

Medizinische Fakultät der  
**Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg**

**Systematische Übersichtsarbeit mit Metaanalyse zur  
Transkatheter-Mitralklappenrekonstruktion im Vergleich zur  
medikamentösen Therapie bei Patienten mit mittel bis  
hochgradiger Mitralinsuffizienz**

Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin (Dr. med.)

von Marios Matiakis geboren am 07.09.1989 in Kozani Griechenland

Betreuer:

apl. Prof. Dr med Michel Noutsias

Gutachter:

Prof. Dr. med. Alexander Zipprich

Prof. Dr. med. Franz Xaver Kleber, Wittenberg

20.11.2018

07.12.2021

# Referat

Die Prävalenz der mittel-bis hochgradigen MI zwischen Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz liegt bei 15% und nimmt bei Patienten, die wegen HI hospitalisiert sind, auf 50% zu und ist mit einer erhöhten 5-Jahres-Mortalität assoziiert. Für Patienten mit einem hohen perioperativen Risiko einer herzchirurgischen Mitralklappen-Operation steht die kathetergestützte Mitralklappenrekonstruktion zur Verfügung.

## Ziel der Studie

Das Ziel dieser systematischen Übersichtsarbeit und Metaanalyse besteht darin, die Effekte der minimalinvasiven Transkatheter- Mitralklappenrekonstruktion (TMVR) kombiniert mit einer medikamentösen Therapie von Herzinsuffizienz im Vergleich mit einer medikamentösen Herzinsuffizienz-Therapie bei Patienten mit mittel- bis hochgradiger Mitralklappeninsuffizienz hinsichtlich der Gesamtmortalität in 12 und 24 Monaten, der Hospitalisation wegen Herzinsuffizienz und Schlaganfall zu untersuchen.

## Methoden

Nach Formulierung eines geeigneten Literatursuchmodus haben wir eine umfassende Literaturrecherche gemäß Cochrane-Empfehlungen durchgeführt. Wir haben die Ergebnisse qualitativ und quantitativ dargestellt.

## Zusammenfassung der Hauptergebnisse und Sicherheit der Evidenz

Es wurden fünf Beobachtungsstudien, zwei randomisierte kontrollierte Studien und eine Studie mit einer Aktualisierung der Daten einer RCT ausgewertet. Insgesamt wurden 2.795 Teilnehmer analysiert. Bei der Synthese zeigte sich eine signifikante Reduktion des Mortalitätsrisikos für die TMVR-Interventionsgruppe bei 29 % (RR: 0,71; CI 95 %: 0,57- 0,89 und eine Heterogenität  $I^2$ : 49 %). Angesichts der Mortalität in 24 Monaten nach der Randomisierung führte die Analyse zu einer signifikanten Reduktion der Mortalität in der TMVR-Gruppe von 25 % (RR: 0,75; CI 95 %: 0,57-0,97) und einer Heterogenität ( $I^2=51\%$ ). In Bezug auf die Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz in 12 Monaten führte die Synthese der Ergebnisse zu keinem signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen (RR: 0,83; CI 95 %: 0,63-1,09;  $I^2$ : 44 %). Das Ergebnis zum Parameter Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz in 24 Monaten zeigte eine signifikante Überlegenheit der TMVR mit einer Risikoreduktion von 41 % (RR: 0,59; CI 95 %: 0,46-0,76) ohne Heterogenität. Hinsichtlich des Sicherheitsendpunktes eines Schlaganfalls 12 Monate nach Randomisierung keine Unterlegenheit der TMVR im Vergleich mit der medikamentösen Therapie (RR: 1,67; CI 95 %: 0,69-4,05;  $I^2$ : 24 %,  $p = 0,26$ ).

**Schlussfolgerungen:** Diese systematische Übersichtsarbeit und Meta-Analyse zeigt auf, dass die TMVR der Mitralklappeninsuffizienz in einer Kombination mit einer medikamentösen Herzinsuffizienz-Therapie im Vergleich zur medikamentösen Therapie allein Vorteile hinsichtlich der Mortalität bei 12 und 24 Monate und der Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisierung bei 24 Monaten nach der Intervention bietet. Außerdem ergibt sich kein Hinweis einer Unterlegenheit hinsichtlich des Schlaganfalls als Sicherheitsendpunktes. Weitere Studien sind notwendig, um auf diesem Gebiet eine robustere Evidenz zu erarbeiten.

Matiakis, Marios: Systematische Übersichtsarbeit mit Metaanalyse zur Transkatheter-Mitralklappenrekonstruktion im Vergleich zur medikamentösen Therapie bei Patienten mit mittel bis hochgradiger Mitralklappeninsuffizienz, Halle (Saale), Univ., Med. Fak; Diss,65 Seiten, 2021

# Inhaltsverzeichnis

Referat .....	2
Inhaltsverzeichnis.....	I
1. Einleitung .....	1
1.1 Epidemiologie .....	1
1.2 Anatomie des Mitralklappenapparats .....	1
1.3 Klassifikation der Mitralklappeninsuffizienz .....	2
1.3.1 Primäre / strukturelle Mitralklappeninsuffizienz .....	3
•1.3.2 Sekundäre / funktionelle Mitralklappeninsuffizienz.....	3
1.4 Pathophysiologie der Mitralklappeninsuffizienz .....	3
1.5 Evaluation der Mitralklappeninsuffizienz .....	4
1.5.1 Echokardiografie .....	5
1.5.2 Herzkatheter-Untersuchung .....	5
1.5.3 Stressechokardiografie.....	6
1.5.4 Magnetresonanztomographie und Computertomographie .....	6
1.6 Therapie .....	6
1.6.1 Medikamentöse Therapie.....	7
1.6.2 Chirurgische Behandlung .....	7
1.6.3 Minimal-invasive Verfahren .....	8
1.7 Ziel der Studie.....	11
2. Material und Methoden.....	11
2.1 Formulierung der Literatursuche nach der PICOS-Methode.....	12
2.2 Ein- und Ausschlusskriterien .....	12
2.3 Literaturrecherche.....	13
2.4 Analyse der Evidenz .....	13
2.4.1 Datenextraktion .....	13
2.4.2 Qualitätsbeurteilung der Studien.....	14
2.4.3 Statistische Auswertung, qualitative und quantitative Darstellung der Daten	15
2.4.4 Heterogenität.....	15
2.4.5 Publikationsbias .....	15
3. Ergebnisse .....	16
3.1 Ergebnisse der Literaturrecherche .....	16
3.2 Beschreibung der eingeschlossenen Studien.....	16
3.3 Baseline Charakteristika der Probanden .....	18

3.4 Qualitätsbeurteilung der eingeschlossenen Studien .....	18
3.4.1 Bewertung des Verzerrungspotentials bei den randomisierten Studien.....	18
3.4.2 Bewertung des Verzerrungspotentials der nichtrandomisierten Studien.....	19
3.5 Auswirkungen der Interventionen.....	21
3.5.1 Mortalität in 12 Monaten.....	21
3.5.2 Mortalität in 24 Monaten.....	22
3.5.3 Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz in 12 Monaten .....	22
3.5.4 Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz in 24 Monaten .....	22
3.5.5 Schlaganfall.....	22
4. Diskussion.....	23
4.1 Zusammenfassung der Hauptergebnisse und Sicherheit der Evidenz.....	23
4.2 Vollständigkeit und Anwendbarkeit der Evidenz .....	24
4.3 Limitationen und mögliche Verzerrungen der Studie .....	24
4.4 Schlussfolgerungen und künftige Entwicklungen.....	24
5. Literaturverzeichnis .....	30
6. Thesen.....	40
Appendix.....	41
Tabelle 4: Ein- und Ausschlusskriterien .....	41
Tabelle 5: Suchalgorithmus .....	42
Tabelle 6: PRISMA study flow diagram .....	43
Tabelle 7: Charakteristika der eingeschlossenen Studien .....	44
Tabelle 8: Baseline Charakteristika der Patienten.....	45
Beurteilung des Risikos für Verzerrung der randomisierten Studien (ROB 2.0) .....	46
Tabelle 9: Obadia-2018-NEJM- MITRA-FR .....	46
Tabelle 10 :Stone-2018-NEJM-COAPT .....	48
Beurteilung des Risikos für Verzerrung der nicht randomisierten Studien (ROBINS-I)	
.....	49
Tabelle 11: Armeni-2015-IntJCardiol .....	49
Tabelle 12: Velasquez-2015-AmHeartJc .....	51
Tabelle 13: Giannini-2016-AmJCardiol .....	54
Tabelle 14: Kortland-2018-CircCVInterv .....	57
Tabelle 15: Ozog-2018-Adv-Interv-Card.....	60
Tabelle 16: Summary of findings.....	63
Abbildung 8: Forest plot Mortalität in 12 Monate.....	64
Abbildung 9: Forest plot Mortalität in 24 Monate.....	64
Abbildung 10: Forest plot Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz in 12 Monate .....	65
Abbildung 11: Forest plot Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz in 24 Monate .....	65
Abbildung 12: Forest plot Schlaganfall.....	65

Selbstständigkeitserklärung.....	V
Erklärung über frühere Promotionsversuche.....	VI
Danksagung.....	VII

## Abkürzungsverzeichnis

ACC/AHA: *American College of Cardiology/American Heart Association*

EACTS: *European Association for Cardiothoracic Surgery*

EROA: *Effective regurgitant orifice area* (effektive Regurgitations-Öffnungsfläche)

ESC: *European Society of Cardiology*

HI: Herzinsuffizienz

LA: Linkes Atrium

LV: Linker Ventrikel

LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion

LVESD: Linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser

MI: Mitralklappeninsuffizienz

MK: Mitralklappe

MR: Mitralklappenregurgitation

MT: Medikamentöse Therapie

NYHA: *New York Heart Association*

OMT: Optimale medikamentöse Therapie

PA: Pulmonalarterieller Druck

STS-Score: *The Society Thoracic of Surgeons-Score*

TI: Trikuspidalinsuffizienz

TMVR: *Transcatheter mitral valve repair*

TR: Trikuspidalregurgitation

# 1. Einleitung

## 1.1 Epidemiologie

Die Prävalenz der MI liegt bei etwa 0,9 % und steigt bis auf 9,7 % bei Patienten über 75 Jahren (1). Nach Daten von 2013 leiden in Deutschland ca. 1 Million Patienten an einer relevanten Mitralklappeninsuffizienz (2). Die Prävalenz der mittel-bis hochgradigen MI zwischen Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz liegt bei 15% und nimmt bei Patienten, die wegen HI hospitalisiert sind, auf 50% zu (3). Eine höhergradige MI ist mit einer schlechten Lebensqualität korreliert (4). Für Patienten mit asymptomatischer hochgradiger MI liegt die 5-Jahres-Mortalität bei 50-73 % (5). In Studien hat sich gezeigt, dass bei Patienten mit eingeschränkter LV-Funktion und dem Vorhandensein einer MI die 5-Jahres-Mortalität und die Hospitalisierung bei einer Herzinsuffizienz im Vergleich mit Patienten ohne therapierelevante MI verdoppeln (6).

## 1.2 Anatomie des Mitralklappenapparats

Die Mitralklappe ist eine komplexe Struktur. Der Name stammt von der "Mitra" oder dem Bischofshut mit zwei "Spitzen", die den beiden Segeln der Mitralklappe ähneln, nämlich dem posterioren und dem anterioren Segel. Die Mitralklappe besteht aus mehreren Strukturen, die synchron arbeiten, um sich während der Diastole zu öffnen und bei der Systole effektiv innerhalb der systemischen Hochdruckumgebung zu schließen (7).

Die beiden Segel der MK unterscheiden sich deutlich in ihrer Struktur und werden von Klinikern als posteriore und anteriore Segel bezeichnet (8). Das posteriore Segel ist schmal und erstreckt sich zu zwei Dritteln um den linken atrioventrikulären Übergang innerhalb des Einlassabschnitts des Ventrikels. Bei Erwachsenen hat das posteriore Segel zwei Vertiefungen, die im Allgemeinen drei Segmente entlang der länglichen freien Kante bilden. Die Carpentier-Nomenklatur beschreibt das laterale Segment als P1, das neben den anterolateralen Kommissuren liegt. P2 ist zentral und kann in der Größe erheblich variieren. Das mediale P3-Segment schließlich ist neben den posteromedialen Kommissuren positioniert (7).

Das anteriore Segel der Mitralklappe ist breiter und umfasst ein Drittel des Annulus. Das Unterscheidungsmerkmal dieses Segels ist die fibröse Kontinuität mit der linken und der nicht-koronaren Tasche der Aortenklappe und mit dem Interleaflet-Dreieck zwischen den Taschen der Aortenklappe, die an das membranöse Septum angrenzen (5).

Das anteriore Segel ist ohne klare anatomische Abgrenzungen in drei Anteile unterteilt, die mit A1, A2 und A3 bezeichnet werden und den benachbarten Bereichen des posterioren Segels entsprechen (9). An den freien Rändern der Segel inserieren die beiden Papillarmuskeln über die *Chordae tendineae*. Sie sollen verhindern, dass es während der Systole zu einem Rückschlagen der Klappensegel in das linke Atrium kommt.

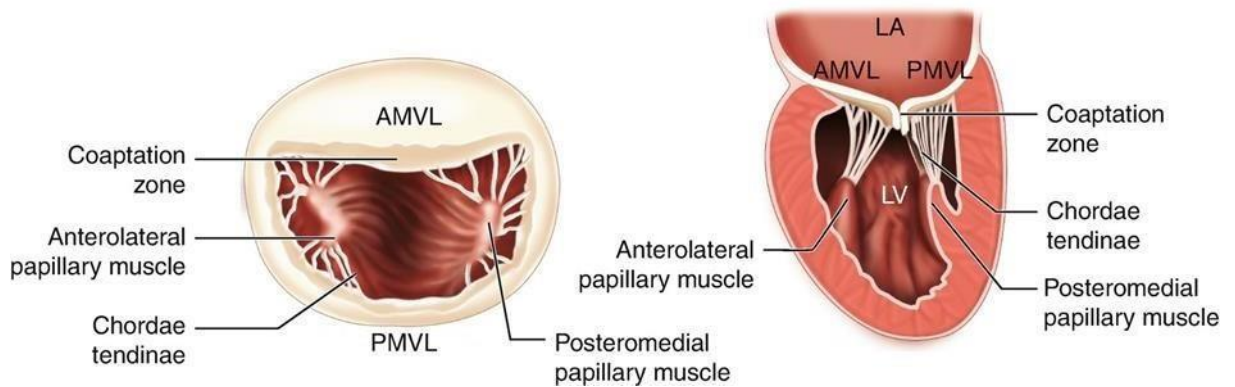


Abbildung 1: Anatomie der Mitralklappe, Reproduziert aus: Moorjani et al. (10).

Der Begriff Annulus wird verwendet, um die Verbindungszone zu beschreiben, die das linke Atrium und den linken Ventrikel trennt. Der Annulus hat eine ovale Form, wobei der Kommissuraldurchmesser größer ist als der anteroposteriore Durchmesser und seine Form während des Herzzyklus verändert. Es besteht aus myokardialem Gewebe und hat noch einen fibrösen Anteil im Bereich der Kontinuität mit der Aortenklappe. Am Ende dieses Anteils befinden sich die *Trigona fibrosa dextrum* und die *Trigona fibrosa sinistrum* (11).

Die Aortenklappe befindet sich in fibröser Kontinuität mit dem anterioren und den rechten und linken fibrösen Trigonen. Dieser Bereich des Annulus ist somit weniger dilatationsanfällig. Über diesen Punkt hinaus sind die verbleibenden zwei Drittel des Rings hauptsächlich muskulös. Bei einer signifikanten Mitralklappeninsuffizienz werden häufig eine Dilatation dieser Region sowie eine stärkere Verkalkungsneigung beobachtet (9).

### 1.3 Klassifikation der Mitralklappeninsuffizienz

Die Unterteilung der Mitralklappeninsuffizienz wird nach der Ätiologie vorgenommen, bei der zwischen einer primären und einer sekundären MI unterschieden wird. Diese ätiologische Einteilung eignet sich auch am besten für die TMVR-Prozedur (12).

Zu den Ursachen der primären oder strukturellen Mitralklappeninsuffizienz werden Anomalien der Klappe und des Mitralklappen-Halteapparates gezählt. Der sekundären oder funktionellen MI liegen anatomische Veränderungen des linken Ventrikels zugrunde, z. B. ein *remodeling* durch eine ischämische oder dilatative Kardiomyopathie (13). Die sekundäre/funktionelle MI ist häufiger als die primäre/strukturelle MI mit einer schlechteren Prognose assoziiert, was u.a. auf die zugrundeliegende Herzinsuffizienz oder Kardiomyopathie zurückzuführen ist. Im Unterschied zur primären/strukturellen MI sind die prognostischen Vorteile einer herzchirurgischen/operativen Mitralklappen-Chirurgie bei der sekundären/funktionellen MI ungewiss (7).

Die Mitralklappeninsuffizienz sollte im Rahmen der Diagnostik von Kardiomyopathien stets evaluiert werden, da sie bei mehreren Kardiomyopathien (u.a. bei der dilatativen, ischämischen, hypertroph-obstruktiven, der restriktiven Kardiomyopathie / kardialen Amyloidose) ein potentiell wichtiges zusätzliches Therapieziel darstellt (14).



### 1.3.1 Primäre / strukturelle Mitralklappeninsuffizienz

Die primäre / strukturelle MI entsteht als Folge einer Anomalie eines Bestandteils der Mitralklappe. Die häufigsten Ursachen der primären Mitralklappeninsuffizienz sind ein Mitralklappenprolaps, Endokarditiden, eine rheumatische Kardiomyopathie infolge eines rheumatischen Fiebers, kongenitale Herzerkrankungen sowie eine Verkalkung des Mitralklappen Annulus (15).

### •1.3.2 Sekundäre / funktionelle Mitralklappeninsuffizienz

Die Entwicklung einer sekundären Mitralklappeninsuffizienz aufgrund einer linksventrikulären Dysfunktion, die auch als funktionelle MI bezeichnet wird, ist mit einer schlechten Prognose bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz assoziiert. Die Mechanismen, die der sekundären MR zugrunde liegen, sind multifaktoriell (16).

Eine LV-Dilatation beeinträchtigt, wegen einer ischämischen oder nicht-ischämischen Kardiomyopathie, sekundär die Koaptation der Mitralklappen-Segel einer strukturell normalen MV, was zu einer sekundären MI führt.

Insbesondere führen LV-Dysfunktion und eine Remodellierung zu einer Verlagerung der anterioren und lateralen Papillarmuskel, was zu einem Tethering der Mitralklappensegel führt, also einer Erweiterung und Abflachung des Mitralklappenrings und einer Verringerung der Klappenschließkräfte. Da diese Änderungen von den Belastungsbedingungen und der Phase des Herzzyklus abhängen, ist die sekundäre MR von Natur aus dynamisch (17).

### 1.4 Pathophysiologie der Mitralklappeninsuffizienz

Infolge einer MI kommt es systolisch zu einem Blutrückfluss in das linke Atrium. Das Volumen der Regurgitation in das LA hängt von der Größe der regurgitanten Öffnung, dem transmitralen Gradienten (LV-LA-Gradient), der LA-Größe und ihrer Compliance, dem systemischen Gefäßwiderstand, dem LV-Volumen und der Dauer der Systole ab (18).

Eine Erhöhung des peripheren Gefäßwiderstandes, des LV-Volumens und der Dauer der Systole (Bradykardie) erhöht auch die Regurgitationsfraktion (12).

Die MI führt zu einer Volumenüberlastung des LAs und des LVs. Die chronische LV-Volumenüberladung im MR führt zu einer zunehmenden Ring-Dilatation, wodurch es zu Kaskadeneffekten kommt und sich die MR weiter erhöht. Deshalb wird die aus dem englischen Sprachgebrauch abgeleitete Gleichung "MR erzeugt MR" (*MR begets MR*) verwendet (19).

Dadurch ergibt sich eine Volumenbelastung des linken Ventrikels, die zu einer progredienten Verschlechterung der linksventrikulären-Funktion führt. Im weiteren Verlauf kommt es zu einer Dilatation des linken Ventrikels und der linken Vorhofachse mit einer erhöhten Dehnung der Mitralklappensegel und einer Vergrößerung des Mitralklappenrings. Durch einen Rückstau des Blutflusses im Lungenversorgungssystem entwickelt sich auch eine pulmonale Hypertonie bei Linksherzerkrankung (20).

In den frühen Stadien der MI kann das Herz diese Veränderungen kompensieren, sodass Patienten mit einer leichten bis mittelschweren MI können für viele Jahre

asymptomatisch oder oligosymptomatisch bleiben, weil es zu nur geringen oder gut kompensierten hämodynamischen Veränderungen kommt (20).

Bei akuter MI aufgrund eines Traumas, einer akuten inferioren oder inferolateralen Wand-MI oder eines Risses des Papillarmuskels sind keine Kompensationsmechanismen und strukturellen Veränderungen möglich, sodass ein normal großes LA das Regurgitationsvolumen aufnehmen muss, was zu einem akuten Anstieg des LA-Drucks führt. Patienten mit akuter MI weisen Symptome eines LV-Versagens auf, wie akutes Lungenödem, Dyspnoe, Brustschmerzen und kardiogener Schock (21).

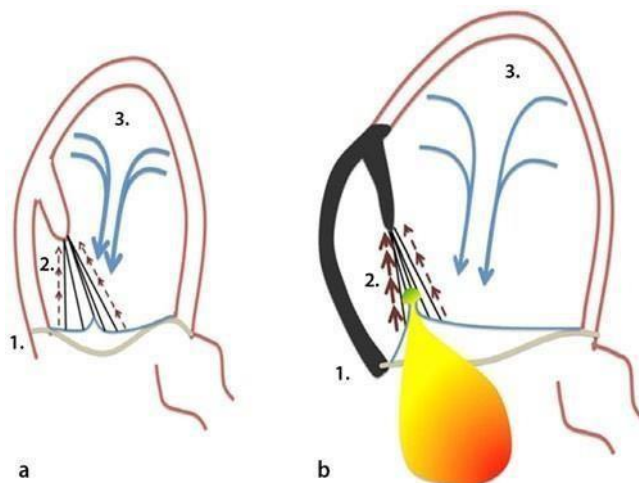


Abbildung 2: Pathomechanismen der Mitralklappeninsuffizienz. Reproduziert aus Nickening et al. (15).

Mitralklappen Annulus (1.): Durch die Gefüge-Dilatation des linken Ventrikels kommt es zu einer Abflachung und Dilatation des im Normalzustand sattelförmigen Mitralklappen-Annulus (grau hinterlegt) mit einer konsekutiven Aufweitung der Mitralklappen-Basis

Klappenhalteapparat (2.): Bedingt durch eine regionale oder globale Dilatation des linken Ventrikels kommt es zu einem starken und ggf. asymmetrischen Zug der Sehnenfäden (gestrichelte Pfeile) und der Papillarmuskeln an dem Mitralklappensegel (*tethering*), wodurch die Motilität der Segel eingeschränkt und ein vollständiger Klappenschluss verhindert wird.

Linker Ventrikel (3.): Eine asynchrone Ventrikel-Kontraktion verstärkt zusätzlich die pathologischen Abläufe des prästolischen Mitralklappenschlusses.

### 1.5 Evaluation der Mitralklappeninsuffizienz

Der erste Schritt bei der Beurteilung einer MI sollte die klinische Untersuchung auf Symptome, abnormale Auskultation und das Vorliegen einer Komorbidität sein. Eine Studie der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie unter 500 Hausärzten und Kardiologen aus sieben Ländern ergab, dass sie nur bei 54 % der asymptomatischen Patienten eine Auskultation durchführen (22).

### 1.5.1 Echokardiografie

Die Echokardiographie ist die beste Methode zur Diagnose und Beurteilung des Schweregrads der MI und ermöglicht eine Berechnung von qualitativen, semi-quantitativen und quantitativen Parametern.

Die Methoden zur echokardiografischen Quantifizierung der Mitralklappeninsuffizienz werden gemäß den Leitlinien in Tabelle 1 dargestellt.

Es gibt eine Übereinstimmung der *cut-off* Werte für den Schweregrad der primären MI, aber es gibt eine Debatte über die sekundäre MI: Die ESC/EACTS-Leitlinien verwenden weiterhin eine Regurgitationsfläche > 20 mm<sup>2</sup> und ein Regurgitationsvolumen > 30 ml, während die ACC/AHA-Richtlinien 2017 die gleichen Werte für beide MI-Typen verwenden, d. h. 40 mm<sup>2</sup> bzw. 60 ml (23–25).

Neben dem Schweregrad ist die Echokardiographie auch ein wichtiges Instrument, um die Ursache der MI (primär, sekundär) sowie die zugrundeliegenden Mechanismen (Carpentier-Klassifikation) zu identifizieren, was von entscheidender Bedeutung dafür ist, die nach aktueller Datenlage am besten geeignete Intervention auszuwählen. Es ist auch wichtig, die anderen Klappen und dabei insbesondere die Trikuspidalklappe zu untersuchen und die Auswirkungen der MR auf das LA, den LV und den Lungenkreislauf sowie die rechtsventrikuläre Funktion zu bewerten, weil sie alle als Faktoren bei der Entscheidung über die Intervention und die Prognose zu berücksichtigen sind (18).

Die Ergänzung der Diagnostik durch die transösophageale Echokardiografie mit dreidimensionaler Darstellung ist ebenfalls von zentraler Bedeutung für die prä- und perioperative Therapieplanung (20).

Tabelle 1: Kriterien für die Definition der schweren Mitralklappeninsuffizienz. Reproduziert aus Baumgartner et al (23).

Farbdoppler-Insuffizienzjet	Sehr großer zentraler Jet oder exzentrischer Jet, wandhaftend, verwirbelnd und die LA-Hinterwand erreichend	
CW-Doppler-Signal des Insuffizienzjets	echodicht/dreieckig	
Andere	Große Flusskonvergenzzone <sup>a</sup>	
<b>Semiquantitativ</b>		
Breite der Vena contracta (mm)	≥7 (biplan: >8) <sup>b</sup>	
Venöser Rückfluss <sup>c</sup>	Systolische Flussumkehr in Pulmonalvenen	
Transmitraler Einstrom	Dominante E-Welle ≥1,5 m/s <sup>d</sup>	
Andere	TVI Mitralklappe / TVI Aortenklappe >1,4	
<b>Quantitativ</b>	<b>Primär</b>	<b>Sekundär</b>
EROA (mm <sup>2</sup> )	≥40	≥20
Regurgitationsvolumen (ml/Schlag)	≥60	≥30
+ Vergrößerung der Herzkammern/gefäße	LV, LA	

### 1.5.2 Herzkatheter-Untersuchung

Bei einer Herzkatheter-Untersuchung können der Pulmonalarteriendruck (PA-Druck) und der pulmonale Gefäßwiderstand gemessen werden. Außerdem ist die invasive

Koronardiagnostik notwendig, um eine ursächliche oder begleitende koronare Herzerkrankung zu diagnostizieren (26).

