

Aus der Klinik für Kardiovaskuläre Chirurgie  
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf  
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Artur Lichtenberg

Der altersadjustierte Charlson-Comorbidity-Index als  
Prädiktor in der minimalinvasiven Mitralklappenchirurgie

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Zahnmedizin  
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Vanessa Dimitrova

2020

Als Inauguraldissertation gedruckt mit der Genehmigung der  
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Univ.-Prof. Dr. med. Payam Akhyari

Zweitgutachter: Priv.-Doz. Dr. med. Stephan Sixt

„Wer alles mit einem Lächeln beginnt, dem wird das Meiste gelingen.“

- Dalai Lama -

**Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:**

Jan-Philipp Minol, Vanessa Dimitrova, Georgi Petrov, Robert Langner, Udo Boeken, Philipp Rellecke, Hug Aubin, Hiroyuki Kamiya, Stephan Sixt, Ragnar Huhn, Yukiharu Sugimura, Alexander Albert, Artur Lichtenberg, Payam Akhyari, *The age-adjusted Charlson comorbidity index in minimally invasive mitral valve surgery*, *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, Sep. 2019, doi: 10.1093/ejcts/ezz240.

## Zusammenfassung

**Hintergrund:** Bei der Behandlung der Mitralklappeninsuffizienz gilt die chirurgische Mitralklappenrekonstruktion als der Goldstandard. Gemäß aktueller Leitlinien sollten bei Patienten, die als inoperabel eingestuft werden, interventionelle Verfahren wie das Mitraclipsystem in Erwägung gezogen werden. Mittels bestimmter Risikoscores, häufig durch den EuroSCORE II (ES II), wird daher im Vorfeld für jeden Patienten eine individuelle Risikostratifizierung durchgeführt. Der altersadjustierte Charlson-Comorbidity-Index (aa-CCI), eigentlich onkologischen Ursprunges, wurde bereits mehrfach in der kardiologischen Medizin eingesetzt. In dieser Arbeit wird sein prädiktiver Wert für die minimalinvasive Mitralklappenchirurgie bewertet und mit dem ES II verglichen.

**Material und Methoden:** Wir untersuchten den perioperativen Verlauf und das 1-Jahres-Follow-Up von 537 Patienten, die sich in unserer Klinik isolierter oder kombinierter Mitralklappenchirurgie unterzogen hatten und verglichen jeweils den prädiktiven Wert des ES II und des aa-CCI mittels ROC-Kurvenanalyse hinsichtlich der 1-Jahres-Mortalität und anderen unerwünschten Ereignissen. Nicht-lineare Zusammenhänge wurden durch die Erstellung von *restricted cubic spline curves* analysiert. Alle Fälle mit einem aa-CCI  $\geq 8$  wurden zudem separat analysiert.

**Ergebnisse:** Für die 1-Jahres-Mortalität als primären Endpunkt sowie die Ereignisse 30-Tages-Mortalität, Beatmungszeit, Reintubation, Neuauftreten von Hämodialyse, Dauer des Intensivaufenthalts und Notwendigkeit einer intraaortalen Ballonpumpe als sekundäre Endpunkte unterschieden sich die ROC-Kurven sowohl vom ES II als auch vom aa-CCI signifikant von der Nullhypothese. Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den gepaarten ROC-Kurven bezüglich der Gesamtkohorte beobachtet werden. Hinsichtlich der Mortalität wiesen die Spline-Kurven zudem eine erhöhte Odds Ratio für Patienten mit einem aa-CCI  $\geq 8$  auf. Beide Scores zeigten eine signifikante Korrelation in Bezug auf die Gesamtgruppe ( $p < 0,0001$ ), jedoch nicht in Bezug auf die Patienten mit einem aa-CCI  $\geq 8$  ( $p = 0,3401$ ). Ebenso konnte für diese Patientengruppe eine signifikant verringerte Überlebensrate in der Kaplan-Meier-Analyse festgestellt werden.

**Schlussfolgerung:** Der aa-CCI ist ein geeigneter prädiktiver Risikoscore in der minimalinvasiven Mitralklappenchirurgie, jedoch ohne signifikanten Unterschied zum ES II in Bezug auf die Gesamtkohorte. Im Hochrisikobereich definiert der aa-CCI allerdings andere Patienten als Hochrisikopatienten und weist gleichzeitig eine hohe Vorhersagekraft der Mortalität auf. Aufgrund der erhöhten Mortalitätsraten legen unsere Ergebnisse daher nahe, Patienten mit einem aa-CCI  $\geq 8$  eher vom chirurgischen Verfahren auszuschließen oder dieses zumindest umso sorgfältiger zu diskutieren und alternative Therapiemöglichkeiten in Betracht zu ziehen.

