunkt der Intervention bis zur Follow-Up-Untersuchung vergingen durchschnittlich ca. 6 Wochen (ca. 44 +-14 Tage, Min. 13, Max. 111 Tage).

##### **Erfolg der AV-Klappen-Prozedur**

In den Gruppen 2a und 2b kam es jeweils in 2 Fällen (0,9% vs. 5,3%, p=0,094) zum Abbruch der Prozedur oder die Prozedur konnte nicht wie geplant durchgeführt werden. (n=273) In zwei Fällen war der Grund die frustrane Implantation eines Trikuspidal-Clips bei erfolgreicher Implantation eines Mitral-Clips.

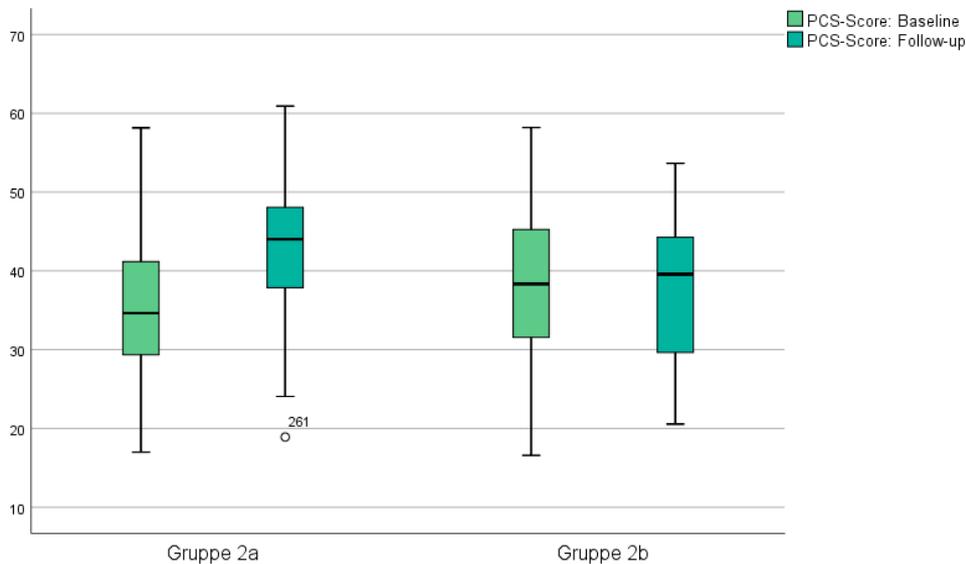
##### 4.5.2.1. Erhebung der QoL-Fragebögen PCS und MCS zum Zeitpunkt des Follow-up

##### **PCS**

In Gruppe 2a fand sich nach 6 Wochen im Median ein PCS von 44,0 Punkten (+7,9 Punkte), in Gruppe 2b betrug er im Mittel 37,1 Punkte (+9,0 Punkte) (p<0,001). Die Patienten aus Gruppe 2a hatten ihren PCS dabei im Vergleich zur Baseline durchschnittlich um ca. 7,3 (+8,3) Punkte verbessert. Die PCS der Patienten aus Gruppe 2b blieben im Vergleich zur Baseline in etwa gleich (im Median -0,8 +-7,2 Punkte)

( $p < 0,001$ ). Im PCS wiesen die Patienten aus Gruppe 2a also signifikant bessere Werte und eine größere Verbesserung gegenüber der Baseline auf als die Patienten aus Gruppe 2b. (n=273, Diagramm 34)

Diagramm 34: Vergleich des PCS-Score Baseline vs. Follow-up 2a/2b

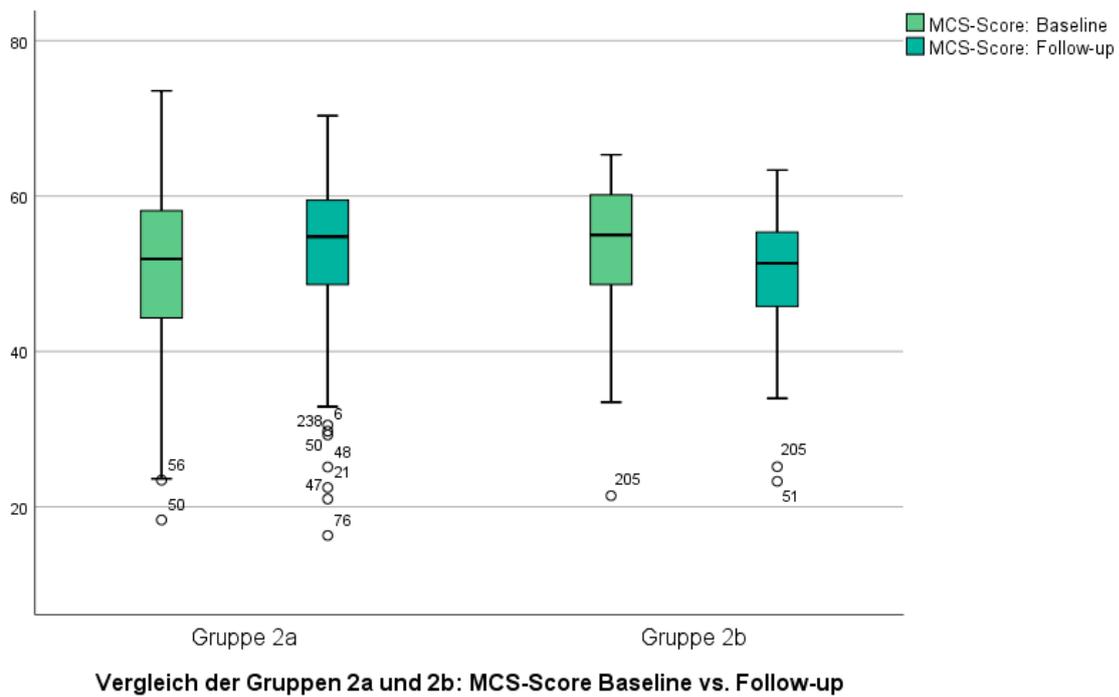


Vergleich der Gruppen 2a und 2b: PCS-Score Baseline vs. Follow-up

## MCS

Der MCS nach 6 Wochen betrug in Gruppe 2a im Median ca. 54,8 (+-9,1) Punkte und in Gruppe 2b im Median ca. 51,4 (+-8,8) Punkte ( $p=0,020$ ). Die Patienten in Gruppe 2a hatten ihren MCS nach 6 Wochen durchschnittlich verbessert (+2,7 +-9,0 Punkte), die Patienten aus Gruppe 2b wiesen nach 6 Wochen einen niedrigeren Score als zur Baseline-Erhebung auf (-3,2 +-8,2 Punkte,  $p < 0,001$ ). Im MCS wiesen die Patienten aus Gruppe 2a also signifikant bessere Werte und eine größere Verbesserung gegenüber der Baseline auf als die Patienten aus Gruppe 2b. (n=273, Diagramm 35)

Diagramm 35: Vergleich des MCS-Score Baseline vs. Follow-up 2a/2b

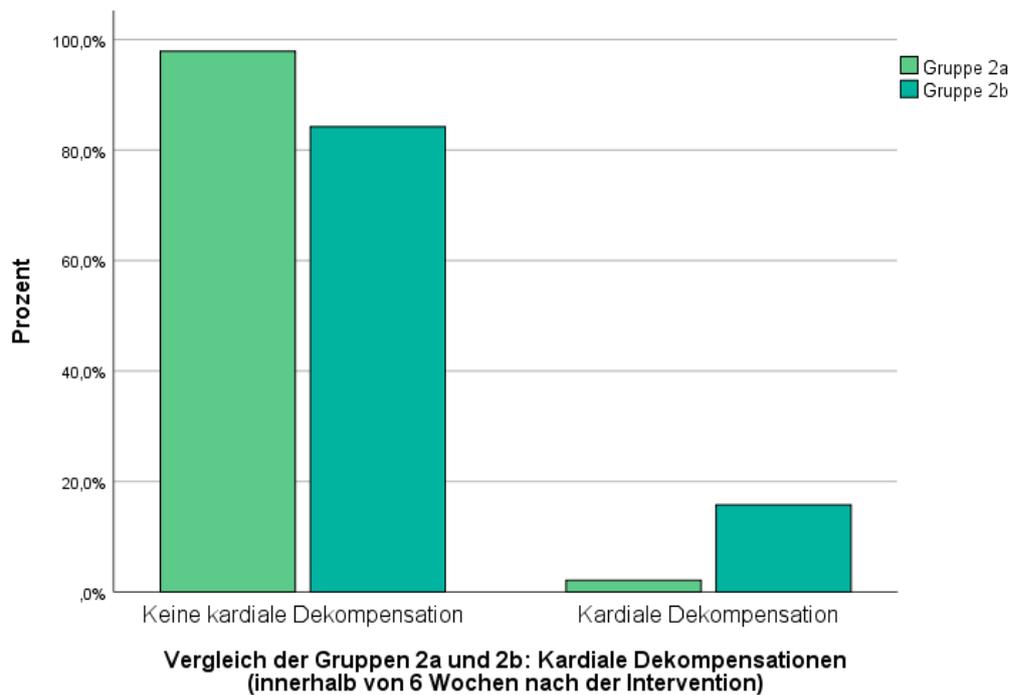


#### 4.5.2.2. Unerwünschte Ereignisse zum Zeitpunkt des Follow-up

##### Kardiale Dekompensation und weitere unerwünschte Ereignisse

Bis zum Follow-up war es bei 2,1% (n=5) der Patienten aus Gruppe 2a und bei 15,8% (n=6) der Patienten aus Gruppe 2b zu mindestens einer kardialen Dekompensation gekommen. In Gruppe 2b war dies in den 6 Wochen zwischen Intervention und Follow-up also signifikant häufiger vorgekommen ( $p=0,001$ ). (n=273, Diagramm 36)

Diagramm 36: Kardiale Dekompensation 2a/2b (Follow-up)



Die Anzahl weiterer unerwünschter Ereignisse zum Zeitpunkt des Follow-up zeigt Tabelle 24.

Tabelle 24: Ereignisse 2a/2b (Follow-up)

Ereignis	Gruppe 2a	(%)	Gruppe 2b	(%)	P-Wert
Schlaganfall	0/234	0	1/38	2,6	0,140
Notfalloperation der Herzklappe	0/235	0	0/38	0	/
Clip-Ablösung	3/235	1,3	0/38	0	1,000
Reintervention	1/235	0,4	0/38	0	1,000

### Liegedauer

Die periinterventionelle Liegedauer im Krankenhaus betrug in Gruppe 2a im Median 8 (+5) Tage (n=235), in Gruppe 2b waren es im Median 9 (+9) Tage (n=38). Damit verbrachten die Patienten aus Gruppe 2b periinterventionell durchschnittlich signifikant mehr Zeit im Krankenhaus (p=0,016). (n=273)

#### 4.5.2.3. Funktionelle Parameter zum Zeitpunkt des Follow-up

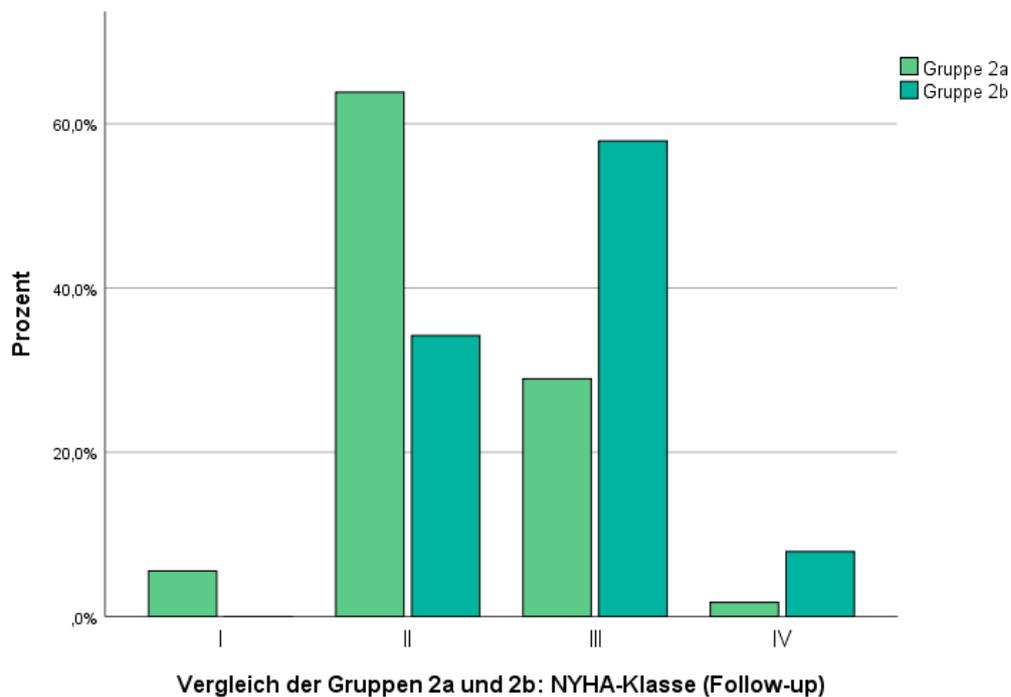
### NYHA-Klasse

Signifikant mehr Patienten aus Gruppe 2a als Patienten aus Gruppe 2b wiesen zum Zeitpunkt des Follow-ups NYHA-Klasse I und II auf. In Gruppe 2b wiesen signifikant mehr Patienten NYHA-Klassen III und IV auf. (p<0,001, Tabelle 25, Diagramm 37)

Tabelle 25: NYHA-Klasse 2a/2b (Follow-up)

NYHA-Klasse (Follow-up)	Gruppe 2a		Gruppe 2b	
	Anzahl	(%)	Anzahl	(%)
I	13/235	5,5	0/38	0
II	150/235	63,8	13/38	34,2
III	68/235	28,9	22/38	57,9
IV	4/235	1,7	3/38	7,9

Diagramm 37: NYHA-Klasse 2a/2b (Follow-up)

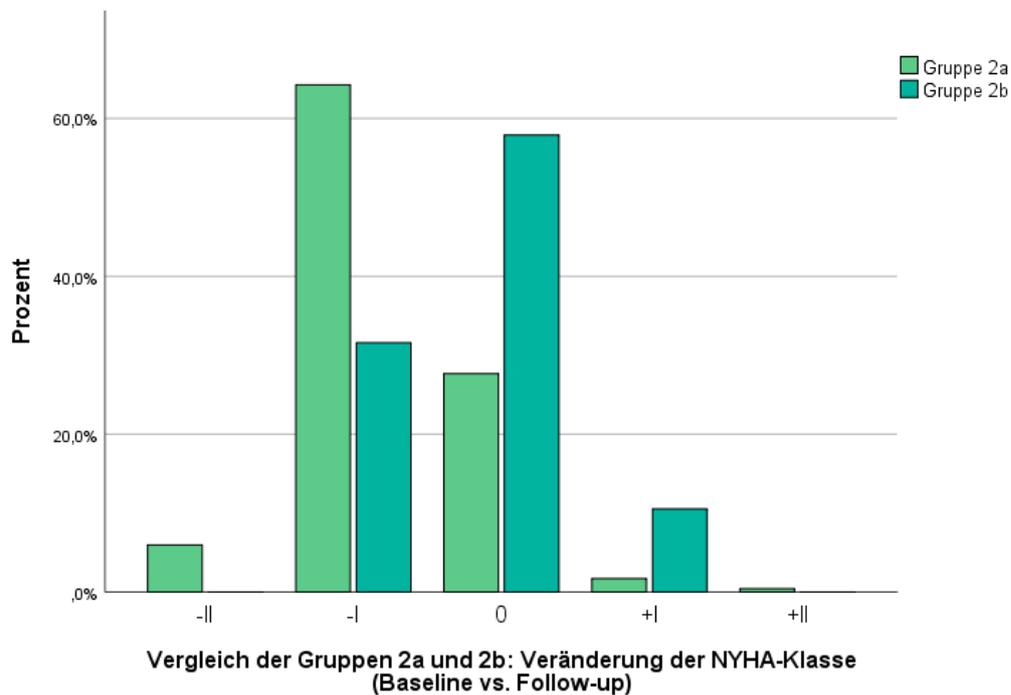


Die Patienten der Gruppe 2a konnten häufiger und größere Verbesserungen der NYHA-Klasse erreichen als Patienten aus Gruppe 2b, welche zudem häufiger keine Veränderung oder eine Verschlechterung aufwiesen. ( $p < 0,001$ ) ( $n = 273$ , Tabelle 26, Diagramm 38)