### 1.5.3 Stressechokardiografie

Auch die Stressechokardiografie ist hilfreich, um belastungsinduzierte Veränderungen der Mitralklappe, des systolischen pulmonalarteriellen Drucks und die LV-Funktion zu quantifizieren (22).

Stresstests sollten im Zweifelsfall bei asymptomatischen Patienten durchgeführt werden. Die Stressechokardiographie könnte aber auch für die sekundäre MI von Interesse sein, wenn Zweifel an der Schwere und den Folgen der MR bestehen (16).

### 1.5.4 Magnetresonanztomographie und Computertomographie

Kardio-MRT und Herz-CT könnten fakultativ die Bildgebung ergänzen. In einer Reihe von Studien wurde die kardiale Magnetresonanztomographie (CMR) zur Quantifizierung des Schweregrads der MR verwendet. Dies sollte allerdings derzeit auf Fälle beschränkt werden, in denen die Echokardiographie nicht eindeutig ist (27).

Die Computertomographie (CT) ist bei Patienten mit einer Verkalkung des Mitralklappenannulus, vor einer Transkatheter-Annuloplastik, der Implantation einer Klappe und zur Dimensionierung der Geräte und der Bewertung des Risikos einer Obstruktion des LV-Ausflusstrakts indiziert (28).

## 1.6 Therapie

Zur Behandlung der Mitralklappeninsuffizienz stehen verschiedene Methoden zur Verfügung. Die Therapie der Mitralklappeninsuffizienz hängt von der Genese der MI, den Komorbiditäten und dem Therapiewunsch des Patienten ab. Die Empfehlungen der ESC für das Management der MI werden nach der Ätiologie in der Tabellen 2 und 3 zusammengefasst.

Tabelle 2: Indikationsempfehlungen und Evidenzgrade bei primärer Mitralklappeninsuffizienz. Reproduziert aus Baldus et al. (29).

Empfehlungen	Empfehlungsgrad	Evidenzgrad
Die Mitralklappenrekonstruktion sollte bevorzugt werden, wenn ein dauerhaftes Ergebnis zu erwarten ist	I	C
Eine Operation ist bei symptomatischen Patienten mit LVEF >30 % indiziert	I	B
Eine Operation ist bei asymptomatischen Patienten mit LV-Dysfunktion (LVESD $\geq$ 45 mm <sup>3</sup> und/oder LVEF $\leq$ 60 %) indiziert	I	B
Eine Operation sollte bei asymptomatischen Patienten mit erhaltener LV-Funktion (LVESD < 45 mm und LVED > 60 %) und Vorhofflimmern im Zuge der Mitralinsuffizienz oder pulmonaler Hypertonie <sup>b</sup> (systolischer Pulmonalisdruk in Ruhe >50 mm Hg) erwogen werden	Ila	B
Eine Operation sollte bei asymptomatischen Patienten mit erhaltener LVEF (>60 %) und LVESD 40–44 mm erwogen werden, wenn eine nachhaltige Reparatur wahrscheinlich ist, das Operationsrisiko niedrig ist, der Eingriff in Herzkliniken durchgeführt wird, und mindestens einer der folgenden Befunde vorhanden ist: – „flail leaflet“ oder – signifikante LA-Dilatation (Volumenindex $\geq$ 60 ml/m <sup>2</sup> KOF) vorhanden bei Sinusrhythmus	Ila	C
Eine Mitralklappenrekonstruktion sollte bei symptomatischen Patienten mit schwerer LV-Dysfunktion (LVEF < 30 % und/oder LVESD > 55 mm), die auf medikamentöse Therapie nicht ansprechen, erwogen werden, wenn eine erfolgreiche Rekonstruktion wahrscheinlich und die Komorbidität niedrig ist	Ila	C
Ein Mitralklappenersatz kann bei symptomatischen Patienten mit schwerer LV-Dysfunktion (LVEF < 30 % und/oder LVESD >55 mm), die auf medikamentöse Therapie nicht ansprechen, erwogen werden, wenn eine erfolgreiche Rekonstruktion unwahrscheinlich und die Komorbidität niedrig ist	Ilb	C
Das perkutane Edge-to-edge-Verfahren kann bei Patienten mit symptomatischer schwerer primärer Mitralklappeninsuffizienz erwogen werden, die die echokardiographischen Eignungskriterien erfüllen und vom Heart-Team als inoperabel oder mit hohem Operationsrisiko eingestuft werden, „avoiding futility“	Ilb	C

Tabelle 3: Indikationsempfehlungen und Evidenzgrade bei sekundärer Mitralklappeninsuffizienz.  
Reproduziert aus Baldus et al. (29).

Empfehlungen	Empf.-grad	Evidenzgrad
Eine Operation ist indiziert bei Patienten mit schwerer sekundärer Mitralklappeninsuffizienz mit gleichzeitiger ACB-OP und LVEF > 30 %	I	C
Eine Operation sollte erwogen werden bei symptomatischen Patienten mit schwerer sekundärer Mitralklappeninsuffizienz, LVEF < 30 %, aber mit einer Revaskularisationsoption und Nachweis der Myokardvitalität	IIa	C
Wenn eine Revaskularisation nicht indiziert ist, kann die Operation bei Patienten mit schwerer sekundärer Mitralklappeninsuffizienz und LVEF > 30 % erwogen werden, die trotz optimaler medikamentöser Therapie (einschließlich CRT, falls indiziert) symptomatisch bleiben und ein niedriges Operationsrisiko haben	IIb	C
Wenn eine Revaskularisation nicht indiziert ist und das Operationsrisiko nicht niedrig ist, kann eine perkutane Edge-to-edge-Prozedur bei Patienten mit schwerer sekundärer Mitralklappeninsuffizienz und LVEF > 30 % erwogen werden, die trotz optimaler medikamentöser Therapie (einschließlich CRT, falls indiziert) symptomatisch bleiben und echokardiographisch eine passende Klappenmorphologie zeigen, „avoiding futility“	IIb	C
Bei Patienten mit schwerer sekundärer Mitralklappeninsuffizienz und LVEF < 30 %, die trotz optimaler medikamentöser Therapie (einschließlich CRT, falls indiziert) symptomatisch bleiben und keine Option zur Revaskularisation haben, kann das Heart-Team nach sorgfältiger Einschätzung von Herzunterstützungssystem oder Herztransplantation entsprechend den individuellen Patientencharakteristika eine perkutane Edge-to-edge-Prozedur oder Klappenoperation erwägen	IIb	C

### 1.6.1 Medikamentöse Therapie

Eine optimale medikamentöse Therapie für Herzinsuffizienz ist der Eckstein bei der Behandlung sowohl aller Patienten mit einer sekundären MI als auch bei Patienten mit einer primären MI, die eine Herzinsuffizienz entwickelt haben und für eine Operation nicht geeignet sind oder bei denen die Symptome nach der Operation persistieren. Bei chronischer MI mit erhaltener LVEF gibt es keine Evidenz für eine prophylaktische Verwendung von Vasodilatoren (16).

Eine kardiale Resynchronisations-Therapie soll gemäß der Herzinsuffizienz-Leitlinien durchgeführt bzw. eingesetzt werden (30).

### 1.6.2 Chirurgische Behandlung

#### *Konventioneller Mitralklappenersatz und chirurgische Mitralklappen-Rekonstruktion*

Der konventionelle Mitralklappenersatz durch eine Sternotomie ist unter den herzchirurgischen Eingriffen für die Mitralklappe das weltweit am häufigsten verwendete Verfahren (31).

Bei der primären MI sind die Vorteile einer Operation klar festgelegt. Wie in den US-amerikanischen Leitlinien angegeben wird, richtet sich die Indikation zur Intervention nach dem Vorhandensein von Symptomen und der Risikostratifizierung, einschließlich einer Beurteilung der Ventrikelfunktion und -größe, des Vorhofflimmerns, des systolischen PA-Drucks und der LA-Größe. Die Rolle der Operation bei asymptomatischen Patienten mit normaler LV-Funktion und -Größe, die sich im Sinusrhythmus befinden und normalen PA-Druck haben, wird immer noch diskutiert (32). Bei solchen Patienten wird die Entscheidung hinsichtlich des Zustands des Patienten und der Wahrscheinlichkeit einer dauerhaften Reparatur individualisiert. Es gibt interessante Daten zur Wertigkeit von frühzeitigen Markern für LV-Dysfunktionen für die postoperativen Ergebnisse, wie strain oder Biomarker (24). Dieses Feld bedarf aber noch weiterer Studien.

In der sekundären MI ist eine Operation bei Patienten mit schwerer sekundärer Mitralklappeninsuffizienz indiziert, die eine ACB-OP erhalten und eine LVEF > 30 % haben (33). In einer kürzlich durchgeführten randomisierten und kontrollierten Studie (RCT) zeigte sich, dass das Hinzufügen einer Mitralklappenrekonstruktion zu einer Bypass-Transplantation der Koronararterien (CABG) bei Patienten mit mittel- bis

hochgradiger MI weder das LV-Remodeling verbessert noch einen Überlebensvorteil bietet (27).

#### *Alfieri-Naht*

Die Alfieri-Naht Technik (a. k. a. *Bow-Tie Procedure* oder *Edge-to-Edge*-Mitralklappenreparatur) ist eine chirurgische Technik zur Behandlung schwerer Mitralsuffizienz, bei der eine Naht zwischen den Segmenten A2 und P2 der Mitralklappe gelegt wurde, was zu einem doppelten Klappenostium führt. Es wurde gezeigt, dass dadurch der Grad der Mitralsuffizienz signifikant verringert wurde, die Operation kann aber auch zu einem gewissen Grad an Mitralsenose führen (34).

Die Methode ist am besten für eine funktionelle Mitralsuffizienz durch eine ringförmige Dilatation geeignet und kann als ergänzende Technik neben einer Anuloplastik oder einer Rekonstruktion verwendet werden (35,36)

Auf dieser Technik basiert auch die Entwicklung des MitraClip-Verfahrens.

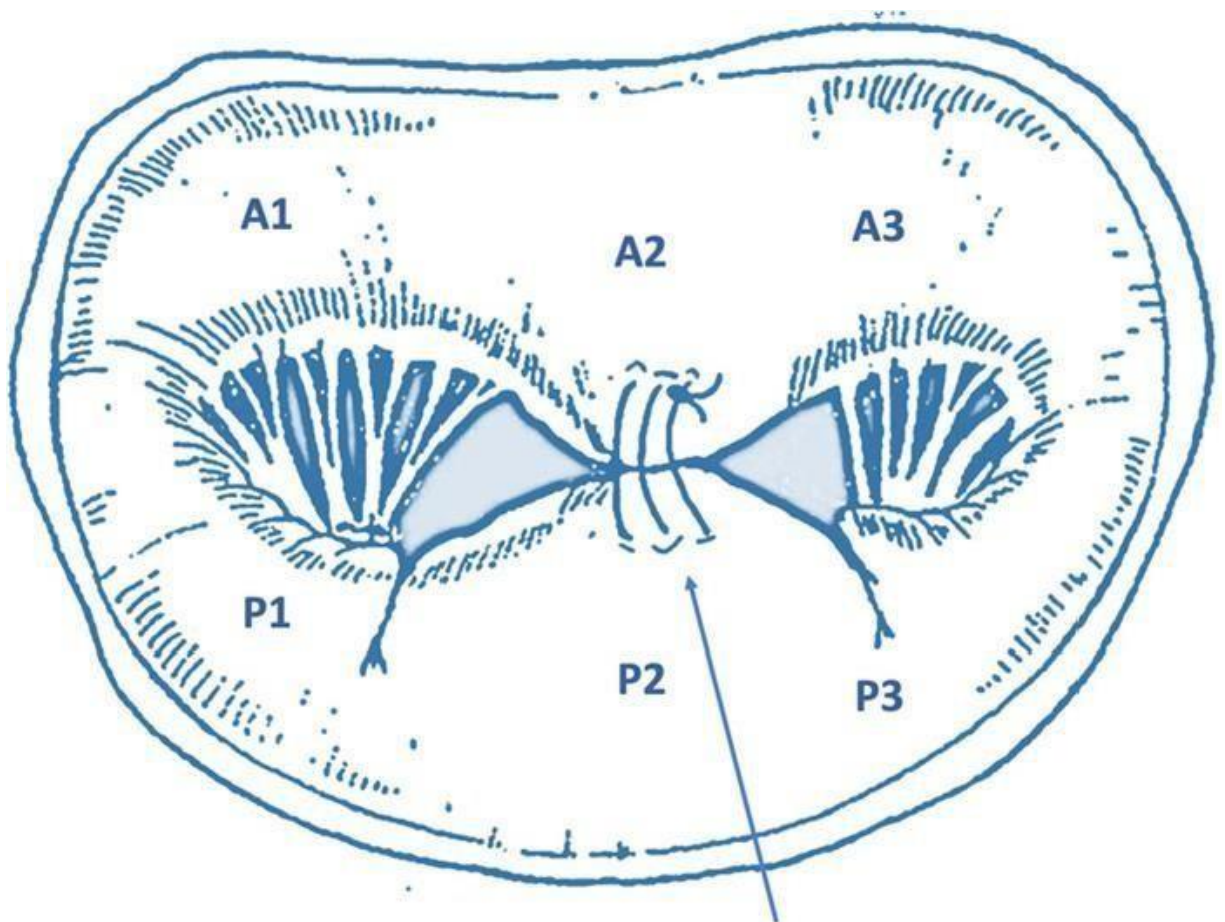


Abbildung 3: Schematische Darstellung der doppelten Öffnung der Mitralklappe nach einem chirurgischen "Alfieri-Stich". Reproduziert aus: Belluschi et al. (37).

### 1.6.3 Minimal-invasive Verfahren

#### *Carillon-Device*

Das Carillon® Mitral Contour System ist eine perkutane Mitralanuloplastik-Therapie, die mit Standard-Interventionstechniken eingesetzt werden kann.

Das implantierbare Device besteht aus einem proximalen Anker und einem distalen Anker, die durch ein Formband verbunden sind. Durch eine externe Raffung über den Koronarvenensinus wird eine Rekonstruktion des Mitralklappenanulus durchgeführt.

Das Carillon®-System wurde für die Behandlung der funktionellen Mitralklappeninsuffizienz (FMR) bei Patienten der MR-Klassen 2+, 3+ und 4+ entwickelt.

Studien konnten eine Verbesserung der MI sowie ein reverses kardiales *Remodeling* nachweisen (38,39).

*Kathetergestützte Mitralklappenreparatur: Das Mitraclip-Verfahren*

Das MitraClip®-System ist eine katheterbasierte Prozedur zur Behandlung der MI, die, wie vorher beschrieben wurde, dem Prinzip der chirurgischen Alfieri-Naht ähnelt.

Die Methode bezieht sich auf eine iatrogene Adaption der Klappensegel durch das Einbringen eines Clips auf der Höhe des Insuffizienzjets.

Diese Prozedur wurde weltweit bei über 70.000 Patienten angewendet, wobei zwei Drittel davon eine sekundäre MR hatten. Hierbei verfügt man also auf dem Gebiet der Transkatheter-Mitralklappen-Interventionen über umfangreiche Erfahrungen (40).

Bisher basierte die Evidenz auf eine randomisierte klinische Studie, die eine Mischung aus Patienten mit primärer und sekundärer MI und aus einer Reihe von Registern umfassten (41,42). Die Ergebnisse dieser Studie zeigten, dass:

- i) in erfahrenen Zentren MitraClip ein sicheres Verfahren mit einer geringen Komplikationsrate ist;
- ii) es wirksam bei der Reduzierung von MR mit einem sehr hohen prozeduralen Erfolg eingesetzt werden kann;
- iii) es die Symptome und die Lebensqualität verbessert.

Bei Patienten mit primärer MI wurde in beiden Leitlinien festgelegt, dass die Prozedur bei Hochrisikopatienten mit primärer MI in Betracht gezogen werden kann. Bei der sekundären MI gibt es jedoch Unterschiede.

In den ESC/EACTS-Richtlinien von 2017 wird festgestellt: „Wenn keine Revaskularisation angezeigt ist und das chirurgische Risiko nicht gering ist, kann ein perkutaner Eingriff bei Patienten mit schwerer sekundärer MR, die trotz optimaler medikamentöser Therapie symptomatisch bleiben und eine geeignete Klappenmorphologie haben, in Betracht gezogen werden.“ In den USA ist die Prozedur für diese Indikation und für diesen klinischen Fall nicht zugelassen (23,43,44).

In Deutschland existiert ein großes multizentrisches Mitraclip-Register (TRAMI), in dem zwischen 2010-2013 803 Patienten eingeschlossen sind (45).

Die eingeschlossenen Patienten hatten einen hohen Anteil an relevanten Komorbiditäten, und die Mehrheit davon hatten eine sekundäre Mitralklappeninsuffizienz auf den Boden einer Kardiomyopathie mit hochgradig eingeschränkter LVEF. Es zeigte sich eine signifikante Reduktion der MI sowie eine klinische Verbesserung des NYHA Stadiums, es bestand eine niedrige Mortalität und die intraprozeduralen Komplikationen waren gering (46).

Ein regressionsanalytisches Verfahren der Daten identifizierte eine vorherige Aortenklappenimplantation, NYHA Klasse IV, eine vorangegangene kardiale Dekompensation, Kreatinin > 1,5 mg/dl und eine linksventrikuläre Auswurffraktion < 30% als die meisten prädiktiven Faktoren für die langfristige Mortalität (47). Zusätzlich, ergab sich kein Hinweis darauf, dass die Implantation von mehr als einem Clip mit

besseren klinischen Ergebnissen korreliert ist. Die Feststellung von mehr zerebral-vaskulären Ereignissen nach Zwei-Clips-Verfahren könnte hypothesegenerierend sein (48).

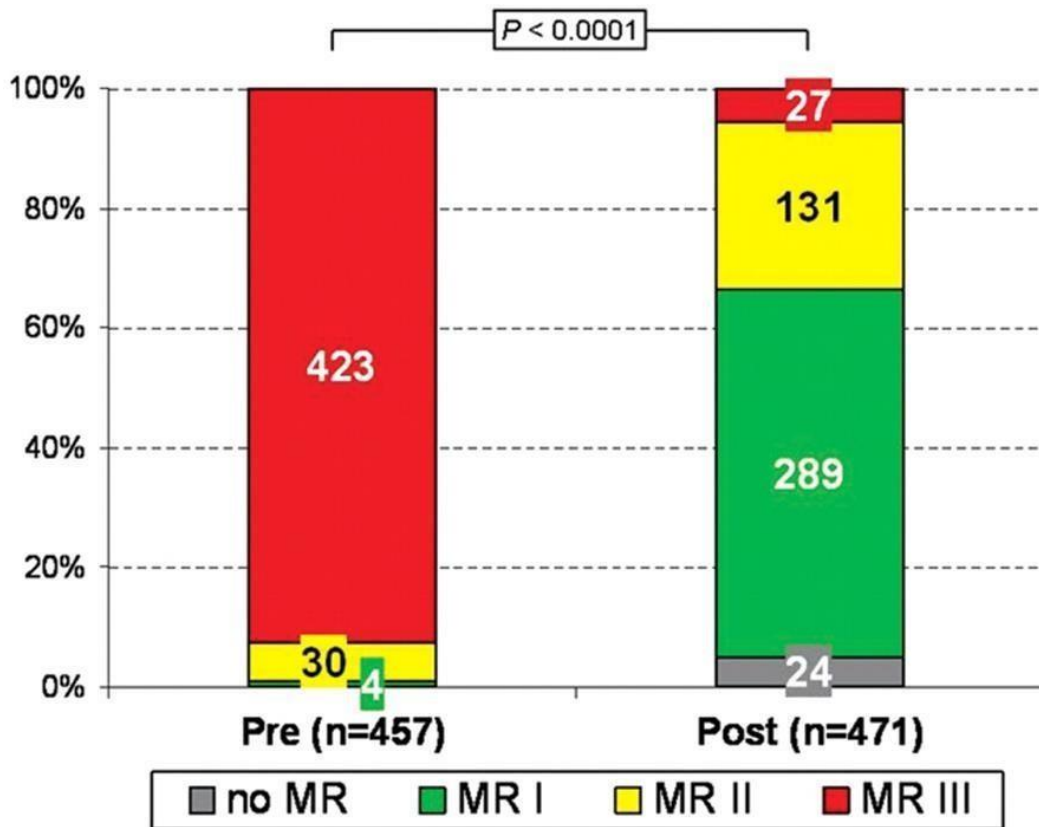


Abbildung 4: Prä- und postinterventielle Verteilung der Schweregrad der MI in der gesamten Patientenkohorte- Reproduziert aus Baldus et al.



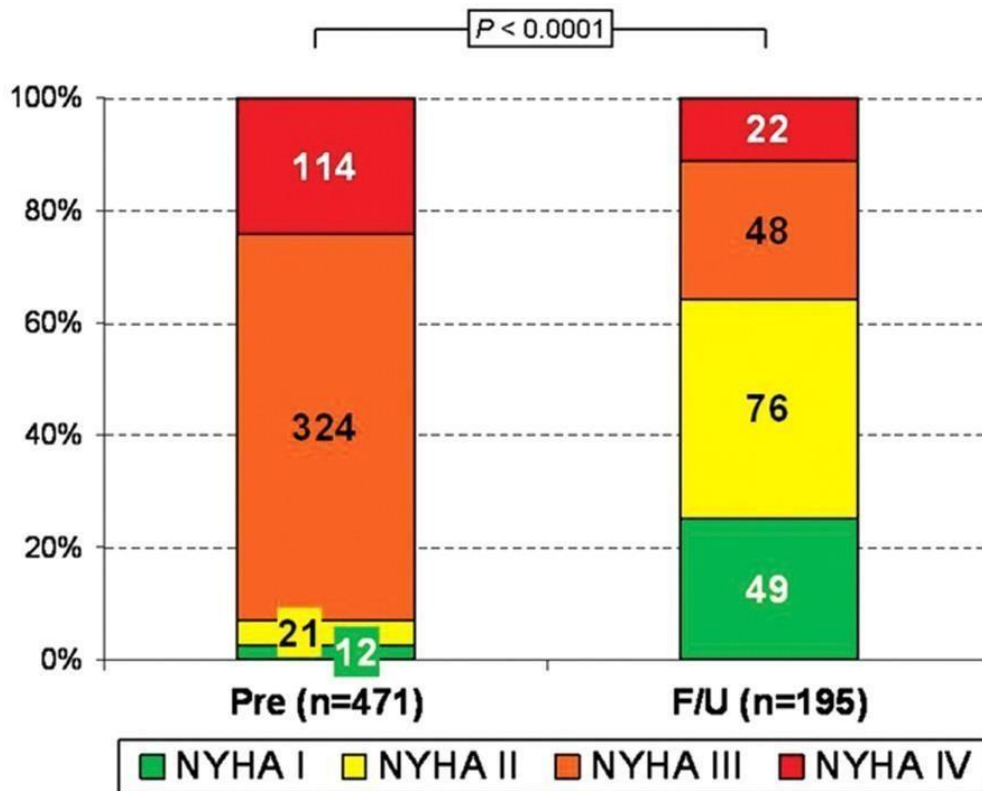


Abbildung 5: NYHA Klasse Prä- und postinterventionell in der gesamten Patientenkohorte- Reproduziert aus Baldus et al.

### 1.7 Ziel der Studie

Das Ziel dieser systematischen Übersichtsarbeit und Metaanalyse besteht darin, die Effekte der minimalinvasiven Transkatheter-Mitralklappenrekonstruktion (TMVR) kombiniert mit einer medikamentösen Therapie von Herzinsuffizienz im Vergleich mit einer medikamentösen Therapie von Herzinsuffizienz bei Patienten mit mittel- bis hochgradiger Mitralklappeninsuffizienz hinsichtlich der Gesamtmortalität und der Hospitalisation wegen Herzinsuffizienz in 12 und 24 Monate, und des Auftretens von Schlaganfällen zu untersuchen.

## 2. Material und Methoden

Es wurde nach den Grundlagen der evidenz-basierten Medizin zur Erstellung einer systematischen Analyse nach den folgenden Schritten vorgegangen (49):

1. Formulierung einer Literatursuche nach der PICO-Methode
2. Erstellung eines Metaanalyse-Protokolls mit Einschluss- und Ausschlusskriterien
3. Systematische Literaturrecherche zur Erschließung einer geeigneten Evidenzlage
4. Aussortierung der irrelevanten Studien und Analyse der Evidenz mit einer systematischen Datenextraktion
5. Zusammenfassung und statistische Analyse der Evidenz

## 2.1 Formulierung der Literatursuche nach der PICOS-Methode

**“To be able to ask a question clearly is the two thirds of the way to getting it answered”**

**John Ruskin**

Eine gut formulierte Literatursuche hilft dabei, die Ein- und Ausschlusskriterien zu bestimmen, eine Recherchestrategie zu entwickeln und die richtige Datenextraktion durchzuführen.

Die Erstellung der geeigneten Literatursuche ist das Gerüst einer Metaanalyse. Nach Cochrane besteht eine Fragestellung für die Literatursuche aus vier Teilen (50):

Auf welche eingeschlossene Population bezieht sich die Untersuchung? Was sind die speziellen Charakteristika der Population?

Welche Intervention wird durchgeführt?

Welcher Vergleich soll angestellt werden (*Comparison*)?

Was sind die Endpunkte (*Outcomes*)?

Welche Studiendesigns werden einbezogen?

Frage:

Ist die kathetergestützte Mitralklappenrekonstruktion bei Patienten mit einer mittel- bis hochgradigen Mitralklappeninsuffizienz suffizienter als eine optimale medikamentöse Therapie?