## Abstract

**Objective:** In the treatment of mitral regurgitation, surgical mitral valve repair or replacement is the gold standard. According to the guidelines, interventional procedures like the Mitraclipsystem, should be considered in patients, who are classified as inoperable. By means of certain risk scores, often by the EuroSCORE II (ES II), an individual risk stratification is carried out in advance for each patient. The age adjusted Charlson-Comorbidity-Index (aa-CCI), actually oncological origin, has already been used in cardiology several times. In this study, its predictive value for minimally invasive mitral valve surgery is evaluated and compared with the ES II.

**Methods:** Of 537 patients, who received isolated or combined mitral valve surgery in minimally invasive technique in our department, we studied the perioperative course and the 1-year-follow-up. In addition, we set against the predictive power of the ES II and the aa-CCI regarding the 1-year-mortality and other inconvenient events with a comparative ROC-curve analysis. To analyze the log-linear associations between the aa-CCI and the clinical outcome, we generated piecewise restricted cubic splines. Furthermore, all cases of an aa-CCI  $\geq 8$  were evaluated separately.

**Results:** In relation to the 1-year-mortality as primary endpoint and the events ventilation, reintubation, new onset hemodialysis, duration of intensive care unit stay and need of intra aortic balloon pump as secondary endpoints, the ROC-curves of the ES II and the aa-CCI differed significantly from the null-hypothesis. The analysis of the paired ROC-curves of the ES II and the aa-CCI displayed no significant difference regarding the total cohort. Due to an increased odds ratio in spline curve analysis, a significantly higher mortality could be noted in cases with an aa-CCI  $\geq 8$ . Except of the group with an aa-CCI  $\geq 8$  ( $p = 0.3401$ ), the ES II and the aa-CCI demonstrated a significant correlation regarding the total group ( $p < 0.0001$ ). A significantly reduced survival rate was also confirmed in the Kaplan-Meier-analysis.

**Conclusion:** In minimally invasive mitral valve surgery the aa-CCI is a valuable predictive risk score, without any significant difference to the ES II related to the total cohort. Particularly in the high-risk group the aa-CCI defines other patients as high-risk-patients than the ES II and a high predictive power of mortality could be shown. Because of the increased mortality rates, our results suggest that patients with an aa-CCI  $\geq 8$  should rather be excluded from the surgical procedure. At least surgery should be discussed more carefully in those patients and alternative therapy strategies should be considered.

## Abkürzungsverzeichnis

<b>aa-CCI</b>	altersadjustierter Charlson-Comorbidity-Index
<b>Abb.</b>	Abbildung
<b>ACE</b>	<i>Angiotensin-Converting-Enzyme</i>
<b>AIDS</b>	<i>Acquired Immune Deficiency Syndrome</i>
<b>ASS</b>	Acetylsalicylsäure
<b>AUC</b>	<i>area under the curve</i>
<b>Beatm. &gt; 12 Std.</b>	Beatmung über 12 Stunden
<b>CABG</b>	<i>coronary artery bypass graft</i>
<b>CC</b>	<i>Creatinin-clearance</i>
<b>CCS</b>	<i>Canadian Cardiovascular Society</i>
<b>chron.</b>	chronisch
<b>COPD</b>	<i>chronic obstructive pulmonary disease</i>
<b>CPR</b>	<i>cardiopulmonary resuscitation</i>
<b>30-T.-Mort.</b>	30-Tages-Mortalität
<b>EACTS</b>	<i>European Association for Cardio-Thoracic Surgery</i>
<b>ECLS</b>	<i>Extracorporeal Life Support System</i>
<b>1-J.-Mort.</b>	1-Jahres-Mortalität