Tabelle 26: Veränderung der NYHA-Klasse 2a/2b (Baseline vs. Follow-up)

Veränderung der NYHA-Klasse (Baseline vs. Follow-up)	Gruppe 2a		Gruppe 2b	
	Anzahl	(%)	Anzahl	(%)
Verbesserung um 2 Klassen	14/235	6,0	0/38	0
Verbesserung um 1 Klasse	151/235	64,3	12/38	31,6
Keine Veränderung	65/235	27,7	22/38	57,9
Verschlechterung um 1 Klasse	4/235	1,7	4/38	10,5
Verschlechterung um 2 Klassen	1/235	0,4	0/38	0

Diagramm 38: Veränderung der NYHA-Klasse 2a/2b (Baseline vs. Follow-up)



### IADL-Score

Der IADL-Score nach 6 Wochen betrug in Gruppe 2a im Median 13 Punkte und war gegenüber der Baseline etwa gleichgeblieben (im Median 0 +-3 Punkte). In Gruppe 2b betrug der Follow-up IADL-Score im Median 11 Punkte und war gegenüber der Baseline im Median um 2 (+-3) Punkte schlechter geworden. ( $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$ ) Insgesamt hatten sich nach 6 Wochen 35,3% ( $n=83/235$ ) der Patienten aus Gruppe 2a in ihrem IADL-Score verbessert (vs. 13,2% ( $n=5/38$ ) in Gruppe 2b,  $p=0,008$ ). 75,5% ( $n=178$ ) der Patienten aus Gruppe 2a und 84,2% ( $n=32$ ) der Patienten aus Gruppe 2b wiesen einen IADL-Score von unter 16 Punkten auf, was einer Einschränkung der instrumentellen Aktivitäten des Alltagslebens entspricht<sup>47</sup>. ( $p=0,304$ ,  $n=273$ , Diagramm 39, Diagramm 40)

Diagramm 39: IADL-Score 2a/2b (Follow-up)

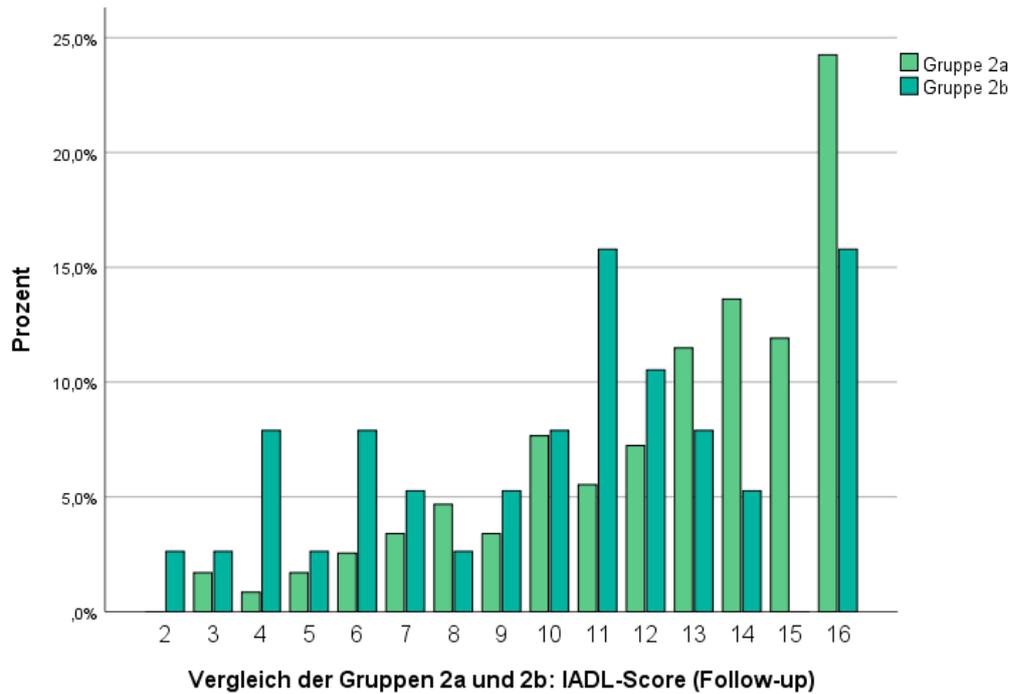
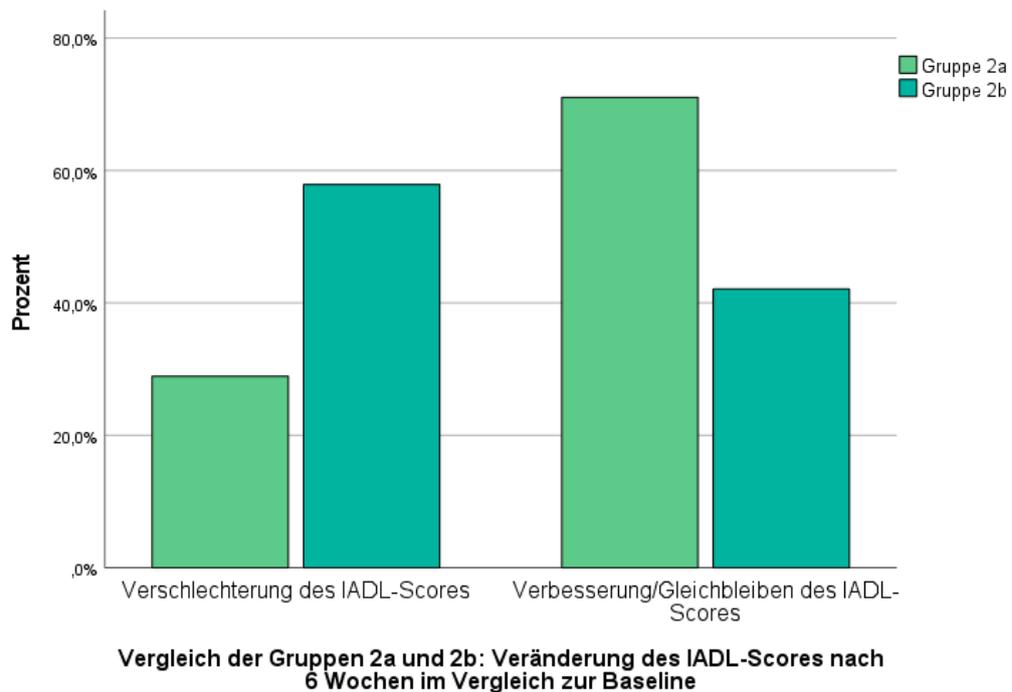


Diagramm 40: Veränderung des IADL-Scores 2a/2b (Baseline vs. Follow-up)



### Frailty

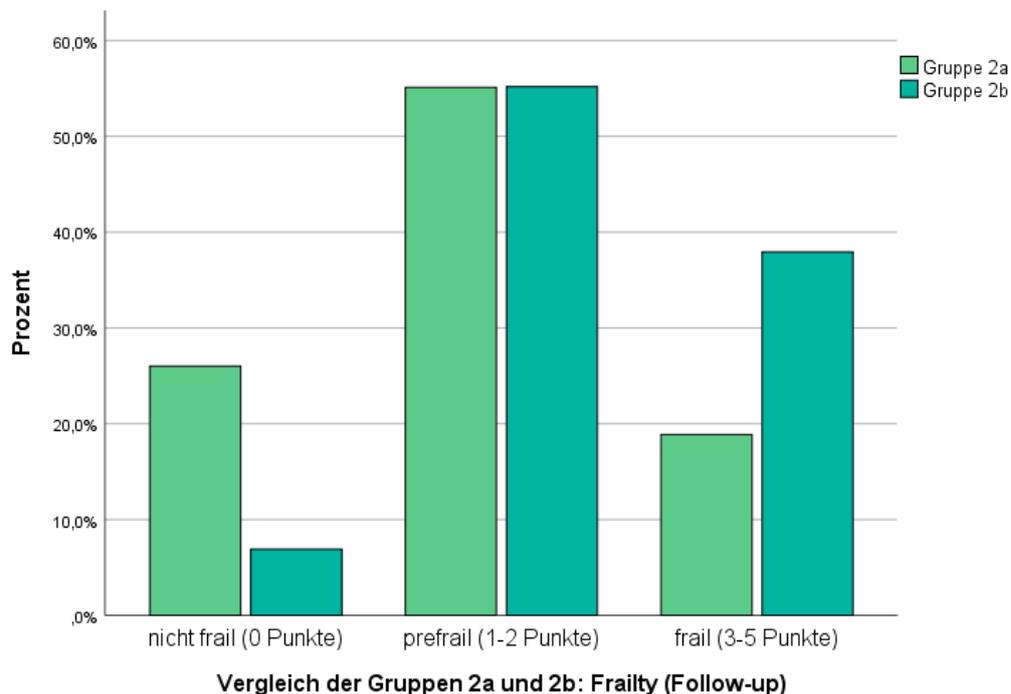
6 Wochen nach der Intervention wiesen signifikant mehr Patienten aus Gruppe 2a als aus Gruppe 2b den Status „nicht frail“ (= robust) nach Fried-Kriterien auf. Der Status „frail“, welcher 3-5 Punkten nach Fried-Kriterien entspricht, fand sich in Gruppe 2a hingegen signifikant seltener als in Gruppe 2b.<sup>49</sup>

Insgesamt konnten Patienten aus Gruppe 2a also häufiger eine Robustheit erreichen als Patienten aus Gruppe 2b, welche wiederum häufiger gebrechlich waren. ( $p=0,004$ , Tabelle 27, Diagramm 41)

Tabelle 27: Frailty 2a/2b (Follow-up)

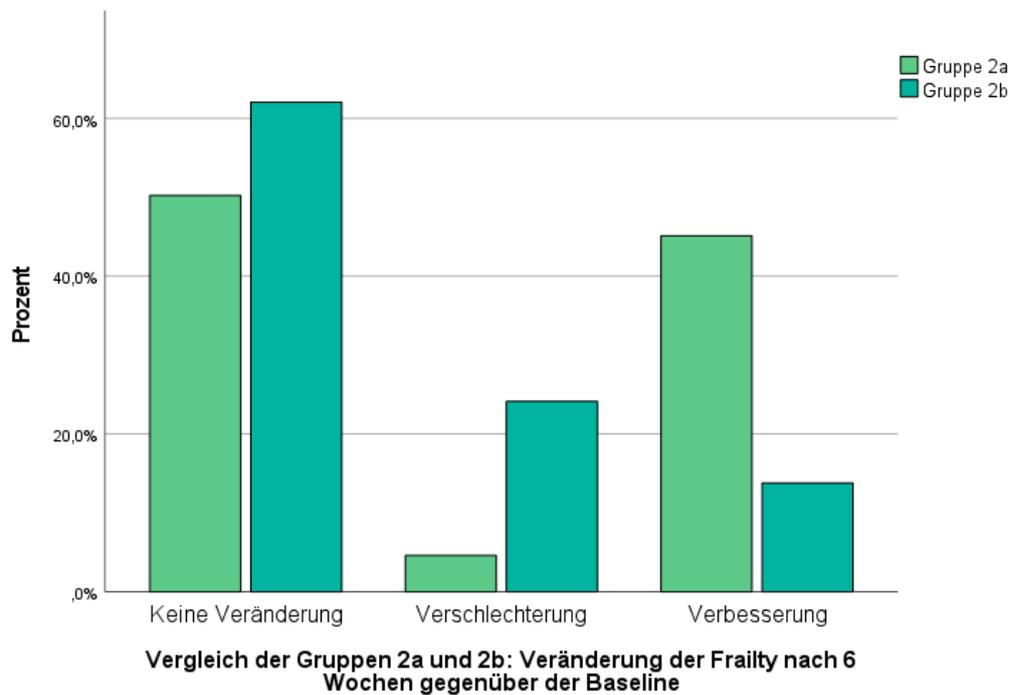
Frailty (Follow-up)	Gruppe 2a		Gruppe 2b	
	Anzahl	(%)	Anzahl	(%)
Nicht frail	51/196	26,0	2/29	6,9
Prefrail	108/196	55,1	16/29	55,2
Frail	37/196	18,9	11/29	37,9

Diagramm 41: Frailty 2a/2b (Follow-up)



Zwischen den Gruppen 2a und 2b fanden sich signifikante Unterschiede in den Veränderungen des Frailty-Status gegenüber der Baseline. Eine Verbesserung fand sich bei 45,1% ( $n=88$ ) in Gruppe 2a und bei 13,8% ( $n=4$ ) in Gruppe 2b. Keine Veränderung wiesen 50,3% ( $n=98$ ) in Gruppe 2a und 62,1% ( $n=18$ ) in Gruppe 2b auf. Zu einer Verschlechterung kam es bei 4,6% ( $n=9$ ) der Patienten in Gruppe 2a und bei 24,1% ( $n=7$ ) in Gruppe 2b. ( $p=0,024$ ,  $n=224$ , Diagramm 42)

Diagramm 42: Veränderung der Frailty 2a/2b (Baseline vs. Follow-up)



### 6-Minuten-Gehtest

6 Wochen nach der Intervention legten die Patienten der Gruppe 2a durchschnittlich 296 (+130) Meter (n=207) im 6-Minuten-Gehtest zurück, bei den Patienten der Gruppe 2b waren es im Median 228 (+123) Meter (n=30). (p=0,016, Diagramm 43) Die Patienten aus Gruppe 2a hatten sich im Follow-up im Vergleich zur Baseline im 6-Minuten-Gehtest im Median verbessert (+34 +-102 Meter), die Patienten aus Gruppe 2b legten durchschnittlich weniger Meter zurück als vor der Intervention (-16 +-114 Meter). (p=0,001, Diagramm 44)

Diagramm 43: 6-Minuten-Gehtest 2a/2b (Follow-up)