Population: Patienten mit einer mittel- bis hochgradige Mitralklappeninsuffizienz

Intervention: Kathetergestützte Mitralklappenrekonstruktion (MitraClip)

Vergleich: Optimale medikamentöse Therapie

Endpunkte: Mortalität in 12 und 24 Monaten, Rehospitalisierung für Herzinsuffizienz in 12 und 24 Monaten, Schlaganfall

Studiendesign: Randomisierte und kontrollierte Studien, Beobachtungsstudien prospektiv und retrospektiv.

## 2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Es wurden die folgenden Ein- und Ausschlusskriterien bei der Auswahl der verwendenden Studien herangezogen (Tabelle 4):

Studiendesign: Randomisierte und kontrollierte Studien und Beobachtungsstudien prospektiv und retrospektiv, mit einem Nachverfolgen (*follow-up*) der Patienten für mindestens 12 Monate, in Englisch oder Deutsch verfasst wurden eingeschlossen. Case Reports und Fallreihen mit weniger als 25 Patienten, Leitartikel und Expertenmeinungen wurden ausgeschlossen.

Population: Patienten mit mittel- und hochgradiger Mitralklappeninsuffizienz (3+ oder 4+), unabhängig von der Ätiologie mit einer Indikation für eine Intervention nach den Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) (23).

Endpunkte: Als primärer Endpunkt wurde die allgemeine Mortalität in 12 und 24 Monaten und als sekundärer Endpunkt die Rehospitalisierung für Herzinsuffizienz in 12 und 24 Monaten festgelegt. Darüber hinaus wurde auch das Auftreten von Schlaganfällen unabhängig von der Genese untersucht.

## 2.3 Literaturrecherche

Die Literaturrecherche (bis zum 30.12.2019) wurde mit den folgenden Online-Datenbanken durchgeführt:

- Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL, 2017) in the Cochrane Library
- MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations and MEDLINE Ovid
- PubMed
- Current Controlled Trials metaRegister ([www.controlled-trials.com/mrct](http://www.controlled-trials.com/mrct))
- The European Union Clinical Trials Register ([www.clinicaltrialsregister.eu/about.html](http://www.clinicaltrialsregister.eu/about.html))
- International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP), World Health Organization ([www.who.int/ictrp/network/en/](http://www.who.int/ictrp/network/en/))

Zur Einbeziehung von nicht-publizierter Evidenz wurde auch die graue Literatur durchsucht. Außerdem wurden die Abstracts von Kongresse der Europäischen und der US-amerikanischen Gesellschaft für Kardiologie herangezogen.

Die Qualität der Suchstrategie wurde nach der evidenzbasierten Checkliste für die Begutachtung von elektronischen Suchstrategien (PRESS EBC) bewertet (51). Dabei wurde die Übersetzung der Forschungsfrage des Reviews als angemessen beurteilt, weil die Frage in ein PICO-Suchkonzept übersetzt wurde, das Suchkonzept klar war und die Suche eine angemessene Anzahl von Datensätzen lieferte.

Die Booleschen Operatoren wurden korrekt verwendet, um eine angemessene Breite des Suchkonzepts zu ermöglichen. Proximity-Operatoren wurden nicht verwendet und es ist unwahrscheinlich, dass dies zu unbeabsichtigten Ausschlüssen von Datensätzen geführt hat. Für die kathetergestützte Therapie der Mitralklappeninsuffizienz wurden *Medical Subject Headings* (MESH-Term) verwendet, um alle möglichen Begriffe für die Intervention zu erhalten. Für Begriffe, die in der medizinischen Literatur und der klinischen Praxis verwendet werden, wurde Freitext verwendet, der auf Rechtschreib- und Grammatikfehler geprüft wurde. Es wurden keine Einschränkungen oder Filter bei der Suche verwendet, da nicht randomisierte Studien nicht ausgeschlossen werden sollten. Es wurde auch keine Beschränkung hinsichtlich des Zeitpunkts der Veröffentlichung vorgenommen (Tabelle 5: Suchalgorithmus für die Recherche in Pubmed und Cochrane).

## 2.4 Analyse der Evidenz

### 2.4.1 Datenextraktion

Bei der Auswertung wurden, die im Cochrane-Handbuch für die systematische Übersichtsarbeit von Interventionen beschriebenen Standardmethoden verwendet, damit die Überprüfungsmethoden den aktuellen Empfehlungen entsprechen (49).

Für die Analyse wurde der Software Review Manager 5 (RevMan5) verwendet(49).

### *Auswahl der Studien*

Ein Autor überprüfte die Titel und die Zusammenfassungen der Studien, die bei der Suche ermittelt wurden, um festzustellen, ob sie die obengenannten Einschlusskriterien erfüllten.

Wenn die Einbeziehung nicht anhand des Titels oder der Zusammenfassung entschieden werden konnte, wurden die Studienberichte im Volltext verwendet.

### *Datenextraktion und -verwaltung*

Ein Autor bewertete die methodische Qualität und führte eine Datenextraktion anhand eines vereinbarten Datenextraktionsformulars durch. Differenzen wurde durch Diskussion gelöst. Ein Review-Autor gab die Daten in RevMan5 ein, und zwei andere haben sie dann überprüft. Die folgenden Daten der Studien wurden erfasst und in eine Tabelle eingetragen (52).

- Referenz (Autor, Jahr, Journal)
- Studientyp
- Patientenmerkmale (Alter, Geschlecht (m/w), Vorerkrankungen, echokardiografische Daten)
- Intervention
- Ergebnisse der primären Endpunkte
- Ergebnisse der sekundären Endpunkte

### 2.4.2 Qualitätsbeurteilung der Studien

Um die Qualität der eingeschlossenen Studien beurteilen zu können, wurden die im Cochrane Handbook beschriebenen Kriterien herangezogen (53).

Für die RCTs wurde das überarbeitete '*Risk of bias*' 2.0 *Tool* für individuell-randomisiert und, parallele Gruppenstudien verwendet, um das Verzerrungsrisiko der Studienergebnisse analysieren zu können (54).

Für die nichtrandomisierten Studien (prospektiv und retrospektiv) wurden die *Tools* der "*Risk of Bias in Non-randomised Studies of Interventions*" (ROBINS-I) verwendet und Verzerrungsrisikodiagramme mit dem Robvis-*Tool* erstellt (55,56).

Bei der Bewertung der ROBINS-1-Domäne wurden die Stentimplantation in den letzten drei Monaten vor der Intervention und die optimale medikamentöse Herzinsuffizienz-Therapie als mögliche *confounder* berücksichtigt.

Für jede Studie beschrieben zwei Review-Autoren zunächst unabhängig voneinander die Designmerkmale für jede Domäne, um dann das mit dem Hauptergebnis verbundene Risk of Bias zu bewerten.

Für die Beurteilung wurde eine nominelle Skala verwendet, die sich auf ein geringes, mäßiges, hohes, kritisches oder unklares Risk of Bias bezog.

Diskrepanzen zwischen den Review-Autoren bei der Beschreibung oder Beurteilung wurden durch einen Konsens gelöst, ohne dass ein dritter Review-Autor hinzugezogen werden musste.

### 2.4.3 Statistische Auswertung, qualitative und quantitative Darstellung der Daten

Bei der Durchführung einer Metaanalyse beginnt man mit der Berechnung der Behandlungseffekte für jede einzelne Studie. Im Verlauf wird ein Gesamteffektschätzer gepoolt. Dieser wird als gewichteter Durchschnitt des Behandlungseffektes der Einzelstudien ermittelt:

$$\text{weighted average} = \frac{\text{sum of (estimate} \times \text{weight)}}{\text{sum of weights}} = \frac{\sum Y_i W_i}{\sum W_i}$$

$Y_i$  = Behandlungseffektschätzer der Studie  $i$

$W_i$  = Gewichtung der Studie  $i$

Die dichotomen Endpunkte wurden als Risk Ratio (RR) mit 95%igen Konfidenzintervallen (CI) zusammengefasst, wobei zur Gewichtung der Studien die Inverse-Varianz- Methode verwendet wurde.

Die Gewichtung der Studien erfolgte nach der Inverse-Varianz-Methode mit dem *random effect model*, da bei der geringen Anzahl an Studien und Studienteilnehmern von einer heterogenen Studienlage hinsichtlich der speziellen Fragestellung ausgegangen werden musste.

Zur visuellen Darstellung der Ergebnisse wurden mit dem Programm Review Manager Version 5.3 der Cochrane Collaboration Forest Plots erstellt. Ferner wurden die Ergebnisse in einer Tabelle (*summary of results*) als absolute und relative Effekte dargestellt. Die Bewertung der Evidenz erfolgte nach einer Grade-Klassifizierung (57).

### 2.4.4 Heterogenität

Die Heterogenität (unterschiedliche Richtungen eines Therapieeffektes) wurde durch die Berechnung des Standard-Chi<sup>2</sup>-Tests und den I<sup>2</sup>-Wert untersucht.

Dabei wurden die Werte der I<sup>2</sup>-Statistik wie folgt bewertet

- 0 % bis 40 %: Heterogenität ist möglicherweise nicht wichtig
- 30 % bis 60 %: Moderate Heterogenität
- 50 % bis 90 %: Erhebliche Heterogenität
- 75 % bis 100 % Substantielle Heterogenität

Beim Vorliegen einer signifikanten Heterogenität (I<sup>2</sup> > 60 %) wurde nach Gründen für der Heterogenität gesucht.

### 2.4.5 Publikationsbias

Der Publikationsbias, d. h. ein Überwiegen der bereits publizierten Studien, die eine statistische Signifikanz haben, gegenüber nicht publizierten Studien ohne statistische Signifikanz, kann durch ein Funnel-Plot erhoben werden. Die Durchführung eines Funnel-Plots ist aber erst ab zehn Studien empfohlen.

## 3. Ergebnisse

### 3.1 Ergebnisse der Literaturrecherche

Bei der Literaturrecherche in den online Datenbanken und in der grauen Literatur wurden am 30.12.2019 2.096 Literaturstellen identifiziert (1.985 aus Pubmed, 110 aus Cochrane, 1 aus der grauen Literatur). Nach dem Entfernen von Duplikaten verblieben 2.081 Referenzen für das weitere Screening, die anhand der vorher festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien ausgewertet wurden.

Im Verlauf erfolgte ein systematischer Selektionsprozess, um irrelevante Literaturstellen auszuschließen, zuerst über den Titel der Studien dann über die Abstracts und im Anschluss durch eine Begutachtung der Volltexte.

Anhand der Titel und der Zusammenfassungen wurden 2.063 Artikel ausgeschlossen und 18 Artikel abgerufen.

Ein Volltext für die Studie von Adamo et al. war nicht verfügbar (58). Daher wurde auch diese Studie ausgeschlossen. Die Patientenpopulation der Studie von Swaans et al. wurde in der Studie von Kortlandt et al. einbezogen und untersucht (59,60). Die restlichen Studien waren entweder Protokolle für laufende randomisierte Studien oder sie bezogen sich auf einen anderen Vergleich. Schließlich wurden fünf Beobachtungsstudien, zwei randomisiert-kontrollierte Studien und eine Studie mit einer Aktualisierung der Daten einer randomisierten Studie in die Analyse einbezogen (60–67).

In dem im aufgeführten PRISMA-Flussdiagramm werden die einzelnen Arbeitsschritte der Literaturrecherche und -selektion dargestellt (Tabelle 6) (68).

### 3.2 Beschreibung der eingeschlossenen Studien

Insgesamt sieben Studien wurden anhand der vorher festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien einbezogen. Insgesamt wurden 2.795 Teilnehmer, aufgeteilt in zwei Arme, die eine minimalinvasive Transkatheter-Mitralklappenkonstruktion oder eine -Implantation (N = 1.563) erhielten, und diejenigen, die nur eine medikamentöse Therapie (N = 1.232) erhielten, analysiert. Die wichtigen Charakteristika werden in der Tabelle 7 dargestellt.

Zwei Studien sind multizentrische, randomisierte und kontrollierte Studien, die im August bzw. September 2018 veröffentlicht wurden. Zwei davon sind prospektive Beobachtungsstudien und bei den anderen handelt es sich um retrospektive Studien. Alle Beobachtungsstudien, mit einer Ausnahme einer, verwendeten eine Neigungsbewertung (*propensity score matching*), um Auswahlverzerrungen bei der Interpretation der Ergebnisse zu limitieren.

Armeni et al. führten zwischen 2008 und 2012 eine multizentrische retrospektive Studie durch, die sich auf Daten aus zwei Zentren bezieht. Die Daten der Kontrollgruppe wurden aus den institutionellen Datenbanken dieser beiden italienischen Zentren abgerufen und es wurde eine propensity-Score-Analyse verwendet. Die untersuchten Endpunkte waren die Gesamtmortalität in 12 Monaten und die Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz. Sie führten auch eine Analyse zur Kosten-Effektivität durch. Die medikamentöse Therapie der Patienten beider Gruppen war leitliniengerecht und wurde nach dem Ermessen des verschreibenden Arztes dosiert (61).

Velazquez et al. führten zwischen 2005 und 2011 eine multizentrische retrospektive Studie durch. Die Patienten des Interventionsarms wurden von zwei multizentrischen Studien (EVERST II HRR, REALISM) abgerufen. Die eingeschlossenen Patienten hatten eine MR 3+ oder 4+ und waren entweder symptomatisch oder hatten eine eingeschränkte LVEF. Die Daten der Kontrollgruppe wurden aus einer großen echokardiographischen Datenbank abgerufen und es wurde eine propensity-Score Analyse durchgeführt. Der untersuchte Endpunkt war die Gesamtmortalität in 30 Tagen und in 12 Monaten (62).

Giannini et al. haben eine multizentrische prospektive Studie durchgeführt. Die Daten wurden zwischen 2009 und 2015 gesammelt. Die Patienten des Interventionsarms hatten nur eine funktionelle Mitralklappeninsuffizienz. Die eingeschlossenen Patienten hatten sowohl eine maximale medikamentöse als auch eine Device-Therapie, wenn es möglich war. Es wurde eine Propensity-Score-Analyse basierend auf Kovariaten vor der Behandlung durchgeführt. Die untersuchten Endpunkte waren die Gesamtmortalität und die kardiovaskuläre Mortalität in 12, 24 und 36 Monaten, die Verbesserung der NYHA-Klasse und die Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz im entsprechenden Zeitraum (63).

Kortland et al. führten eine multizentrische retrospektive Studie durch, die sich auf Daten aus vier holländischen Zentren bezog. Der Zeitraum der Studien reichte von 2009 bis 2016. Es gab drei Patientenkohorten: Z. n. einer kathetergestützten Therapie der Mitralklappeninsuffizienz, Z. n. der operativen Versorgung und der medikamentösen Therapie). Die Auswahl der Kontrollgruppe erfolgte durch eine Suche nach Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz und hochgradiger Mitralinsuffizienz in den Registern der Zentren und für den Ausgleich wurde eine Propensity-Score-Matching-Analyse basierend auf Kovariaten vor der Behandlung durchgeführt. Der untersuchte Endpunkt war die Mortalität in 12, 36 und 60 Monaten (60).

Ozog et al. haben im Zeitraum von 2016-2017 eine einzelzentrische prospektive Studie durchgeführt. Die Kontrollgruppe bestand aus Patienten, die im entsprechenden Zeitraum für eine kathetergestützte Therapie der Mitralklappeninsuffizienz nach einem Heart-Team Beschluss disqualifiziert worden waren, oder keine Intervention gewünscht haben. Die untersuchten Endpunkte waren die Gesamtmortalität und die Rehospitalisierung für HI in 12 Monaten, die Verbesserung der echokardiografischen Parameter und der thromboembolischen Komplikationen (67).

Obadia et al. und Iung et al. mit einer Aktualisierung der Daten der Studie führten an 37 Zentren in Frankreich eine randomisierte offene Studie durch. Patienten konnten eingeschlossen werden, wenn sie eine sekundäre Mitralklappeninsuffizienz ( $RV > 30$  ml oder  $EROA > 20$  mm<sup>2</sup>), eingeschränkte LVEF (15-40 %) und eine symptomatische Herzinsuffizienz (NYHA II, III, IV) hatten. Die Patienten wurden vor der kathetergestützten Therapie der Mitralklappeninsuffizienz im Verhältnis 1:1 in zwei Arme eingeteilt. Die Nachbeobachtungszeit betrug 12 Monate. Der primäre Endpunkt war eine Kombination aus Mortalität und Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz in 12 Monaten und die sekundären Endpunkte waren die kardiovaskuläre Mortalität und die schweren kardialen Komplikationen (MACE: *major adverse cardiac event*) (64).

Stone et al. führten eine multizentrische, randomisierte und offene Studie durch. Patienten konnten eingeschlossen werden, wenn sie eine sekundäre Mitralklappeninsuffizienz (3+/4+), eine eingeschränkte LVEF (20-50 %) und eine symptomatische Herzinsuffizienz (NYHA II, III, IV) trotz maximaler Herzinsuffizienz-

Therapie hatten. Die Patienten wurden 14 Tage vor der kathetergestützten Therapie der Mitralklappeninsuffizienz im Verhältnis 1:1 in zwei Arme eingeteilt. Die Nachbeobachtungszeit betrug 24 Monate. Die primären Endpunkte waren die Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz, eine Kombination aus Mortalität und Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz in 24 Monaten und die Freiheit von Device-bezogenen Komplikationen in 12 Monaten, definiert als Mitralklappenstenose, die zur operativen Versorgung geführt hat, Endokarditis, Implantation eines LVAD, Herztransplantation und Device-bezogene Embolisation. Die sekundären Endpunkte bestanden aus einer echokardiografischen Verbesserung der Mitralinsuffizienz, der Gesamtmortalität in 12 Monaten, einer Verbesserung der NYHA-Klasse und einer Verbesserung der Lebensqualität nach dem Kansas Fragebogen (65).

### 3.3 Baseline Charakteristika der Probanden

Letztendlich wurden 2.795 Patienten in 8 Studien in die vorliegende Analyse einbezogen. Insgesamt wurden 1.563 Patienten mit TMVR und 1.202 mit konservativer Therapie behandelt.

Die demografischen Charakteristika beider Gruppen waren fast ähnlich und werden in der Tabelle 8 zusammengestellt.

Die eingeschlossenen Patienten waren überwiegend Männer (64 % vs. 60 %) mit einem Durchschnittsalter von 73 Jahren und einem hohen chirurgischen Risikoprofil (Mittelwert STS 8 %). Sie litten auch unter einer erheblichen Belastung durch Komorbiditäten und waren hochsymptomatisch: 75 % in der Interventionsgruppe und 70 % in der Kontrollgruppe wurden als NYHA-Klasse III-IV beschrieben. Die häufigste Ätiologie war die ischämische Kardiomyopathie (65 %) mit einer reduzierten Ejektionsfraktion (Mittelwert von 35 % in den beiden Gruppe). Die Genese der Mitralinsuffizienz lag funktionell bei 84.4 % in der Interventionsgruppe und bei 93 % in der Kontrollgruppe.

### 3.4 Qualitätsbeurteilung der eingeschlossenen Studien

#### 3.4.1 Bewertung des Verzerrungspotentials bei den randomisierten Studien

Das Verzerrungspotentials der randomisierten Studien wurde mit dem Cochrane-Risiko-Bias-Tool ROB 2. 0 bei den randomisierten Parallelgruppen-Studien für alle Endpunkte beurteilt. Die Begründungen für spezifische Beurteilungen werden in den Tabellen 9-10 und in der Abbildung 6 dargestellt (69).

Beiden Studien wurde ein geringes Risiko für die Domain zugeschrieben, die sich aus dem Randomisierungsprozess ergibt.

Es wurde eine permutierte Block-Randomisierung mit Stratifizierung durchgeführt und es ergaben sich keine Ungleichgewichte bei den Baseline-Charakteristika beider Studienarme.

Obwohl die Studien offen (*open-label*) waren, d. h. die Ärzte und Patienten waren sich der Interventionen bewusst, wurden den Studien hinsichtlich der Verzerrung aufgrund der Abweichung von der Intervention ein geringes Risiko zugeordnet. Gemäß den Studienprotokolle hatten die Patienten nach der Randomisierung regelmäßige Follow-up-Visiten, wobei unter anderem die Medikation der Herzinsuffizienz überprüft wurde.

Darüber hinaus wurde den Studien auch hinsichtlich fehlender Daten auch geringes Risiko zugeordnet, weil nur wenige Patienten in der Nachbeobachtung verloren gingen und eine Analyse zu fehlenden Daten durchgeführt wurde.



Es bestand auch ein geringes Risiko für einen Bias bei der Messung der Ergebnisse, da ein verblindetes klinisches Endpunktkomitee alle klinischen Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte beurteilte. Den Studien wurde daher bei der Auswahl des berichteten Ergebnisses ein geringes Risiko für einen Bias zugesprochen.

Insgesamt wurden beide Studien nach dem von Cochrane vorgeschlagenen Algorithmus mit einem geringen Risiko für einen Bias eingestuft.

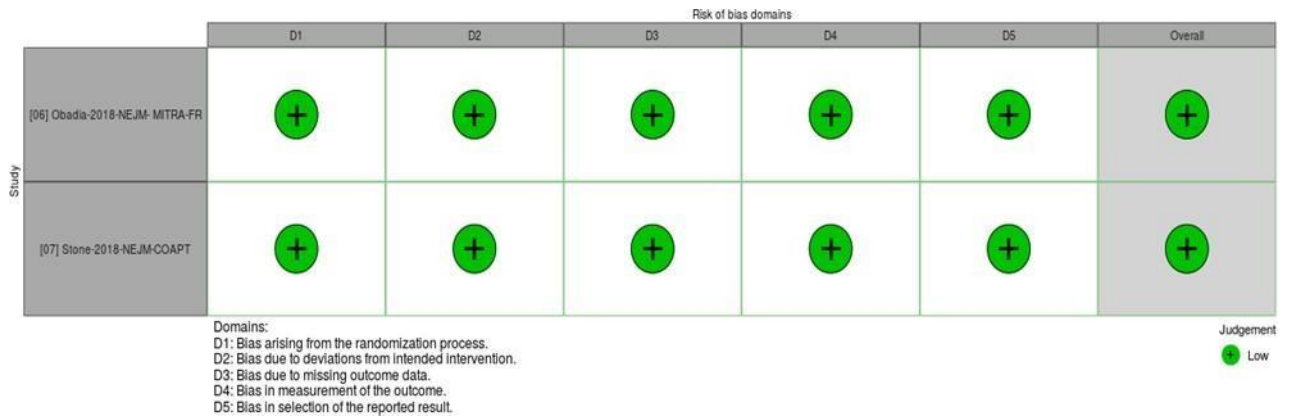


Abbildung 6: Schematische Darstellung des Verzerrungspotenzials für randomisierte Studien

### 3.4.2 Bewertung des Verzerrungspotentials der nicht randomisierten Studien

Das Verzerrungspotenzial wurde in den Beobachtungsstudien für alle Endpunkte unter Verwendung des ROBINS-I-Tools (Risk of Bias in nicht randomisierten Interventionsstudien) bewertet (58). Mit ROBINS-I ist eine Bewertung anhand von sieben Domänen möglich, nämlich *confounding*, *selection of participants*, *classification of interventions*, *deviation from intended intervention*, *missing data*, *measurement of outcomes*, *selection of the reported results*. Die Begründungen für spezifische Beurteilungen werden in den Tabellen 11-15 und in Abbildung 7 dargestellt. Wie bereits berichtet wurde, wurde die kürzlich erfolgte Stentimplantation, die optimale Herzinsuffizienz Therapie, als ein möglicher Störfaktor (confounders) betrachtet.

#### **Verzerrung durch Störfaktoren (confounding)**

Drei Studien (Armeni et al., Velazquez et al., Kortlandt et al.) wurde ein mäßiges, einer ein geringes (Giannini et al.) und einer ein kritisches (Ozog et al.) Verzerrungspotenzial zugeordnet.

Armeni et al. verwendeten eine Propensity Score -Analyse, um die Auswirkungen des Fehlens einer Randomisierung zu minimieren. Es gab auch eine Beschreibung der Patienten-Charakteristika, bei der allerdings wesentliche Angaben fehlten, wie der Zeitpunkt einer PCI oder die medikamentöse Herzinsuffizienz Therapie.

Velazquez et al haben wegen Ungleichgewichten bei den wichtigsten Grundlinienmerkmalen zwischen der Interventions- und der Kontrollgruppe eine Propensity Score Matching-Analyse durchgeführt. Die Neigungswerte wurden dabei aus einem multivariablen logistischen Regressionsmodell abgeleitet, wobei als Variablen Alter, Geschlecht, die Vorgeschichte des Myokardinfarkts, Schlaganfall, eine chronisch obstruktive Lungenerkrankung, eine Nierenerkrankung, *Diabetes mellitus*, eine vorherige Herzoperation, die aktuelle *New York Heart Association (NYHA)* Klasse III oder IV und der LVEF-Wert verwendet wurden.

Auch Giannini et al. verwendeten eine Propensity Score Matching-Analyse. Es wurde ein logistisches Regressionsmodell eingesetzt, welches die folgenden Variablen umfasste: Alter, Geschlecht, logistische EuroSCORE- und EuroSCORE II-Werte, *Diabetes mellitus*, koronare Herzkrankheit und chronische Niereninsuffizienz, eine vorherige Herzoperation und die LV-Ejektionsfraktion Werte. Das Matching wurde durchgeführt, indem randomisiert ein konservativ behandelter Patient ausgewählt und dann nach einem Patienten aus der Interventionsgruppe mit den ähnlichen Merkmalen gesucht wurde. Die Beschreibung der Patientencharakteristika war detailliert und es zeigte sich, dass die Probanden beider Gruppen keine Unterschiede bei der Herzinsuffizienz-Therapie aufwiesen.

Um die Verwirrung durch Unterschiede bei den Grundlinien-Merkmalen zu verringern, haben Kortland et al. eine Propensity Score Matching-Analyse durchgeführt, bei der alle Variablen verwendet wurden, die im Cox-Regressionmodell einen P-Wert von  $< 0,05$  hatten.

Die Studie von Ozog et al. wurde als kritisches Risiko für eine Verzerrung durch Störfaktoren bewertet, weil keine geeignete Analyse durchgeführt wurde, um alle wichtigen Bereiche zu kontrollieren. Es war auffällig, dass es zwischen den beiden Gruppen einen signifikanten Unterschied bei der kardialen Resynchronisationstherapie gibt, was die Ergebnisse beeinflussen könnte.