<b>engl.</b>	englisch
<b>etc.</b>	et cetera
<b>EuroSCORE</b>	<i>European System for Cardiac Operative Risk Evaluation</i>
<b>ES II</b>	EuroSCORE II
<b>ESC</b>	<i>European Society of Cardiology</i>
<b>EVEREST</b>	<i>Endovascular Valve Edge-to-Edge Repair Study</i>
<b>95 %-CI</b>	95 %-Konfidenzintervall
<b>HRR</b>	<i>High Risk Registry</i>
<b>IABP</b>	intraaortale Ballonpumpe
<b>ICU</b>	<i>Intensive Care Unit</i>
<b>IDDM</b>	<i>insulin dependent Diabetes mellitus</i>
<b>INR</b>	<i>International Normalized Ratio</i>
<b>IQR</b>	<i>interquartile range</i>
<b>kg/m<sup>2</sup></b>	Kilogramm pro Quadratmeter
<b>LVEF</b>	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
<b>LVESD</b>	linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser
<b>µmol/L</b>	Mikromol pro Liter
<b>mm</b>	Millimeter

<b>ml/min.</b>	Milliliter pro Minute
<b>ml/m<sup>2</sup></b>	Milliliter pro Quadratmeter
<b>mm Hg</b>	Millimeter Quecksilbersäule
<b>MI</b>	Mitralklappeninsuffizienz
<b>MS</b>	Mitralklappenstenose
<b>N</b>	Anzahl
<b>NYHA</b>	<i>New York Heart Association</i>
<b>OP</b>	Operation
<b>OR</b>	Odds Ratio
<b>p</b>	Signifikanzniveau
<b>PAP</b>	<i>Pulmonary Arterial Pressure</i>
<b>pAVK</b>	periphere arterielle Verschlusskrankheit
<b>r</b>	Korrelationskoeffizient nach Pearson
<b>REALISM</b>	<i>Real World Expanded Multicenter Study of the Mi- traclip System</i>
<b>ROC</b>	<i>Receiver Operating Characteristics</i>
<b>SD</b>	<i>Standard deviation</i>
<b>Std.</b>	Stunde
<b>STS</b>	<i>Society of Thoracic Surgeons</i>

<b>systol.</b>	systolisch
<b>TMVR</b>	<i>transcatheter mitral valve repair</i>
<b>TRAMI</b>	<i>transcatheter mitral valve intervention registry</i>
<b>vgl.</b>	vergleiche
<b>vs.</b>	versus
<b>z</b>	Standardabweichung
<b>z. B.</b>	zum Beispiel

# Inhalt

<b>1. Einleitung .....</b>	<b>1</b>
1.1 Einführung.....	1
1.2 Anatomie .....	2
1.3 Ätiologie und Pathophysiologie .....	2
1.3.1 Akute Mitralklappeninsuffizienz.....	2
1.3.2 Chronische Mitralklappeninsuffizienz .....	2
1.4 Diagnostik .....	4
1.5 Risikofaktoren .....	4
1.6 Therapiemöglichkeiten.....	6
1.6.1 „ <i>Watchful waiting</i> “ .....	6
1.6.2 Medikamentös .....	6
1.6.3 Chirurgisch.....	6
1.6.4 Intervention (TMVR).....	8
1.7 Postoperative Komplikationen .....	8
1.8 Gründe für das Ablehnen einer Operation .....	9
1.9 Die richtige Patientenselektion.....	9
1.10 Risikostratifizierungsmodelle.....	10
1.10.1 Logistischer und additiver EuroSCORE .....	11
1.10.2 EuroSCORE II .....	12
1.10.3 Kritik am EuroSCORE.....	14
1.10.4 Charlson-Comorbidity-Index .....	16
1.11 Ziele der Arbeit .....	18
<b>2. Material und Methoden .....</b>	<b>20</b>
2.1 Studiendesign, Patientenkollektiv und Art der Datenerhebung .....	20
2.2 Ethikvotum .....	20
2.3 Präoperative Daten .....	20
2.4 Follow-Up .....	22
2.5 Statistische Auswertung .....	22
2.5.1 Analyse der Diskriminierungsstärke .....	22
2.5.2 Analyse nicht linearer Zusammenhänge .....	23
2.5.3 Korrelationsanalyse.....	23
2.5.4 Überlebenszeitanalyse.....	23
<b>3. Ergebnisse .....</b>	<b>24</b>
3.1 Präoperative Darstellung des Patientenkollektives .....	24
3.2 ROC-Analyse .....	28
3.2.1 1-Jahres-Mortalität .....	30
3.2.2 30-Tages-Mortalität.....	31
3.2.3 Beatmungsdauer > 12 Stunden.....	31
3.2.4 Reintubation .....	32
3.2.5 Neuauftreten von Hämodialyse .....	33
3.2.6 Intensivaufenthalt > 5 Tage.....	33
3.2.7 Notwendigkeit einer intraaortalen Ballonpumpe (IABP).....	34
3.2.8 Schlaganfall .....	35