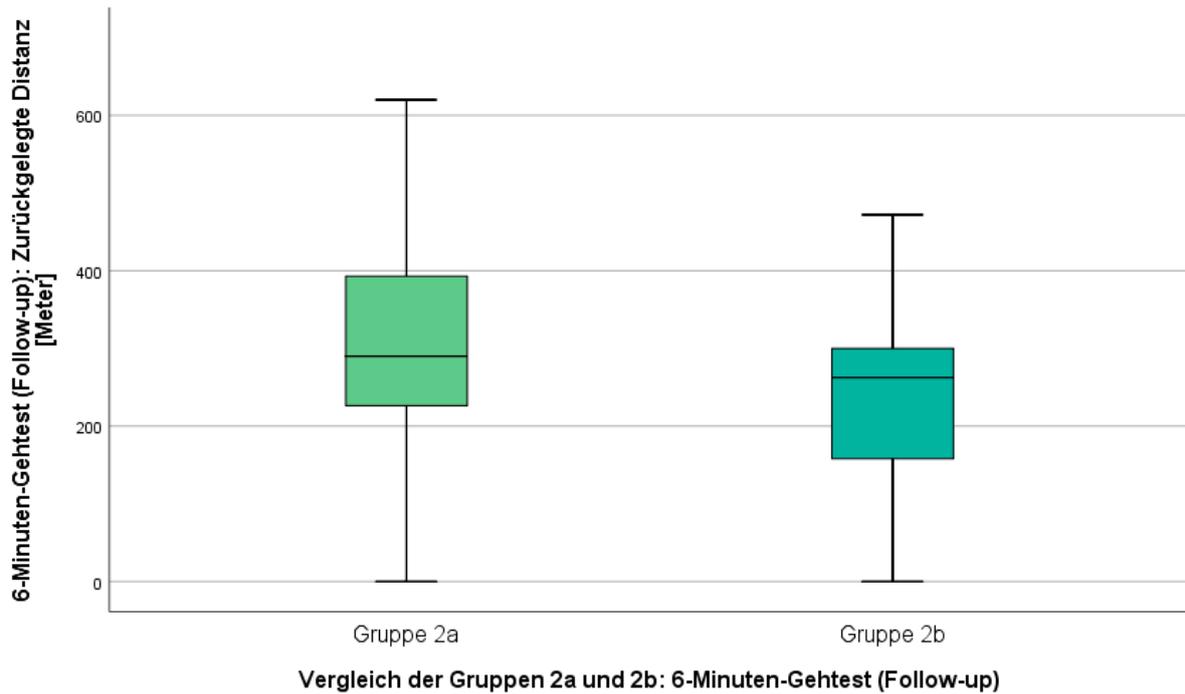
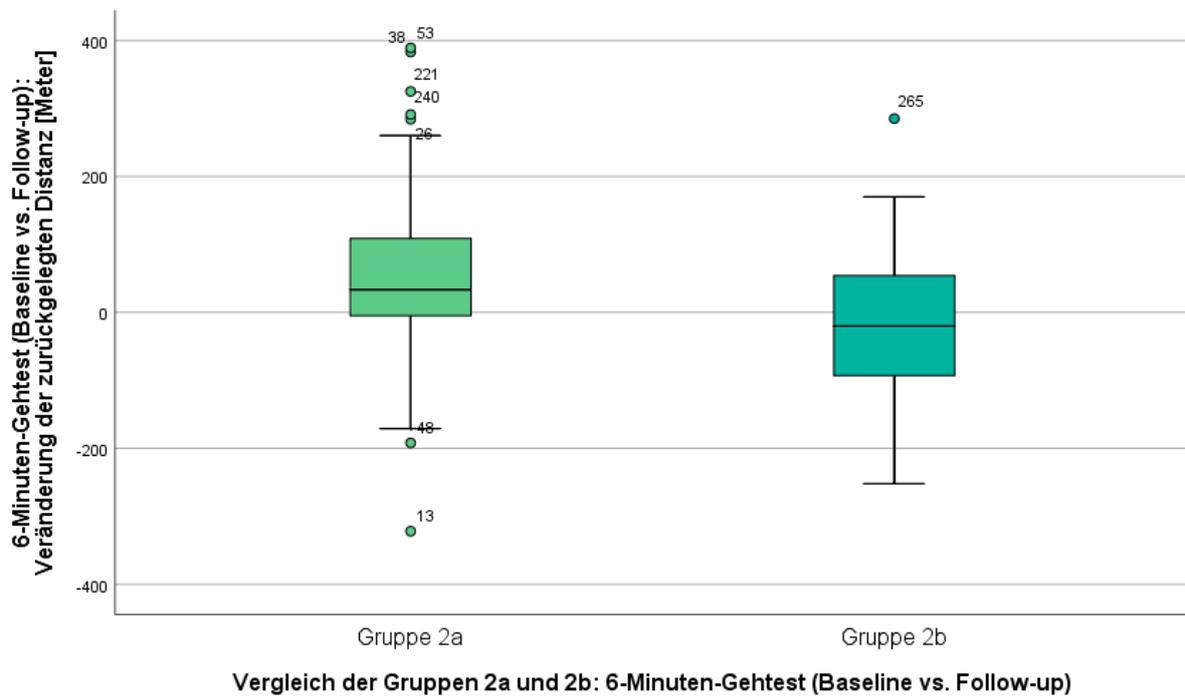


Diagramm 44: Veränderung im 6-Minuten Gehtest 2a/2b (Baseline vs. Follow-up)



4.5.2.4. Echokardiographische Parameter zum Zeitpunkt des Follow-up

**Ejektionsfraktion**

Die zum Zeitpunkt des Follow-up gemessenen Ejektionsfraktionen lag bei dem Großteil der Patienten aus Gruppe 2a bei über 50%, signifikante Unterschiede zur Gruppe 2b fanden sich nicht. (p=0,097, Tabelle 28)

Tabelle 28: Ejektionsfraktion 2a/2b (Follow-up)

Ejektionsfraktion (EF) (Follow-up)	Gruppe 2a		Gruppe 2b	
	Anzahl	(%)	Anzahl	(%)
EF > 50%	99/219	45,2	11/32	34,4
EF 30-50%	75/219	34,2	10/32	31,3
EF < 30%	45/219	20,5	11/32	34,4

Bei dem Großteil der Patienten beider Gruppen blieb die Ejektionsfraktion nach 6 Wochen gegenüber der Baseline unverändert (77,2% (n=169/219) in Gruppe 2a vs. 71,9% (n=23/32) in Gruppe 2b). Verschlechtert hatte sich die Ejektionsfraktion bei 14,6% (n=32) der Patienten in Gruppe 2a und 18,8% (n=6) der Patienten in Gruppe 2b, zu einer Verbesserung kam es bei 8,2% (n=18) der Patienten in Gruppe 2a und 9,4% (n=3) der Patienten in Gruppe 2b. (p=0,743) (n=251)

### Grad der Mitralinsuffizienz

6 Wochen nach der Intervention wiesen die Mehrheit der Patienten aus Gruppe 2a und 2b eine geringe oder moderate MI auf. (p=0,838, n=258, Tabelle 29)

Tabelle 29: Grad der MI 2a/2b (Follow-up)

Grad der MI (Follow-up)	Gruppe 2a		Gruppe 2b	
	Anzahl	(%)	Anzahl	(%)
Minimal	7/224	3,1	1/34	2,9
Gering	101/224	45,1	14/34	41,2
Moderat	100/224	44,6	17/34	50,0
Mittelgradig	9/224	4,0	1/34	2,9
Hochgradig	7/224	3,1	1/34	2,9

Dabei hatten insgesamt 96,4% (n=215) der Patienten aus Gruppe 2a den Grad ihrer MI gegenüber der Baseline verbessert, bei 2,7% (n=6) war er gleichgeblieben und bei 0,9% (n=2) hatte er sich gegenüber der Baseline um einen Grad verschlechtert. (n=223) In Gruppe 2b fand sich bei 97,1% (n=33) der Patienten eine Verbesserung im Vergleich zur Baseline, ein Patient (2,9%) hatte sich nicht verändert und zu einer Verschlechterung des Grades der Mitralinsuffizienz war es in Gruppe 2b in keinem Fall gekommen. (n=34) (p=1,000, n=257)

### Mittlerer Druckgradient über der Mitralklappe

Der Mittlere Druckgradient betrug in Gruppe 2a zum Zeitpunkt des Follow-up im Median 4,0 (+-1,8) mmHg (n=221) und in Gruppe 2b durchschnittlich 4,0 (+-2,1) mmHg (n=33). (p=0,860, n=254) Die Veränderung des Gradienten bei den Patienten aus Gruppe 2a betrug dabei im Median 1,0 (+-1,7) mmHg (n=170) und in Gruppe 2b durchschnittlich 1,4 (+-2,1) mmHg (n=31). (p=0,359, n=201) Bei 62,9% (n=139/221) der Patienten aus Gruppe 2a und bei 63,4% (n=21/33) der Patienten aus Gruppe 2b lag

der Gradient dabei unter dem cut-off-Wert für eine relevante Mitralstenose von 5,0 mmHg<sup>53</sup>. (p=1,000, n=254)

#### Vorhofflimmern zum Zeitpunkt des Follow-up

Bei 41,4% (n=84 von 203) der Patienten aus Gruppe 2a und 37,1% (n=13 von 35) der Patienten aus Gruppe 2b fand sich 6 Wochen nach der Intervention Vorhofflimmern. (p=0,712, n=238)

#### 4.5.2.5. Gesamt-Überleben

Der mittlere Nachbeobachtungszeitraum betrug im Median 531 (+-182) Tage. In diesem Zeitraum waren in Gruppe 2a 39 (16,6%) und in Gruppe 2b 9 (23,7%) der Patienten verstorben. (p=0,356, n=273) Nicht-kardiovaskuläre Todesursachen waren in beiden Gruppen die am häufigsten vertretenen Todesursachen (n=12, 38,7% in Gruppe 2a und n=5, 62,5% in Gruppe 2b, Diagramm 45, Tabelle 30).

Diagramm 45: Kumuliertes Überleben in Monaten 2a/2b

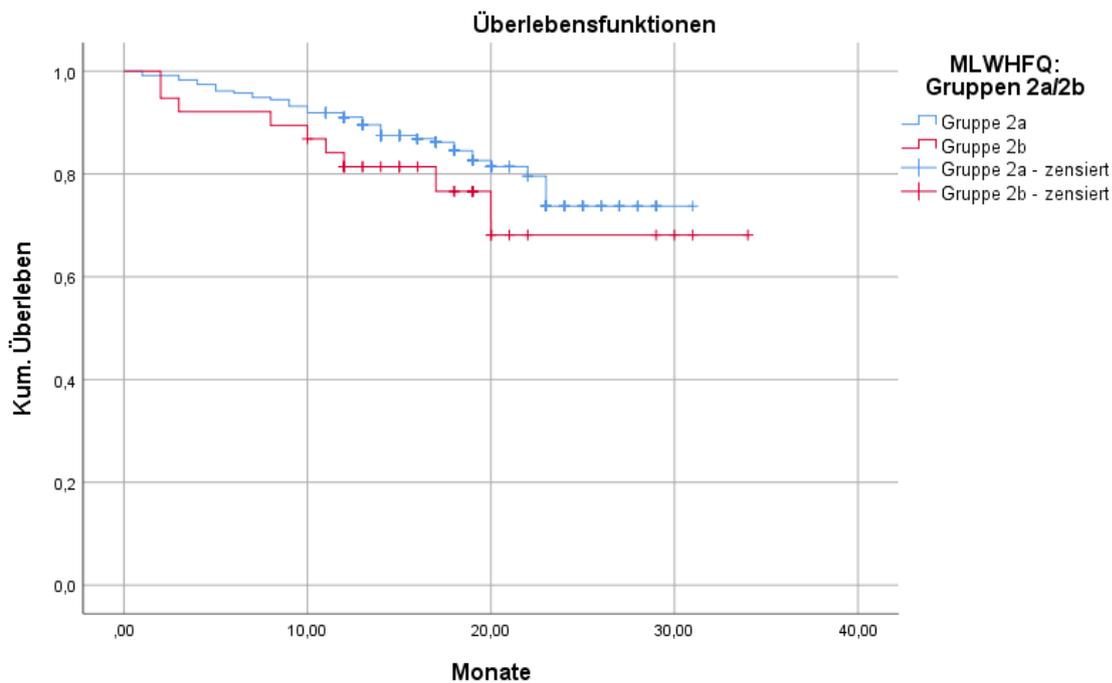


Tabelle 30: Zusammenfassung der Tode und Todesursachen 2a/2b

Zusammenfassung	Gruppe 2a	(%)	Gruppe 2b	(%)	P-Wert	N
Verstorben	39/235	16,6	9/38	23,7	0,356	48/273
<b>Todesursache:</b>						
Im Zusammenhang mit Device	12/39	30,8	2/9	22,2	0,962	14/48
Kardiovaskulär	2/39	5,1	0/9	0	0,962	2/48
Kardial	5/39	12,8	1/9	11,1	0,962	6/48
Nicht-kardial/kardiovaskulär	12/31	38,7	5/9	62,5	0,962	20/48
Unklar	5/39	12,8	1/9	11,1	0,962	6/48

## 5. Diskussion

Ziel der Arbeit war es, klinische Faktoren zu ermitteln, die mit einer positiven Entwicklung der Lebensqualität nach einem perkutanen AV-Klappen-Eingriff einhergehen. Zu diesem Zweck betrachteten wir ein Patientenkollektiv von 273 Patienten, die sich einem solchen Eingriff unterzogen und ein Follow-up erhalten haben. Bei der großen Mehrheit der Patienten (80,6% für den PCS bzw. 86,1% für den MLWHFQ) war eine Verbesserung bzw. Nicht-Verschlechterung der QoL-Scores festzustellen, was den insgesamt positiven Einfluss der PAVI auf die Lebensqualität zeigt. Zwischen den Gruppen der „Nicht-Verschlechterer“ und der „Verschlechterer“ zeigten sich dabei signifikante Unterschiede. Marker der funktionellen Einschränkung wie QoL, NYHA-Klasse oder Gebrechlichkeit waren signifikant mit der Verbesserung der QoL assoziiert. Dies suggeriert, dass vor allem stark symptomatische und funktionell eingeschränkte Patienten von dem Eingriff profitierten. Mit einer negativen Entwicklung der QoL waren der multiparameterische Euroscore und COPD verbunden. Die Verbesserung der QoL war signifikant mit der Verbesserung der Herzinsuffizienzsymptomatik und Hospitalisierungsrate und anderen Parametern der Funktionalität verbunden.

### 5.1. Einordnung der Ergebnisse in die Studienlage

#### 5.1.1. Studienkollektiv und klinische Ergebnisse

Für die Einordnung des Studienkollektivs in die Studienlage werden die Parameter Alter, Ätiologie der MI, NYHA-Klasse und präinterventionelles Operationsrisiko herangezogen. (Tabelle 31) Bezüglich klinischer Ergebnisse wird der Erfolg der Clip-Implantation und die Mortalität betrachtet.

Die 2011 veröffentlichte Everest II-Studie verglich anhand einer randomisiert zugeteilten Studienpopulation von 279 Patienten die MitraClip-Intervention mit einem operativen Vorgehen. Die Patienten des Interventionsarms waren vergleichsweise jung (67 J vs. 79 J in unserer Studie) und der Anteil an Patienten mit NYHA-Klasse III/IV war deutlich geringer als in unserer Studie (52 vs. 90,1%). Zudem fand sich seltener eine funktionelle MI (27 vs. 53,5% in unserer Studie). Der EuroScore wurde nicht erhoben. Es ist anzunehmen, dass die großen Unterschiede der Studienkollektive in den Auswahlkriterien der Everest II-Studie begründet liegen, welche nur Patienten einschlossen, die für eine MI-Operation zugelassen und somit weniger morbid waren. Die Mortalität nach 12 Monaten betrug in beiden Everest II-Gruppen 6% und war somit wie zu erwarten niedriger als bei uns (17,6% nach 17 Monaten).<sup>28</sup>

Glower et al. führten 2014 eine Analyse der Hochrisiko-Population (n=351, MI-Grad 3-4+, STS-Risikoscore  $\geq$  12%, durch einen Kardiochirurgen eingeschätztes hohes Operationsrisiko) der Everest II- & Everest II-REALISM-HR-Studienkollektive durch. Das Alter der Patienten betrug 72 J. Der Anteil an NYHA-Klasse III/IV war hoch (84,9%), 70,1% der Patienten wiesen eine funktionelle MI auf. Bei 15 Patienten (4,3%) konnte kein MitraClip implantiert werden, hauptsächlich weil die Mitralsegel nicht greifbar waren. In unserer Studie musste die PAVI in 4 Fällen abgebrochen werden oder konnte nicht wie geplant durchgeführt werden (1,5%). In der Studie von Glower et al. betrug die Mortalitätsrate nach 12 Monaten 22,8%. In dieser Studie konnten somit gute Erfolgsraten der MitraClip-Intervention und ein gutes Überleben für Hochrisiko-Patienten festgestellt werden.<sup>29</sup>

Die Studien MITRA-FR (n=307) und COAPT (n=614) randomisierten Patienten in die Gruppen MitraClip plus medikamentöse Therapie und rein medikamentöse Therapie. Beide Studien schlossen ausschließlich Patienten mit funktioneller MI ein. Das Alter der Patienten lag bei 70 bzw. 72 J. 63,1 bzw. 57,0% der Patienten wiesen NYHA-Klasse III/IV auf. In der MITRA-FR-Studie lag der EuroScore bei 6,6% (vs. 15,6% bei uns), COAPT nutzte den STS-Risikoscore.<sup>32,33</sup> Der in der MITRA-FR-Studie verwendete EuroScore II wies in Vergleichsstudien um mehr als die Hälfte niedrigere prädiktive Werte für das Operationsrisiko auf als der von uns verwendete logistische EuroScore<sup>54,55</sup>, was den gefundenen Unterschied erklären könnte. In der Interventionsgruppe der MITRA-FR waren nach 12 Monaten 24,3% der Patienten verstorben, bei 95,8% konnte die Intervention erfolgreich durchgeführt werden.<sup>32</sup> In der COAPT-Interventionsgruppe waren nach 12 Monaten 19,1% verstorben, die Intervention war bei 98,0% der Patienten erfolgreich.<sup>33</sup>

Die ACCESS-EU-Studie lieferte 2013 Ergebnisse der MitraClip-Implantation aus der klinischen Realität in Europa, das Studienkollektiv umfasste 567 Patienten. Das Alter war 74 J, NYHA-Klasse III/IV lag bei 84,9% vor und der Anteil an funktioneller MI betrug 77,1%. Der logistische EuroScore betrug 23%. Die Prozedur war bei 99,6% erfolgreich, das Überleben nach 12 Monaten lag bei 81,8%. Es konnten somit gute Ergebnisse bezüglich Effektivität und Mortalität der MitraClip-Intervention festgestellt werden.<sup>30</sup>

Die 2016 veröffentlichte TRAMI-Studie untersuchte die Ergebnisse der MitraClip-Prozedur in Deutschland. 749 Patienten wurden eingeschlossen. Das Alter lag bei 76 J, 89,0% der Patienten wiesen NYHA-Klasse III/IV auf und der Anteil an funktioneller MI lag bei 71,3%. Der logistische EuroScore betrug 20,0%. Bei 97,0% war die Clip-Implantation erfolgreich und es konnte eine wirksame MI-Reduktion erreicht werden. Die Mortalitätsrate nach 12 Monaten betrug 20,3%.<sup>31</sup> Diese Studie wies somit große Ähnlichkeit mit der ACCESS-EU-Studie<sup>30</sup> auf.