#### ***Verzerrung durch Auswahl der Teilnehmer***

Zwei Studien (Giannini et al.; Kortlandt et al.) wurden mit einem mäßigen Risiko für Verzerrung durch die Auswahl der Teilnehmer bewertet, weil in diesen Studien Patienten aus vielen Zentren ausgewählt wurden und die Autoren eine entsprechende Analyse zur Anpassung der Selektionsverzerrung eingesetzt haben.

Armeni et al. und Velazquez et al. Wurden mit einem hohen Risiko bewertet, weil die Probanden der Kontrollgruppe aus einem anderen Register aufgerufen wurden, der Beginn der Follow-Up Periode und die Intervention nicht zusammenfielen und sie keine entsprechende Analyse zur Anpassung der Verzerrung durchgeführt wurde.

Die Studie von Ozog et al. wurde mit einem kritischen Risiko bewertet, da die Patienten aus einem einzigen Zentrum ausgewählt wurden und eine Baseline-Verzerrung vorlag.

#### ***Klassifizierung von Interventionen***

Alle Studie wurden mit einem moderaten Risiko eingestuft, weil die Indikationsstellung und die Intervention an sich nach den Leitlinien (entweder US-amerikanisch oder europäisch) durchgeführt wurden. Es wurde jedoch nicht klar definiert, ob es eine Standardisierung der Antiplättchen-Therapie oder der Antikoagulation nach der Intervention gab.

#### ***Verzerrung aufgrund von Abweichungen von den geplanten Interventionen***

Alle Studien wurden mit einem geringen Risiko eingestuft, da keine Abweichungen von der Behandlung erwähnt wurden.

### Verzerrung aufgrund fehlender Daten

Armeni et al., Giannini et al. und Ozog et al. haben keine Angaben zu fehlenden Daten gemacht.

Die Patienten mit fehlenden Daten wurden aus der retrospektiven Studie von Velazquez et al. ausgeschlossen, was als geringes Risiko bewertet wurde.

Kortlandt et al. gaben an, dass die Prävalenz der fehlenden Daten gering und < 5 % war, weshalb die Studie mit einem niedrigen Risiko bewertet wurde.

### Verzerrung bei der Ergebnismessung

Alle Studien wurden mit einem niedrigen Risiko eingestuft, da es als unwahrscheinlich eingeschätzt wurde, dass die Kenntnis der Intervention die Ergebnisbewertung (Tod, Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz, Schlaganfall) beeinflusst haben könnte.

### Verzerrung bei der Auswahl der berichteten Ergebnisse

Bei keiner der Studien wurden die Protokolle identifiziert, sodass bei der Auswahl der berichteten Ergebnisse eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden konnte.

Study	Risk of bias domains							Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	
[01] Armeni-2015-IntJCardiol	⊖	⊗	⊖	⊕	?	⊕	?	⊗
[02] Velazquez-2015-AmHeartJc	⊖	⊗	⊖	⊕	⊕	⊕	?	⊗
[03] Giannini-2016-AmJCardiol	⊕	⊖	⊖	⊕	?	⊕	?	⊖
[04] Kortlandt-2018-CircCVInterv	⊖	⊖	⊖	⊕	⊕	⊕	?	⊖
[05] Ozog-2018-Adv-Interv-Card	⊗	⊗	⊖	⊕	?	⊕	?	⊗

Domains:  
D1: Bias due to confounding.  
D2: Bias due to selection of participants.  
D3: Bias in classification of interventions.  
D4: Bias due to deviations from intended interventions.  
D5: Bias due to missing data.  
D6: Bias in measurement of outcomes.  
D7: Bias in selection of the reported result.

Judgement  
⊗ Critical  
⊗ Serious  
⊖ Moderate  
⊕ Low  
? No information

Abbildung 7: Schematische Darstellung des Verzerrungspotenzials für nichtrandomisierte Studien.

## 3.5 Auswirkungen der Interventionen

### 3.5.1 Mortalität in 12 Monaten

Sieben Studien haben als Endpunkt die 12-Monats-Mortalität untersucht. Insgesamt wurden 1.877 Patienten (1.109 in der Interventions- und 768 in der Kontrollgruppe) in diesen Vergleich einbezogen.

Die Studie der zusammenfassenden Schätzung zum Vergleich von TMVR und MT zeigte eine statistisch signifikante relative Reduktion der Gesamtmortalität in 12 Monaten mit einer Heterogenität von 49 % (RR: 0,71; CI 95 %: 0,57–0,89).

Die Analyse der Beobachtungsstudien führte ebenfalls zu einer statistisch signifikanten Reduktion der Gesamtmortalität (RR: 0,62; CI 95 %: 0,48–0,80; I<sup>2</sup>: 29 %).

Bei der Analyse der beiden randomisierten und kontrollierten Studien zeigte sich eine relative Reduktion des Todesrisiko ohne statistische Signifikanz mit den folgenden Werten: RR: 0,93; CI 95 %: 0,72–1,19; I<sup>2</sup>: 0 %.

Die entsprechende Grafik (*forest plot*) wird in der Abbildung 8 dargestellt.

### 3.5.2 Mortalität in 24 Monaten

In diesen Vergleich gingen 902 Patienten aus drei Studien ein. Das Gesamtergebnis für 330 Patienten zeigte eine signifikante Überlegenheit der Transkatheter-Mitralklappen-Intervention (RR: 0,75, CI 95 %: 0,57-0,97; I<sup>2</sup>: 51 %). Die Analyse der randomisierten und kontrollierten Studien führte zu einer relativen, aber nicht signifikanten Überlegenheit bei den folgenden Werten: RR: 0,80; CI 95 %: 0,57-1,17; I<sup>2</sup>: 66 %.

Die entsprechende Grafik (*forest plot*) wird in der Abbildung 9 dargestellt.

### 3.5.3 Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz in 12 Monaten

Hinsichtlich der Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz in 12 Monaten konnten vier Studien mit 1.071 Patienten ausgewertet werden. Das Ergebnis zeigte keine signifikante Überlegenheit bei den folgenden Werten: RR: 0,83; CI 95 %: 0,63-1,09; I<sup>2</sup>: 44 %. Weder die Analyse der Beobachtungsstudien noch die der randomisierten Studien führten zu einer signifikanten Überlegenheit bei den folgenden Werten: RR: 0,66; CI 95 %: 0,37-1,17; I<sup>2</sup>: 0 % und RR: 0,87, CI 95 %: 0,63-1,22; I<sup>2</sup>: 71 %. Die entsprechende Grafik (*forest plot*) wird in der Abbildung 10 dargestellt.

### 3.5.4 Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz in 24 Monaten

Zu dem Parameter Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz in 24 Monaten konnten drei Studien mit 1.023 Patienten ausgewertet werden. Das Ergebnis zeigte eine signifikante Überlegenheit der Transkatheter-Mitralklappen-Intervention (RR: 0,59; CI 95 %: 0,46- 0,79; I<sup>2</sup>: 0). Es ist wichtig, dass auch die Subanalyse der randomisierten Studien ebenfalls zu einer signifikanten Überlegenheit der Interventionsgruppe führte (RR: 0,63; CI 95 %: 0,48- 0,82; I<sup>2</sup>: 0%; p < 0,01). Die entsprechende Grafik (*forest plot*) wird in der Abbildung 11 dargestellt.

### 3.5.5 Schlaganfall

Hinsichtlich des Sicherheitsendpunktes für Schlaganfall zeigte sich bei der Transkatheter-Mitralklappen-Intervention keine Unterlegenheit im Vergleich zur medikamentösen Therapie bei den folgenden Werten: RR: 1,67; CI 95 %: 0,69-4,05; I<sup>2</sup>: 24; p = 0,26. Die entsprechende Grafik (*forest plot*) wird in der Abbildung 12 dargestellt.

## 4. Diskussion

Das Ziel dieser systematischen Übersichtsarbeit und Metaanalyse bestand darin, die Effekte der minimalinvasiven Transkatheter-Mitralklappenrekonstruktion kombiniert mit einer medikamentösen Therapie zur Behandlung von Herzinsuffizienz im Vergleich mit der alleinigen medikamentösen Therapie zur Behandlung von Herzinsuffizienz bei Patienten mit einer mittel- bis hochgradiger Mitralklappeninsuffizienz hinsichtlich der Gesamtmortalität und der Hospitalisation wegen Herzinsuffizienz in 12 und 24 Monate, und des Auftretens von Schlaganfällen zu untersuchen.

### 4.1 Zusammenfassung der Hauptergebnisse und Sicherheit der Evidenz

Es wurden fünf Beobachtungsstudien (drei davon retrospektiv und zwei prospektiv), zwei randomisiert-kontrollierte Studien und eine Studie mit einer Aktualisierung der Daten einer RCT ausgewertet. Insgesamt wurden 2.795 Teilnehmer analysiert, die in zwei Arme aufgeteilt wurden, nämlich diejenigen, die eine TMVR (N = 1.563) erhielten, und diejenigen, die nur eine medikamentöse Therapie erhielten (N = 1.232).

Die randomisierten und kontrollierten Studien hatten gemäß Cochranes ROB 2.0-Tool ein geringes Risiko für eine Verzerrung bei allen Endpunkten. Zwei der nicht randomisierten Studien hatten ein erhöhtes, zwei ein mäßiges und eine Studie hatte ein kritisches Risiko für eine Verzerrung aller Endpunkte gemäß dem ROBINS-1-Tool von Cochrane.

Drei Studien (davon zwei der randomisierten Studien) berichteten über keinen Unterschied bei der Gesamtmortalität in 12 Monaten zwischen den beiden Gruppen. Vier Beobachtungsstudien ergaben eine signifikante Reduktion. Die Sicherheit der Evidenz wurde gemäß der GRADE-Evaluation als mäßig bewertet. Bei der Synthese zeigte sich eine signifikante Reduktion des Todesrisikos für die Interventionsgruppe bei 29 % (RR: 0,71; CI 95 %: 0,57- 0,89 und moderate Heterogenität I<sup>2</sup>: 49 %). Der Treiber dieser Reduktion waren die Ergebnisse der nicht randomisierten Studien.

Angesichts der Mortalität in 24 Monate zeigten zwei Studien eine Überlegenheit der TMVR im Vergleich mit der medikamentösen Therapie. Die Sicherheit der Evidenz wurde nach der GRADE-Evaluation als mäßig bewertet. Die Analyse aller Ergebnisse führte zu einer signifikanten Reduktion der Mortalität in der Interventionsgruppe von 25 % (RR: 0,75; CI 95 %: 0,57-0,97) und einer erheblichen Heterogenität (I<sup>2</sup>=51%).

In Bezug auf die Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz in 12 Monaten konnte nur die Studie von Stone et al. eine signifikante Reduktion der ungeplanten Klinikeinweisungen nachweisen und drei Studien berichteten über keinen signifikanten Unterschied bei einer mäßigen Sicherheit der Evidenz. Deshalb führte die Synthese der Ergebnisse zu keinem signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen (RR: 0,83; CI 95 %: 0,63-1,09; I<sup>2</sup>: 44 %).

Zu dem Parameter Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz in 24 Monaten konnten drei Studien mit 1.023 Patienten ausgewertet werden. Das Ergebnis zeigte eine signifikante Überlegenheit der TMVR mit einer Risikoreduktion von 41 % (RR: 0,59; CI 95 %: 0,46-0,76) ohne Heterogenität. Es ist wichtig, dass auch die Subanalyse der beiden randomisierten Studien ebenfalls eine statistische Signifikanz zugunsten der TMVR bestätigen konnte. Die Sicherheit der Evidenz wurde nach der GRADE-Evaluation als mäßig eingeschätzt.

Die TMVR zeigte auch keine Unterlegenheit beim Vergleich mit der medikamentösen Therapie allein hinsichtlich des Sicherheitsendpunktes eines Schlaganfalls in 12

Monaten. Insgesamt drei Studien hatten eine Analyse der Schlaganfälle durchgeführt (davon die beiden randomisierten Studien) mit einer hohen Sicherheit der Evidenz (RR: 1,67; CI 95 %: 0,69-4,05; I<sup>2</sup>: 24 %, p = 0,26).

#### 4.2 Vollständigkeit und Anwendbarkeit der Evidenz

Diese systematische Übersichtsarbeit und Metaanalyse umfassten eine relative kleine Anzahl von Studien, von denen nur zwei randomisierte und kontrollierte Studien waren.

Darüber hinaus war die Intervention, mit der Ausnahme der randomisierten Studien, nicht standardisiert, was zu erheblichen Abweichungen führen kann. So lieferten etwa viele Studien keine vollständigen Angaben zur Art und Dauer der die Thrombozytenaggregation hemmenden Therapie postinterventionell und zur Therapie der Herzinsuffizienz.

Wegen der mäßigen Sicherheit der Evidenz liefert diese Studie einen guten Hinweis darauf, dass die Transkatheter-Mitralkappen-Intervention in einer Kombination mit einer medikamentösen Therapie im Vergleich mit einer medikamentösen Therapie allein Vorteile hinsichtlich der Mortalität in 12 und 24 Monaten und der Hospitalisierung in 24 Monaten bietet. Außerdem ergab sich auch kein Hinweis auf eine Unterlegenheit hinsichtlich des Sicherheitsendpunktes des Schlaganfalls.

#### 4.3 Limitationen und mögliche Verzerrungen der Studie

Die Suchstrategie bezog sich umfassend auf Online-Datenbanken und ihre Qualität wurde mit Hilfe des Tools *Peer Review of Electronic Search Strategies* (PRESS EBC Elements) bewertet (40). Es wurden keine Einschränkungen bei der Literaturrecherche etwa hinsichtlich der Veröffentlichungsart oder Datumsbeschränkungen vorgenommen. Deshalb wird davon ausgegangen, dass alle relevanten Studien zu diesem Thema erfasst werden konnten. Es besteht allerdings die Gefahr, dass relevante Studien in der grauen Literatur nicht identifiziert wurden.

Zwei Studien der Metaanalyse bezogen auch Patienten mit primärer Mitralkappeninsuffizienz ein. Der Anteil dieser Patienten ist allerdings gering (15,6 % und 6,8 % in der Interventions- und der Kontrollgruppe). Obwohl dies zu einer Heterogenität führen könnte, wird davon ausgegangen, dass aus der Studie sichere Schlussfolgerungen gezogen werden können.

#### 4.4 Schlussfolgerungen und künftige Entwicklungen

Die Mitralklappe ist eine komplexe anatomische Konstruktion und die Mitralkappeninsuffizienz stellt eine multifaktorielle Erkrankung dar (10). Studien von Community-basierten Populationen haben die Mitral-Regurgitation (MR) als die am häufigsten diagnostizierte Herzklappenerkrankung identifiziert (70). Die Inzidenz steigt mit dem Alter an, sodass die zunehmende demografischen Alterung auch zu einem Anstieg des Anteils der Patienten mit einer symptomatischen Mitralkappeninsuffizienz führen kann. Die Mehrheit der Patienten bildet wegen den mit dem Alter verbundenen Komorbiditäten eine gebrechliche Population mit einem erhöhten operativen Risiko. Eine kürzlich veröffentlichte Register-basierte Beobachtungsstudie in vier Gemeinden der USA untersuchte die Prävalenz und die prognostische Signifikanz der Mitralkappen-Regurgitation (MR) bei Patienten, die stationär mit einer akut dekompensierten Herzinsuffizienz behandelt wurden. Es zeigte sich, dass die Prävalenz der mittel- und hochgradigen MR 44,5 % bei Patienten mit einer LVEF < 50 % und 27,5 % bei Patienten mit einer LVEF ≥ 50 % betrug (70).

Unsere Metaanalyse lieferte einen guten Hinweis auf einen signifikanten Vorteil der kathetergestützten Mitralklappenrekonstruktion hinsichtlich der Mortalität und der Klinikeinweisung bei Herzinsuffizienz im Vergleich mit dem konservativen Procedere. Entscheidender Treiber für diesen Unterschied waren die randomisierte Studie von Stone et al. (COAPT) und die nicht randomisierten Studien, die jedoch mit einem gewissen Verzerrungspotenzial verbunden sind. Die randomisierte Studie von Obadia et al. (MITRA-FR) konnte dagegen keine statistische Signifikanz in diesen Domänen nachweisen. Zahlreiche Papers von anderen Forschern haben versucht, diese Diskrepanz zu interpretieren. Die vorherrschende Annahme besteht darin, dass die Auswahl der Patienten zwischen den beiden Studien unterschiedlich war (71–73). Die Mitralklappeninsuffizienz war bei den Patienten der COAPT-Studie ausgeprägter als bei der MITRA-FR-Studie. Echokardiografisch war in der COAPT-Studie die Klappenöffnungsfläche im Mittel 41 mm<sup>2</sup> gegenüber 31 mm<sup>2</sup> in der MITRA-FR-Studie. Das linksventrikuläre enddiastolische Volumen war in der COAPT-Studie im Mittel um 34 ml/m<sup>2</sup> geringer als in MITRA-FR-Studie (101 ml/m<sup>2</sup> vs 135 ml/m<sup>2</sup>). Darüber hinaus war in MITRA-FR mindestens eine Hospitalisierung für HI in den 12 Monaten vor der Randomisierung obligatorisch, während Patienten in COAPT aufgrund hoher BNP- ( $\geq 300$  pg/mL) oder NT-proBNP-Werte ( $\geq 1500$  pg/mL) auch in Abwesenheit einer kürzlichen HF-Einweisung eingeschlossen werden konnten (3).

Die Baseline-LVEF betrug in der COAPT-Studie 20-50 % und in der MITRA-FR-Studie 15-40 %. Beide Studien zielten auf dasselbe Krankheitsbild, die COAPT-Studie schloss jedoch eine Population von Patienten mit schwerer MR und weniger fortgeschrittener LV-Erkrankung (Dilatation/Dysfunktion) im Vergleich zu den MITRA-FR-Patienten ein.

Der Anteil der Patienten, die in die Studie aufgenommen wurden, aber nicht für eine Randomisierung in Frage kamen, betrug 61 % in COAPT und 32 % in MITRA-FR. Dieser Unterschied war wahrscheinlich auf die Einschlusskriterien in der COAPT-Studie zurückzuführen, in der die Patienten nicht durch das lokale Herzteam (wie in MITRA-FR), sondern auch durch ein zentrales Auswahlkomitee beurteilt wurden.

Letzteres ist ein wichtiger Punkt, weil eines der wichtigsten Einschlusskriterien in beiden Studien eine optimale medikamentöse Therapie (OMT) war. Während in COAPT der OMT-Basisstatus zentral ausgewertet wurde und nur Patienten mit maximal verträglicher OMT randomisiert wurden, wurden in MITRA-FR die Patienten durch das lokale Herzteam gescreent, wobei die Entscheidung auf dem Urteil des jeweiligen Zentrums beruhte. Außerdem wurden in der COAPT-Studie Veränderungen der OMT während des *follow-up* Zeitraums berichtet, während in MITRA-FR keine Informationen über eine eventuelle Medikamenten-*Up-Titration* während des Studienverlaufs zur Verfügung gestellt wurden. Allerdings kann bei Betrachtung der Baseline-OMT der beiden Studien festgestellt werden, dass in der MITRA-FR eine höhere Rate an Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS)-Blockern (84,7 %) im Vergleich zu der COAPT-Studie (67,1 %) eingesetzt wurde. Zudem wurde ein höherer Einsatz von RAAS-Blockern in Interventionsgruppe (71,5 %) gegenüber der Kontrollgruppe (62,8 %) von COAPT berichtet. Was die Veränderungen der GDMT während der Nachbeobachtung betrifft, die nur in der COAPT-Studie berichtet wurden, wurde eine signifikant höhere Erhöhung der Betablocker-Dosis in der Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe Studie festgestellt (3). Eine mögliche Erklärung ist, dass ein Anstieg der Blutdruckwerte nach MitraClip eine weitere Optimierung der medikamentösen Therapie in der Interventionsgruppe ermöglicht haben könnte.

Trotz eines höheren Einsatzes von OMT in MITRA-FR stellt das Fehlen eines zentralen Komitees, das die OMT bei Studienbeginn und während der Nachbeobachtung auswertete, eine der Hauptschwächen der französischen Studie dar, die es nicht erlaubt, den Einfluss des MitraClip-Verfahrens auf die Prognose unabhängig von der OMT definitiv zu erkennen.

Auch die prozeduralen Erfolgsraten unterscheiden sich zwischen den Studien zugunsten der COAPT-Studie. Nur 5 % der mit MitraClip versorgten Patienten hatten nach 12 Monaten eine Mitralinsuffizienz Grad III oder mehr, während in der MITRA-FR-Studie der Anteil der Patienten dreimal so hoch war (73).

Kürzlich schlugen Grayburn et al. ein prognostisches Modell vor, der darauf abzielt, die Ergebnisse der MITRA-FR- und COAPT-Studien in Einklang zu bringen. Sie nahmen an, dass MITRA-FR-ähnliche Patienten, die eine MR "proportional" zu einer schweren LV-Dilatation haben, nicht von einer MR-Reduktion profitieren. Andererseits können COAPT-ähnliche Patienten, die eine MR "disproportional" zum mäßig dilatierten linken Ventrikel haben, ihre Prognose nach einer MV-Behandlung verbessern. Offensichtlich sollte diese interessante Hypothese durch weitere Untersuchungen unter Einbeziehung von Daten einzelner Patienten bestätigt werden (74).

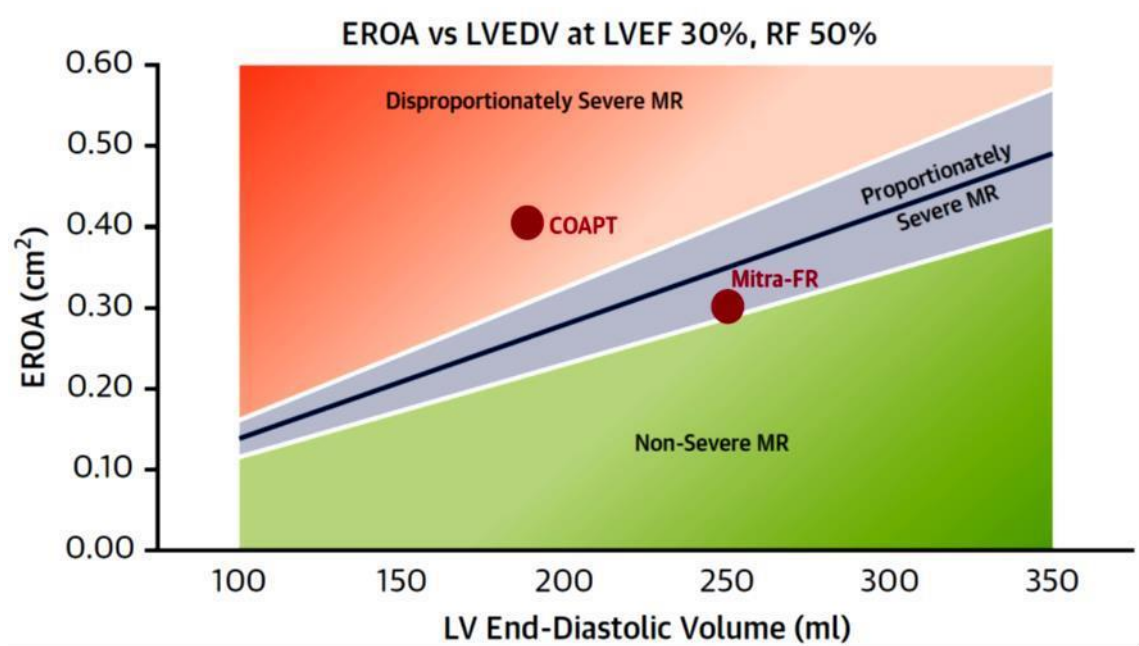


Abbildung 8 : Schematische Darstellung des Verhältnisses zwischen EROA und LVEDV zur weiteren Klassifizierung der MI als unverhältnismäßig schwere, verhältnismäßig schwere und nicht-schwere funktionelle Mitralklappenregurgitation. Reproduziert aus Grayburn et al.

Die obigen Beobachtungen weisen darauf hin, dass die Ergebnisse von MITRA-FR und COAPT als komplementär und nicht widersprüchlich interpretiert werden sollten.

Um einen prognostischen Vorteil zu erzielen, sollten nur ausgewählte Patienten eine MitraClip-Therapie erhalten. Eine genaue Auswertung der OMT vor der Intervention ist von wichtiger Bedeutung. Eine OMT ist auch nach der Intervention notwendig. Dies unterstreicht die Bedeutung des Herzteams mit aktiver Beteiligung von HF-Spezialisten an der Entscheidungsfindung und dem Patientenmanagement (3).

Die erste Generation der MitraClip Apparatur stand im Jahr 2008 für die klinische Verwendung zur Verfügung. Im Vergleich zum aktuellen MitraClip device wurde nur



eine einzige Clipgröße offeriert, und nur ein simultanes Greifen mit beiden Cliparmen war möglich. Erst 2016 kam die zweite Generation Mitraclip-NT mit einer verbesserten Steuerung und einem verbesserten *grasping* (63). Zwei Jahre später stand die dritte Generation (XTR-NTR) des MitraClip zur Verfügung, die nicht nur ein noch besseres *grasping* und eine bessere Bedienbarkeit anbot, sondern auch die Möglichkeit einer individuellen Therapiestrategie umfasste, da sie in zwei Größen verfügbar war.

Die Ergebnisse einer großen multizentrischen Beobachtungsstudie, in der, sowohl Patienten mit primärer (37%) als auch sekundärer Mitralklappeninsuffizienz, eingeschlossen wurden, zeigten eine relevante Absenkung der MI mit dem neuen Mitralklappen-Reparatursystem bei 93% der Patienten (75).

Die Daten der EXPAND-Studie hinsichtlich der Erfahrung im klinischen Alltag waren in Bezug auf Leistung und Sicherheit der dritten Generation erheblich (64). Der Rückfluss konnte insgesamt bei 27,7 % der Patienten mit primärer Mitralklappeninsuffizienz nach 30 Tagen auf null oder fast null gesenkt werden, bei 86,9 % war eine Absenkung auf einen MI Grad I oder weniger und bei 97,3 % war eine Absenkung auf einen MI Grad II oder weniger möglich.

