

Optimale Behandlung der sekundären Mitralsuffizienz

Konventionelle Operation oder Katheterverfahren?

Die Mitralsuffizienz ist die häufigste Herzklappenerkrankung mit einer Prävalenz von bis 9.3% bei Patienten über 75 Jahre (1). Die Mitralsuffizienzkrankung wird eingeteilt in eine primäre Mitralsuffizienz (MI), welche strukturell oder degenerativ (z.B. Mitralklappenprolaps, Segelperforation oder Chordaruptur) bzw. rheumatisch bedingt sein kann und eine sekundäre Mitralsuffizienz. Der folgende Artikel befasst sich mit der sekundären Mitralsuffizienz und deren Behandlungsmöglichkeiten.

La régurgitation mitrale est la plus fréquente des maladies valvulaires cardiaques, avec une prévalence allant jusqu'à 9,3% chez les patients âgés de plus de 75 ans (1). La maladie d'insuffisance mitrale est classée en régurgitation mitrale primaire (RM), qui est causée par des pathologies structurelles ou dégénératives (par ex. prolapsus valvulaire mitral, perforation de suture ou rupture de corde) ou par des états rhumatismaux, et en régurgitation mitrale secondaire. L'article suivant traite de la régurgitation mitrale secondaire et de ses options de traitement.

Die sekundäre Mitralsuffizienz ist assoziiert mit einer Dilatation und eingeschränkter Funktion des linken Ventrikels. Die LV-Dilatation ist hervorgerufen durch nicht ischämische oder ischämische Ursachen und hat eine unvollständige Koaptation der Segel zur Folge. Die Papillarmuskeln werden ebenfalls aufgrund der diffusen linksventrikulären Dilatation und des fokalen myokardialen Narbenprozesses retrahiert. Dies führt oftmals zu einer exzentrischen Insuffizienz. Die sekundäre MI tritt häufiger auf als die primäre und ist assoziiert mit einer schlechteren Prognose (2). Gute operative therapeutische Optionen bestehen für die primäre MI, wohingegen bei sekundärer MI nur in Kombination mit einer AC-Bypass-Operation bei nicht schwer reduzierter LV-Funktion gute Ergebnisse erwartet werden können (3). Im Vordergrund bei der Behandlung der sekundären MI stehen die Symptomlinderung, die Wiederherstellung der Lebensqualität sowie die Vermeidung von Rehospitalisationen wegen Herzinsuffizienz (3). Teilweise ist es möglich, die zugrunde liegende Ursache der linksventrikulären Dysfunktion günstig zu beeinflussen. Generell werden primär medikamentöse Ansätze sowie – wenn aufgrund des EKG indiziert – ein biventrikuläres Pacing mittels CRT angewandt (4). Bei Patienten mit ischämischer Genese spielt die koronare Revaskularisation eine wichtige Rolle (3). Die Bedeutung einer Transkatheter-Klappenintervention ist aktuell Gegenstand von neuen therapeutischen Ansätzen, insbesondere für Patienten mit schwer eingeschränkter linksventrikulärer Funktion, bei welchen aktuell keine guten chirurgischen Optionen vorhanden sind. Als ultimative therapeutische Option kann ein mechanisches linksventrikuläres Assist Device oder eine Herztransplantation in Erwägung gezogen werden (3).



PD Dr. med. Crochan O'Sullivan
Zürich



Prof. Dr. med. P. Wenaweser
Zürich

Medikamentöse Therapie

Betablocker, AT-1-Antagonisten bzw. ACE-Hemmer sowie Diuretika und Aldosteronantagonisten sind für Patienten mit LV-Dysfunktion und sekundärer Mitralsuffizienz etablierte medikamentöse Therapien (5). Als neuere Option wurde Sacubitril/Valsartan kürzlich erfolgreich in die klinische Praxis eingeführt (6). Dabei zeigte sich bei Patienten mit einer LV-Funktion unter 40% ein signifikant besseres Überleben. Insgesamt führt die medikamentöse Therapie durch günstige Beeinflussung des LV-Remodelings zu einer Abnahme der Mitralsuffizienz (5).