MitraClip-Patienten sind insgesamt alt, sehr symptomatisch und haben in der klinischen Realität vorwiegend eine funktionelle MI und ein hohes Operationsrisiko. Unsere Studie wies große Ähnlichkeit insbesondere mit den verglichenen nicht-randomisierten Studien auf. Unser Studienkollektiv war vergleichsweise alt und es fand sich ein hoher Anteil an hochsymptomatischen Patienten. Der Anteil an funktioneller MI war im Vergleich eher gering; dabei ist zu beachten, dass die Ätiologie in unserer Studie in drei Kategorien erhoben wurde (funktionell, degenerativ und gemischt (11,4%)).

Tabelle 31: Basis-Parameter der verglichenen Studien

Parameter	Unsere Studie	Everest II (2011, *) <sup>28</sup>	MITRA FR (2018, *) <sup>32</sup>	COAPT (2018, *) <sup>33</sup>	Glower et al. (2014) <sup>29</sup>	ACCESS EU (2013) <sup>30</sup>	TRAMI (2016) <sup>31</sup>
Nr. (MC-Pat.)	273	184	152	302	351	567	749
Alter [J]	79 +-9	67 +-13	70 +-10	72 +-12	76 +-11	74 +-10	76
Männlich [%]	55,3	62,0	78,9	66,6	61,0	63,8	61,4
NYHA 3 [%]	80,6	45	53,9	51,0	61,5	69,9	70,5
NYHA 4 [%]	9,5	7	9,2	6,0 (4a)	23,4	14,9	18,5
NYHA 3&4 [%]	90,1	52	63,1	57,0	84,9	84,9	89,0
Funktionelle MI [%]	53,5	27	100	100	70,1	77,1	71,3
MI 3/4 [%]	98,2	96	100 (4)	100	85,8	97,7	/
KHK [%]	56,4	47	/	/	82,2	62,7	78,1
VHF [%]	61,5	34	34,5	57,3	68,5	67,7	44,1
ICD [%]	15,4	/	/	30,1	30,0	16,7	/

COPD [%]	16,1	15	/	23,5	28,9	19,0	22,3
EuroScore [%]	15,6	/	6,6	/	/	23,0	20,0
STS [%]	/	/	/	7,8	11,3	/	6,0
* Interventionsgruppe							

### 5.1.2. Komorbiditäten

Relevante Komorbiditäten aus unserer Sicht umfassen KHK, VHF und COPD sowie der Z.n. ICD-Implantation.

Die Everest II-Studienpopulation wies geringere Raten an KHK (47% vs. 56,4% bei uns) und VHF (34% vs. 61,5% bei uns) auf. Die Rate an COPD war ähnlich wie in unserer Studie (15% vs. 16,1%).<sup>28</sup> Die Ausschluss-Kriterien umfassten Z.n. Myokardinfarkt in den letzten 12 Monaten, endovaskuläre Prozeduren innerhalb von 30 Tagen und die Notwendigkeit jeder anderen kardiochirurgischen Operation, was die geringe Rate an KHK erklären könnte.<sup>56</sup>

Das von Glower et al. untersuchte Studienkollektiv wies sehr hohe Raten an Komorbiditäten auf, was bei einer Hochrisiko-Population zu erwarten ist. 82,2% hatten eine KHK, 68,5% VHF, 28,9% COPD und 30,0% einen ICD. Trotz der hohen Komorbidität waren die Ergebnisse dieser Studie gut.<sup>29</sup>

In der COAPT-Interventionsgruppe wiesen 57,3% VHF auf, 23,5% hatten COPD und 30,1% einen ICD.<sup>33</sup> Im MITRA-FR-Interventionsarm hatten 34,5% VHF. Der Anteil an Patienten mit KHK und ICD wurde nicht dokumentiert, es lag jedoch bei 46,7% ein Z.n. koronarer Revaskularisation und 49,3% ein Z.n. Myokardinfarkt vor (vs. 27,5% bei uns).<sup>32</sup>

In der ACCESS-EU-Studie wiesen 62,7% eine KHK, 67,7% VHF, 19,0% eine chronische Lungenerkrankung und 16,7% einen ICD auf.<sup>30</sup>

In der TRAMI-Studie fand sich bei 78,1% eine KHK, bei 44,1% VHF und bei 22,3% eine COPD.<sup>31</sup>

### 5.1.3. Funktionelle Ergebnisse und Lebensqualität

Relevante und in vergleichbaren Studien gut dokumentierte Parameter der funktionellen Kapazität sind die NYHA-Klasse und der 6MGT. Die QoL wurde ebenfalls in den meisten Fällen erhoben. Erhebungen der Gebrechlichkeit fanden seltener statt.

Die Everest II-Studie fand bei 2% der Patienten des Interventionsarms NYHA-Klasse III/IV nach 12 Monaten (vs. 35,5% nach 6 Wochen in unserem Studienkollektiv). In der Operationskohorte lag der Anteil mit 13% signifikant höher. Nach 30 Tagen fand sich in der Operationskohorte ein Abfall des PCS um 4,9 Punkte (vs. 3,1 Punkte Zunahme in der Interventionsgruppe vs. 6,2 Punkte nach 6 Wochen bei uns). Nach 12 Monaten hatte sich der PCS in beiden Gruppen verbessert (+4,4 Punkte). Der MCS hatte sich nach 12 Monaten ebenfalls verbessert (+5,7 Punkte in der Interventionsgruppe vs. +3,8 Punkte in der Operationskohorte vs. 1,9 Punkte nach 6 Wochen bei uns).<sup>28</sup>

Bei Glower et al. wiesen 17,1% der Patienten NYHA-Klasse III/IV nach 12 Monaten auf. Der PCS hatte sich signifikant verbessert (34,0 Punkte vor der Intervention vs. 35,8 Punkte bei uns, 38,8 Punkte nach 12 Monaten vs. 43,0 Punkte nach 6 Wochen bei uns), der MCS ebenfalls (44,9 Punkte vor der

Intervention vs. 52,5 Punkte bei uns, 49,8 Punkte nach 12 Monaten vs. 54,4 Punkte nach 6 Wochen bei uns).<sup>29</sup>

In der COAPT-Studie wiesen nach 12 Monaten 71,4% der Patienten der Interventionsgruppe NYHA-Klasse I/II auf, in der Vergleichsgruppe waren es signifikant weniger (51,7%). Die Verschlechterung des 6MGT war in der medikamentös behandelten Kohorte signifikant größer als in der Interventionsgruppe (-3,0m vs. -48,2m). In unserer Studie kam es zur signifikanten Verbesserung des 6MGT um 27m nach 6 Wochen im Vergleich zur Baseline. In der COAPT-Studienpopulation kam es zu einer Verbesserung der QoL in der Interventionsgruppe, während sich in der Vergleichsgruppe eine Verschlechterung fand.<sup>33</sup>

Im Studienkollektiv der ACCESS-EU-Studie wiesen 71,4% nach 12 Monaten NYHA-Klasse I/II auf. Der 6MGT verbesserte sich signifikant um 59,5m. Es kam zu einer signifikanten Verbesserung des MLWHFQ von 41,6 Punkten initial (vs. 30 Punkte bei uns) zu 28,1 Punkten nach 12 Monaten (vs. 17 Punkte bei uns nach 6 Wochen).<sup>30</sup>

In der TRAMI-Studienpopulation wiesen 63,3% der Patienten NYHA-Klasse I/II nach 12 Monaten auf. Die QoL verbesserte sich signifikant.<sup>31</sup> In einer Analyse des TRAMI-Studienkollektivs stellte Gebrechlichkeit einen wichtigen Grund für die Auswahl einer MitraClip-Intervention da (bei 28,9% der Frauen und 17,4% der Männer vs. 45% in unserem Studienkollektiv). Die funktionellen und klinischen Ergebnisse der Intervention waren in beiden Gruppen gut.<sup>57</sup>

Eine Analyse der MitraClip-Interventionen in den USA untersuchte 564 Patienten zwischen 2013 und 2014. In diesem Studienkollektiv waren 57,3% gebrechlich. Initial wiesen 86,0% NYHA-Klasse III/IV auf (vs. 90,1% bei uns), das Patientenalter lag bei 83 J (vs. 79 J bei uns), 85,5% der Patienten wiesen eine degenerative MI auf (vs. 35,2% bei uns), 9,2% eine funktionelle und 5,1% eine kombiniert degenerativ-funktionelle MI (vs. 11,4% bei uns). 63,2% hatten VHF (vs. 61,5% bei uns), 14,8% eine Lungenerkrankung mit Sauerstoffbedürftigkeit (vs. 16,1% COPD bei uns) und bei 25,0% lag ein Z.n. Myokardinfarkt vor (vs. 27,5% bei uns). Die Patienten wiesen ein hohes Operationsrisiko auf (STS-PROM 10,0% für Mitralklappenersatz). Die Clip-Implantation erfolgte bei 96,8% der Patienten (vs. 98,5% bei uns), die Mortalität betrug 5,8% nach 30 Tagen. In diesem Hochrisiko-Studienkollektiv konnten trotz hoher Raten an Gebrechlichkeit gute Ergebnisse erzielt werden. Das Studienkollektiv war mit unserem vergleichbar, lediglich in der MI-Ätiologie fanden sich größere Unterschiede.<sup>58</sup>

Die MitraClip-Intervention ging in allen verglichenen Studien mit einer Verbesserung der NYHA-Klasse und der QoL einher. Die Ergebnisse sind mit unseren vergleichbar.

## 5.2. Mögliche Prädiktoren der Lebensqualität

Anhand der identifizierten Patientengruppen sollen insbesondere solche Parameter identifiziert werden, die im klinischen Alltag verfügbar und praktisch anwendbar sind. Dies soll helfen Patienten zu selektieren, die von der PAVI profitieren werden.

### 5.2.1. Präinterventionell eingeschränkte Lebensqualität

Patienten mit *Verbesserung oder Gleichbleiben* der QoL wiesen initial niedrigere Werte der Lebensqualität auf als Patienten der Vergleichsgruppen. Patienten mit niedrigem PCS wiesen zudem signifikant schlechtere Werte des MLWHFQ auf. Diese Patienten hatten somit mehr Spielraum ihre

QoL zu verbessern als Patienten, deren QoL bereits vor der Intervention gut war. Eine Einschränkung der QoL vor der Prozedur war dementsprechend signifikant mit der Verbesserung der QoL nach dem Eingriff verbunden. Durch Grayburn et al. konnte anhand einer Analyse der COAPT-Studienpopulation eine eingeschränkte QoL als Prädiktor eines sehr guten klinischen Ansprechens und einer Verbesserung der QoL nach MitraClip-Prozedur identifiziert werden.<sup>59</sup>

### 5.2.2. Herzinsuffizienz-Symptome Dyspnoe und Gebrechlichkeit

Klinische Kriterien einer Herzinsuffizienz sind die infolge einer kardialen Funktionsstörung auftretenden Symptome Dyspnoe, Müdigkeit und Leistungsminderung sowie Flüssigkeitsretention.<sup>60</sup> Die Einschätzung von Dyspnoe erfolgt mittels der NYHA-Klasse. Aspekte wie Müdigkeit und Leistungsminderung gehen ebenfalls in die Bewertung der NYHA-Klasse ein<sup>1</sup>, sind aber auch gleichzeitig ein typisches Zeichen von Gebrechlichkeit und Teil der Fried-Kriterien, über die man physische Gebrechlichkeit erheben kann<sup>49</sup>. Es besteht also eine deutliche Überlappung zwischen dem Herzinsuffizienz-Syndrom und dem geriatrischen Gebrechlichkeits-Syndrom.

Beide konnten wir als Prädiktoren der verbesserten Lebensqualität nach PAVI identifizieren.

Patienten mit einer schweren Grunderkrankung, wie in unserer Studie die Herzinsuffizienz mit hochgradiger Mitralinsuffizienz, sind in ihrer QoL erwartungsgemäß sehr stark durch diese Grunderkrankung limitiert. Das heißt, eine schwere Herzinsuffizienz wird auch zu einer niedrigen QoL führen. Wie im Vorkapitel diskutiert, haben Patienten mit niedriger QoL eine höhere Wahrscheinlichkeit für eine Verbesserung als Patienten mit schon relativ guter QoL. Dies gilt vor allem wenn die Prozedur einen wesentlichen Einflussfaktor der niedrigen QoL, nämlich die Herzinsuffizienz, adressiert.

In manchen Fällen kann es hingegen zu einer Verschlechterung der QoL kommen, was man dadurch erklären kann, dass bei diesen Patienten der Verbesserungseffekt des Eingriffs 30 Tage post interventionem weniger ins Gewicht fällt als die durch die belastenden Umstände des Eingriffs bedingte Einbuße an QoL. Auch könnte die Dyspnoe bei diesen Patienten durch eine nicht überwiegend MI-bedingte Herzinsuffizienz oder durch eine Lungenkrankheit wie COPD hervorgerufen worden sein, sodass die Verbesserung der Herzklappenfunktion keine ausreichende Verbesserung der Symptomatik bewirken kann.

Patienten mit initialer NYHA-Klasse IV zeigten explizit signifikant häufiger *keine* postinterventionelle Verschlechterung der QoL. Es liegt nahe, dass bei diesen Patienten die kausale Verbesserung der Dyspnoe durch den Klappeneingriff die negativen Auswirkungen der Eingriffsumstände überwiegt. Gleichzeitig bewirkt die Verbesserung einer stark ausgeprägten, belastenden Symptomatik wie einer Ruhedyspnoe (entsprechend NYHA-Klasse IV) vermutlich eine relativ größere subjektive Steigerung der QoL als die Verbesserung einer im Alltag nur gering einschränkenden Luftnot (wie in NYHA-Klasse II), was den gefundenen Effekt zusätzlich erklären würde.

Giustino et al. fanden in ihrer Analyse der COAPT-Studienpopulation eine vergleichbare Entwicklung der QoL vor. Im Vergleich mit dem Ausgangswert zeigten Patienten mit NYHA-Klasse III und IV nach 30 Tagen eine größere absolute Verbesserung der QoL als Patienten in NYHA-Klasse II. Diese Tendenz bestand auch 2 Jahre nach dem Eingriff fort: Zu diesem Zeitpunkt befand sich der QoL-Wert der Patienten mit NYHA-Klasse II wieder auf dem Niveau des Ausgangswertes, während sich in der Gruppe mit NYHA-Klasse III und IV weiterhin eine signifikante Erhöhung der QoL zeigte.<sup>61</sup>

Es zeigte sich also in Übereinstimmung mit den durch uns erhobenen Werten, dass Patienten in höheren NYHA-Klassen bezüglich ihrer QoL mehr von dem Eingriff profitierten als weniger symptomatische Patienten.