Schließlich erfolgte 2020 die Zulassung der vierten Generation (NT, NTW, XT, XTW) mit nun vier verschiedenen Größen, die eine anatomieadaptierte Therapie ermöglichen (76–78). Zusätzlich steht noch das ähnliche Reparatursystem PASCAL zur Verfügung, das die Möglichkeit eines unabhängigen Greifens anbietet (79–81). Die Erfahrungen mit diesen Systemen sind noch limitiert. Die laufende Studie CLASP IID/IIF vergleicht die beide Systeme bei Patienten mit primärer oder sekundärer Mitralklappeninsuffizienz und ihre Ergebnisse werden Aufschluss darüber geben, in welcher Situation welches Reparatursystem zu verwenden ist (82). Deshalb ist eine präzise anatomische und echokardiografische Beurteilung des Mitralklappenapparats und der Insuffizienzmechanismen von entscheidender Bedeutung. Darüber hinaus kristallisiert sich das Ziel einer individualisierten Therapie heraus, um optimale Ergebnisse für diese Patienten erreichen zu können. Die eingeschlossenen Studien unserer Metaanalyse schlossen Patienten ein, die auch mit den älteren Generationen der Mitralklappen-Reparatursysteme versorgt wurden. Es ist zu erwarten, dass durch die Weiterentwicklung der Systeme noch verbesserte und signifikante Ergebnisse hinsichtlich der Sicherheit und der Effizienz ermöglicht werden.

Da die residuale MI und der transvalvuläre diastolische Gradient mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko nach MitraClip-Implantation assoziiert sind, kommt der Entscheidungsfindung und der Verfahrensstrategie während des Eingriffs eine entscheidende Bedeutung zu (83,84). Die intraoperative transösophageale Echokardiografie ist nach wie vor der Grundstein der intraprozeduralen Führung des MitraClip-Eingriffs, da sie bei vielen komplexen Eingriffen eine "dynamische Schritt-für-Schritt-Führung" ermöglicht. Komplexe MK-Läsionen erfordern in der Regel mehr als einen Clip, und ein anderes Manöver vor dem Einsetzen des Clips. Bei jedem Schritt ist eine vollständige Neubewertung der "veränderten MK-Pathologie" erforderlich, mit einer genauen Bewertung der Wirksamkeit und der "Sicherheits"-Bedenken (84,85). Gravazzoni et al. schlugen einen konzeptionellen Rahmen während des MitraClip-Verfahrens vor. Die kontinuierliche Kommunikation und Rückmeldung vom Echospezialisten zum Interventionisten sind bei komplexen Verfahren entscheidend. Neben der Echokardiografie ist auch die hämodynamische Messung des linksatrialen Drucks wichtig zur intraoperativen Entscheidungsfindung, und besonders bei komplexen Anatomien, bei denen mehrere Verfahrensschritte eine Herausforderung

darstellen und die endgültige geometrische Form der MI-Jets ausgeprägt exzentrisch sein kann (82,85).

Die jahrzehntelange Erfahrung mit dem MitraClip veranlasste zahlreiche Operatoren, eine Trikuspidalinsuffizienz-Korrektur mit dem MitraClip in der Trikuspid-Position zu versuchen. Die besten Ergebnisse scheinen durch das Anbringen des vorderen und/oder hinteren Segel an das septale Segel zu erzielen, wodurch auch der Annulus verringert werden kann (86). Zum Einsatz kam im Verlauf der TriClip, womit eine perkutane Trikuspidalklappen-Rekonstruktion möglich ist. Er ähnelt stark dem Mitralklappen-Clip, und wurde in der TRILUMINATE-Studie untersucht. Die Studie war eine multizentrische randomisierte Studie, in der, 85 Patienten mit mittel- bis hochgradiger Trikuspidalklappeninsuffizienz, eingeschlossen wurden. Die baseline-Charakteristika der Probanden ähneln sich der Kohorten der MI-Studien. Die Mehrheit davon hatten eine sekundäre Trikuspidalklappeninsuffizienz und eine symptomatische Herzinsuffizienz NYHA III-IV. Das Hauptausschlusskriterium war eine hochgradige pulmonale Hypertonie. Der primäre Effektivitätspunkt war eine Verbesserung der TI um mindestens einen Grad, und wurde in 86% der Patienten erreicht. Nur bei 4 % der Patienten trat der primäre Sicherheitsendpunkt auf, definiert als Kombination aus kardiovaskulärem Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall, neues Nierenversagen, Endokarditis und notfallmäßige Trikuspidalklappenchirurgie (87,88).

Die klinische Umsetzung von Transkatheter-Therapien der Trikuspidalklappe ist noch nicht so fortgeschritten wie das Feld der Transkatheter-Mitralklappenrekonstruktion. Inzwischen stellt sie jedoch für Patienten mit isolierter sekundärer Trikuspidalregurgitation eine vielversprechende Alternative zu einer möglicherweise morbiden offenen Operation dar. Allerdings müssen bei Transkathetereingriffen an der Trikuspidalklappe noch alle Schritte der Entwicklung einer neuen Klappeninterventionstechnologie (u.a. Sicherheit, Wirksamkeit, optimale Patientenauswahl) beachtet werden (86).

Angesichts der Komplexität der Mitral- und Trikuspidalklappen-Erkrankung zu ihrer Behandlung bleibt die Diskussion im *heart team* der wichtigste Garant dafür, dass jedem Patienten die optimale Lösung auf der Grundlage der aktuellen evidenzbasierten Argumentation angeboten wird. Die Evaluation der Patienten, die für die MitraClip-Prozedur in Frage kommen, muss nicht nur die klinischen Merkmale der Patienten berücksichtigen, sondern auch die Erfahrung der Operateure und das Volumen des Zentrums, die meist mit der Wahrscheinlichkeit zusammenhängen, gute prozedurale Ergebnisse zu erzielen (82).

Hinsichtlich des Sicherheitsendpunktes des Schlaganfalls zeigte sich keine Unterlegenheit der kathetergestützten Therapie der Mitralklappeninsuffizienz im Vergleich zum konservativen Procedere. Die Inzidenz eines Schlaganfalls innerhalb von 30 Tagen nach einer perkutanen Mitralklappenrekonstruktion variiert in Registerstudien zwischen 0,7 % und 2,6% (89,90). Patienten mit hochgradiger Mitralklappeninsuffizienz haben häufig auch Vorhofflimmern, und haben damit ein erhöhtes Risiko für eine Schlaganfall-Komplikation.(91). Es gibt Berichte über seltene links-atriale (LA) und linksventrikuläre (LV) periprozedurale Thrombusbildung innerhalb der ersten 30 Tage (92–94). Für die interventionelle Versorgung der Mitralklappe liegen bislang keine dezidierten Studien über eine optimale antithrombotische Therapie vor und die Empfehlungen basieren auf empirischen Daten (95). Geis et al. haben die Effekte der temporären oralen Antikoagulation nach einer kathetergestützten Implantation eines Reparatursystems in einer einzelzentrischen prospektiven Studie untersucht (96). Es zeigte sich, dass die Inzidenz eines Schlaganfalls innerhalb von 30

Tagen geringer war im Vergleich mit anderen Kohorten (0,2 % vs. Median 1,3 % [0,7-2,6 %];  $p < 0,05$ ), ohne einen Anstieg der Blutungskomplikationen. In diesem Zusammenhang sind auch bildgebende RCTs erforderlich, die die subklinischen Schlaganfälle identifizieren können, ähnlich wie es in der GALILEO 4D-Studie für die Transkatheter-Aortenklappen-Implantation gezeigt wurde (97).

Mit unserer Studie haben wir die Effekte der minimalinvasiven Transkatheter-Mitralklappenrekonstruktion kombiniert mit einer medikamentösen Therapie für Herzinsuffizienz im Vergleich mit einer medikamentösen Therapie für Herzinsuffizienz bei Patienten mit mittel- bis hochgradiger Mitralklappeninsuffizienz untersucht. Bei mäßiger Sicherheit der Evidenz liefert diese Studie einen guten Hinweis darauf, dass die Transkatheter-Mitralklappen-Intervention in einer Kombination mit einer medikamentösen Therapie im Vergleich zur medikamentösen Therapie allein Vorteile hinsichtlich der Mortalität in 12 und 24 Monaten und der Hospitalisierung in 24 Monaten bietet. Außerdem ergibt sich kein Hinweis einer Unterlegenheit hinsichtlich des Sicherheitsendpunktes des Schlaganfalls.

Unsere Studie liefert starke Beweise, dass die FMR nicht nur als Marker für den Schweregrad der zugrundeliegenden ventrikulären Erkrankung angesehen werden sollte, denn sie spielt eine aktive Rolle bei der Progression der Herzinsuffizienz bzw. der zugrunde liegenden Kardiomyopathie. Daher kann die perkutane Intervention, wenn sie rechtzeitig bei richtig ausgewählten Patienten eingesetzt wird, diesen Circulus vitiosus unterbrechen, der bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz zum Endstadium der terminalen Herzinsuffizienz beiträgt.

Laufende Studien auf diesem Gebiet sollten eine robuste Evidenz für diese Einschätzung liefern.

## 5. Literaturverzeichnis

1. Nickenig G, Hammerstingl C, Schueler R, Topilsky Y, Grayburn PA, Vahanian A, et al. Transcatheter Mitral Annuloplasty in Chronic Functional Mitral Regurgitation: 6-Month Results With the Cardioband Percutaneous Mitral Repair System. *JACC: Cardiovascular Interventions* [Internet]. 2016 Oct 10 [cited 2019 Aug 7];9(19):2039–47. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1936879816310615>
2. Nickenig G, Schueler R, Dager A, Martinez Clark P, Abizaid A, Siminiak T, et al. Treatment of Chronic Functional Mitral Valve Regurgitation With a Percutaneous Annuloplasty System. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016 Jun;67(25):2927–36.
3. Senni M, Adamo M, Metra M, Alfieri O, Vahanian A. Treatment of functional mitral regurgitation in chronic heart failure: can we get a 'proof of concept' from the MITRA-FR and COAPT trials? [Internet]. Vol. 21, *European Journal of Heart Failure*. John Wiley and Sons Ltd; 2019 [cited 2021 Feb 24]. p. 852–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31116485/>
4. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet* [Internet]. 2006 Sep 16 [cited 2020 Oct 7];368(9540):1005–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16980116/>
5. Baskett RJF, Exner D v, Hirsch GM, Ghali WA. Mitral insufficiency and morbidity and mortality in left ventricular dysfunction. *The Canadian journal of cardiology* [Internet]. 2007 Aug [cited 2019 Aug 7];23(10):797–800. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17703258>
6. Kim J-H, Lee SH, Joo H-C, Youn Y-N, Yoo K-J, Chang B-C, et al. Effect of Recurrent Mitral Regurgitation After Mitral Valve Repair in Patients With Degenerative Mitral Regurgitation. *Circulation Journal* [Internet]. 2018 Dec 25 [cited 2019 Aug 7];82(1):93–101. Available from: [https://www.jstage.jst.go.jp/article/circj/82/1/82\\_CJ-17-0380/\\_article](https://www.jstage.jst.go.jp/article/circj/82/1/82_CJ-17-0380/_article)
7. McCarthy KP, Ring L, Rana BS. Anatomy of the mitral valve: understanding the mitral valve complex in mitral regurgitation. *European Journal of Echocardiography* [Internet]. 2010 Dec 1 [cited 2019 Aug 7];11(10):i3–9. Available from: <https://academic.oup.com/ehjcm/advance-article-lookup/doi/10.1093/ejechocard/jeq153>
8. Rossi A, Dini FL, Faggiano P, Agricola E, Cicoira M, Frattini S, et al. Independent prognostic value of functional mitral regurgitation in patients with heart failure. A quantitative analysis of 1256 patients with ischaemic and non-ischaemic dilated cardiomyopathy. *Heart (British Cardiac Society)* [Internet]. 2011 Oct 15 [cited 2019 Aug 7];97(20):1675–80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21807656>
9. Carpentier AF, Lessana A, Relland JYM, Belli E, Mihaileanu S, Berrebi AJ, et al. The “Physio-Ring”: an advanced concept in mitral valve annuloplasty. *The Annals of Thoracic Surgery* [Internet]. 1995 Nov 1 [cited 2019 Aug 7];60(5):1177–86. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0003497595007538>

10. Moorjani N, Rana BS, Wells FC, Moorjani N, Rana BS, Wells FC. Anatomy and Physiology of the Mitral Valve. In: Operative Mitral and Tricuspid Valve Surgery [Internet]. Springer

London; 2018 [cited 2021 Jan 22]. p. 1–20. Available from:  
[https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-4471-4204-1\\_1](https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-4471-4204-1_1)

11. RUSTED IE, SCHEIFLEY CH, EDWARDS JE. Studies of the Mitral Valve. I. Anatomic Features of the Normal Mitral Valve and Associated Structures. *Circulation* [Internet]. 1952 Dec [cited 2019 Aug 7];6(6):825–31. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.CIR.6.6.825>
12. Zamorano JL, Manuel Monteagudo J, Mesa D, Gonzalez-Alujas T, Sitges M, Carrasco-Chinchilla F, et al. Frequency, Mechanism and Severity of Mitral Regurgitation: Are There any Differences Between Primary and Secondary Mitral Regurgitation? *The Journal of heart valve disease* [Internet]. 2016 [cited 2019 Aug 7];25(6):724–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28290172>
13. Noutsias M MB. Myocarditis and pericarditis. In: Tubaro M, Vranckx P, Price S, Vrints C Eds, editor. *The ESC Textbook of Acute and Intensive Cardiac Care 2e Vol 2* Oxford: Oxford University 2014:547-560 Noutsias M, Maisch B Myocarditis and pericarditis In: Tubaro M, Vranckx P, Price S, Vrints C, eds *The ESC Textbook of Acute and Intensive Cardiac Care*. 2014. p. 547–60.
14. Westphal JG, Rigopoulos AG, Bakogiannis C, Ludwig SE, Mavrogeni S, Bigalke B, et al. The MOGE(S) classification for cardiomyopathies: current status and future outlook [Internet]. Vol. 22, *Heart Failure Reviews*. Springer New York LLC; 2017 [cited 2021 Mar 15]. p. 743–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28721466/>
15. Dal-Bianco JP, Beaudoin J, Handschumacher MD, Levine RA. Basic mechanisms of mitral regurgitation [Internet]. Vol. 30, *Canadian Journal of Cardiology*. Pulsus Group Inc.; 2014 [cited 2021 Jan 24]. p. 971–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25151282/>
16. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Barón-Esquivias G, Baumgartner H, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *European Heart Journal* [Internet]. 2012 Oct 1 [cited 2019 Aug 13];33(19):2451–96. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/33/19/2451/483360>
17. de Marchena E, Badiye A, Robalino G, Junttila J, Atapattu S, Nakamura M, et al. Respective Prevalence of the Different Carpentier Classes of Mitral Regurgitation: A Stepping Stone for Future Therapeutic Research and Development. *Journal of Cardiac Surgery* [Internet]. 2011 Jul [cited 2019 Aug 9];26(4):385–92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21793928>
18. Hung J, Papakostas L, Tahta SA, Hardy BG, Bollen BA, Duran CM, et al. Mechanism of Recurrent Ischemic Mitral Regurgitation After Annuloplasty: Continued LV Remodeling as a Moving Target. *Circulation* [Internet]. 2004 Sep 14 [cited 2019 Aug 9];110(11\_suppl\_1):II-85-II-90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15364844>
19. Nickenig G, Mohr FW, Kelm M, Kuck K-H, Boekstegers P, Hausleiter J, et al. Konsensus der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung – und der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und

Gefäßchirurgie zur Behandlung der Mitralklappeninsuffizienz. Der Kardiologe [Internet]. 2013 Apr 14 [cited 2019 Aug 9];7(2):76–90. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s12181-013-0488-1>

20. Körber MI, Rudolph V. Mitralklappeninsuffizienz. *Der Kardiologe* [Internet]. 2018 Aug 18 [cited 2019 Aug 9];12(4):285–94. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s12181-018-0259-0>
21. Burke AP, Virmani R. Pathophysiology of Acute Myocardial Infarction. *Medical Clinics of North America* [Internet]. 2007 Jul 1 [cited 2018 Apr 10];91(4):553–72. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0025712507000387?showall%3Dtrue%26via%3Dihub>
22. Neema P. Mechanisms and pathophysiology of mitral valve regurgitation. *MAMC Journal of Medical Sciences* [Internet]. 2015 [cited 2019 Aug 9];1(3):142. Available from: <http://www.mamcjms.in/text.asp?2015/1/3/142/166304>
23. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, de Bonis M, Hamm C, Johan Holm P, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease The Task Force for the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Document Reviewers: Marco Roffi (CPG Review Coordinator) (Switzerland), Ottavio Alfieri 1 (EACTS Review Coordinator) (Italy, Thierry Folliguet [Internet]. [cited 2020 Oct 5];1. Available from: <http://www.escardio.org/guidelines>.
24. Iung B, Delgado V, Murray S, Hayes S, de Bonis M, Rosenhek R, et al. P5811 Real-life management of mitral regurgitations. Lesson from a European survey. *European Heart Journal* [Internet]. 2017 Aug 1 [cited 2019 Aug 13];38(suppl\_1). Available from: <http://academic.oup.com/eurheartj/article/doi/10.1093/eurheartj/ehx493.P5811/4086972/P5811Reallife-management-of-mitral-regurgitations>
25. O’Gara PT, Grayburn PA, Badhwar V, Afonso LC, Carroll JD, Elmariah S, et al. 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Management of Mitral Regurgitation: A Report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017 Nov;70(19):2421–49.
26. O’Gara PT, Grayburn PA, Badhwar V, Afonso LC, Carroll JD, Elmariah S, et al. 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Management of Mitral Regurgitation: A Report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;70(19):2421–49.
27. Michler RE, Smith PK, Parides MK, Ailawadi G, Thourani V, Moskowitz AJ, et al. Two- Year Outcomes of Surgical Treatment of Moderate Ischemic Mitral Regurgitation. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2016 May 19 [cited 2019 Aug 13];374(20):1932–41. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1602003>
28. Uretsky S, Argulian E, Narula J, Wolff SD. Use of Cardiac Magnetic Resonance Imaging in Assessing Mitral Regurgitation. *Journal of the American College of Cardiology* [Internet]. 2018 Feb 6 [cited 2019 Aug 13];71(5):547–63. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735109717418742>
29. Baldus S, Kuck KH, Rudolph V, Nef H, Eggebrecht H, Boekstegers P, et al.



Interventional therapy for AV valve disease—focus on mitral valve regurgitation:  
Position paper of the German Cardiac Society [Internet]. Vol. 12, Kardiologie.  
Springer Verlag; 2018 [cited

2021 Mar 17]. p. 128–44. Available from:  
<https://link.springer.com/article/10.1007/s12181-018-0232-y>

30. Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, Bordachar P, Boriani G, Breithardt O-A, et al. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: The Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Europace* [Internet]. 2013 Aug 1 [cited 2019 Aug 13];15(8):1070–118. Available from:  
<https://academic.oup.com/europace/article-lookup/doi/10.1093/europace/eut206>
31. Enriquez-Sarano M, Akins CW, Vahanian A. Mitral regurgitation. *The Lancet* [Internet]. 2009 Apr 18 [cited 2018 Oct 8];373(9672):1382–94. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19356795>
32. Kim HM, Cho G-Y, Hwang I-C, Choi H-M, Park J-B, Yoon YE, et al. Myocardial Strain in Prediction of Outcomes After Surgery for Severe Mitral Regurgitation. *JACC: Cardiovascular Imaging* [Internet]. 2018 Sep 16 [cited 2019 Aug 13];11(9):1235–44. Available from:  
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1936878X18302973>
33. Thomas JD, Kinno M. The Prognostic Role of Global Longitudinal Strain in Severe Primary Mitral Regurgitation. *JACC: Cardiovascular Imaging* [Internet]. 2018 Sep 16 [cited 2019 Aug 13];11(9):1245–7. Available from:  
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1936878X18303632>
34. Morimoto Y, Sugimoto T. Alfieri stitch for temporary severe functional mitral regurgitation after aortic valve replacement. *Surgical Case Reports* [Internet]. 2018 Dec 8 [cited 2019 Aug 13];4(1):4. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29313150>
35. Alfieri O, Denti P. Alfieri stitch and its impact on mitral clip. *European Journal of Cardio- Thoracic Surgery* [Internet]. 2011 Jun 1 [cited 2019 Aug 13];39(6):807–8. Available from: <https://academic.oup.com/ejcts/article-lookup/doi/10.1016/j.ejcts.2011.01.017>
36. Denti P, Maisano F, Alfieri O. Devices for mitral valve repair. *Journal of cardiovascular translational research*. 2014 Apr;7(3):266–81.
37. Belluschi I, Buzzatti N, Castiglioni A, Alfieri O, de Bonis M. The Alfieri’s edge-to-edge technique for mitral valve repair: from a historical milestone of cardiac surgery to the origin of the transcatheter era. *Mini-invasive Surgery* [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2021 Jan 25];2020:58. Available from:  
<http://dx.doi.org/10.20517/2574-1225.2020.48>
38. Siminiak T, Firek L, Jerzykowska O, Kałmucki P, Wołoszyn M, Smuszkiewicz P, et al. Percutaneous valve repair for mitral regurgitation using the Carillon Mitral Contour System. Description of the method and case report. *Kardiologia polska* [Internet]. 2007 Mar [cited 2019 Aug 14];65(3):272–8; discussion 279. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17436155>
39. Schofer J, Siminiak T, Haude M, Herrman JP, Vainer J, Wu JC, et al.

Percutaneous mitral annuloplasty for functional mitral regurgitation: results of the CARILLON Mitral Annuloplasty Device European Union Study. *Circulation*. 2009 Jul;120(4):326–33.

40. Colvin M, Smith JM, Skeans MA, Edwards LB, Uccellini K, Snyder JJ, et al. OPTN/SRTR 2015 Annual Data Report: Heart. *American Journal of Transplantation* [Internet]. 2017 Jan [cited 2019 Aug 14];17:286–356. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/ajt.14128>
41. Feldman T, Kar S, Rinaldi M, Fail P, Hermiller J, Smalling R, et al. Percutaneous mitral repair with the MitraClip system: safety and midterm durability in the initial EVEREST (Endovascular Valve Edge-to-Edge REpair Study) cohort. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009 Aug;54(8):686–94.
42. Glower DD, Kar S, Trento A, Lim DS, Bajwa T, Quesada R, 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 Jul;64(2):172–81.
43. Baumgartner H. The 2017 ESC/EACTS guidelines on the management of valvular heart disease : What is new and what has changed compared to the 2012 guidelines? *Wiener klinische Wochenschrift*. 2018 Mar;130(5–6):168–71.
44. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Fleisher LA, et al. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017 Jul;70(2):252–89.
45. Baldus S, Schillinger W, Franzen O, Bekeredjian R, Sievert H, Schofer J, et al. Mitra Clip therapy in daily clinical practice: Initial results from the German transcatheter mitral valve interventions (TRAMI) registry. *European Journal of Heart Failure* [Internet]. 2012 Sep [cited 2021 Feb 27];14(9):1050–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22685268/>
46. Wiebe J, Franke J, Lubos E, Boekstegers P, Schillinger W, Ouarrak T, et al. Percutaneous mitral valve repair with the mitralclip system according to the predicted risk by the logistic EuroSCORE: Preliminary results from the German Transcatheter Mitral Valve Interventions (TRAMI) registry. *Catheterization and Cardiovascular Interventions* [Internet]. 2014 Oct 1 [cited 2021 Feb 27];84(4):591–8. Available from: [https://fish-uhz.de/portal/en/publications/percutaneous-mitral-valve-repair-with-the-mitralclip-system-according-to-the-predicted-risk-by-the-logistic-euroscore-preliminary-results-from-the-german-transcatheter-mitral-valve-interventions-trami-registry\(2b5de1cc-c2c6-4471-b416-1bde390ad22d\).html](https://fish-uhz.de/portal/en/publications/percutaneous-mitral-valve-repair-with-the-mitralclip-system-according-to-the-predicted-risk-by-the-logistic-euroscore-preliminary-results-from-the-german-transcatheter-mitral-valve-interventions-trami-registry(2b5de1cc-c2c6-4471-b416-1bde390ad22d).html)
47. Kalbacher D, Schäfer U, v. Bardeleben RS, Eggebrecht H, Sievert H, Nickenig G, et al. Long-term outcome, survival and predictors of mortality after MitraClip therapy: Results from the German Transcatheter Mitral Valve Interventions (TRAMI) registry. *International Journal of Cardiology* [Internet]. 2019 Feb 15 [cited 2021 Feb 27];277:35–41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30153994/>
48. Puls M, Huenlich M, Boekstegers P, Lubos E, Bardeleben RS, May AE, et al. Implantation of one versus two MitraClips in the German TRAMI registry: Is more always better? *Catheterization and Cardiovascular Interventions* [Internet]. 2020

Sep 2 [cited 2021 Feb 25];96(3):E360–8. Available from:  
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ccd.28613>