Kardiale Resynchronisationstherapie

Randomisierte Studien haben einen positiven Effekt der kardialen Resynchronisationstherapie gezeigt hinsichtlich Überleben und der Verminderung von Re-Hospitalisationen (4,7). In Studien manifestierte sich ein klinischer Benefit für Patienten, welche mit einem CRT mit oder ohne Defibrillator behandelt wurden im Vergleich mit reiner medikamentöser Therapie. Es kam zu einer Reduktion der linksventrikulären Dimensionen und zu einer verbesserten LV-Funktion. In einer Sham-Kontrollstudie (MIRACLE) wurden 450 hochsymptomatische Herzinsuffizienz-Patienten mit einer linksventrikulären Funktion $\leq 35\%$ und einem QRS ≥ 130 ms eingeschlossen (4). Dabei ging die CRT-Therapie mit deutlicher Abnahme der LV-Dimension bzw. LV-Volumina sowie einer Reduktion der Mitralsuffizienz bei verbesserter LV-EF einher. Die CRT-Therapie verbessert jedoch leider nur in etwa der Hälfte der Patienten die LV-Funktion (4).

Chirurgische Optionen bei sekundärer Mitralsuffizienz

Als weitergehende Option, das heisst bei Patienten unter optimaler medikamentöser Therapie und allfälliger CRT-Therapie, kommen chirurgische oder Kathetermethoden zur Verbesserung bzw. zur Reduktion der Mitralsuffizienz in Frage. Die chirurgische

Mitralklappenanuloplastie wird dabei am häufigsten verwendet (8). Diese adressiert jedoch nur die anuläre Dilatation. Aus diesem Grund ist ein Wiederauftreten der Mitralsuffizienz relativ häufig nach reiner Anuloplastie. Eine mittelschwere bis schwere erneute Mitralsuffizienz tritt in 25–50% der Fälle nach 6–12 Monaten auf und nach 5 Jahren erreicht die Rezidivrate sogar 70% (9). Als wichtigster Prädiktor stellte sich dabei ein basales Aneurysma/eine Dyskinesie heraus (10). Bei diesen Fällen sollte deshalb ein Mitralklappenersatz in Erwägung gezogen werden. Eine kürzlich publizierte Studie untersuchte Patienten mit mittelschwerer Mitralsuffizienz bei geplanter AC-Bypassoperation (11). Die

zusätzliche Anuloplastie hatte dabei keinen positiven Effekt auf eine residuelle Mitralsuffizienz nach einem Jahr im Vergleich zu Patienten, die nur eine AC-Bypass-Operation erhielten (11). Aus diesem Grunde kann eine routinemässige Anuloplastie bei diesen Patienten nicht empfohlen werden.

Transkatheter-Devices für die Behandlung der sekundären Mitralsuffizienz

Aufgrund der schlechten Prognose mit alleiniger medikamentöser Therapie und dem limitierten möglichen Einsatz von chirurgischen Optionen insbesondere bei Patienten mit schwer eingeschränkter linksventrikulärer Auswurfleistung sind minimalinvasive Transkatheter-Technologien entwickelt worden, um die therapieresistente sekundäre Mitralsuffizienz weiter reduzieren zu können. Einige der Devices werden auch zur Behandlung der primären Mitralsuffizienz verwendet.

Mitraclip® Device

Der Mitraclip ist ein polyester-überzogener Kobalt-Chromium-Clip, der via rechte Femoralvene unter transösophagealer Echokardiographie nach transseptaler Punktion in den linken Vorhof eingeführt wird (Abb. 1) (12). Dort wird der Clip geöffnet, ausgerichtet je nach Orientierung des Insuffizienzjets und dann in den linken Ventrikel vorgeschoben. Beim Zurückziehen werden die Ränder der Mitralklappensegel gefasst und mittels Grippers aneinander geheftet. Nachfolgend wird das Resultat unter transösophagealer Echokardiographie kontrolliert, und bei gutem funktionellem Resultat wird der Clip freigelassen (13). Falls notwendig, können mehrere Clips je nach transvalvulärem Gradienten platziert werden. In der EVERST-II-Studie wurden 278 Niedrig-Risiko-Patienten (73% primäre Mitralsuffizienz, 27% sekundäre Mitralsuffizienz) mit einer Mitralsuffizienz Grad III/IV zu einer Behandlung mit Mitraclip oder einer Mitralklappenrekonstruktion chirurgisch randomisiert (12). Verglichen mit der Mitralklappenchirurgie war die Mitraclip-Intervention signifikant sicherer und mit weniger Komplikationen verbunden. Der Mitraclip war aber nicht so effektiv hinsichtlich der Reduktion der Mitralsuffizienz und des linksventrikulären Remodelings. Bei 77% der Fälle konnte ein akuter prozeduraler Erfolg (Mitralsuffizienz \leq II. Grades) erreicht werden (12). Seit seiner Einführung wird das Mitraclip-Device auf dem Markt weltweit bei Hochrisikopatienten zur Therapie einer sekundären Mitralsuffizienz eingesetzt. Bis heute wurden weltweit über 48000 Patienten mit Mitraclip behandelt. In Europa wird das Mitraclip-Device vor allem für die Behandlung der sekundären Mitralsuffizienz verwendet, in den USA besteht eine FDA-Zulassung nur für die Behandlung einer primären Mitralsuffizienz (3).