Eine ähnliche Beobachtung wie bezüglich der NYHA-Klasse ließ sich hinsichtlich der Gebrechlichkeit machen. So wiesen Patienten mit einer *Verschlechterung* der QoL in unserer Studie signifikant seltener Gebrechlichkeit auf. Patienten mit *Verbesserung oder Gleichbleiben* der QoL hingegen waren häufiger gebrechlich.

Gebrechlichkeit ist ein Zustand, der häufig bei herzinsuffizienten Patienten beobachtet wird und in der Erhebung nach Fried stark durch Herzinsuffizienz-assoziierte Beschwerden definiert wird<sup>62</sup>. Gebrechlichkeit ist bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz assoziiert mit stärkerer Symptombelastung, sowie höherem Alter und mehr Komorbiditäten.<sup>63</sup> Gebrechlichkeit ist zudem mit einer reduzierten gesundheitsbezogenen QoL älterer Patienten mit Herzinsuffizienz assoziiert.<sup>64</sup> Diese Interaktionen zwischen Gebrechlichkeit und Herzinsuffizienz sind multifaktoriell bedingt. Zum Teil überschneidet sich die Pathophysiologie beider Syndrome<sup>62</sup>, zum Teil aber überschneiden sich einfach die funktionellen Konsequenzen und Symptome, so dass nicht eindeutig zwischen den beiden Syndromen unterschieden werden kann.<sup>65</sup> Dies gilt vor allem für die körperliche Gebrechlichkeit, die sehr stark von Herzinsuffizienzsymptomen überlagert wird, und in geringerem Maße für andere Phänotypen der Gebrechlichkeit die unter anderem soziale und mentale Aspekte mitberücksichtigen.<sup>66</sup> Dementsprechend geht körperliche Gebrechlichkeit mit niedrigeren Werten der QoL und damit mit einem größeren Spielraum zu Verbesserung der QoL einher.

Zusammenfassend kann angenommen werden, dass Patienten, die ihre QoL verbesserten, durch die PAVI eine Reduktion der Herzinsuffizienz und damit einhergehender Symptome erfuhren. Diese Patienten hatten vermutlich eine durch die PAVI gut beherrschbare z.B. MI-bedingte Herzinsuffizienz und einen hohen Leidensdruck durch die Symptomatik. Diese wurden durch den Eingriff gemindert, was einen positiven Effekt auf die QoL hatte. Ähnlich wie bezüglich der NYHA-Klasse beobachtet, konnte der Eingriff bei wenig gebrechlichen Patienten hingegen nicht die gewünschte subjektive Verbesserung bringen und die Strapazen des Eingriffs überwogen dessen positive Auswirkungen, da Gebrechlichkeit in dieser Population vor allem über die Herzinsuffizienzschwere bestimmt wurde. Somit könnte erwogen werden, ob wenig symptomatische Patienten bezüglich ihrer QoL von einem späteren Eingriffszeitpunkt profitieren würden, wenn durch den Eingriff ausschließlich eine Symptomreduktion erreicht werden soll. Steht hingegen eine Senkung der Sterblichkeit im Vordergrund, welche Stone et al.<sup>33</sup> und Benfari et al.<sup>67</sup> für den MitraClip-Eingriff zeigen konnten, ist ein späterer Eingriffszeitpunkt natürlich dennoch nicht sinnvoll.

### 5.2.3. Begleiterkrankung Vorhofflimmern

Vorhofflimmern tritt bei etwa einem Drittel aller Herzinsuffizienz-Patienten auf und ist bei diesen assoziiert mit höherem Alter, zahlreicheren Komorbiditäten und schlechterer Lebensqualität.<sup>68</sup> Patienten mit einer *Verbesserung/nicht-Verschlechterung* der QoL wiesen in unserer Studie häufiger VHF auf als die Vergleichsgruppe. Zudem hatten sie initial eine niedrigere QoL und waren häufiger gebrechlich, wie zuvor beschrieben. Ślawuta et al. untersuchten den Einfluss von Gebrechlichkeit auf die QoL von Patienten mit VHF. Gebrechliche Patienten wiesen in dieser Studie häufiger und intensivere VHF-Symptome auf als nicht-gebrechliche, es kam u.a. häufiger zu Synkopen. Bei diesen Patienten fand sich eine niedrigere QoL und ein größerer Einfluss des VHF auf die QoL.<sup>69</sup> Eine Analyse

von 10.087 Patienten mit VHF zeigte, dass die meisten Patienten VHF-Symptome und eine erniedrigte QoL hatten.<sup>70</sup>

Zusammenfassend lässt sich vermuten, dass VHF bei den Patienten unserer Studie Ausdruck einer fortgeschrittenen MI-bedingten Herzinsuffizienz mit einhergehend hoher Symptomlast und damit niedrigerer Ausgangs-QoL war, welche durch die PAVI gut gebessert werden konnte. Somit profitierten diese Patienten mit einer symptomatisch bedingten niedrigen initialen QoL bezüglich ihrer QoL von dem Eingriff.

#### 5.2.4. Begleiterkrankung COPD

Patienten mit einer *Verschlechterung* der QoL gemäß MLWHFQ wiesen signifikant häufiger eine COPD auf als die Vergleichsgruppe. Im SF12/36 fand sich hingegen kein signifikanter Unterschied in der COPD-Häufigkeit zwischen den Vergleichsgruppen. Dies ist vermutlich zum Teil dadurch zu erklären, dass Atemnot, das Hauptsymptom einer COPD<sup>1</sup>, im MLWHFQ explizit abgefragt wird<sup>43</sup>, im SF12/36 hingegen nicht<sup>38</sup>. Dies führt möglicherweise zu einer Überbewertung von COPD als Einflussfaktor auf die QoL im MLWHFQ; durch das Fortbestehen einer COPD-bedingten Dyspnoe nach dem Eingriff werden somit automatisch schlechtere Werte in diesem QoL-Score erreicht.

Vorstellbar ist auch, dass eine symptomatische COPD zur Überschätzung der Schwere einer Herzinsuffizienz führen könnte, da beide Erkrankungen sich klinisch mit Dyspnoe äußern<sup>1</sup>. Eine PAVI würde somit im Hinblick auf die symptomatische Ausprägung der Herzinsuffizienz möglicherweise verfrüht durchgeführt, weshalb aus Sicht der Patienten der positive Effekt der PAVI von negativen Effekten des Krankenhausaufenthalts überwogen würde. Zudem könnte eine Reduktion der MI-bedingten Dyspnoe-Symptomatik durch die PAVI vermutlich weniger wahrgenommen werden, da durch die COPD weiterhin Dyspnoe bestehen würde.

Weiterhin kann vermutet werden, dass eine COPD ein Hinweis auf einen insgesamt schlechten Gesundheitszustand und ein damit einhergehendes erhöhtes Eingriffsrisiko sein kann. In einer Analyse der COAPT-Studienpopulation wiesen COPD-Patienten signifikant häufiger Komorbiditäten wie KHK und pAVK sowie häufiger einen Myokardinfarkt in der Vorgeschichte und ein erhöhtes mittels STS-Score gemessenes Eingriffsrisiko auf. Überdies war ihre QoL prä- und postinterventionell signifikant schlechter als in der Vergleichsgruppe ohne COPD.<sup>71</sup> Zuern et al. fanden einen Zusammenhang zwischen mehr nicht-kardialen Komorbiditäten wie u.a. chronischer Lungenerkrankung und einer niedrigeren QoL bei MitraClip-Patienten.<sup>72</sup>

Ausgeprägte COPD mit der Notwendigkeit einer Heimsauerstofftherapie sowie einer dauerhaften oralen Steroid-Therapie zählten zu den Ausschlusskriterien der COAPT-Studie.<sup>73</sup> Scotti et al. zeigten in einer Studie zu Patienten, welche COAPT-Ausschlusskriterien aufwiesen, dass die Abwesenheit von COPD unabhängig mit guten postinterventionellen Ergebnissen assoziiert war.<sup>74</sup> Limitierend muss erwähnt werden, dass das COPD-Stadium und die Therapie der Erkrankung in unserer Studie nicht erfasst wurden.

COPD ist eine relevante Komorbidität, die negativen Einfluss auf die QoL der PAVI-Patienten hat. Zudem sind COPD-Patienten häufig multipel erkrankt und die ätiologische Zuordnung der Symptomatik kann bei Herzinsuffizienz-Patienten schwierig sein, weshalb sich eine sorgfältige Abwägung des Zeitpunkts und der Indikationsstellung einer PAVI empfiehlt. Gleichzeitig darf der statistische Effekt der COPD auf Herzinsuffizienz-spezifische QoL-Fragebögen wie den MLWHFQ nicht außer Acht gelassen werden.

### 5.2.5. Logistischer EuroScore

Bei Patienten mit einer *Verschlechterung* der QoL fand sich ein signifikant höheres mittels logistischem EuroScore erhobenes Eingriffsrisiko als in der Vergleichsgruppe.

In den logistischen EuroScore fließen zahlreiche relevante Risikofaktoren ein, wodurch eine Einschätzung des Mortalitätsrisikos für kardiochirurgische Operationen ermöglicht wird. Der Multiparameter-Score setzt sich aus neun Patienten-bezogenen, vier kardiologischen und vier Operations-bezogenen Faktoren zusammen. Sieben der EuroScore-Faktoren (Alter, Geschlecht, pAVK, Kreatinin-Wert, Z.n. kardiochirurgischer Operation, EF, pulmonalarterielle Hypertension)<sup>48</sup> wurden von uns gesondert erhoben und erwiesen sich als nicht signifikant unterschiedlich zwischen den Vergleichsgruppen. Als signifikanter Faktor zeigte sich lediglich die Komorbidität COPD (s. Abschnitt 5.2.4), welche sich häufiger bei Patienten mit *Verschlechterung* der QoL fand und möglicherweise ein Grund für den höheren EuroScore dieser Patienten war.

Faktoren, welche durch uns nicht gesondert erhoben wurden, umfassen u.a. eingeschränkte Mobilität, aktive Endokarditis, Z.n. Myokardinfarkt innerhalb der letzten 90 Tage, kritischer Zustand (z.B. inotrope Therapie, Kammerflimmern, präoperative CPR), instabile Angina Pectoris und Notfall-Operation.<sup>48</sup> Die Faktoren eingeschränkte Mobilität und Z.n. Myokardinfarkt konnten von Abdelaziz et al. als unabhängige Prädiktoren einer verringerten Verbesserung der QoL nach TAVI identifiziert werden.<sup>75</sup> Bezüglich der weiteren Faktoren konnten keine Studien mit Zusammenhang zur QoL gefunden werden, vermutlich da sie einen kritischen Zustand der Patienten darstellen, welcher zur Verschiebung des elektiven Eingriffs bzw. zum Ausschluss der Patienten aus Studien führen würde. So waren u.a. die Faktoren kritischer präoperativer Zustand, aktive Endokarditis, Notwendigkeit eines Notfall-Eingriffs und instabile Angina pectoris-Symptomatik Ausschlusskriterien der COAPT-Studie.<sup>33</sup>

Eine Analyse der TRAMI-Studie untersuchte Patientengruppen bezüglich nicht-kardialer Komorbiditäten, wie u.a. chronische Lungenerkrankungen. In dieser Studie wiesen Patienten mit mehr nicht-kardialen Komorbiditäten einen signifikant höheren EuroScore sowie signifikant häufiger einen Z.n. Myokardinfarkt und eine niedrigere QoL auf.<sup>72</sup>

In einer Zusammenschau unserer Ergebnisse und der verfügbaren Literatur ließen sich unter den Faktoren des EuroScores COPD, eingeschränkte Mobilität und Z.n. Myokardinfarkt als signifikante Einflussfaktoren der QoL identifizieren. Patienten mit diesen Charakteristika und damit einhergehend einem hohen EuroScore profitieren bezüglich der QoL weniger von der PAVI.

### 5.2.6. Vorhandensein eines ICD

Die Patienten, die ihre QoL infolge der PAVI *verschlechterten*, wiesen signifikant häufiger einen ICD auf als Patienten der Vergleichsgruppe.

Gemäß aktueller Leitlinien besteht die Indikation für eine ICD-Implantation entweder zur Primärprävention bei Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie und NYHA-Klasse II-III sowie Ejektionsfraktion von  $\leq 35\%$  oder zur Sekundärprävention bei Patienten mit überlebtem plötzlichem Herztod oder anhaltender ventrikulärer Tachykardie.<sup>60</sup> Patienten, die einen ICD erhalten, sind vorwiegend älter, morbide und haben eine eingeschränkte Leistungsfähigkeit.<sup>76</sup> Mittels MitraClip behandelte Patienten mit ICD weisen überwiegend eine funktionelle Mitralinsuffizienz auf.<sup>77,78</sup> Auch in

der ACCESS-EU-Studie lag der Anteil an ICD-Trägern bei Patienten mit funktioneller MI höher als bei Patienten mit degenerativer MI, diese Patienten wiesen zudem einen höheren EuroScore und mehr Komorbiditäten auf.<sup>30</sup> Das Vorhandensein eines ICD geht also mehrheitlich mit einer funktionellen bzw. sekundären Genese einher, es liegt somit eine strukturelle Veränderung des linken Vorhofs oder Ventrikels als Ursache der MI vor.<sup>79</sup> Tay et al. zeigten, dass Patienten mit degenerativer MI durch die MitraClip-Intervention eine signifikant größere Reduktion des linksventrikulären Volumens erfuhren als Patienten mit funktioneller MI. Letztere wiesen zudem signifikant häufiger eine KHK sowie einen Z.n. Myokardinfarkt auf.<sup>80</sup> Es ist anzunehmen, dass die Reduktion der MI bei Patienten mit ICD und somit eher funktioneller Genese keine ausreichende Verbesserung der QoL bewirken kann, da die strukturelle kardiale Grunderkrankung der Patienten bestehen bleibt.

Möglicherweise fand sich in unserer Studienpopulation eine vergleichbare Situation: Patienten mit *Verschlechterung* der QoL wiesen häufiger einen ICD auf, welcher auf eine Kardiomyopathie als Ursache der Herzinsuffizienz hindeutet. Dementsprechend würde die MI somit eher einen Nebenbefund darstellen. Daher profitierten diese Patienten bezüglich ihrer Symptome und damit der QoL nicht von der Behebung der MI durch die PAVI. Konträr zu dieser Überlegung konnten wir keine signifikanten Unterschiede in der MI-Ätiologie, dem MI-Grad und den linksatrialen sowie linksventrikulären Ausmessungen feststellen. Weitere Untersuchungen sind notwendig, um diesen Zusammenhang besser zu verstehen.

Keßler et al. konnten das Vorhandensein eines ICD als Prädiktor für Rehospitalisierungen nach MitraClip identifizieren<sup>81</sup>, was als Hinweis auf eine damit einhergehende Verschlechterung der QoL bei diesen Patienten gedeutet werden kann und unsere Ergebnisse widerspiegelt.

#### 5.2.7. MCS

Eine niedrigere mentale QoL, erhoben mittels MCS, ging in unserer Studie mit einer *Verschlechterung* der physischen QoL infolge der PAVI einher.

Möglicherweise kann der niedrige MCS u.a. auf eine psychische Komorbidität wie z.B. Depression zurückzuführen sein, wodurch die Patienten physische Verbesserungen des Eingriffs eventuell weniger positiv bewerteten als psychisch nicht vorerkrankte Patienten. Bahall et al. konnten Depression als Prädiktor einer Verschlechterung des MCS und PCS identifizieren.<sup>82</sup> Perrotti et al. fanden in einer Studie bezüglich koronararterieller Bypass-Operationen heraus, dass Patienten mit präoperativ bestehender Depression niedrigere MCS-Werte hatten als nicht depressive Patienten. Postoperativ wiesen diese Patienten weiterhin niedrigere Werte und geringere Verbesserungen der MCS- und PCS-Werte als die Vergleichsgruppe auf.<sup>83</sup> Psychische Komorbiditäten wurden in unserer Studie nicht erhoben.