49. Book Series C, Higgins JP, Green S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions THE COCHRANE COLLABORATION®.
50. Cochrane PICO search | Cochrane Library [Internet]. [cited 2020 Oct 13]. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/about/pico-search>
51. McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C. PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *Journal of Clinical Epidemiology* [Internet]. 2016 Jul 1 [cited 2020 Oct 26];75:40–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27005575/>
52. RevMan 5 | Cochrane Community [Internet]. [cited 2020 Feb 9]. Available from: <https://community.cochrane.org/help/tools-and-software/revman-5>
53. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ (Online)* [Internet]. 2011 Oct 29 [cited 2020 Oct 13];343(7829). Available from: </pmc/articles/PMC3196245/?report=abstract>
54. by Julian Higgins EP, Savović J, Page MJ, Sterne JA. Revised Cochrane risk of bias tool for randomized trials (RoB 2.0). 2016.
55. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: A tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ (Online)* [Internet]. 2016 Oct 12 [cited 2020 Oct 13];355. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.i4919>
56. Risk of bias tools - robvis (visualization tool) [Internet]. [cited 2020 Oct 14]. Available from: <https://www.riskofbias.info/welcome/robvis-visualization-tool>
57. GRADE approach | Cochrane Training [Internet]. [cited 2020 Oct 28]. Available from: <https://training.cochrane.org/grade-approach>
58. Adamo M, Barbanti M, Curello S, Fiorina C, Chiari E, Chizzola G, et al. Effectiveness of MitraClip therapy in patients with refractory heart failure. *Journal of interventional cardiology*. 2015 Feb;28(1):61–8.
59. Swaans MJ, Bakker ALM, Alipour A, Post MC, Kelder JC, de Kroon TL, et al. Survival of transcatheter mitral valve repair compared with surgical and conservative treatment in high-surgical-risk patients. *JACC: Cardiovascular Interventions* [Internet]. 2014 Aug [cited 2018 Aug 18];7(8):875–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25147032>
60. Kortlandt F, Velu J, Schurer R, Hendriks T, van den Branden B, Bouma B, et al. Survival After MitraClip Treatment Compared to Surgical and Conservative Treatment for High- Surgical-Risk Patients With Mitral Regurgitation. *Circulation: Cardiovascular Interventions* [Internet]. 2018 Jun 12 [cited 2018 Aug 18];11(6):e005985. Available from: <http://circinterventions.ahajournals.org/lookup/doi/10.1161/CIRCINTERVENTION.S.117.005985>
61. Armeni P, Boscolo PR, Tarricone R, Capodanno D, Maggioni AP, Grasso C, et al. Real- world cost effectiveness of MitraClip combined with Medical Therapy Versus Medical

- therapy alone in patients with moderate or severe mitral regurgitation. *International journal of cardiology*. 2016 Apr;209:153–60.
62. Velazquez EJ, Samad Z, Al-Khalidi HR, Sangli C, Grayburn PA, Massaro JM, et al. The MitraClip and survival in patients with mitral regurgitation at high risk for surgery: A propensity-matched comparison. *American Heart Journal* [Internet]. 2015 Nov 1 [cited 2018 Nov 19];170(5):1050-1059.e3. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002870315005141?via%3Dihub>
  63. Giannini C, Fiorelli F, de Carlo M, Guarracino F, Faggioni M, Giordano P, et al. Comparison of Percutaneous Mitral Valve Repair Versus Conservative Treatment in Severe Functional Mitral Regurgitation. *The American journal of cardiology*. 2016 Jan;117(2):271–7.
  64. Obadia J-F, Messika-Zeitoun D, Leurent G, Lung B, Bonnet G, Piriou N, et al. Percutaneous Repair or Medical Treatment for Secondary Mitral Regurgitation. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2018 Dec 13 [cited 2019 Aug 13];379(24):2297–306. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1805374>
  65. Stone GW, Lindenfeld J, Abraham WT, Kar S, Lim DS, Mishell JM, et al. Transcatheter Mitral-Valve Repair in Patients with Heart Failure. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2018 Dec 13 [cited 2019 Aug 14];379(24):2307–18. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1806640>
  66. Lung B, Armoiry X, Vahanian A, Boutitie F, Mewton N, Trochu JN, et al. Percutaneous repair or medical treatment for secondary mitral regurgitation: outcomes at 2 years. *European Journal of Heart Failure*. 2019 Dec 1;21(12):1619–27.
  67. Krawczyk-Ozóg A, Siudak Z, Sorysz D, Holda MK, Plotek A, Dziewierz A, et al. Comparison of clinical and echocardiographic outcomes and quality of life in patients with severe mitral regurgitation treated by MitraClip implantation or treated conservatively. *Postepy w Kardiologii Interwencyjnej* [Internet]. 2018 [cited 2021 Jan 24];14(3):291–8. Available from: </pmc/articles/PMC6173086/?report=abstract>
  68. PRISMA-P (Preferred Reporting Items for Systematic review and Meta-Analysis Protocols) 2015 checklist: recommended items to address in a systematic review protocol\*. [cited 2018 Jun 5]; Available from: <http://prisma-statement.org/documents/PRISMA-P-checklist.pdf>
  69. RoB 2: A revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials | Cochrane Bias [Internet]. [cited 2020 May 23]. Available from: <https://methods.cochrane.org/bias/resources/rob-2-revised-cochrane-risk-bias-tool-randomized-trials>
  70. Arora S, Sivaraj K, Hendrickson M, Chang PP, Weickert T, Qamar A, et al. Prevalence and Prognostic Significance of Mitral Regurgitation in Acute Decompensated Heart Failure: The ARIC Study. *JACC: Heart Failure* [Internet]. 2020 [cited 2021 Jan 24]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33309575/>

71. Pibarot P, Delgado V, Bax JJ. MITRA-FR vs. COAPT: Lessons from two trials with diametrically opposed results [Internet]. Vol. 20, European Heart Journal Cardiovascular



- Imaging. Oxford University Press; 2019 [cited 2021 Jan 24]. p. 620–4. Available from: [/pmc/articles/PMC6529908/?report=abstract](#)
72. Atianzar K, Zhang M, Newhart Z, Gafoor S. Why did coapt win while mitra-FR failed? Defining the appropriate patient population for MitraClip. *Interventional Cardiology Review [Internet]*. 2019 [cited 2021 Jan 24];14(1):45–7. Available from: [/pmc/articles/PMC6406127/?report=abstract](#)
  73. Friedrichs K, Rudolph V. MITRA-FR and COAPT: Why are the results so different and what are the consequences for the daily routine? *Herz [Internet]*. 2019 Nov 1 [cited 2021 Jan 24];44(7):592–5. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00059-019-04844-8>
  74. Grayburn PA, Sannino A, Packer M. Proportionate and Disproportionate Functional Mitral Regurgitation: A New Conceptual Framework That Reconciles the Results of the MITRA-FR and COAPT Trials [Internet]. Vol. 12, *JACC: Cardiovascular Imaging*. Elsevier Inc.; 2019 [cited 2021 Feb 27]. p. 353–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30553663/>
  75. Praz F, Braun D, Unterhuber M, Spirito A, Orban M, Brugger N, et al. Edge-to-Edge Mitral Valve Repair With Extended Clip Arms: Early Experience From a Multicenter Observational Study. *JACC: Cardiovascular Interventions [Internet]*. 2019 Jul 22 [cited 2021 Feb 27];12(14):1356–65. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31129091/>
  76. Raghunathan D, Garcia-Sayan E, Dhoble A, Smalling R. First-in-human report of MitraClip G4 implantation for severe degenerative mitral regurgitation. *Catheterization and Cardiovascular Interventions [Internet]*. 2020 Sep 1 [cited 2021 Jan 24];96(3):E395–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32065711/>
  77. The MitraClip® EXPAND Study of the Next Generation of MitraClip® Devices - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2021 Jan 24]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03502811>
  78. Marmagkiolis K, Cilingiroglu M. Time to Expand the Mitra-Clip Indications. Vol. 86, *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions*. United States; 2015. p. 736–7.
  79. Praz F, Windecker S, Kapadia S. PASCAL: A New Addition to the Armamentarium of Transcatheter Repair Systems for Mitral Leaflet Approximation. Vol. 12, *JACC. Cardiovascular interventions*. United States; 2019. p. 1379–81.
  80. Marquetand C, Reil J-C, Saad M, Langer HF, Patzelt J. Treatment of Recurrent MR by MitraClip XTR in a Patient With a PASCAL Device. Vol. 12, *JACC. Cardiovascular interventions*. United States; 2019. p. e219–21.
  81. Praz F, Spargias K, Chrissoheris M, Büllsfeld L, Nickenig G, Deuschl F, et al. Compassionate use of the PASCAL transcatheter mitral valve repair system for patients with severe mitral regurgitation: a multicentre, prospective, observational, first-in-man study. *Lancet (London, England)*. 2017 Aug;390(10096):773–80.
  82. Gavazzoni M, Taramasso M, Zuber M, Russo G, Pozzoli A, Miura M, et al.

Conceiving MitraClip as a tool: Percutaneous edge-to-edge repair in complex mitral valve anatomies [Internet]. Vol. 21, European Heart Journal Cardiovascular Imaging. Oxford University

- Press; 2020 [cited 2021 Feb 27]. p. 1059–67. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32408344/>
83. Sorajja P, Vemulapalli S, Feldman T, Mack M, Holmes DR, Stebbins A, et al. Outcomes With Transcatheter Mitral Valve Repair in the United States: An STS/ACC TVT Registry Report. *Journal of the American College of Cardiology* [Internet]. 2017 Nov 7 [cited 2021 Feb 26];70(19):2315–27. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29096801/>
  84. Zamorano J, Gonçalves A, Lancellotti P, Andersen KA, González-Gómez A, Monaghan M, et al. The use of imaging in new transcatheter interventions: an EACVI review paper [Internet]. Vol. 17, *European heart journal cardiovascular Imaging*. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*; 2016 [cited 2021 Feb 26]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27311822/>
  85. Kuwata S, Taramasso M, Czopak A, Luciani M, Pozzoli A, Ho E, et al. Continuous Direct Left Atrial Pressure: Intraprocedural Measurement Predicts Clinical Response Following MitraClip Therapy. *JACC: Cardiovascular Interventions* [Internet]. 2019 Jan 28 [cited 2021 Feb 26];12(2):127–36. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30594511/>
  86. Overtchouk P, Piazza N, Granada J, Soliman O, Prendergast B, Modine T. Advances in transcatheter mitral and tricuspid therapies [Internet]. Vol. 20, *BMC Cardiovascular Disorders*. BioMed Central Ltd.; 2020 [cited 2021 Feb 27]. p. 1. Available from: <https://bmccardiovascdisord.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12872-019-01312-3>
  87. Nickenig G, Weber M, Lurz P, von Bardeleben RS, Sitges M, Sorajja P, et al. Transcatheter edge-to-edge repair for reduction of tricuspid regurgitation: 6-month outcomes of the TRILUMINATE single-arm study. *The Lancet* [Internet]. 2019 Nov 30 [cited 2021 Feb 27];394(10213):2002–11. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S0140673619326005/fulltext>
  88. Transcatheter edge-to-edge repair for reduction of tricuspid regurgitation: 6-month outcomes of the TRILUMINATE single-arm study - *The Lancet* [Internet]. [cited 2021 Feb 27]. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(19\)32600-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(19)32600-5/fulltext)
  89. Maisano F, Franzen O, Baldus S, Schäfer U, Hausleiter J, Butter C, 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 Sep;62(12):1052–61.
  90. Puls M, Huenlich M, Boekstegers P, Lubos E, von Bardeleben RS, May AE, et al. Implantation of one versus two MitraClips in the German TRAMI registry: Is more always better? *Catheterization and Cardiovascular Interventions* [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2021 Feb 27];96(3):E360–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31789488/>
  91. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal* [Internet]. 2016 Oct 7 [cited

2021 Mar 15];37(38):2893-

962. Available from:  
<https://academic.oup.com/eurheartj/article-lookup/doi/10.1093/eurheartj/ehw210>

92. Huntgeburth M, Müller-Ehmsen J, Brase C, Baldus S, Rudolph V. Thrombus formation at the MitraClip system during percutaneous mitral valve repair. *JACC Cardiovascular interventions*. 2014 Sep;7(9):e111-2.
93. Andreas KARL M. Deutsches Herzzentrum München Klinik für Herz-und Kreislauferkrankungen im Erwachsenenalter Retrospektive Single-Center Studie zur Beurteilung des Langzeit Outcomes nach MitraClip®-Implantation gemäß der Einschlusskriterien der EVEREST II Studie.
94. Orban M, Braun D, Sonne C, Orban M, Thaler R, Grebmer C, et al. Dangerous liaison: Successful percutaneous edge-to-edge mitral valve repair in patients with end-stage systolic heart failure can cause left ventricular thrombus formation. *EuroIntervention*. 2014;10(2):253–9.
95. Hochholzer W, Nührenberg · Thomas, Flierl U, Olivier CB, Landmesser U, Möllmann H, et al. Der Kardiologe Empfehlungen und Stellungnahmen Antithrombotische Therapie nach strukturellen kardialen Interventionen Empfehlung der Arbeitsgruppe Kardiovaskuläre Hämostase und Antithrombotische Therapie (AG19) der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie-Herz-und Kreislauf-forschung e. V. (DGK) in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe Interventionelle Kardiologie (AG6)-AGIK und der Arbeitsgruppe Klinische Pharmakologie (AG22) der DGK Präambel. *Der Kardiologe* [Internet]. [cited 2021 Jan 24]; Available from: <https://doi.org/10.1007/s12181-020-00441-w>
96. Geis NA, Kiriakou C, Chorianopoulos E, Uhlmann L, Katus HA, Bekeredjian R. NOAC monotherapy in patients with concomitant indications for oral anticoagulation undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Clinical Research in Cardiology* [Internet]. 2018 Sep 1 [cited 2020 Aug 23];107(9):799–806. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29644411/>
97. Schoechlin S, Ruile P, Neumann F-J, Pache G. Early hypoattenuated leaflet thickening and restricted leaflet motion of a Lotus transcatheter heart valve detected by 4D computed tomography angiography. *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*. 2015 Sep;11(5):e1.

## 6.Thesen

1. Die kathetergestützte Mitralklappenrekonstruktion in einer Kombination mit einer medikamentösen Therapie bietet, im Vergleich zur medikamentösen Therapie allein, Vorteil hinsichtlich der Mortalität in 12 und 24 Monaten
2. Die kathetergestützte Mitralklappenrekonstruktion, kombiniert mit der medikamentösen Herzinsuffizienz-Therapie, führt, im Vergleich zur medikamentösen Herzinsuffizienz-Therapie allein, zu einer Reduktion der nicht geplanten Hospitalisierungen wegen Herzinsuffizienz.
3. Das Schlaganfallrisiko nach einer kathetergestützten Mitralklappenrekonstruktion ist nicht statistisch signifikant.
4. Zwei randomisierte multizentrischen Studien haben diskrepante Ergebnisse hinsichtlich der klinischen Endpunkte gezeigt. Die vorherrschende Annahme besteht darin, dass sowohl die Selektion der Patienten (Einschlusskriterien) als auch die prozeduralen Erfolgsraten zwischen den beiden Studien unterschiedlich waren.

## Appendix

Tabelle 4: Ein- und Ausschlusskriterien

### **Einschlusskriterien**

Studiendesign: Randomisierte kontrollierte Studien und Beobachtungsstudien prospektiv und retrospektiv, mit einem Nachverfolgen (follow-up) der Patienten für mindestens 12 Monate in Englisch, Deutsch verfasst.

Population: Patienten mit mittel zu hochgradig und hochgradiger Mitralklappeninsuffizienz (3+ oder 4+) , unabhängig von der Ätiologie mit Indikation für Intervention gemäß Leitlinien der europäischen Gesellschaft für Kardiologie

Studien die folgenden Endpunkten untersucht haben, die allgemein-Mortalität in 12 und 24 Monate, und als sekundärer Endpunkt die Rehospitalisierung in 12 und 24 Monate , Schlaganfall unabhängig von der Genese, Anteil der Patienten die asymptomatisch oder oligosymptomatisch (NYHA I-II) 12 Monate nach der Intervention,

### **Ausschlusskriterien:**

Case Report und Fallreihe mit weniger als 25 Patienten, Leitartikeln und Expertenmeinungen  
Tierversuche

## Tabelle 5: Suchalgorithmus

The search algorithm for the online searches was as follows:

#1 MitraClip

#2 Percutaneous Therapy

#3 Transcatheter mitral valve repair

#4 percutaneous edge-to-edge repair

#5 #1 OR #2 OR #3 Or #4

#6 Insufficiency, Mitral Valve (MESH)

(Insufficiency, Mitral Valve OR Valve Insufficiency, Mitral OR Mitral Valve Regurgitation OR Regurgitation, Mitral Valve OR Valve Regurgitation, Mitral OR Mitral Regurgitation OR Regurgitation, Mitral OR Mitral Valve Incompetence OR Incompetence, Mitral Valve OR Valve Incompetence, Mitral OR Mitral Incompetence OR Incompetence, Mitral OR Mitral Insufficiency OR Insufficiency, Mitral)

#7 #5 AND #6

## Suchalgorithmus in Cochrane

#1Mitraclip

OR

#2 Transcatheter mitral valve repair

OR

#3 percutaneous edge-to-edge repair



Tabelle 6: PRISMA study flow diagram



### PRISMA 2009 Flow Diagram

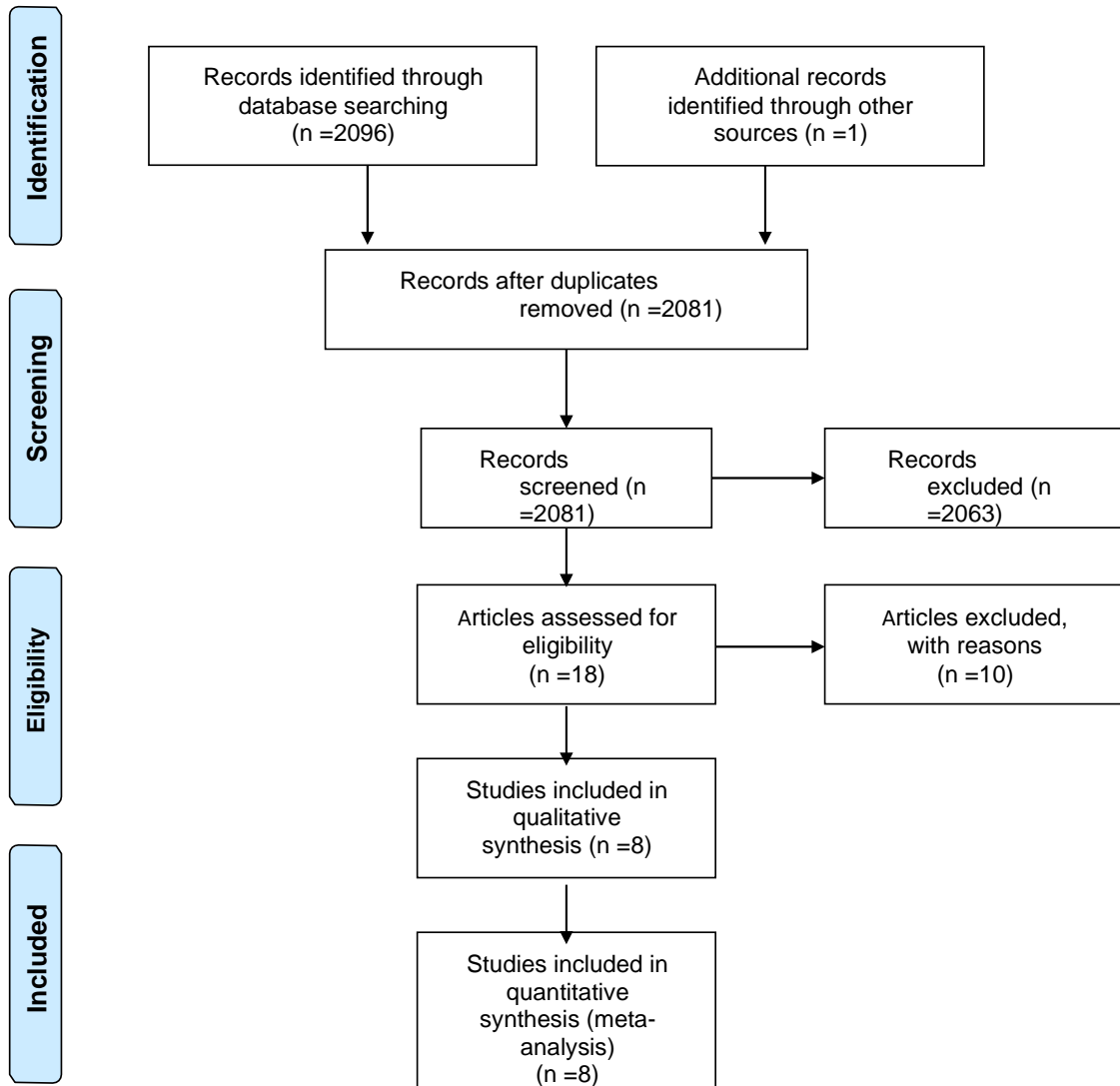


Tabelle 7: Charakteristika der eingeschlossenen Studien

Studie Kodierung	Veröffentlicht	Studien Design	Patienten (n=)		Primäre Endpunkte	Sekundäre Endpunkte
			TMVrMC+MT	MT		
1	Armeni-2015-IntJCardiol	Retropektiv multizentrisches Register; propensity matched MT Vergleich Zwei Zentren (Italien), Daten von 2008-2012	232	151	Mortalität in 12 Monate	1.Kosten-Effektivität Analyse 2.Rehospitalisierung fürHI in 12Monate 3.Veresserungder NYHA-Klasse
2	Velazquez-2015-AmHeartJ	Prospektiv multizentrisches Register; propensity matched MT Vergleich Multizentrisch, Patienten-Kohorte von EVEREST II HRR und Realism/ Kontrollgruppe Register , Daten 2005-2011	239	239	Mortalität in 30 Tage und in 12 Monate	
3	Giannini-2016-AmJCardiol	Prospektiv multizentrisches Register; propensity matched MT Vergleich Multizentrisch , Daten 2009-2015	60	60	1.Mortalität in 12, 24,36 Monate 2.Kardiovaskuläre Mortalität in 12, 24,36 Monate	1.Rehospitalisierung wegenHlin12,24,36 Monate 2.Veresserung der MI echokardiografisch
4	Kortland-2018-CircCVInterv	Retrospektiv multizentrisches Register; propensity matched MT +MV OP Vergleich Multizentrisch (4 Zentren), Daten 2009-2016	568	295	1. Mortalität in 12,36,60 Monate	
5	Ozog-2018-Adv-Interv-Card	Prospektiv einzelzentrisches Register; propensity matched MT Vergleich Daten 2016-2017	10	23	Mortalität in 12 Monate	1.Rehospitalisierung fürHifür12Monate 2.Veresserung der MI echokardiografisch 3. Thromboembolische Komplikationen
6	Obadia-2018-NEJM-MITRA-FR	RCT, multizentrisch (37 Zentren), open-label, Daten 2013-2017	152	152	1. Kombin. Endpunkt aus Mortalität und Rehosüitalisierung wegen HI	1 Mortalität in 12 Monate 2. Kardiovaskuläre Mortalität 3. Hospitalisierung wegen HI
7	Stone-2018-NEJM-COAPT	RCT, multizentrisch , open-label	302	312	1. Hospitalisierung wegen HI 2. Freiheit von Device-bezogenen Komplikationen	1.Mortalität in 12 Monate 2.Veresserung in Lebensqualität 3. Verbesserung der MI echokardiografisch

Tabelle 8: Baseline Charakteristika der Patienten

Study Code	Year	First author	Study acronym	Patients	Patients	Patients	Age (yrs)									
				total (n=)	TMVR (n=)	MT (n=)	TMVrMT	MT								
1	2015	Armeni		383	232	151	71(10)	71(11)								
2	2015	Velazquez		478	239	239	73.7(10.5)	73.7(11)								
3	2016	Giannini		120	60	60	74(8)	76(8)								
4	2018	Kortland		863	568	295	74(10.5)	74.2(11.7)								
5	2018	Ozog		33	10	23	71.8(7.8)	73(11.5)								
6	2018	Obadia	MITRA FR	304	152	152	70.1(10.1)	70.6(9.9)								
7	2018	Stone	COAPT	614	302	312	71.7(11.8)	72.8(10.5)								
				2795	1503	1232										
Pooled population (Pooled variance)							72.7(10.5)	73(10.7)								
First author	Male (%)		NYHA III-IV %		FMR(%)		Euroscore II		STS- Score							
	TMVrMT	MT	TMVrMT	MT	TMVrMT	MT	TMVrMT	MT	TMVrMT	MT						
Armeni	73	74	N/A	N/A	100	100	N/A	N/A								
Velazquez	59.8	54.4	78.2	79.8	82.8	90.8	N/A	N/A	9.9 (7)	13.8 (10.9)						
Giannini	70	63	73	76	100	100	5(7)	7(5)	4.9(4.2)	3.8(2.6)						
Kortland	56.5	51.9	86.3	61.9	64.4	78.9	8(7.2)	5.8(5)	7.8(8)	3.5(3)						
Ozog	N/A	N/A	90	92.3	100	100	3.9(1.7)	6.2(3.8)	N/A	N/A						
Obadia	78.9	70.4	63.1	71.1	100	100	6.6 (4.1)	5.9 (4.8)	N/A	N/A						
Stone	66.6	61.5	57	64.6	100	100	N/A	N/A	7.5(5.5)	8.5(6.2)						
Pooled population (Pooled variance)							64.1	60.6	74.9	69.3	84.4	93.2	7.45(6.5)	5.98 (4.8)	8 (6.9)	8 (6.2)
First author	DM(%)		AF(%)		CAD(%)		GFR									
	TMVrMT	MT	TMVrMT	MT	TMVrMT	MT	TMVrMT	MT								
Armeni	30	29	33	33	22	50	N/A	N/A								
Velazquez	39.5	43.9	64.9	58.2	N/A	N/A	N/A	N/A								
Giannini	28	30	35	43	45	58	48(15)	46(22)								
Kortland	23.1	23.3	55.6	43	57.2	47.1	N/A	N/A								
Ozog	30	26.1	60	60.9	100	87	N/A	N/A								
Obadia	32.9	25.7	34.5	32.7	46.7	42.4	48.8(19.7)	50.2(20.1)								
Stone	35.1	39.4	57.3	53.2	43	49	50.9(28.5)	47.8(25)								
Pooled population (Pooled variance)							30.1	32.7	51.2	46.4	46.4	49	49.9 (24.3)	48.3(23.2)		
First author	ACEi/ARB/ARNi (%)		B-Blocker		MRA		Loop Diuretics		CRT(%)							
	TMVrMT	MT	TMVrMT	MT	TMVrMT	MT	TMVrMT	MT	TMVrMT	MT						
Armeni	76	88	68	85	66	65	N/A	N/A	21	16						
Velazquez	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A						
Giannini	70	58	67	68	58	45	93	87	40	30						
Kortland	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	13,2	3,4						
Ozog	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	70	26.1						
Obadia	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A						
Stone	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A						
Pooled population (Pooled variance)							74,76	79,5	67,79	80,16	64,35	59,9	N/A	N/A	17,8	11