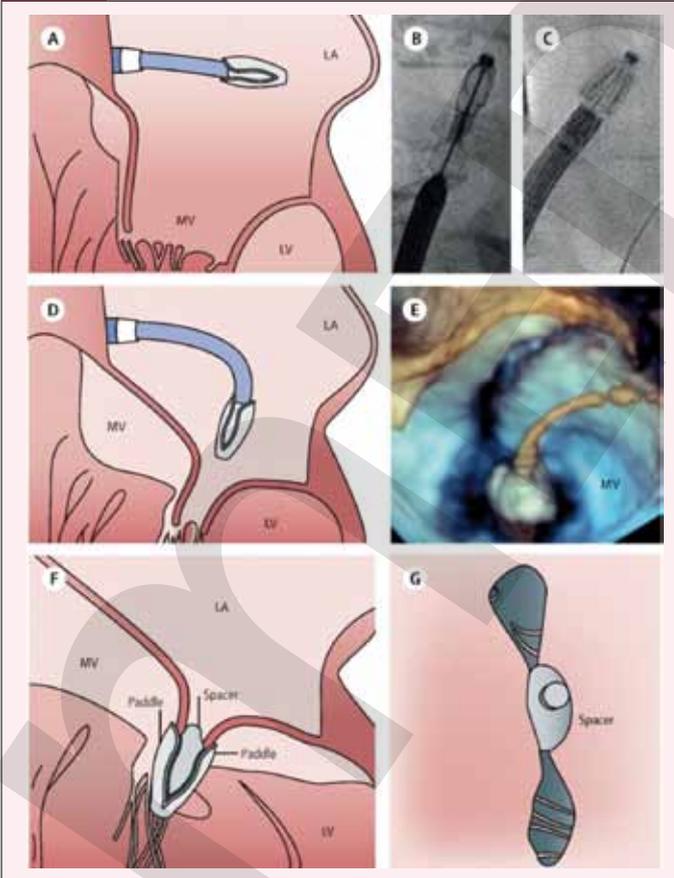
Pascal® Device

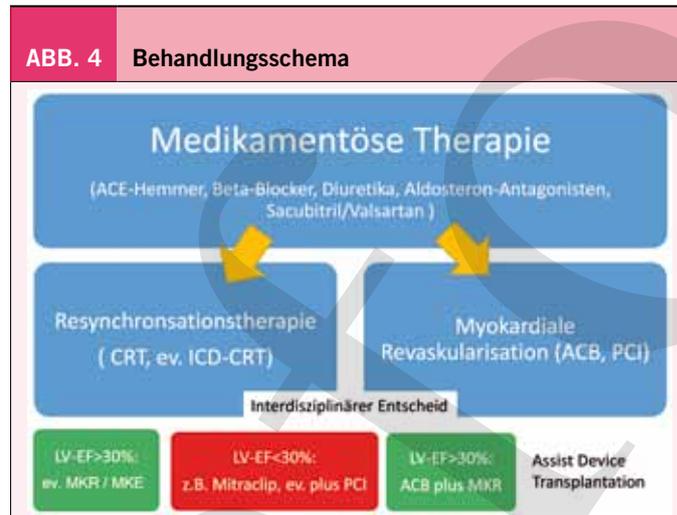
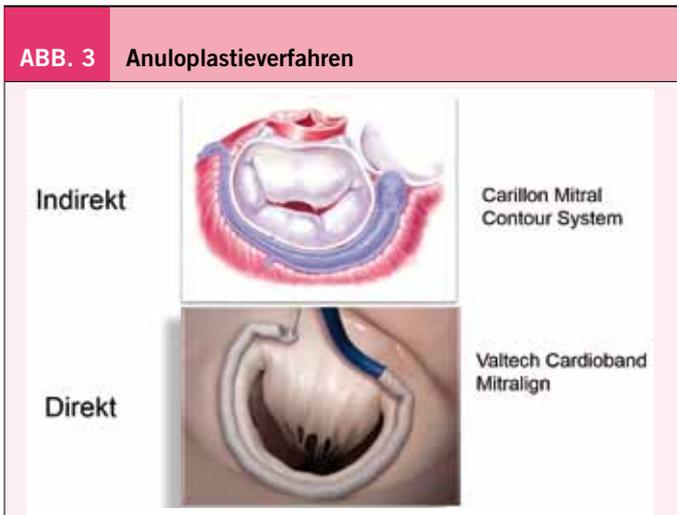
Die neuartige Entwicklung der Firma Edwards ähnelt dem Mitraclip-Device (Abb. 2) (14). Es vereinfacht jedoch die Navigation in den linken Ventrikel und zielt darauf ab, die Mitralsuffizienz besser zu reduzieren durch den zusätzlichen Einsatz eines zentralen Spacers und einer technischen Möglichkeit, die Segel separat zu greifen. Das Device ist erst seit kurzem im Rahmen von Studien verwendet worden. Die sogenannte First-In-Man-Studie berichtete über einen technischen Erfolg bei 96% der Patienten mit einer deutlichen Reduktion der Mitralsuffizienz und der NYHA-Klasse (14).