Hinzu kommt der kurze Zeitraum zwischen PAVI und Follow-up in unserer Studie. Bedingt durch eine psychisch schlechtere Ausgangslage der Patienten könnte die Wahrnehmung und Bewertung der positiven Effekte des Eingriffs besonders zu diesem frühen Zeitpunkt durch die Strapazen der Prozedur getrübt sein, was sich in einer niedrigeren physischen QoL widerspiegeln könnte.

Zu beachten ist bei der von uns gemachten Beobachtung, dass der Algorithmus zur Errechnung des PCS und MCS eine Verzerrung der Ergebnisse bewirken kann. So konnten Hagell et al. in einer theoretischen Überprüfung des Algorithmus feststellen, dass bei einem schlechten PCS der MCS höhere Werte erreicht, als wenn der PCS ebenfalls gut ist.<sup>41</sup> So hatten die Patienten in unserer Studie, die ihre QoL nicht verschlechterten, initial einen niedrigeren PCS als die Vergleichsgruppe, wodurch es zu einer positiven Beeinflussung des MCS gekommen sein könnte.

### 5.2.8. Zusammenfassung der Prädiktoren

Eine präinterventionell niedrige QoL war signifikant verbunden mit einer *Verbesserung bzw. nicht-Verschlechterung* der QoL nach dem Eingriff. Faktoren, welche mit einer *Verschlechterung* der QoL assoziiert waren, waren das Vorhandensein einer COPD, eines ICDs und eines höheren EuroScores sowie ein niedriger MCS. Patienten mit einer *Verschlechterung* der QoL wiesen zudem weniger Herzinsuffizienz-assoziierte Symptome wie Dyspnoe und Gebrechlichkeit auf und hatten seltener die Herzinsuffizienz-assoziierte Komorbidität VHF.

Es lassen sich demzufolge zwei Gruppen von Patienten identifizieren, welche bezüglich der QoL weniger von der PAVI profitieren:

1. Patienten mit gering ausgeprägter Herzinsuffizienz: Das Fehlen einer starken Dyspnoe-Symptomatik, fehlende Gebrechlichkeit und fehlendes VHF und dementsprechend eine relativ gute initiale QoL waren Merkmale dieser Patientengruppe
2. Patienten mit schweren Erkrankungen, welche nicht ursächlich auf eine MI-bedingte Herzinsuffizienz zurückzuführen sind: Solche Komorbiditäten waren COPD, eine eher funktionell bedingte Herzinsuffizienz (ausgedrückt durch das Vorhandensein eines ICD), eine niedrige mentale QoL und ein kritischer Gesundheitszustand, ausgedrückt durch einen hohen Operationsrisikoscore

## 5.3. Assoziation der veränderten Lebensqualität mit den Follow-up-Ergebnissen

### 5.3.1. Funktionelle Parameter

In den funktionellen Parametern NYHA-Klasse, 6MGT, Gebrechlichkeit und IADL-Score wiesen die Patienten mit *Verschlechterung* der QoL im Follow-up signifikant schlechtere Werte auf als die Vergleichsgruppe. Es ist also stark anzunehmen, dass ein Zusammenhang zwischen QoL und der funktionellen Kapazität nach PAVI besteht.

Der positive Einfluss der Intervention auf die QoL und die funktionelle Kapazität konnte in Studien bereits gezeigt werden. So fanden sich in der COAPT-Studie bei den interventionell behandelten Patienten signifikant bessere Werte der QoL sowie der NYHA-Klasse und des 6MGT im Follow-up als in der rein medikamentös behandelten Vergleichsgruppe.<sup>33</sup> Auch eine Meta-Analyse von MitraClip-Studien zeigte eine generelle Verbesserung der QoL sowie der funktionellen Kapazität.<sup>84</sup>

Es kann angenommen werden, dass die signifikante Verbesserung des 6MGT bei Patienten mit QoL-*Verbesserung/Gleichbleiben* in unserer Studie auf die geringere Dyspnoe nach der PAVI zurückzuführen ist; so wies über die Hälfte dieser Patienten postinterventionell NYHA-Klasse II auf, was einer Dyspnoe-freien Gehstrecke von ca. zwei Stockwerken entspricht<sup>1</sup>.

Während diese Patienten ihre NYHA-Klasse also überwiegend verbesserten, wiesen über die Hälfte der Patienten mit *Verschlechterung* der QoL gleichbleibende Werte auf. Zu vermuten ist, dass der Grund für die fortbestehenden Symptome bei diesen Patienten eine fehlende oder nur teilweise Behebung der Symptomursache durch die PAVI ist. Ein weiterer Grund dafür könnte sein, dass in dieser Gruppe

bereits initial mehr Patienten eine gute NYHA-Klasse (II) aufwiesen. Eine fehlende oder nicht merkbare Verbesserung dieses Symptoms durch die Intervention könnte sich negativ auf die QoL auswirken.

Während Verschlechterungen der NYHA-Klasse insgesamt selten waren, kam es bei ca. 1/5 der Patienten, die ihre QoL *verschlechterten*, zum Fortschreiten der Gebrechlichkeit. Als Prädiktoren der Verschlechterung der Gebrechlichkeit konnten in Studien depressive Symptome und geringe physische Aktivität<sup>85</sup> sowie Multimorbidität<sup>86</sup> identifiziert werden. Patienten mit *Verschlechterung* der QoL und der Gebrechlichkeit in unserer Studie wiesen ebenfalls höhere Raten an Komorbiditäten und eine schlechtere mentale Gesundheit auf (s.o.). Vermutlich ist das Fortschreiten der Gebrechlichkeit in dieser Patientengruppe also auf einen insgesamt reduzierten Gesundheitszustand zurückzuführen, welcher durch den Krankenhausaufenthalt zusätzlich strapaziert wird. Weiterhin brauchen diese morbiditen Patienten nach dem Eingriff möglicherweise länger, um sich zu erholen, weshalb die Ergebnisse der QoL im Follow-up nach 6 Wochen schlechter ausfielen. Langzeit-Beobachtungen wären nötig, um diese Vermutung zu prüfen.

Die Patienten mit *Verschlechterung* der QoL wiesen zudem niedrigere IADL-Werte nach der PAVI auf. Es ist naheliegend, dass eine Einschränkung der selbstständigen Versorgung infolge eines körperlich anstrengenden Eingriffs die QoL senkt. Ein Zusammenhang zwischen QoL und IADL-Score konnte in der Literatur gezeigt werden.<sup>87,88</sup> Zudem ist Gebrechlichkeit, welche in der Gruppe mit *Verschlechterung* der QoL postinterventionell ausgeprägter war, mit mehr IADL-Einschränkungen assoziiert.<sup>49</sup>

### 5.3.2. Weitere relevante Parameter

Kardiale Dekompensationen traten postinterventionell signifikant häufiger bei Patienten mit *Verschlechterung* der QoL auf. Es ist anzunehmen, dass der Grund für kardiale Dekompensationen nach PAVI entweder ein mangelhaftes Interventionsergebnis oder eine fortbestehende ausgeprägte Herzinsuffizienz ist. Ersteres ist eher unwahrscheinlich, da Clip-Ablösungen und Reinterventionen in unserem Studienkollektiv sehr selten waren. Die zuvor aufgeführten Prädiktoren der QoL lassen hingegen die Vermutung naheliegen, dass Patienten mit *Verschlechterung* der QoL eine stärkere Vorschädigung des Herzens (5.2.6) und einen relevant eingeschränkten Gesundheitszustand (5.2.5) auch außerhalb der MI aufwiesen. Daher konnten diese Patienten von der PAVI im Sinne einer Reduktion der Herzinsuffizienz weniger profitieren als die Vergleichsgruppen. Dementsprechend zeigte sich im Follow-up auch eine signifikant schlechtere EF in dieser Patientengruppe. Kardiale Dekompensationen mit einhergehender Notwendigkeit einer Hospitalisation haben erwartbar negative Auswirkungen auf die QoL.<sup>89</sup> In der COAPT-Studienpopulation fand sich ebenfalls ein signifikanter Zusammenhang zwischen QoL und Herzinsuffizienz-bedingter Hospitalisation.<sup>90</sup>

Es konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen der QoL und der Mortalität innerhalb von 17 Monaten nach der PAVI festgestellt werden, auch wenn Patienten mit *Verschlechterung* der QoL etwas häufiger verstarben. Eine Analyse der COAPT-Studienpopulation von Arnold et al. zeigte, dass eine Verbesserung der QoL signifikant assoziiert war mit einem niedrigeren Mortalitätsrisiko.<sup>90</sup> Die Ergebnisse dieses streng selektierten Studienkollektivs verdeutlichen die Bedeutung einer sorgfältigen Patientenauswahl für eine positive Entwicklung der QoL. Der in unserer Studie fehlende signifikante Zusammenhang zwischen Mortalität und QoL ist vermutlich auf die Heterogenität der MI-Ätiologie und auf die hohe Morbidität des Studienkollektivs zurückzuführen.

## 5.4. Limitationen der Studie

Die vorliegende Studie wurde unizentrisch durchgeführt: Es wurden ausschließlich Patienten der Universitätsklinik Köln in die Studie eingeschlossen. Eine Verallgemeinerung unserer Ergebnisse ist daher eingeschränkt. Es handelt sich zudem um eine rein retrospektive Studie, es erfolgte keine Randomisierung oder Verblindung.

Eine Untersuchung einer Vergleichsgruppe, die eine chirurgische oder rein medikamentöse Behandlung erhielt, wurde nicht durchgeführt. Das Follow-up erfolgte 6 Wochen nach der Intervention, weshalb keine Aussagen über die Langzeit-Auswirkungen der PAVI möglich sind. Weitere Studien zur Entwicklung der QoL nach der Intervention im Vergleich mit keiner bzw. rein medikamentöser oder operativer Therapie und nach einem längeren Zeitraum sind notwendig, um die durch uns gemachten Beobachtungen näher zu analysieren.

Bei dem therapierenden Krankenhaus handelt es sich um eine Universitätsklinik, die als Maximalversorger der Stadt Köln und Umgebung viele Patienten mit speziellen und komplizierten Pathologien aufnimmt, deren Behandlung an anderen Krankenhäusern nicht möglich ist. Daher weist das betrachtete Patientenkollektiv eine überdurchschnittlich hohe und komplexe Morbidität auf.

Für eine PAVI zugelassene Patienten wurden von der vorliegenden Studie ausgeschlossen, wenn sie nicht in der Lage waren ihre Einwilligung zur Teilnahme abzugeben (n=10), die Teilnahme verweigerten (n=4), beide relevanten QoL-Scores (MLWHFQ und SF12/36) nicht erhoben werden konnten (n=52) und wenn bei den Patienten ein kombinierter TAVI-Eingriff vorgenommen wurde (n=2). Des Weiteren wurden Patienten nicht in der endgültigen Analyse des Studienkollektivs berücksichtigt, wenn sie präoperativ (n=1) oder postoperativ im Krankenhaus (n=6) verstorben waren, wenn kein Follow-up in Präsenz oder telefonisch durchgeführt werden konnte (n=31) und wenn sie vor Erreichen des 6-Wochen-Follow-ups verstorben waren (n=3), da bei diesen Patienten kein Follow up-QoL-Score für den Vergleich vorhanden war. 8% (n=25) der Patienten erhielten keinen MitraClip, sondern einen Trikuspidalclip (n=1), Trikuspidal- und Mitralclip (n=15) oder ein Cardioband (n=9).

Eine multivariate Analyse mit dem Ziel die Zusammenhänge zwischen den Prädiktoren genauer zu untersuchen, wurde nicht durchgeführt, was die Aussagekraft der Ergebnisse einschränkt. Dies könnte einen relevanten Ansatz für weitere Studien darstellen.

## 5.5. Fazit

Bei der Mehrheit der Patienten kam es zu einer Verbesserung der QoL. Patienten, die von der PAVI bezüglich ihrer QoL profitierten, wiesen signifikant häufiger folgende Eigenschaften auf: größere Luftnot vor dem Eingriff, stärkere Gebrechlichkeit, Vorhandensein von VHF, präinterventionell niedrigere QoL. Weniger von einer PAVI profitierten Patienten, die einen hohen präinterventionellen EuroScore aufwiesen, einen ICD trugen, eine schlechtere psychische QoL hatten oder an COPD erkrankt waren. Die Ergebnisse der Untersuchung unterstützen die klinische Praxis, Patienten mit ausgeprägter Herzinsuffizienz-Symptomatik und einhergehend hoher Gebrechlichkeit für eine PAVI auszuwählen, und umgekehrt Patienten mit nicht führend MI-bedingter Herzinsuffizienz oder zu ausgeprägter Morbidität abzulehnen, weil ein Benefit hier nicht mehr zu erwarten ist. Die QoL-Entwicklung zeigte zudem einen signifikanten Zusammenhang mit dem funktionellen Zustand der Patienten nach der PAVI.



## 6. Literaturverzeichnis

- 1 Herold G, ed. Innere Medizin. Eine vorlesungsorientierte Darstellung : 2022 : unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung, mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis. Köln: Gerd Herold, 2022.
- 2 Mirabel M, lung B, Baron G, et al. What are the characteristics of patients with severe, symptomatic, mitral regurgitation who are denied surgery? *Eur Heart J* 2007; **28**: 1358–65. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehm001>.
- 3 Baldus S, Kuck KH, Rudolph V, et al. Interventionelle Therapie von AV-Klappenerkrankungen – Fokus Mitralklappeninsuffizienz. *Kardiologe* 2018; **12**: 128–44. <https://doi.org/10.1007/s12181-018-0232-y>.
- 4 Arnold SV, Li Z, Vemulapalli S, et al. Association of Transcatheter Mitral Valve Repair With Quality of Life Outcomes at 30 Days and 1 Year: Analysis of the Transcatheter Valve Therapy Registry. *JAMA Cardiol* 2018; **3**: 1151–59. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2018.3359>.
- 5 Schünke M, Schulte E, Schumacher U, Voll M, Wesker K, eds. Prometheus Lernatlas LernAtlas der Anatomie - Innere Organe. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2015.
- 6 Arastéh K, Baenkler H-W, eds. Innere Medizin. Stuttgart: Thieme, 2009.
- 7 Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *The Lancet* 2006; **368**: 1005–11. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)69208-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69208-8).
- 8 lung B, Baron G, Butchard EG, et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J* 2003; **24**: 1231–43. [https://doi.org/10.1016/S0195-668X\(03\)00201-X](https://doi.org/10.1016/S0195-668X(03)00201-X).
- 9 Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2017; **38**: 2739–91. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx391>.
- 10 Nickenig G, Mohr FW, Kelm M, et al. Konsensus der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung – und der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie zur Behandlung der Mitralklappeninsuffizienz. *Kardiologe* 2013; **7**: 76–90. <https://doi.org/10.1007/s12181-013-0488-1>.
- 11 Yacoub M, Halim M, Radley-Smith R, McKay R, Nijveld A, Towers M. Surgical treatment of mitral regurgitation caused by floppy valves: repair versus replacement. *Circulation* 1981; **64**: II210-6.
- 12 Lazam S, Vanoverschelde J-L, Tribouilloy C, et al. Twenty-Year Outcome After Mitral Repair Versus Replacement for Severe Degenerative Mitral Regurgitation: Analysis of a Large, Prospective, Multicenter, International Registry. *Circulation* 2017; **135**: 410–22. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023340>.
- 13 Bonis M de, Alfieri O, Dalrymple-Hay M, Del Forno B, Dulguerov F, Dreyfus G. Mitral Valve Repair in Degenerative Mitral Regurgitation: State of the Art. *Progress in cardiovascular diseases* 2017; **60**: 386–93. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2017.10.006>.
- 14 Renew JR, Martin AK, Murray AW, Pollak PM, Ramakrishna H. Functional Mitral Regurgitation: Interventions and Outcomes. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2019; **33**: 2053–64. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2018.07.043>.
- 15 Müller M. Chirurgie für Studium und Praxis. Unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges und der mündlichen Examina in den Ärztlichen Prüfungen. Breisach: Medizinische Verlags- und Informationsdienste, 2016.
- 16 Alfieri O, Maisano F, Bonis M de, et al. The double-orifice technique in mitral valve repair: a simple solution for complex problems. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; **122**: 674–81. <https://doi.org/10.1067/mtc.2001.117277>.