## Beurteilung des Risikos für Verzerrung der randomisierten Studien (ROB 2.0)

Tabelle 9: Obadia-2018-NEJM- MITRA-FR

Domain	Signalling questions	Response options	Description/Support for judgement
<b>Bias arising from the randomization process</b>	1.1 Was the allocation sequence random?	Y	Randomisation was performed in permuted blocks with stratification according to trial center
	1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were recruited and assigned to interventions?	Y	
	1.3 Were there baseline imbalances that suggest a problem with the randomization process?	/ N	There are not substantial imbalances between the groups
	<b>Risk of bias judgement</b>	Low	
	Optional: What is the predicted direction of bias arising from the randomization process?	Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable	
<b>Bias due to deviations from intended interventions</b>	2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	Y	Open label Study
	2.2. Were carers and trial personnel aware of participants' assigned intervention during the trial?	Y	
	2.3. <u>If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2</u> : Were there deviations from the intended intervention beyond what would be expected in usual practice?	N	
	2.4. <u>If Y/PY to 2.3</u> : Were these deviations from intended intervention unbalanced between groups <i>and</i> likely to have affected the outcome?	NA	
	2.5 Were any participants analysed in a group different from the one to which they were assigned?	N	
	2.6 <u>If Y/PY/NI to 2.5</u> : Was there potential for a substantial impact (on the estimated effect of intervention) of analysing participants in the wrong group?	NA	
	<b>Risk of bias judgement</b>	Low	
	Optional: What is the predicted direction of bias due to deviations from intended interventions?	Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable	
<b>Bias due to missing outcome data</b>	3.1 Were outcome data available for all, or nearly all, participants randomized?	Y	Fewer data were missing, and an analysis for missing data was performed
	3.2 <u>If N/PN/NI to 3.1</u> : Are the proportions of missing outcome data and reasons for missing outcome data similar across intervention groups?	NA	
	3.3 <u>If N/PN/NI to 3.1</u> : Is there evidence that results were robust to the presence of missing outcome data?	NA	
	<b>Risk of bias judgement</b>	Low	
	Optional: What is the predicted direction of bias due to missing outcome data?	Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable	
<b>Bias in measurement of the outcome</b>	4.1 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	N /	An independent events validation committee whose members were unaware of the treatments assignment adjudicated the clinical outcomes
	4.2 <u>If Y/PY/NI to 4.1</u> : Was the assessment of the outcome likely to be influenced by knowledge of intervention received?	NA	
	<b>Risk of bias judgement</b>	Low	
	Optional: What is the predicted direction of bias due to measurement of the outcome?	Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable	
<b>Bias in selection of the reported result</b>	Are the reported outcome data likely to have been selected, on the basis of the results, from...		
	5.1 ..... multiple outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	N	
	5.2 ... multiple analyses of the data?	N	
	<b>Risk of bias judgement</b>	Low	

	Optional: What is the predicted direction of bias due to selection of the reported result?	Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable	
<b>Overall bias</b>	<b>Risk of bias judgement</b>	Low	
	Optional: What is the overall predicted direction of bias for this outcome?	Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable	

Tabelle 10 :Stone-2018-NEJM-COAPT

Domain	Signalling questions	Response options	Description/Support for judgement
<b>Bias arising from the randomization process</b>	1.1 Was the allocation sequence random?	Y	Randomization performed with random block sizes
	1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were recruited and assigned to interventions?	NI	
	1.3 Were there baseline imbalances that suggest a problem with the randomization process?	N	no imbalances are apparent
	<b>Risk of bias judgement</b>	Low	
<b>Bias due to deviations from intended interventions</b>	2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	Y	It was not a blind trial
	2.2. Were carers and trial personnel aware of participants' assigned intervention during the trial?	Y	
	2.3. <i>If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2:</i> Were there deviations from the intended intervention beyond what would be expected in usual practice?	N	Often follow-up visits
	2.4. <i>If Y/PY to 2.3:</i> Were these deviations from intended intervention unbalanced between groups <i>and</i> likely to have affected the outcome?	NA	
	2.5 Were any participants analysed in a group different from the one to which they were assigned?	N	Intention to treat model
	2.6 <i>If Y/PY/NI to 2.5:</i> Was there potential for a substantial impact (on the estimated effect of intervention) of analysing participants in the wrong group?	NA	
	<b>Risk of bias judgement</b>	Low	
<b>Bias due to missing outcome data</b>	3.1 Were outcome data available for all, or nearly all, participants randomized?	Y	enough to be confident of the findings
	3.2 <i>If N/PN/NI to 3.1:</i> Are the proportions of missing outcome data and reasons for missing outcome data similar across intervention groups?	NA	
	3.3 <i>If N/PN/NI to 3.1:</i> Is there evidence that results were robust to the presence of missing outcome data?	NA	
	<b>Risk of bias judgement</b>	Low	
<b>Bias in measurement of the outcome</b>	4.1 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	Y	Not a blind trial
	4.2 <i>If Y/PY/NI to 4.1:</i> Was the assessment of the outcome likely to be influenced by knowledge of intervention received?	N	Outcome did not involve judgement
	<b>Risk of bias judgement</b>	Low	
<b>Bias in selection of the reported result</b>	Are the reported outcome data likely to have been selected, on the basis of the results, from...		There is only one possible way in which the outcome domain can be measured
	5.1 ..... multiple outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	N	
	5.2 ... multiple analyses of the data?	N	all reported results for the outcome domain correspond to all intended analyses
	<b>Risk of bias judgement</b>	Low	
	Optional: What is the predicted direction of bias due to selection of the reported result?	Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable	
<b>Overall bias</b>	<b>Risk of bias judgement</b>	Low	

# Beurteilung des Risikos für Verzerrung der nicht randomisierten Studien (ROBINS-I)

Tabelle 11: Armeni-2015-IntJCardiol

## Risk of bias assessment

Responses underlined in green are potential markers for low risk of bias, and responses in **red** are potential markers for a risk of bias. Where questions relate only to sign posts to other questions, no formatting is used.

Signalling questions	Description	Response options
<b>Bias due to confounding</b>		
1.1 Is there potential for confounding of the effect of intervention in this study? <b>If <u>N/PN</u> to 1.1:</b> the study can be considered to be at low risk of bias due to confounding and no further signalling questions need be considered <b>If <u>Y/PY</u> to 1.1:</b> determine whether there is a need to assess time-varying confounding:	Yes, there is potential for confounding of the effect of the intervention. Prognostic variables are likely to be unbalanced between the two groups. There is a baseline characteristic table but does not include essential characteristics such as a baseline HF therapy and time of previous PCI	<b>PY</b>
1.2. Was the analysis based on splitting participants' follow up time according to intervention received? <b>If <u>N/PN</u>,</b> answer questions relating to baseline confounding (1.4 to 1.6) <b>If <u>Y/PY</u>,</b> go to question 1.3.		N
1.3. Were intervention discontinuations or switches likely to be related to factors that are prognostic for the outcome? <b>If <u>N/PN</u>,</b> answer questions relating to baseline confounding (1.4 to 1.6) <b>If <u>Y/PY</u>,</b> answer questions relating to both baseline and time-varying confounding (1.7 and 1.8)		N

<b>Questions relating to baseline confounding only</b>		
1.4. Did the authors use an appropriate analysis method that controlled for all the important confounding domains?	Historical data for the control MT were retrieved from a registry randomly selected to resemble the characteristics of patients in interventional group.	<u>Y</u>
1.5. <b>If <u>Y/PY</u> to 1.4:</b> Were confounding domains that were controlled for measured validly and reliably by the variables available in this study?		Y
1.6. Did the authors control for any post-intervention variables that could have been affected by the intervention?		NA
<b>Questions relating to baseline and time-varying confounding</b>		
1.7. Did the authors use an appropriate analysis method that controlled for all the important confounding domains and for time-varying confounding?		<u>Y</u>
1.8. <b>If <u>Y/PY</u> to 1.7:</b> Were confounding domains that were controlled for measured validly and reliably by the variables available in this study?		NA
<b>Risk of bias judgement</b>		
Optional: What is the predicted direction of bias due to confounding?		Moderate Favours experimental / Favours comparator / Unpredictable

<b>Bias in selection of participants into the study</b>		
2.1. Was selection of participants into the study (or into the analysis) based on participant characteristics observed after the start of intervention? <b>If <u>N/PN</u> to 2.1:</b> go to 2.4	Participants included in both groups were selected from two center and the study was retrospective	<u>PN</u>
2.2. <b>If <u>Y/PY</u> to 2.1:</b> Were the post-intervention variables that influenced selection likely to be associated with intervention?		NA
2.3. <b>If <u>Y/PY</u> to 2.2:</b> Were the post-intervention variables that influenced selection likely to be influenced by the outcome or a cause of the outcome?		NA
2.4. Do start of follow-up and start of intervention coincide for most participants?		<u>N</u>
2.5. <b>If <u>Y/PY</u> to 2.2 and 2.3, or <u>N/PN</u> to 2.4:</b> Were adjustment techniques used that are likely to correct for the presence of selection biases?		<b>N</b>
<b>Risk of bias judgement</b>		
Optional: What is the predicted direction of bias due to selection of participants into the study?		Serious Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

Bias in classification of interventions		
3.1 Were intervention groups clearly defined?	Medical therapy was defined as the use of guideline recommended medication for heart failure, dosed at the discretion of the prescribing physician, for patients in interventional group only the prescription was reported without dose's detail. Ther is no information regarding the antiplatelet therapy after the intervention	PN
3.2 Was the information used to define intervention groups recorded at the start of the intervention?		NI
3.3 Could classification of intervention status have been affected by knowledge of the outcome or risk of the outcome?		PN
<b>Risk of bias judgement</b>	In this retrospective study there is a moderate risk that the inetrvnetion were not standardizes In this retrospective study there is high risk that the inetrvnetion were not standardizes	Moderate

Bias due to deviations from intended interventions		
<b>If your aim for this study is to assess the effect of assignment to intervention, answer questions 4.1 and 4.2</b>		
4.1. Were there deviations from the intended intervention beyond what would be expected in usual practice?	No information on deviations from intended practice was provided.	PN
4.2. <b>If Y/PY to 4.1:</b> Were these deviations from intended intervention unbalanced between groups <i>and</i> likely to have affected the outcome?		NA
<b>Risk of bias judgement</b>		Low

Bias due to missing data		
5.1 Were outcome data available for all, or nearly all, participants?	No information on missing participants	PY
5.2 Were participants excluded due to missing data on intervention status?		NI
5.3 Were participants excluded due to missing data on other variables needed for the analysis?		NI
5.4 <b>If PNN to 5.1, or Y/PY to 5.2 or 5.3:</b> Are the proportion of participants and reasons for missing data similar across interventions?		NA / Y / PY / PN / N / NI
5.5 <b>If PNN to 5.1, or Y/PY to 5.2 or 5.3:</b> Is there evidence that results were robust to the presence of missing data?		NA / Y / PY / PN / N / NI
<b>Risk of bias judgement</b>		NI

Bias in measurement of outcomes		
6.1 Could the outcome measure have been influenced by knowledge of the intervention received?	It is unlikely that these standardised hard outcomes could be affected by knowledge of the intervention received	PN
6.2 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?		Y
6.3 Were the methods of outcome assessment comparable across intervention groups?		Y
6.4 Were any systematic errors in measurement of the outcome related to intervention received?		N
<b>Risk of bias judgement</b>		Low

Bias in selection of the reported result		
Is the reported effect estimate likely to be selected, on the basis of the results, from...		
7.1 ... multiple outcome <i>measurements</i> within the outcome domain?	No protocol identified	NI
7.2 ... multiple <i>analyses</i> of the intervention-outcome relationship?	No protocol identified	NI
7.3 ... different <i>subgroups</i> ?	No protocol identified	NI
<b>Risk of bias judgement</b>		NI

Overall bias		
<b>Risk of bias judgement</b>	The study has some important problems	Serious



Tabelle 12: Velasquez-2015-AmHeartJc

Signalling questions	Description	Response options
<b>Bias due to confounding</b>		
1.1 Is there potential for confounding of the effect of intervention in this study? <b>If N/PN to 1.1:</b> the study can be considered to be at low risk of bias due to confounding and no further signalling questions need be considered	Yes there is potential for confounding of the effect of the intervention. Prognostic variables are likely to be unbalanced between the two groups. There is a baseline characteristic table but essential characteristics such as a baseline Heart-failure therapy and previous PCI are not included	Y
<b>If Y/PY to 1.1:</b> determine whether there is a need to assess time-varying confounding: 1.2. Was the analysis based on splitting participants' follow up time according to intervention received? <b>If N/PN,</b> answer questions relating to baseline confounding (1.4 to 1.6) <b>If Y/PY,</b> go to question 1.3.		N
1.3. Were intervention discontinuations or switches likely to be related to factors that are prognostic for the outcome? <b>If N/PN,</b> answer questions relating to baseline confounding (1.4 to 1.6) <b>If Y/PY,</b> answer questions relating to both baseline and time-varying confounding (1.7 and 1.8)		NA
<b>Questions relating to baseline confounding only</b>		
1.4. Did the authors use an appropriate analysis method that controlled for all the important confounding domains?	Due to imbalances in key baseline characteristics between the MitraClip high-risk and the Duke high-risk cohorts, propensity score matching was performed (ie, propensity of receiving MitraClip given covariates). Propensity scores were generated from a multivariable logistic regression model including the variables age, sex, history of myocardial infarction, stroke, chronic obstructive pulmonary disease, renal disease, diabetes mellitus, previous cardiac surgery, current New York Heart Association (NYHA) class III/IV, and LVEF.	Y
1.5. <b>If Y/PY to 1.4:</b> Were confounding domains that were controlled for measured validly and reliably by the variables available in this study?		PY
1.6. Did the authors control for any post-intervention variables that could have been affected by the intervention?		PN
<b>Questions relating to baseline and time-varying confounding</b>		
1.7. Did the authors use an appropriate analysis method that controlled for all the important confounding domains and for time-varying confounding?		NI
1.8. <b>If Y/PY to 1.7:</b> Were confounding domains that were controlled for measured validly and reliably by the variables available in this study?		NI
<b>Risk of bias judgement</b>		Moderate
Optional: What is the predicted direction of bias due to confounding?		Favours experimental / Favours comparator / Unpredictable
<b>Bias in selection of participants into the study</b>		
2.1. Was selection of participants into the study (or into the analysis) based on participant characteristics observed after the start of intervention? <b>If N/PN to 2.1:</b> go to 2.4	Participants included in the interventional group were included in two multicenter studies, whether the control group was included from an echocardiography laboratory database selected from, and it is not possible to know if there bias in selection of participants	PN
2.2. <b>If Y/PY to 2.1:</b> Were the post-intervention variables that influenced selection likely to be associated with intervention?		N
2.3 <b>If Y/PY to 2.2:</b> Were the post-intervention variables that influenced selection likely to be influenced by the outcome or a cause of the outcome?		A
2.4. Do start of follow-up and start of intervention coincide for most participants?		N
2.5. <b>If Y/PY to 2.2 and 2.3, or N/PN to 2.4:</b> Were adjustment techniques used that are likely to correct for the presence of selection biases?		A
<b>Risk of bias judgement</b>		high
Optional: What is the predicted direction of bias due to selection of participants into the study?		Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

<b>Bias in classification of interventions</b>		
3.1 Were intervention groups clearly defined?	Basis Heart-Failure therapy is not clear defined	PN
3.2 Was the information used to define intervention groups recorded at the start of the intervention?		Y
3.3 Could classification of intervention status have been affected by knowledge of the outcome or risk of the outcome?		NI
<b>Risk of bias judgement</b>	There is serious risk that the interventions were not standardized as the heart failure therapy is not defined	High
Optional: What is the predicted direction of bias due to classification of interventions?		Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

<b>Bias due to deviations from intended interventions</b>		
<b>If your aim for this study is to assess the effect of assignment to intervention, answer questions 4.1 and 4.2</b>		
4.1. Were there deviations from the intended intervention beyond what would be expected in usual practice?	No information on deviations from intended practice was provided.	PN
4.2. If <b>Y/PY</b> to 4.1: Were these deviations from intended intervention unbalanced between groups and likely to have affected the outcome?		NA
<b>Risk of bias judgement</b>		Low
Optional: What is the predicted direction of bias due to deviations from the intended interventions?		Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

<b>Bias due to missing data</b>		
5.1 Were outcome data available for all, or nearly all, participants?	No missing data were reported	<b>PY</b>
5.2 Were participants excluded due to missing data on intervention status?		NI
5.3 Were participants excluded due to missing data on other variables needed for the analysis?		NI
5.4 If <b>PN/N</b> to 5.1, or <b>Y/PY</b> to 5.2 or 5.3: Are the proportion of participants and reasons for missing data similar across interventions?		NA
5.5 If <b>PN/N</b> to 5.1, or <b>Y/PY</b> to 5.2 or 5.3: Is there evidence that results were robust to the presence of missing data?		NA
<b>Risk of bias judgement</b>	No missing data was reported	Low risk
Optional: What is the predicted direction of bias due to missing data?		Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

<b>Bias in measurement of outcomes</b>		
6.1 Could the outcome measure have been influenced by knowledge of the intervention received?	It is unlikely that these standardised hard outcomes could be affected by knowledge of the intervention received	<b>PN</b>
6.2 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?		<b>PY</b>
6.3 Were the methods of outcome assessment comparable across intervention groups?		<b>Y</b>
6.4 Were any systematic errors in measurement of the outcome related to intervention received?		NI
<b>Risk of bias judgement</b>		Low Risk
Optional: What is the predicted direction of bias due to measurement of outcomes?		Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

<b>Bias in selection of the reported result</b>		
Is the reported effect estimate likely to be selected, on the basis of the results, from...	Study protocol was not identified	
7.1. ... multiple outcome <i>measurements</i> within the outcome domain?		NI
7.2. ... multiple <i>analyses</i> of the intervention-outcome relationship?		NI
7.3. ... different <i>subgroups</i> ?		NI
<b>Risk of bias judgement</b>	Study protocol was not identified	NI
Optional: What is the predicted direction of bias due to selection of the reported result?		Favours experimental Favours comparator / Towards null /Away from null / Unpredictable

<b>Overall bias</b>		
<b>Risk of bias judgement</b>		Serious
Optional: What is the overall predicted direction of bias for this outcome?	The study has some important problems	Favours experimental / Favours comparator / Towards null /Away from null / Unpredictable

Tabelle 13: Giannini-2016-AmJCardiol

Signalling questions	Description	Response options
<b>Bias due to confounding</b>		
1.1 Is there potential for confounding of the effect of intervention in this study? <b>If N/PN to 1.1:</b> the study can be considered to be at low risk of bias due to confounding and no further signalling questions need be considered <b>If Y/PY to 1.1:</b> determine whether there is a need to assess time-varying confounding:	There is a baseline characteristic table which include baseline Heart- failure therapy and previous PCI.	<b>PN</b>
1.2. Was the analysis based on splitting participants' follow up time according to intervention received? <b>If N/PN,</b> answer questions relating to baseline confounding (1.4 to 1.6) <b>If Y/PY,</b> go to question 1.3.		
1.3. Were intervention discontinuations or switches likely to be related to factors that are prognostic for the outcome? <b>If N/PN,</b> answer questions relating to baseline confounding (1.4 to 1.6) <b>If Y/PY,</b> answer questions relating to both baseline and time-varying confounding (1.7 and 1.8)		
<b>Questions relating to baseline confounding only</b>		
1.4. Did the authors use an appropriate analysis method that controlled for all the important confounding domains?	Propensity score matching was used to assemble a cohort of patients with similar baseline characteristics. The propensity score was calculated using a logistic regression model that included the following variables: age, gender, logistic EuroSCORE and EuroSCORE II values, presence of diabetes mellitus, coronary artery disease and chronic renal failure, previous cardiac surgery, and LV ejection fraction values. Matching was performed by randomly selecting a patient treated conservatively and looking for the percutaneously treated patient with the nearest logit-transformed propensity score.	<b>Y</b>
1.5. <b>If Y/PY to 1.4:</b> Were confounding domains that were controlled for measured validly and reliably by the variables available in this study?		<b>PY</b>
1.6. Did the authors control for any post-intervention variables that could have been affected by the intervention?		<b>PN</b>
<b>Questions relating to baseline and time-varying confounding</b>		
1.7. Did the authors use an appropriate analysis method that controlled for all the important confounding domains and for time-varying confounding?		NI
1.8. <b>If Y/PY to 1.7:</b> Were confounding domains that were controlled for measured validly and reliably by the variables available in this study?		NI
<b>Risk of bias judgement</b>		Low Risk
Optional: What is the predicted direction of bias due to confounding?		Favours experimental / Favours comparator / Unpredictable
<b>Bias in selection of participants into the study</b>		
2.1. Was selection of participants into the study (or into the analysis) based on participant characteristics observed after the start of intervention? <b>If N/PN to 2.1:</b> go to 2.4 2.2. <b>If Y/PY to 2.1:</b> Were the post-intervention variables that influenced selection likely to be associated with intervention? 2.3 <b>If Y/PY to 2.2:</b> Were the post-intervention variables that influenced selection likely to be influenced by the outcome or a cause of the outcome?		<b>PN</b>  N A N A
2.4. Do start of follow-up and start of intervention coincide for most participants?		<b>Y</b>
2.5. <b>If Y/PY to 2.2 and 2.3, or N/PN to 2.4:</b> Were adjustment techniques used that are likely to correct for the presence of selection biases?		
<b>Risk of bias judgement</b>		Moderate

<b>Bias in classification of interventions</b>		
3.1 Were intervention groups clearly defined?	Mitraclip intervention indication, and procedure are clearly defined, it is not mentioned if the patients were on optimal medical and device therapy for heart failure	PN
3.2 Was the information used to define intervention groups recorded at the start of the intervention?		Y
3.3 Could classification of intervention status have been affected by knowledge of the outcome or risk of the outcome?		NI
<b>Risk of bias judgement</b>	There is serious risk that the intervention were not standardized as the heart failure therapy is not defined	Moderate
Optional: What is the predicted direction of bias due to classification of interventions?		Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

<b>Bias due to deviations from intended interventions</b>		
<b>If your aim for this study is to assess the effect of assignment to intervention, answer questions 4.1 and 4.2</b>		
4.1. Were there deviations from the intended intervention beyond what would be expected in usual practice?	No information on deviations from intended practice was provided.	PN
4.2. If <b>Y/PY</b> to 4.1: Were these deviations from intended intervention unbalanced between groups and likely to have affected the outcome?		NA
<b>Risk of bias judgement</b>		Low
Optional: What is the predicted direction of bias due to deviations from the intended interventions?		Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

<b>Bias due to missing data</b>		
5.1 Were outcome data available for all, or nearly all, participants?	No missing data were reported	<b>PY</b>
5.2 Were participants excluded due to missing data on intervention status?		NI
5.3 Were participants excluded due to missing data on other variables needed for the analysis?		NI
5.4 If <b>PN/N</b> to 5.1, or <b>Y/PY</b> to 5.2 or 5.3: Are the proportion of participants and reasons for missing data similar across interventions?		NA
5.5 If <b>PN/N</b> to 5.1, or <b>Y/PY</b> to 5.2 or 5.3: Is there evidence that results were robust to the presence of missing data?		NA
<b>Risk of bias judgement</b>	No missing data was reported	Low risk
Optional: What is the predicted direction of bias due to missing data?		Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

<b>Bias in measurement of outcomes</b>		
6.1 Could the outcome measure have been influenced by knowledge of the intervention received?	It is unlikely that these standardised hard outcomes could be affected by knowledge of the intervention received	<b>PN</b>
6.2 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?		<b>PY</b>
6.3 Were the methods of outcome assessment comparable across intervention groups?		<b>Y</b>
6.4 Were any systematic errors in measurement of the outcome related to intervention received?		NI
<b>Risk of bias judgement</b>		Low Risk
Optional: What is the predicted direction of bias due to measurement of outcomes?		Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

<b>Bias in selection of the reported result</b>		
Is the reported effect estimate likely to be selected, on the basis of the results, from...	Study protocol was not identified	
7.1. ... multiple outcome <i>measurements</i> within the outcome domain?		NI
7.2. ... multiple <i>analyses</i> of the intervention-outcome relationship?		NI
7.3. ... different <i>subgroups</i> ?		NI
<b>Risk of bias judgement</b>	Study protocol was not identified	NI
Optional: What is the predicted direction of bias due to selection of the reported result?		Favours experimental Favours comparator / Towards null /Away from null / Unpredictable

<b>Overall bias</b>		
<b>Risk of bias judgement</b>		Moderate
Optional: What is the overall predicted direction of bias for this outcome?		Favours experimental / Favours comparator / Towards null /Away from null / Unpredictable

Tabelle 14: Kortland-2018-CircCVInterv

Signalling questions	Description	Response options
<b>Bias due to confounding</b>		
1.1 Is there potential for confounding of the effect of intervention in this study? <b>If N/PN to 1.1:</b> the study can be considered to be at low risk of bias due to confounding and no further signalling questions need be considered <b>If Y/PY to 1.1:</b> determine whether there is a need to assess time-varying confounding:	Yes there is potential for confounding of the effect of the intervention. Prognostic variables are likely to be unbalanced between the two groups. There is a baseline characteristic table including previous PCI but do not give information about the heart failure therapy.	Y
1.2. Was the analysis based on splitting participants' follow up time according to intervention received? <b>If N/PN,</b> answer questions relating to baseline confounding (1.4 to 1.6) <b>If Y/PY,</b> go to question 1.3.		N
1.3. Were intervention discontinuations or switches likely to be related to factors that are prognostic for the outcome? <b>If N/PN,</b> answer questions relating to baseline confounding (1.4 to 1.6) <b>If Y/PY,</b> answer questions relating to both baseline and time-varying confounding (1.7 and 1.8)		NA
<b>Questions relating to baseline confounding only</b>		
1.4. Did the authors use an appropriate analysis method that controlled for all the important confounding domains?	To reduce confounding by differences in these baseline characteristics, propensity score weighting was used by using all variables which had a P<0.05 in the Cox regression model.	Y
1.5. <b>If Y/PY to 1.4:</b> Were confounding domains that were controlled for measured validly and reliably by the variables available in this study?		NI
1.6. Did the authors control for any post-intervention variables that could have been affected by the intervention?		NI
<b>Questions relating to baseline and time-varying confounding</b>		
1.7. Did the authors use an appropriate analysis method that controlled for all the important confounding domains and for time-varying confounding?		N
1.8. <b>If Y/PY to 1.7:</b> Were confounding domains that were controlled for measured validly and reliably by the variables available in this study?		
<b>Risk of bias judgement</b>		
Optional: What is the predicted direction of bias due to confounding?		Moderate Favours experimental / Favours comparator / Unpredictable
<b>Bias in selection of participants into the study</b>		
2.1. Was selection of participants into the study (or into the analysis) based on participant characteristics observed after the start of intervention? <b>If N/PN to 2.1:</b> go to 2.4 2.2. <b>If Y/PY to 2.1:</b> Were the post-intervention variables that influenced selection likely to be associated with intervention? 2.3 <b>If Y/PY to 2.2:</b> Were the post-intervention variables that influenced selection likely to be influenced by the outcome or a cause of the outcome?		N N/ A N/ A
2.4. Do start of follow-up and start of intervention coincide for most participants?		Y
2.5. <b>If Y/PY to 2.2 and 2.3, or N/PN to 2.4:</b> Were adjustment techniques used that are likely to correct for the presence of selection biases?		N/A
<b>Risk of bias judgement</b>		
Optional: What is the predicted direction of bias due to selection of participants into the study?		Moderate Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