ABB. 1 MitraClip® Device



ABB. 2 Pascal® Device





Indirekte Anuloplastie-Systeme

Eines der Systeme, welches indirekt eine Anuloplastie vornimmt ist das Carillon® Mitral Contour System®, welches die Modifizierung des posterioren Mitralanulus hinsichtlich Geometrie beeinflusst (Abb.3) (15). Die Dimensionen des Mitralanulus werden reduziert und der Schweregrad der funktionellen Mitralinsuffizienz konsekutiv ebenfalls. Das Carillon ist ein selbst-expandierbares System, welches aus zwei Ankern besteht, die mittels eines Drahtes verbunden sind. Das Device wird über die Jugularvene in den Koronarsinus und die grossen kardialen Venen implantiert, welche im postero-lateralen Teil des Mitralanulus anliegen. Einmal platziert, wird Zug aufgebaut und dabei eine Verkürzung des posterioren Anulus versucht. Bis dato wurde das Device bei über 600 Patienten verwendet (15).

Direkte Anuloplastie: Cardioband®

Das Cardioband® (Edwards Life Sciences) versucht eine direkte chirurgische Anuloplastie zu imitieren (Abb.3) (16). Über die transeptale Route wird der führbare Guidingkatheter eingeführt und um den posterioren Anulusbereich mittels Anker ein längenadaptierbares Band implantiert. Detaillierte Vorabklärungen mittels CT-Angio und Angiographie sowie Echokardiographie sind notwendig. Die transösophageale Echokardiographie spielt bei der Freisetzung des Devices eine wichtige Rolle. Die ersten klinischen

Ergebnisse sind vielversprechend, das Device ist auch CE-zertifiziert und wird in einigen spezialisierten Zentren schon routinemässig verwendet. Langzeitdaten fehlen noch.

NeoChord DS 1000®

Dieses System besteht aus einer «off-pump»-Einführung von artifizierten Herz Chordae. Diese werden über den transapikalen Zugang eingeführt und es wird versucht, die Funktion der Mitralsegel mittels Applikation der Neo Chordae am schlagenden Herzen wieder herzustellen (18). Die Chordae werden mittels Naht am Apex fixiert. 2012 wurde die Therapie schon mit dem CE-Zeichen versehen und über 500 Patienten wurden bis dato therapiert (17).

PD Dr. med. Crochan O'Sullivan

Kardiologie Stadtspital Triemli,
Birmensdorferstrasse 497, 8063 Zürich

Prof. Dr. med. Peter M. Wenaweser

Hirslanden Herzklinik Zürich
Witellikerstrasse 40, 8032 Zürich
peter.wenaweser@hirslanden.ch

+ **Interessenskonflikt:** PMW: TAVI-Proktor für Edwards, Medtronic und Boston Scientific; CO'S hat keine Interessenskonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Take-Home Message

- ◆ Insgesamt wird eine optimale Therapie der sekundären Mitralinsuffizienz durch ein stufenweises Vorgehen nach patientenspezifischer Abklärung (Imaging mittels Echokardiographie, auch TEE und Angio-CT mit 3d Rekonstruktion) und Evaluation der Ursache erreicht.
- ◆ Als erster Schritt wird eine medikamentöse Therapie eingeleitet, als weitere Massnahme kann bei therapierefraktärer Situation, bei geeigneten Patienten, eine CRT (ev. plus ICD) Devicetherapie erfolgen.
- ◆ Vor einer allfälligen konventionellen Operation wird die Indikation für eine ACB-Operation bzw. eine myokardiale Viabilität evaluiert.
- ◆ Die interdisziplinäre Entscheidungsfindung (Abb. 4) hinsichtlich der Indikation für eine konventionelle Operation oder der Verwendung eines Katheterversfahrens richtet sich nach der Risikokonstellation des Patienten, der linksventrikulären Auswurfaktion und der Indikation für eine myokardiale Revaskularisation.