- 17 Transcatheter Valve Solutions | Abbott.  
<https://www.cardiovascular.abbott/us/en/hcp/products/structural-heart/transcatheter-valve-solutions.html> (Zuletzt abgerufen am 09.01.2022).
- 18 Testa L, Latib A, Montone RA, Bedogni F. Transcatheter mitral valve regurgitation treatment: State of the art and a glimpse to the future. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2016; **152**: 319–27.  
<https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2016.04.055>.
- 19 Abbott Vascular, Santa Clara, CA, USA. MitraClip | Mitral Valve Repair for Mitral Regurgitation.  
<https://www.cardiovascular.abbott/us/en/hcp/products/structural-heart/mitraclip/ht-tab/features.html> (Zuletzt abgerufen am 28.09.2020).
- 20 Transcatheter Mitral & Tricuspid Therapies | Edwards Lifesciences.  
<https://www.edwards.com/gb/devices/transcatheter-valve-repair/> (Zuletzt abgerufen am 09.01.2022).
- 21 Nickenig G, Hammerstingl C, Schueler R, et al. Transcatheter Mitral Annuloplasty in Chronic Functional Mitral Regurgitation: 6-Month Results With the Cardioband Percutaneous Mitral Repair System. *JACC Cardiovasc Interv* 2016; **9**: 2039–47.  
<https://doi.org/10.1016/j.jcin.2016.07.005>.
- 22 Frerker C, Kuck K-H. Cardioband® - eine neue Ära der interventionellen Mitralklappenbehandlung? 2016.
- 23 Kacmaz K. DGK Herzbericht, 2017 2017.
- 24 Statistisches Bundesamt. Mitten im demografischen Wandel.  
<https://www.destatis.de/DE/Themen/Querschnitt/Demografischer-Wandel/demografie-mitten-im-wandel.html> (Zuletzt abgerufen am 01.06.2023).
- 25 Rector TS, Anand IS, Cohn JN. Relationships between clinical assessments and patients' perceptions of the effects of heart failure on their quality of life. *J Card Fail* 2006; **12**: 87–92.  
<https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2005.10.002>.
- 26 St Goar FG, Fann JI, Komtebedde J, et al. Endovascular edge-to-edge mitral valve repair: short-term results in a porcine model. *Circulation* 2003; **108**: 1990–93.  
<https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000096052.78331.CA>.
- 27 Feldman T, Wasserman HS, Herrmann HC, et al. Percutaneous mitral valve repair using the edge-to-edge technique: six-month results of the EVEREST Phase I Clinical Trial. *Journal of the American College of Cardiology* 2005; **46**: 2134–40. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.07.065>.
- 28 Feldman T, Foster E, Glower DD, et al. Percutaneous repair or surgery for mitral regurgitation. *The New England journal of medicine* 2011; **364**: 1395–406.  
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1009355>.
- 29 Glower DD, Kar S, Trento A, et al. Percutaneous mitral valve repair for mitral regurgitation in high-risk patients: results of the EVEREST II study. *Journal of the American College of Cardiology* 2014; **64**: 172–81. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.12.062>.
- 30 Maisano F, Franzen O, Baldus S, et al. Percutaneous mitral valve interventions in the real world: early and 1-year results from the ACCESS-EU, a prospective, multicenter, nonrandomized post-approval study of the MitraClip therapy in Europe. *Journal of the American College of Cardiology* 2013; **62**: 1052–61. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.02.094>.
- 31 Puls M, Lubos E, Boekstegers P, et al. One-year outcomes and predictors of mortality after MitraClip therapy in contemporary clinical practice: results from the German transcatheter mitral valve interventions registry. *Eur Heart J* 2016; **37**: 703–12.  
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv627>.
- 32 Obadia J-F, Messika-Zeitoun D, Leurent G, et al. Percutaneous Repair or Medical Treatment for Secondary Mitral Regurgitation. *The New England journal of medicine* 2018; **379**: 2297–306.  
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1805374>.

- 33 Stone GW, Lindenfeld J, Abraham WT, et al. Transcatheter Mitral-Valve Repair in Patients with Heart Failure. *The New England journal of medicine* 2018; **379**: 2307–18. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1806640>.
- 34 Saccomann ICRdS, Cintra FA, Gallani MCBJ. Health-related quality of life among the elderly with heart failure: a generic measurement. *Sao Paulo Med J* 2010; **128**: 192–96. <https://doi.org/10.1590/s1516-31802010000400003>.
- 35 Ni H, Toy W, Burgess D, et al. Comparative responsiveness of Short-Form 12 and Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire in patients with heart failure. *J Card Fail* 2000; **6**: 83–91. <https://doi.org/10.1054/jcaf.2000.7869>.
- 36 Bilbao A, Escobar A, García-Perez L, Navarro G, Quirós R. The Minnesota living with heart failure questionnaire: comparison of different factor structures. *Health Qual Life Outcomes* 2016; **14**: 23. <https://doi.org/10.1186/s12955-016-0425-7>.
- 37 Stewart AL, Hays RD, Ware JE. The MOS Short-Form General Health Survey: Reliability and Validity in a Patient Population. *Medical Care* 1988; **26**: 724–35.
- 38 Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): I. Conceptual Framework and Item Selection. *Medical Care* 1992; **30**: 473–83.
- 39 Ware J, Kosinski M, Keller SD. A 12-Item Short-Form Health Survey: construction of scales and preliminary tests of reliability and validity. *Medical Care* 1996; **34**: 220–33. <https://doi.org/10.1097/00005650-199603000-00003>.
- 40 36-Item Short Form Survey (SF-36) Scoring Instructions. [https://www.rand.org/health-care/surveys\\_tools/mos/36-item-short-form/scoring.html](https://www.rand.org/health-care/surveys_tools/mos/36-item-short-form/scoring.html) (Zuletzt abgerufen am 12.08.2020).
- 41 Hagell P, Westergren A, Årestedt K. Beware of the origin of numbers: Standard scoring of the SF-12 and SF-36 summary measures distorts measurement and score interpretations. *Res Nurs Health* 2017; **40**: 378–86. <https://doi.org/10.1002/nur.21806>.
- 42 Hays RD, Sherbourne CD, Mazel RM. User's manual for the Medical Outcomes Study (MOS) core measures of health related quality of life. Santa Monica, Calif.: Rand, 1995.
- 43 Rector TS. FDA Medical Device Development Tool (MDDT) Qualification Package for the Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHFQ) 2017.
- 44 Quittan M, Wiesinger GF, Crevenna R, et al. Cross-cultural adaptation of the Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire for German-speaking patients. *Journal of rehabilitation medicine* 2001; **33**: 182–86. <https://doi.org/10.1080/165019701750300654>.
- 45 Katz S, Ford AB, Moskowitz RW, Jackson BA, Jaffe MW. STUDIES OF ILLNESS IN THE AGED. THE INDEX OF ADL: A STANDARDIZED MEASURE OF BIOLOGICAL AND PSYCHOSOCIAL FUNCTION. *JAMA* 1963; **185**: 914–19. <https://doi.org/10.1001/jama.1963.03060120024016>.
- 46 Lawton MP, Brody EM. Assessment of Older People: Self-Maintaining and Instrumental Activities of Daily Living. *The Gerontologist* 1969; **9**: 179–86. [https://doi.org/10.1093/geront/9.3\\_Part\\_1.179](https://doi.org/10.1093/geront/9.3_Part_1.179).
- 47 Bowling CB, Fonarow GC, Patel K, et al. Impairment of activities of daily living and incident heart failure in community-dwelling older adults. *Eur J Heart Fail* 2012; **14**: 581–87. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfs034>.
- 48 Roques F. The logistic EuroSCORE. *Eur Heart J* 2003; **24**: 882. [https://doi.org/10.1016/S0195-668X\(02\)00799-6](https://doi.org/10.1016/S0195-668X(02)00799-6).
- 49 Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001; **56**: M146-56. <https://doi.org/10.1093/gerona/56.3.m146>.
- 50 Guyatt GH, Sullivan MJ, Thompson PJ, et al. The 6-minute walk: a new measure of exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Can Med Assoc J* 1985; **132**: 919–23.

- 51 Ellert U, Kurth BM. Gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Erwachsenen in Deutschland: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsbl.* 2013; **56**: 643–49. <https://doi.org/10.1007/s00103-013-1700-y>.
- 52 Ware J, Kosinski M, Bjorner JB, Turner-Bowkes DM, Gandek B, Maruish ME. Determining important differences in scores. *User's Manual for the SF-36v2 Health Survey.* 2007.
- 53 Boekstegers P, Hausleiter J, Baldus S, et al. Interventionelle Behandlung der Mitralklappeninsuffizienz mit dem MitraClip®-Verfahren. *Kardiologe* 2013; **7**: 91–104. <https://doi.org/10.1007/s12181-013-0492-5>.
- 54 Arangalage D, Cimadevilla C, Alkholder S, et al. Agreement between the new EuroSCORE II, the Logistic EuroSCORE and the Society of Thoracic Surgeons score: implications for transcatheter aortic valve implantation. *Arch Cardiovasc Dis* 2014; **107**: 353–60. <https://doi.org/10.1016/j.acvd.2014.05.002>.
- 55 Qadir I, Alamzaib SM, Ahmad M, Perveen S, Sharif H. EuroSCORE vs. EuroSCORE II vs. Society of Thoracic Surgeons risk algorithm. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2014; **22**: 165–71. <https://doi.org/10.1177/0218492313479355>.
- 56 Mauri L, Garg P, Massaro JM, et al. The EVEREST II Trial: design and rationale for a randomized study of the evalue mitraclip system compared with mitral valve surgery for mitral regurgitation. *Am Heart J* 2010; **160**: 23–29. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2010.04.009>.
- 57 Werner N, Puls M, Baldus S, et al. Gender-related differences in patients undergoing transcatheter mitral valve interventions in clinical practice: 1-year results from the German TRAMI registry. *Catheter Cardiovasc Interv* 2020; **95**: 819–29. <https://doi.org/10.1002/ccd.28372>.
- 58 Sorajja P, Mack M, Vemulapalli S, et al. Initial Experience With Commercial Transcatheter Mitral Valve Repair in the United States. *Journal of the American College of Cardiology* 2016; **67**: 1129–40. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.12.054>.
- 59 Grayburn PA, Sannino A, Cohen DJ, et al. Predictors of Clinical Response to Transcatheter Reduction of Secondary Mitral Regurgitation: The COAPT Trial. *Journal of the American College of Cardiology* 2020; **76**: 1007–14. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.07.010>.
- 60 Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz – Langfassung, 3. Auflage. Version 3 2019. <https://doi.org/10.6101/AZQ/000482>.
- 61 Giustino G, Lindenfeld J, Abraham WT, et al. NYHA Functional Classification and Outcomes After Transcatheter Mitral Valve Repair in Heart Failure: The COAPT Trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2020; **13**: 2317–28. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2020.06.058>.
- 62 Denfeld QE, Winters-Stone K, Mudd JO, Gelow JM, Kurdi S, Lee CS. The prevalence of frailty in heart failure: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2017; **236**: 283–89. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.01.153>.
- 63 Sze S, Pellicori P, Zhang J, Weston J, Clark AL. Identification of Frailty in Chronic Heart Failure. *JACC Heart Fail* 2019; **7**: 291–302. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2018.11.017>.
- 64 Buck HG, Riegel B. The impact of frailty on health related quality of life in heart failure. *Eur J Cardiovasc Nurs* 2011; **10**: 159–66. <https://doi.org/10.1016/j.ejcnurse.2010.06.001>.
- 65 Vitale C, Jankowska E, Hill L, et al. Heart Failure Association/European Society of Cardiology position paper on frailty in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail* 2019; **21**: 1299–305. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1611>.
- 66 Denfeld QE, Winters-Stone K, Mudd JO, Hiatt SO, Lee CS. Identifying a Relationship Between Physical Frailty and Heart Failure Symptoms. *J Cardiovasc Nurs* 2018; **33**: E1–E7. <https://doi.org/10.1097/JCN.0000000000000408>.

- 67 Benfari G, Sorajja P, Pedrazzini G, et al. Association of transcatheter edge-to-edge repair with improved survival in older patients with severe, symptomatic degenerative mitral regurgitation. *Eur Heart J* 2022; **43**: 1626–35. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab910>.
- 68 Steinberg BA, Zhang M, Bensch J, et al. Quantifying the Impact of Atrial Fibrillation on Heart Failure-Related Patient-Reported Outcomes in the Utah mEVAL Program. *J Card Fail* 2022; **28**: 13–20. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2021.07.009>.
- 69 Sławuta A, Jacek P, Mazur G, Jankowska-Polańska B. Quality of Life and Frailty Syndrome in Patients with Atrial Fibrillation. *Clin Interv Aging* 2020; **15**: 783–95. <https://doi.org/10.2147/CIA.S248170>.
- 70 Freeman JV, Simon DN, Go AS, et al. Association Between Atrial Fibrillation Symptoms, Quality of Life, and Patient Outcomes: Results From the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2015; **8**: 393–402. <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.114.001303>.
- 71 Saxon JT, Cohen DJ, Chhatrwalla AK, et al. Impact of COPD on Outcomes After MitraClip for Secondary Mitral Regurgitation: The COAPT Trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2020; **13**: 2795–803. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2020.09.023>.
- 72 Zuern CS, Bauer A, Lubos E, et al. Influence of non-cardiac comorbidities on outcome after percutaneous mitral valve repair: results from the German transcatheter mitral valve interventions (TRAMI) registry. *Clin Res Cardiol* 2015; **104**: 1044–53. <https://doi.org/10.1007/s00392-015-0872-x>.
- 73 Stone GW, Lindenfeld J, Abraham WT, et al. Transcatheter Mitral-Valve Repair in Patients with Heart Failure Supplementary Appendix. *The New England journal of medicine* 2018; **379**: 2307–18. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1806640>.
- 74 Scotti A, Munafò A, Adamo M, et al. Transcatheter Edge-to-Edge Repair in COAPT-Ineligible Patients: Incidence and Predictors of 2-Year Good Outcome. *Can J Cardiol* 2022; **38**: 320–29. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2021.12.003>.
- 75 Abdelaziz HK, Hashmi I, Taylor R, et al. Quality of Life Assessment in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Implantation Using MacNew Questionnaire. *Am J Cardiol* 2022; **164**: 103–10. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2021.10.029>.
- 76 Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen. Implantierbare Defibrillatoren-Implantation. Qualitätsindikatoren. Bundesauswertung zum Erfassungsjahr 2015 2016.
- 77 Geis NA, Göbbel A, Kreusser MM, et al. Impact of Percutaneous Mitral Valve Repair Using the MitraClip™ System on Ventricular Arrhythmias and ICD Therapies. *Life (Basel)* 2022; **12**. <https://doi.org/10.3390/life12030344>.
- 78 Capodanno D, Adamo M, Barbanti M, et al. Predictors of clinical outcomes after edge-to-edge percutaneous mitral valve repair. *Am Heart J* 2015; **170**: 187–95. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2015.04.010>.
- 79 El Sabbagh A, Reddy YNV, Nishimura RA. Mitral Valve Regurgitation in the Contemporary Era: Insights Into Diagnosis, Management, and Future Directions. *JACC Cardiovasc Imaging* 2018; **11**: 628–43. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2018.01.009>.
- 80 Tay E, Muda N, Yap J, et al. The MitraClip Asia-Pacific registry: Differences in outcomes between functional and degenerative mitral regurgitation. *Catheter Cardiovasc Interv* 2016; **87**: E275–81. <https://doi.org/10.1002/ccd.26289>.
- 81 Keßler M, Seeger J, Muche R, Wöhrle J, Rottbauer W, Markovic S. Predictors of rehospitalization after percutaneous edge-to-edge mitral valve repair by MitraClip implantation. *Eur J Heart Fail* 2019; **21**: 182–92. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1289>.