<b>Bias in classification of interventions</b>		
3.1 Were intervention groups clearly defined?	It is not clear defined if the patients had an optimal medical and device therapy. The indication and the procedur of mitral valve intervention are clearly definedd	<b>PN</b>
3.2 Was the information used to define intervention groups recorded at the start of the intervention?		<b>Y</b>
3.3 Could classification of intervention status have been affected by knowledge of the outcome or risk of the outcome?		<b>PN</b>
<b>Risk of bias judgement</b>		Moderate
Optional: W hat is the predicted direction of bias due to classification of interventions?	Duarton of ATP and anticoagulation bridging were not standarized	Favours experimental / Favours comparator / Towards null /Awa from null / Unpredictable

<b>Bias due to deviations from intended interventions</b>		
<b>If your aim for this study is to assess the effect of assignment to intervention, answer questions 4.1 and 4.2</b>		
4.1. Were there deviations from the intended intervention beyond what would be expected in usual practice?		<b>PN</b>
4.2. If <b>Y/PY</b> to 4.1: Were these deviations from intended intervention unbalanced between groups and likely to have affected the outcome?		NA
<b>Risk of bias judgement</b>		Low Risk
Optional: W hat is the predicted direction of bias due to deviations from the intended interventions?		Favours experimental / Favours comparator / Towards null /Awa from null / Unpredictable

<b>Bias due to missing data</b>		
5.1 Were outcome data available for all, or nearly all, participants?	Because missing data prevalence was never >5%, we imputed them with the median value, a method that is generally conservative and biases the results to the null.	<b>Y</b>
5.2 Were participants excluded due to missing data on intervention status?		NI
5.3 Were participants excluded due to missing data on other variables needed for the analysis?		NI
5.4 If <b>PN/N</b> to 5.1, or <b>Y/PY</b> to 5.2 or 5.3: Are the proportion of participants and reasons for missing data similar across interventions?		NA / <b>Y</b> / <b>PY</b> / <b>PN</b> / N / NI
5.5 If <b>PN/N</b> to 5.1, or <b>Y/PY</b> to 5.2 or 5.3: Is there evidence that results were robust to the presence of missing data?		NA / <b>Y</b> / <b>PY</b> / <b>PN</b> / N / NI
<b>Risk of bias judgement</b>		Low Risk
Optional: W hat is the predicted direction of bias due to missing data?		Favours experimental / Favours comparator / Towards null /Awa from null / Unpredictable

<b>Bias in measurement of outcomes</b>		
6.1 Could the outcome measure have been influenced by knowledge of the intervention received?	It is unlikely that the outcomes assessment (death, stroke, bleeding) was influenced by the knowledge of the inetrevneion	<b>PN</b>
6.2 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	Yes, health care practitioners were aware of the interventions	<b>Y</b>
6.3 Were the methods of outcome assessment comparable across intervention groups?		<b>PY</b>
6.4 Were any systematic errors in measurement of the outcomes related to intervention received?		<b>N</b>
<b>Risk of bias judgement</b>		Low Risk
Optional: W hat is the predicted direction of bias due to measurement of outcomes?		Favours experimental / Favours comparator / Towards null /Awa from null / Unpredictable



<b>Bias in selection of the reported result</b>		
Is the reported effect estimate likely to be selected, on the basis of the results, from... 7.1. ... multiple outcome <i>measurements</i> within the outcome domain?	No protocol identified	NI
7.2 ... multiple <i>analyses</i> of the intervention-outcome relationship?	No protocol identified	NI
7.3 ... different <i>subgroups</i> ?	No protocol identified	NI
<b>Risk of bias judgement</b>		NI
Optional: What is the predicted direction of bias due to selection of the reported result?		Favours experimental/ Favours comparator / Towards null /Away from null / Unpredictable

<b>Overall bias</b>		
<b>Risk of bias judgement</b>	The study has some important problems	Moderate
Optional: What is the overall predicted direction of bias for this outcome?		Favours experimental / Towards null /Away from null / Unpredictable

Tabelle 15: Ozog-2018-Adv-Interv-Card

Signalling questions	Description	Response options
<b>Bias due to confounding</b>		
1.1 Is there potential for confounding of the effect of intervention in this study? <b>If N/PN to 1.1:</b> the study can be considered to be at low risk of bias due to confounding and no further signalling questions need be considered <b>If Y/PY to 1.1:</b> determine whether there is a need to assess time-varying confounding:	Yes there is potential for confounding of the effect of the intervention. Prognostic variables are likely to be unbalanced between the two groups. There is a baseline characteristic table including previous PCI but do not give information about the heart failure therapy.	Y
1.2. Was the analysis based on splitting participants' follow up time according to intervention received? <b>If N/PN,</b> answer questions relating to baseline confounding (1.4 to 1.6) <b>If Y/PY,</b> go to question 1.3.		N
1.3. Were intervention discontinuations or switches likely to be related to factors that are prognostic for the outcome? <b>If N/PN,</b> answer questions relating to baseline confounding (1.4 to 1.6) <b>If Y/PY,</b> answer questions relating to both baseline and time-varying confounding (1.7 and 1.8)		NA
<b>Questions relating to baseline confounding only</b>		
1.4. Did the authors use an appropriate analysis method that controlled for all the important confounding domains?		N
1.5. <b>If Y/PY to 1.4:</b> Were confounding domains that were controlled for measured validly and reliably by the variables available in this study?		NI
1.6. Did the authors control for any post-intervention variables that could have been affected by the intervention?		NI
<b>Questions relating to baseline and time-varying confounding</b>		
1.7. Did the authors use an appropriate analysis method that controlled for all the important confounding domains and for time-varying confounding?		N
1.8. <b>If Y/PY to 1.7:</b> Were confounding domains that were controlled for measured validly and reliably by the variables available in this study?		
<b>Risk of bias judgement</b>		
Optional: What is the predicted direction of bias due to confounding?		Serious risk Favours experimental / Favours comparator / Unpredictable
<b>Bias in selection of participants into the study</b>		
2.1. Was selection of participants into the study (or into the analysis) based on participant characteristics observed after the start of intervention? <b>If N/PN to 2.1:</b> go to 2.4 2.2. <b>If Y/PY to 2.1:</b> Were the post-intervention variables that influenced selection likely to be associated with intervention? 2.3 <b>If Y/PY to 2.2:</b> Were the post-intervention variables that influenced selection likely to be influenced by the outcome or a cause of the outcome?		N N/ A N/ A
2.4. Do start of follow-up and start of intervention coincide for most participants?		N
2.5. <b>If Y/PY to 2.2 and 2.3, or N/PN to 2.4:</b> Were adjustment techniques used that are likely to correct for the presence of selection biases?		NI
<b>Risk of bias judgement</b>		
Optional: What is the predicted direction of bias due to selection of participants into the study?		Critical Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

<b>Bias in classification of interventions</b>		
3.1 Were intervention groups clearly defined?	Transcatheter Mitral Valve Intervention indications and procedure were clearly defined. It is not clear defined if the patients had an optimal medical and device therapy	PY
3.2 Was the information used to define intervention groups recorded at the start of the intervention?		<u>Y</u>
3.3 Could classification of intervention status have been affected by knowledge of the outcome or risk of the outcome?		<u>PN</u>
<b>Risk of bias judgement</b>		Moderate
Optional: What is the predicted direction of bias due to classification of interventions?		Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

<b>Bias due to deviations from intended interventions</b>		
<b>If your aim for this study is to assess the effect of assignment to intervention, answer questions 4.1 and 4.2</b>		
4.1. Were there deviations from the intended intervention beyond what would be expected in usual practice?		<u>PN</u>
4.2. If <b>Y/PY</b> to 4.1: Were these deviations from intended intervention unbalanced between groups and likely to have affected the outcome?		NA
<b>Risk of bias judgement</b>		Low Risk
Optional: What is the predicted direction of bias due to deviations from the intended interventions?		Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

<b>Bias due to missing data</b>		
5.1 Were outcome data available for all, or nearly all, participants?		<u>NI</u>
5.2 Were participants excluded due to missing data on intervention status?		N
5.3 Were participants excluded due to missing data on other variables needed for the analysis?		NI
5.4 If <b>PN/N</b> to 5.1, or <b>Y/PY</b> to 5.2 or 5.3: Are the proportion of participants and reasons for missing data similar across interventions?		NA / <u>Y/PY</u> / <u>PN/N</u> / NI
5.5 If <b>PN/N</b> to 5.1, or <b>Y/PY</b> to 5.2 or 5.3: Is there evidence that results were robust to the presence of missing data?		NA / <u>Y/PY</u> / <u>PN/N</u> / NI
<b>Risk of bias judgement</b>		NI
Optional: What is the predicted direction of bias due to missing data?		Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

<b>Bias in measurement of outcomes</b>		
6.1 Could the outcome measure have been influenced by knowledge of the intervention received?	It is unlikely that the outcomes assessment was influenced by the knowledge of the intervention	<u>PN</u>
6.2 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	Yes, health care practitioners were aware of the interventions	<u>Y</u>
6.3 Were the methods of outcome assessment comparable across intervention groups?		<u>PY</u>
6.4 Were any systematic errors in measurement of the outcomes related to intervention received?		<u>N</u>
<b>Risk of bias judgement</b>		Low Risk
Optional: What is the predicted direction of bias due to measurement of outcomes?		Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

<b>Bias in selection of the reported result</b>		
Is the reported effect estimate likely to be selected, on the basis of the results, from... 7.1. ... multiple outcome <i>measurements</i> within the outcome domain?	No protocol identified	NI
7.2 ... multiple <i>analyses</i> of the intervention-outcome relationship?	No protocol identified	NI
7.3 ... different <i>subgroups</i> ?	No protocol identified	NI
<b>Risk of bias judgement</b>		NI
Optional: What is the predicted direction of bias due to selection of the reported result?		Favours experimental/ Favours comparator / Towards null /Away from null / Unpredictable

<b>Overall bias</b>		
<b>Risk of bias judgement</b>	The study has some important problems	Serious
Optional: What is the overall predicted direction of bias for this outcome?		Favours experimental / Favours comparator / Towards null /Away from null / Unpredictable

Tabelle 16: Summary of findings

<b>Comparison TMVrMC+ MT vs MT</b>					
<b>Probanden:</b> <sup>1</sup> Patient					
<b>Settings:</b> Error! Bookmark not defined. Krankenhaus					
<b>Intervention:</b> Error! Bookmark not defined. TMVrMC					
<b>Kontroll:</b> Error! Bookmark not defined. medikamentöse Therapie					
Endpunkte	Absolute Effect*		Relative effect (95% CI)	Eingeschlossene Studien	Sicherheit der Evidenz (GRADE) <sup>†</sup>
	TMVrMC+MT	MT			
<b>Mortalität in 12 Monate</b>	172 per 1000	245 per 1000	RR:0,71 (0,57to 0,89)	7 (2 RCTs)	⊕⊕ ⊕ ⊖ Moderate
				2737 Patienten	
<b>Mortalität in 24 Monate</b>	294 per 1000	394 per 1000	RR 0,75 (0,57 to 0,97)	3 (2RCTs)	⊕⊕⊕ ⊖ Moderate
				1023 Patienten	
<b>Rehospitalisierung wegen HI in 12 Monate</b>	294 per 1000	349 per 1000	0.83 (0,63 to 1,09)	4 (2RCTs)	⊕⊕ ⊕ ⊖ Moderate
				1071 Patienten	
<b>Rehospitalisierung wegen HI in 24 Monate</b>	469 per 1000	596 per 1000	RR 0.59 (0,46 to 0,76)	3 (2 RCTs)	⊕⊕ ⊕ ⊖ Moderate
				1038 Patienten	
<b>Stroke</b>	45 per 1000	30 per 1000	RR 1.67 (0,69 to 4,05)	3 (2 RCTs) 893 Patienten	- ⊕⊕⊕ ⊕ High
				-	

95% CI: 95% Confidence interval; RR: Risk ratio

<sup>†</sup> GRADE Working Group grades of evidence

**High** = This research provides a very good indication of the likely effect. The likelihood that the effect will be substantially different<sup>‡</sup> is low.

**Moderate** = This research provides a good indication of the likely effect. The likelihood that the effect will be substantially different<sup>‡</sup> is moderate.

**Low** = This research provides some indication of the likely effect. However, the likelihood that it will be substantially different<sup>‡</sup> is high.

**Very low** = This research does not provide a reliable indication of the likely effect. The likelihood that the effect will be substantially different<sup>‡</sup> is very high

Abbildung 8: Forest plot Mortalität in 12 Monate

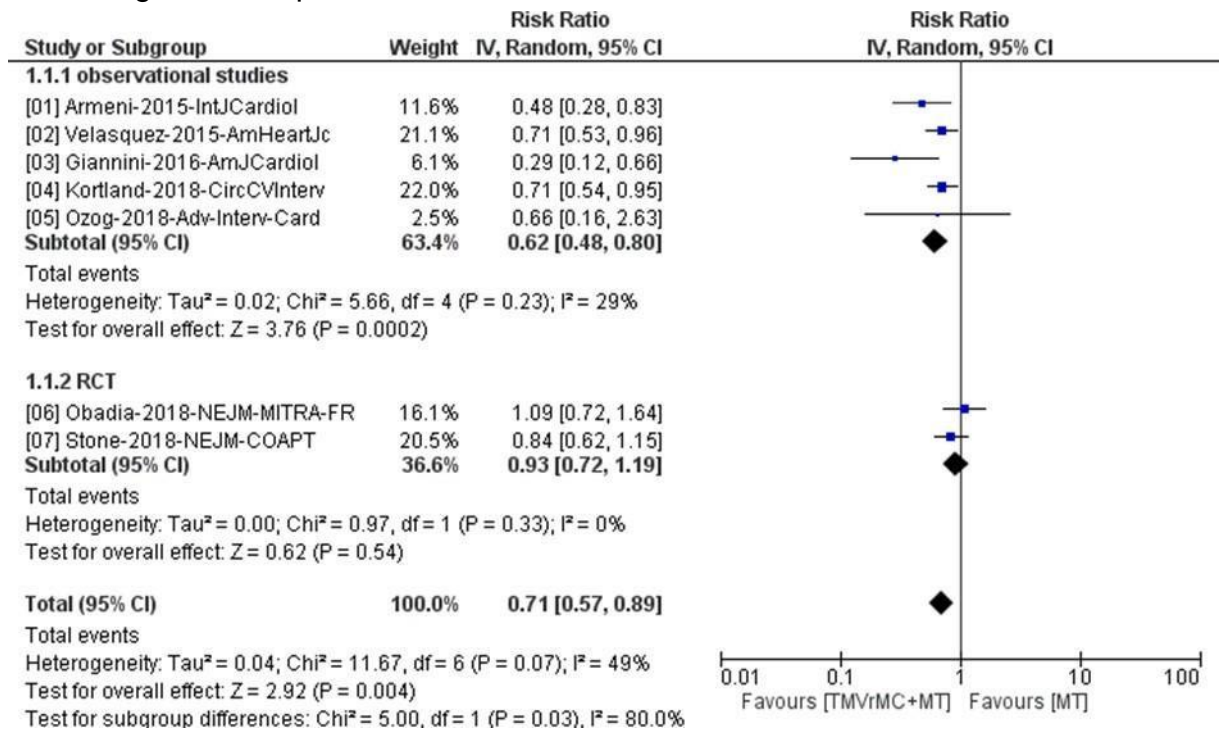


Abbildung 9: Forest plot Mortalität in 24 Monate

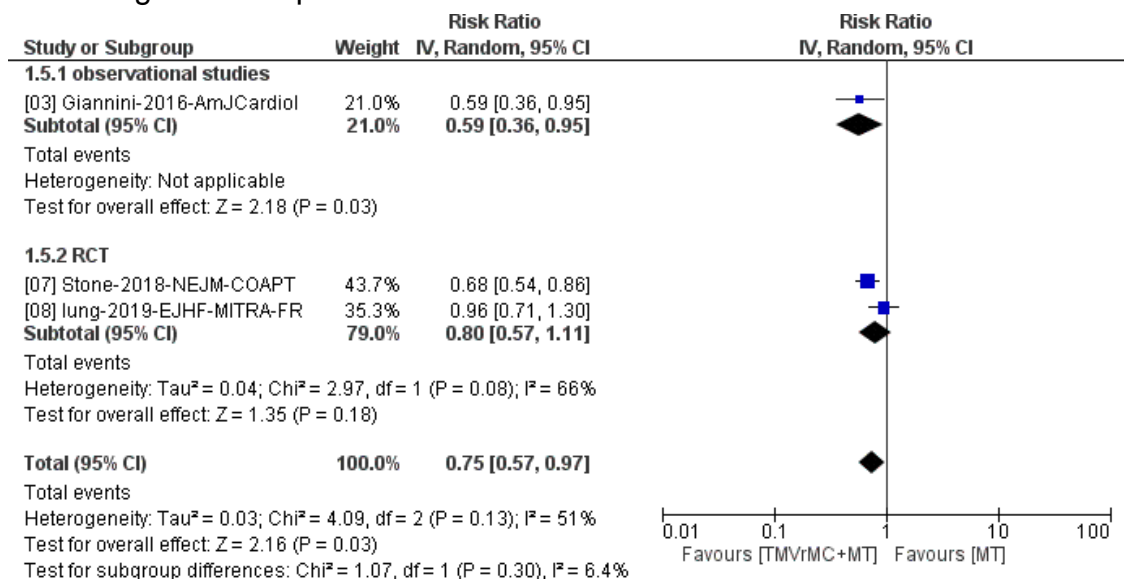


Abbildung 10: Forest plot Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz in 12 Monate

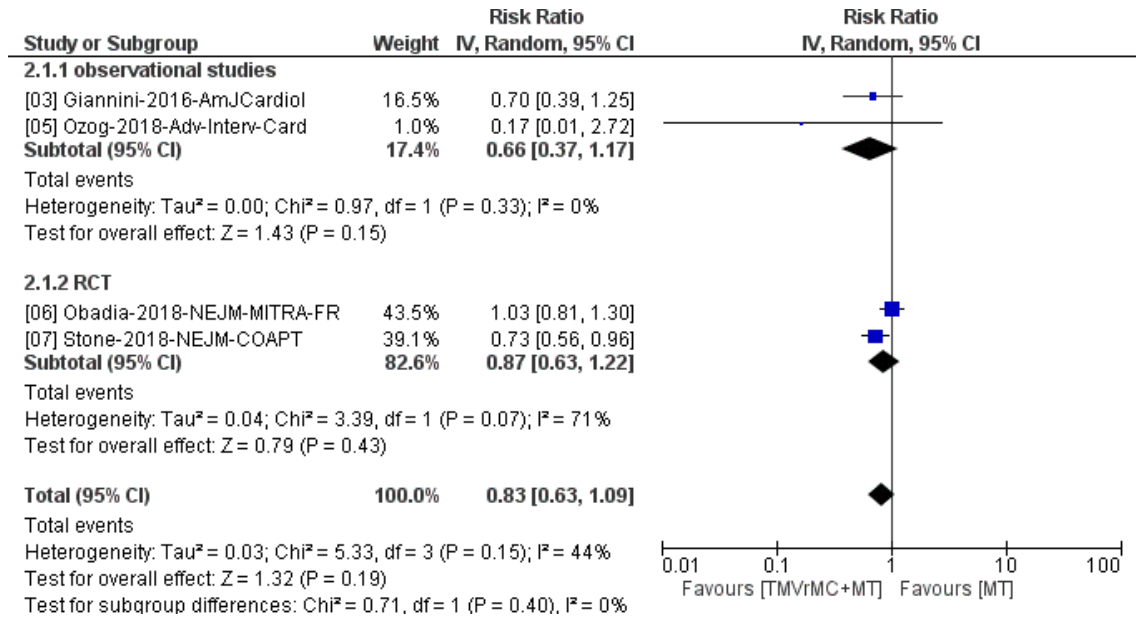


Abbildung 11: Forest plot Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz in 24 Monate

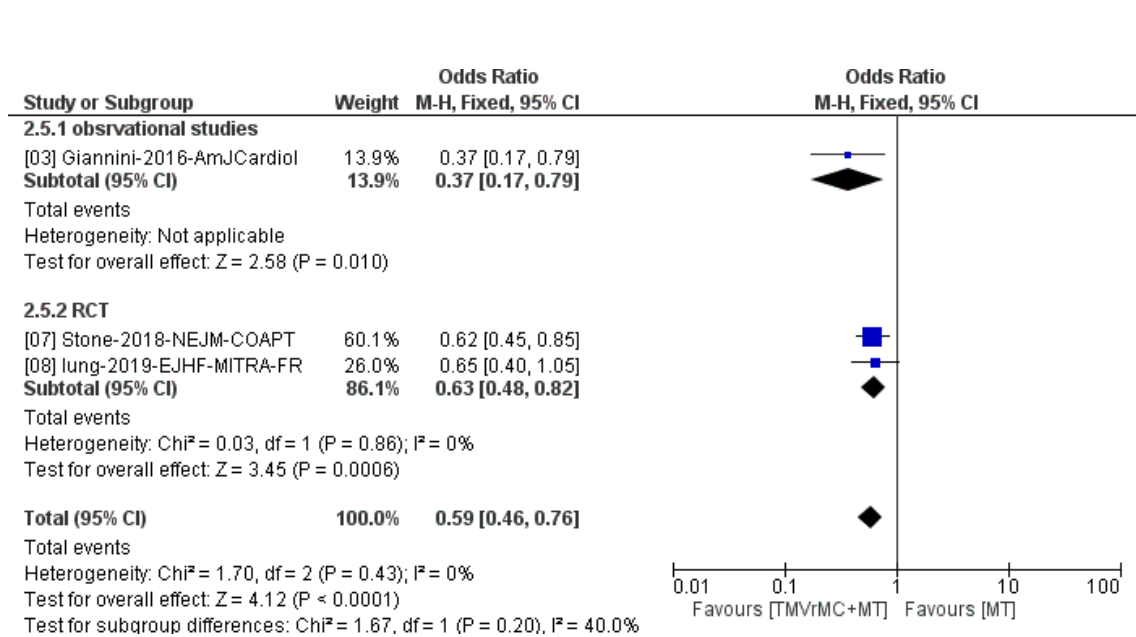
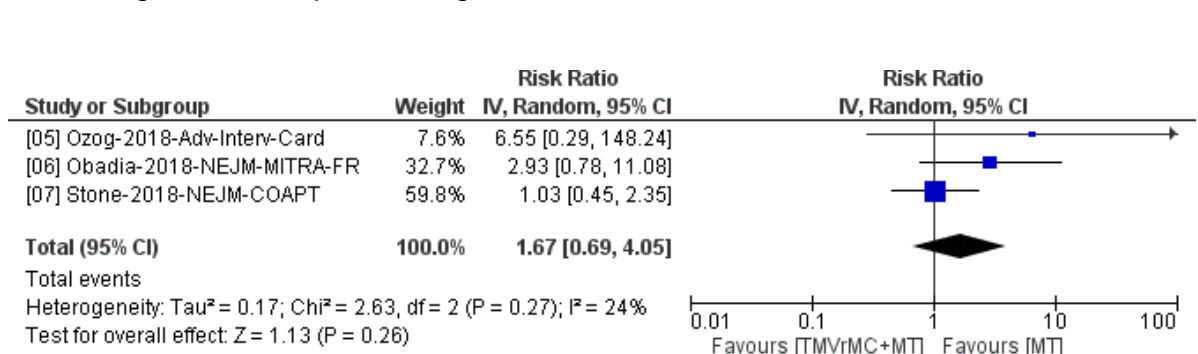


Abbildung 12: Forest plot Schlaganfall



## Selbstständigkeitserklärung

### Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre an Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit mit dem Titel „Systematische Übersichtsarbeit mit Metaanalyse zur Transkatheter-Mitralklappenrekonstruktion im Vergleich zur medikamentösen Therapie bei Patienten mit mittel- bis hochgradiger Mitralsuffizienz“ selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe. Alle Regeln der guten wissenschaftlichen Praxis wurden eingehalten; es wurden keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt und die den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht.

Halle, 28.02.2021

Marios Matiakis



## Erklärung über frühere Promotionsversuche

Hiermit versichere ich, dass ich keinen vorausgegangenen Promotionsversuch an einer anderen Fakultät oder Universität unternommen habe und dass kein anderer Promotionsversuch an einer anderen Universität läuft.

Halle, 28.02.2021

Marios Matiakis

## Danksagung

Mein besonderer Dank gilt vor allem Herrn apl. Prof. Dr. med. Michel Noutsias, FESC, FHFA (seit 01.07.2017 Kommissarischer Direktor, nach 01.12.2018 Leitender Oberarzt und Leiter Strukturelle Herzerkrankungen der Universitätskardiologie Halle) für die Überlassung des Themas, für die exzellente Betreuung, die ausführliche Einweisung in die Thematik, für die Konzeption und erhebliche Mithilfe bei der Datenerhebung, Verfassung mehrerer Abstracts für nationale und internationale Kardiologie-Kongresse, konstruktive Anmerkungen zum Manuskript meiner Dissertation sowie des entsprechenden Manuskripts, das zur Publikation eingereicht werden wird.

Dank gebührt auch meiner Ehefrau Anna, unserer Tochter Elisa sowie meinen Eltern Athanasios und Chrysa, die mich in jeder Phase meines Studiums und meiner Doktorarbeit motiviert und unterstützt haben.