Messages à retenir

- ◆ Dans l'ensemble, le traitement optimal de la régurgitation mitrale secondaire est réalisé par une approche étape par étape de l'évaluation spécifique au patient (imagerie échocardiographique, y compris TEE et angio-CT avec reconstruction 3D) et évaluation de la cause.
- ◆ Dans un premier temps, un traitement médicamenteux est initié. En cas de situation réfractaire, avec des patients appropriés, un traitement par CRT (éventuellement plus ICD) peut avoir lieu.
- ◆ Avant toute chirurgie conventionnelle, l'indication de chirurgie ACB ou de viabilité myocardique est évaluée.
- ◆ La prise de décision interdisciplinaire (Fig. 4) concernant l'indication de la chirurgie conventionnelle ou l'utilisation d'une approche par cathéter selon la constellation de risque du patient, la fraction d'éjection ventriculaire gauche et l'indication de revascularisation myocardique.

Literatur:

1. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, et al. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet* 2006;368:1005-11.
2. de Marchena E, Badiye A, Robalino G, et al. Respective prevalence of the different Carpentier classes of mitral regurgitation: a stepping stone for future therapeutic research and development. *J Card Surg* 2011;26:385-92.
3. Asgar AW, Mack MJ, Stone GW. Secondary Mitral Regurgitation in Heart Failure: Pathophysiology, prognosis and therapeutic considerations. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:1231-48.
4. St John Sutton MG, Plappert T, Abraham WT, et al., for the Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE) Study Group. Effect of cardiac resynchronization therapy on left ventricular size and function in chronic heart failure. *Circulation* 2003;107:1985-90.
5. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:e57-185.
6. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-Nephrilysin Inhibition versus Enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014;371:993-1004.
7. St John Sutton M, Ghio S, Plappert T, et al., Resynchronization reVERses Remodeling in Systolic left vEntric dysfunction (REVERSE) Study Group. Cardiac resynchronization induces major structural and functional reverse remodeling in patients with New York Heart Association class I/II heart failure. *Circulation* 2009;120:1858-65.
8. Bach DS, Bolling SF. Improvement following correction of secondary mitral regurgitation in end-stage cardiomyopathy with mitral annuloplasty. *Am J Cardiol* 1996;78:966-9.
9. Milano CA, Daneshmand MA, Rankin JS, et al. Survival prognosis and surgical management of ischemic mitral regurgitation. *Ann Thorac Surg* 2008;86:735-44.
10. Kron IL, Hung J, Overbey JR, et al., for the CSTN Investigators. Predicting recurrent mitral regurgitation after mitral valve repair for severe ischemic mitral regurgitation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2015;149(3):752-61.
11. Smith PK, Puskas JD, Ascheim DD, et al., for the Cardiothoracic Surgical Trials Network Investigators. Surgical treatment of moderate ischemic mitral regurgitation. *N Engl J Med* 2014;371:2178-88.
12. Feldman T, Kar S, Elmariah S, et al. EVEREST II Investigators. Randomized comparison of percutaneous repair and surgery for mitral regurgitation: 5-year results of EVEREST II. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66:2844-54.
13. Vahanian A, Urena M, Ince H, Nickenig G. Mitral valve: repair/clips/cinching/chordae. *EuroIntervention* 2017;13:AA22-AA30.
14. Praz F, Spargias K, Chrissoheris M, 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* 2017;390:773-80.
15. Schofer J, Siminiak T, Haude M, et al. Percutaneous mitral annuloplasty for functional mitral regurgitation: results of the CARILLON mitral annuloplasty device european union study. *Circulation* 2009;120:326-33.
16. Nickenig G, Hammerstingl C, Schueler R, et al. Transcatheter mitral annuloplasty in chronic functional mitral regurgitation. 6-month results with the Cardioband percutaneous mitral repair system. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016;9:2039-47.
17. Seeburger J, Rinaldi M, Nielsen SL, et al. Off-pump transapical implantation of artificial neo-chordae to correct mitral regurgitation: the TACT Trial (Transapical Artificial Chordae Tendinae) proof of concept. *J Am Coll Cardiol*.2014;63:914-9.