- 82 Bahall M, Legall G, Khan K. Quality of life among patients with cardiac disease: the impact of comorbid depression. *Health Qual Life Outcomes* 2020; **18**: 189. <https://doi.org/10.1186/s12955-020-01433-w>.
- 83 Perrotti A, Mariet A-S, Durst C, et al. Relationship between depression and health-related quality of life in patients undergoing coronary artery bypass grafting: a MOTIV-CABG substudy. *Qual Life Res* 2016; **25**: 1433–40. <https://doi.org/10.1007/s11136-015-1173-6>.
- 84 Iliadis C, Lee S, Kuhr K, et al. Functional status and quality of life after transcatheter mitral valve repair: a prospective cohort study and systematic review. *Clin Res Cardiol* 2017; **106**: 1005–17. <https://doi.org/10.1007/s00392-017-1150-x>.
- 85 Rodríguez-Laso Á, García-García FJ, Rodríguez-Mañás L. Transitions Between Frailty States and Its Predictors in a Cohort of Community-Dwelling Spaniards. *J Am Med Dir Assoc* 2022; **23**: 524.e1-524.e11. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2021.07.008>.
- 86 Peterson MJ, Giuliani C, Morey MC, et al. Physical activity as a preventative factor for frailty: the health, aging, and body composition study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2009; **64**: 61–68. <https://doi.org/10.1093/gerona/gln001>.
- 87 Gobbens RJ. Associations of ADL and IADL disability with physical and mental dimensions of quality of life in people aged 75 years and older. *PeerJ* 2018; **6**: e5425. <https://doi.org/10.7717/peerj.5425>.
- 88 Blanco-Reina E, Valdellós J, Ocaña-Riola R, et al. Factors Associated with Health-Related Quality of Life in Community-Dwelling Older Adults: A Multinomial Logistic Analysis. *J Clin Med* 2019; **8**. <https://doi.org/10.3390/jcm8111810>.
- 89 Nichols GA, Pesa J, Sapp DS, Patel A. The association between heart failure hospitalization and self-reported domains of health. *Qual Life Res* 2020; **29**: 953–58. <https://doi.org/10.1007/s11136-019-02373-9>.
- 90 Arnold SV, Stone GW, Jain SS, et al. Prognostic Importance of Health Status Versus Functional Status in Heart Failure and Secondary Mitral Regurgitation. *JACC Heart Fail* 2021; **9**: 684–92. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2021.04.012>.

## 7. Anhang

### 7.1. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: MitraClip (Abbott Vascular, Santa Clara, CA, USA)	16
Abbildung 2: Cardioband (Edwards Lifesciences Corp., Irvine, CA, USA)	17
Abbildung 3: Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire (MLWHFQ)	90
Abbildung 4 Short-Form-12 Fragebogen (SF-12), Teil 1	91
Abbildung 5 Short-Form-12 Fragebogen (SF-12), Teil 2	92
Abbildung 6 Short-Form-12 Fragebogen (SF-12), Teil 3	93

### 7.2. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Kriterien für eine MitraClip-Prozedur	16
Tabelle 2: Zeitpunkte der Erhebungen	22
Tabelle 3: Fried-Kriterien	26

Tabelle 4: Art des implantierten Clips	28
Tabelle 5: Basis-Charakteristika des Studienkollektivs	29
Tabelle 6: QoL-Fragebögen (gesamtes Studienkollektiv)	30
Tabelle 7: PCS-Teilscore (1a/1b)	32
Tabelle 8: Baseline-Charakteristika 1a/1b	33
Tabelle 9: Vorerkrankungen 1a/1b	35
Tabelle 10: Präinterventionelle Ejektionsfraktion 1a/1b	37
Tabelle 11: NYHA-Klasse 1a/1b (Baseline)	39
Tabelle 12: Ereignisse 1a/1b (Follow-up)	42
Tabelle 13: NYHA-Klasse 1a/1b (Follow-up)	42
Tabelle 14: Frailty 1a/1b (Follow-up)	44
Tabelle 15: Ejektionsfraktion 1a/1b (Follow-up)	46
Tabelle 16: Grad der MI 1a/1b (Follow-up)	47
Tabelle 17: Zusammenfassung der Tode und Todesursachen 1a/1b	48
Tabelle 18: MLWHFQ-Teilscore 2a/2b	50
Tabelle 19: Baseline-Charakteristika 2a/2b	50
Tabelle 20: Vorerkrankungen 2a/2b	53
Tabelle 21: Präinterventionelle Ejektionsfraktion 2a/2b	54
Tabelle 22: NYHA-Klasse 2a/2b (Baseline)	55
Tabelle 23: Frailty 2a/2b (Baseline)	56
Tabelle 24: Ereignisse 2a/2b (Follow-up)	60
Tabelle 25: NYHA-Klasse 2a/2b (Follow-up)	61
Tabelle 26: Veränderung der NYHA-Klasse 2a/2b (Baseline vs. Follow-up)	61
Tabelle 27: Frailty 2a/2b (Follow-up)	64
Tabelle 28: Ejektionsfraktion 2a/2b (Follow-up)	67
Tabelle 29: Grad der MI 2a/2b (Follow-up)	67
Tabelle 30: Zusammenfassung der Tode und Todesursachen 2a/2b	68
Tabelle 31: Basis-Parameter der verglichenen Studien	70

### 7.3. Diagrammverzeichnis

Diagramm 1: Studienverlauf	28
Diagramm 2: Zugrundeliegende Herzerkrankung (gesamtes Studienkollektiv)	29
Diagramm 3: Art der Mitralklappeninsuffizienz	30
Diagramm 4: NYHA-Klasse (gesamtes Studienkollektiv)	30
Diagramm 5: Anzahl der Patienten in den Gruppen 1a und 1b	32
Diagramm 6: PCS-Score Baseline vs. Follow-up 1a/1b	33
Diagramm 7: Alter der Patienten 1a/1b (Baseline)	34
Diagramm 8: Kardiale Grunderkrankung 1a/1b (Baseline)	34
Diagramm 9: Art der Mitralklappeninsuffizienz 1a/1b (Baseline)	35
Diagramm 10: Komorbidität Vorhofflimmern 1a/1b	36
Diagramm 11: ICD implantiert 1a/1b	36
Diagramm 12: PCS-Score 1a/1b (Baseline)	37
Diagramm 13: MCS-Score 1a/1b (Baseline)	38
Diagramm 14: MLWHFQ-Score 1a/1b (Baseline)	39
Diagramm 15: NYHA-Klasse 1a/1b (Baseline)	40
Diagramm 16: MLWHFQ-Score Baseline vs. Follow-up 1a/1b	41
Diagramm 17: Kardiale Dekompensation 1a/1b (Follow-up)	42
Diagramm 18: Veränderung der NYHA-Klasse 1a/1b (Baseline vs. Follow-up)	43
Diagramm 19: Veränderung des IADL-Scores 1a/1b (Baseline vs. Follow-up)	43
Diagramm 20: Frailty 1a/1b (Follow-up)	45
Diagramm 21: 6-Minuten-Gehtest 1a/1b (Baseline vs. Follow-up)	46

<i>Diagramm 22: Ejektionsfraktion 1a/1b (Follow-up)</i>	47
<i>Diagramm 23: Kumuliertes Überleben in Monaten 1a/1b</i>	48
<i>Diagramm 24: Anzahl der Patienten 2a/2b</i>	49
<i>Diagramm 25: MLWHFQ-Score Baseline vs. Follow-up 2a/2b</i>	50
<i>Diagramm 26: Alter der Patienten 2a/2b (Baseline)</i>	51
<i>Diagramm 27: Kardiale Grunderkrankung 2a/2b (Baseline)</i>	52
<i>Diagramm 28: Art der Mitralklappeninsuffizienz 2a/2b (Baseline)</i>	52
<i>Diagramm 29: Logistischer EuroScore 2a/2b (Baseline)</i>	53
<i>Diagramm 30: Komorbidität COPD 2a/2b (Baseline)</i>	54
<i>Diagramm 31: MLWHFQ-Score 2a/2b (Baseline)</i>	55
<i>Diagramm 32: NYHA-Klasse 2a/2b (Baseline)</i>	56
<i>Diagramm 33: Frailty 2a/2b (Baseline)</i>	57
<i>Diagramm 34: Vergleich des PCS-Score Baseline vs. Follow-up 2a/2b</i>	58
<i>Diagramm 35: Vergleich des MCS-Score Baseline vs. Follow-up 2a/2b</i>	59
<i>Diagramm 36: Kardiale Dekompensation 2a/2b (Follow-up)</i>	60
<i>Diagramm 37: NYHA-Klasse 2a/2b (Follow-up)</i>	61
<i>Diagramm 38: Veränderung der NYHA-Klasse 2a/2b (Baseline vs. Follow-up)</i>	62
<i>Diagramm 39: IADL-Score 2a/2b (Follow-up)</i>	63
<i>Diagramm 40: Veränderung des IADL-Scores 2a/2b (Baseline vs. Follow-up)</i>	63
<i>Diagramm 41: Frailty 2a/2b (Follow-up)</i>	64
<i>Diagramm 42: Veränderung der Frailty 2a/2b (Baseline vs. Follow-up)</i>	65
<i>Diagramm 43: 6-Minuten-Gehtest 2a/2b (Follow-up)</i>	66
<i>Diagramm 44: Veränderung im 6-Minuten Gehtest 2a/2b (Baseline vs. Follow-up)</i>	66
<i>Diagramm 45: Kumuliertes Überleben in Monaten 2a/2b</i>	68

#### 7.4. Verwendete Fragebögen der Lebensqualität

## Minnesota Living with heart failure

### Fragebogen:

0 = nein

1 sehr wenig .... 5 sehr stark

Hat Ihre Herzinsuffizienz Sie im vergangenen Monat an der von Ihnen gewünschten Lebensweise gehindert, dadurch dass:							
1.	Schwellungen Ihrer Knöchel, Beine auftraten?	0	1	2	3	4	5
2.	Sie sich tagsüber hinlegen oder hinsetzen mussten, um auszuruhen?	0	1	2	3	4	5
3.	Sie beim Gehen oder Treppensteigen Schwierigkeiten hatten?	0	1	2	3	4	5
4.	Sie bei der Haus- oder Gartenarbeit Schwierigkeiten hatten?	0	1	2	3	4	5
5.	Sie Schwierigkeiten hatten außer Haus zu gehen?	0	1	2	3	4	5
6.	Sie nachts Schwierigkeiten beim Einschlafen hatten?	0	1	2	3	4	5
7.	Sie Schwierigkeiten hatten, mit Familie und Freunden Kontakt zu pflegen oder gemeinsam etwas zu unternehmen?	0	1	2	3	4	5
8.	Sie Schwierigkeiten hatten, Ihren Lebensunterhalt zu verdienen?	0	1	2	3	4	5
9.	Sie bei Freizeit, Sport und Hobby Schwierigkeiten hatten?	0	1	2	3	4	5
10.	Sie in Ihrer Sexualität beeinträchtigt waren?	0	1	2	3	4	5
11.	Sie unter Appetitlosigkeit litten?	0	1	2	3	4	5
12.	Sie unter Atemnot litten?	0	1	2	3	4	5
13.	Sie müde, erschöpft und ohne Energie waren?	0	1	2	3	4	5
14.	Sie ins Krankenhaus stationär aufgenommen werden mussten?	0	1	2	3	4	5
15.	Sie Geld für medizinische Versorgung bezahlen mussten?	0	1	2	3	4	5
16.	Sie unter unerwünschten Wirkungen Ihrer Medikamente litten?	0	1	2	3	4	5
17.	Sie sich als Belastung für Ihre Familie und Freunde empfanden?	0	1	2	3	4	5
18.	Sie das Gefühl hatten, die Kontrolle über Ihr Leben verloren zu haben?	0	1	2	3	4	5
19.	Ihre Herzerkrankung ihnen Sorgen bereitete?	0	1	2	3	4	5
20.	Sie Schwierigkeiten hatten, sich zu konzentrieren oder sich an etwas zu erinnern?	0	1	2	3	4	5
21.	Sie sich depressiv fühlten?	0	1	2	3	4	5

Abbildung 3: Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire (MLWHFQ)

---

## Ihre Gesundheit und Ihr Wohlbefinden

---

In diesem Fragebogen geht es um die Beurteilung Ihres Gesundheitszustandes. Der Bogen ermöglicht es, im Zeitverlauf nachzuvollziehen, wie Sie sich fühlen und wie Sie im Alltag zurechtkommen. *Vielen Dank für die Beantwortung dieses Fragebogens!*

Bitte kreuzen Sie für jede der folgenden Fragen das Kästchen  der Antwortmöglichkeit an, die am besten auf Sie zutrifft.

1. Wie würden Sie Ihren Gesundheitszustand im Allgemeinen beschreiben?

Ausgezeichnet	Sehr gut	Gut	Weniger gut	Schlecht
▼	▼	▼	▼	▼
<input type="checkbox"/>				

2. Die folgenden Fragen beschreiben Tätigkeiten, die Sie vielleicht an einem normalen Tag ausüben. Sind Sie durch Ihren derzeitigen Gesundheitszustand bei diesen Tätigkeiten eingeschränkt? Wenn ja, wie stark?

	Ja, stark eingeschränkt	Ja, etwas eingeschränkt	Nein, überhaupt nicht eingeschränkt
	▼	▼	▼

• Mittelschwere Tätigkeiten, z. B. einen Tisch verschieben, staubsaugen, kegeln, Golf spielen .....  ; .....  ; .....  ;

• Mehrere Treppenabsätze steigen .....  ; .....  ; .....  ;

Abbildung 4 Short-Form-12 Fragebogen (SF-12), Teil 1

3. Wie oft hatten Sie in den vergangenen 4 Wochen aufgrund Ihrer körperlichen Gesundheit irgendwelche Schwierigkeiten beim Arbeiten oder bei anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause?

	Immer	Meistens	Manchmal	Selten	Nie
1. Ich habe <u>weniger geschafft</u> als ich wollte .....	<input type="checkbox"/>				
2. Ich konnte <u>nur bestimmte Dinge</u> tun .....	<input type="checkbox"/>				

4. Wie oft hatten Sie in den vergangenen 4 Wochen aufgrund seelischer Probleme irgendwelche Schwierigkeiten beim Arbeiten oder bei anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause (z. B. weil Sie sich niedergeschlagen oder ängstlich fühlten)?

	Immer	Meistens	Manchmal	Selten	Nie
1. Ich habe <u>weniger geschafft</u> als ich wollte .....	<input type="checkbox"/>				
2. Ich konnte <u>nicht so sorgfältig wie üblich</u> arbeiten .....	<input type="checkbox"/>				

5. Inwieweit haben Schmerzen Sie in den vergangenen 4 Wochen bei der Ausübung Ihrer Alltags-tätigkeiten zu Hause und im Beruf behindert?

Überhaupt nicht	Etwas	Mäßig	Ziemlich	Sehr
<input type="checkbox"/>				

Abbildung 5 Short-Form-12 Fragebogen (SF-12), Teil 2

6. In diesen Fragen geht es darum, wie Sie sich fühlen und wie es Ihnen in den vergangenen 4 Wochen gegangen ist. Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile die Zahl an, die Ihrem Befinden am ehesten entspricht. Wie oft waren Sie in den vergangenen 4 Wochen...

	Immer	Meistens	Manchmal	Selten	Nie
ruhig und gelassen? .....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
voller Energie? .....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
entnervt und traurig? .....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

7. Wie häufig haben Ihre körperliche Gesundheit oder seelischen Probleme in den vergangenen 4 Wochen Ihre Kontakte zu anderen Menschen (Besuche bei Freunden, Verwandten usw.) beeinträchtigt?

Immer	Meistens	Manchmal	Selten	Nie
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

*Vielen Dank für die Beantwortung dieser Fragen!*

Abbildung 6 Short-Form-12 Fragebogen (SF-12), Teil 3