3.2.9 Kardiopulmonale Reanimation.....	35
3.2.10 ECLS-Anlage .....	36
3.3 Detailanalyse der Gruppe mit einem altersadjustierten Charlson-Comorbidity-Index $\geq 8$ .....	37
3.4 Korrelation zwischen dem EuroSCORE II und dem altersadjustierten Charlson-Comorbidity-Index .....	40
3.5 Überlebensraten.....	40
<b>4. Diskussion.....</b>	<b>42</b>
4.1 Beantwortung der Leitfrage.....	42
4.2 Mortalität nach Eingriffen an der Mitralklappe.....	43
4.3 Der Charlson-Comorbidity-Index in der Herzmedizin .....	45
4.4 <i>Frailty</i> .....	48
4.5 Der Charlson-Comorbidity-Index als Alternative zum EuroSCORE II.....	49
4.6 Die Wahl der Therapie .....	50
4.7 Ausblick .....	52
4.8 Limitation .....	53
4.9 Schlussfolgerung .....	53
<b>5. Literatur- und Quellenverzeichnis.....</b>	<b>55</b>
<b>6. Anhang.....</b>	<b>62</b>
<b>7. Danksagung.....</b>	

## 1. Einleitung

### 1.1 Einführung

In den 78 herzchirurgischen Zentren in Deutschland wurden im Jahr 2017 von den rund 1000 tätigen Chirurgen 179.337 Eingriffe am Herzen durchgeführt, davon 101.728 chirurgische Interventionen im engeren Sinne [1]. Vor allem Herzklappenerkrankungen gewinnen durch ihre Prävalenz zunehmend an Bedeutung. Gemäß dem aktuellen deutschen Herzbericht wurden allein 34.394 isolierte Interventionen an der Herzklappe durchgeführt, was einer Steigerung von 2,8 % zum Jahr 2016 entspricht [1]. Hierbei gehört die Mitralklappeninsuffizienz, nach der Aortenklappenstenose, zu der zweithäufigsten Herzklappenerkrankung in Europa [2]. In den deutschen Kliniken wurden 2017 6311 isolierte chirurgische Mitralklappeneingriffe sowie 1665 chirurgische Kombinationseingriffe an Mitralklappen- und Trikuspidalklappe verzeichnet [1]. Bei den isolierten Mitralklappenoperationen konnten etwa zwei Drittel der Mitralklappen rekonstruiert und damit wieder funktionsfähig gemacht werden, wohingegen bei circa einem Drittel der Patienten ein Ersatz der Mitralklappe notwendig war [1].

Vor allem aber demographische Veränderungen und die grundsätzlich höhere Lebenserwartung stellen die herzchirurgischen Kliniken derzeit vor besondere Herausforderungen [3]. So steigt die Inzidenz von Mitralklappeninsuffizienzen exponentiell mit zunehmendem Alter an [4]. Der Anteil der über 80-jährigen Patienten lag 2017 bei 16,8 % und ist damit im Vergleich zum Vorjahr um 1,1 % gestiegen [1].

Ältere Patienten weisen in vielen Fällen diverse Begleiterkrankungen auf und haben oft ein erhöhtes Operationsrisiko, weshalb sie nicht selten einer intensiveren peri- und postoperativen Betreuung bedürfen [4]. Gerade im Hinblick auf die Therapieplanung muss dieser Entwicklung ein besonders hoher Stellenwert beigemessen werden.

## **1.2 Anatomie**

Die Mitralklappe ist eine der vier Klappen des Herzens und liegt zwischen linkem Vorhof und linker Herzkammer. Sie besteht aus zwei Segeln, einem anterioren und einem posterioren, und wird deshalb auch als Biskupidalklappe bezeichnet [5]. Nach Carpentier werden die Segel weiterhin in 3 Segmente, ein anteriores (A1/P1), ein mediales (A2/P2) sowie ein posteriores (A3/P3), aufgeteilt [6].

Die Segel sind an einem fibrösen Anulus verankert und mittels Sehnenfäden, den sogenannten Chordae tendinae, und den Papillarmuskeln mit dem linken Ventrikel verbunden, sodass ein Umschlagen beziehungsweise ein Prolaps der Klappensegel in den linken Vorhof verhindert wird [7]. Zusammen bilden diese Komponenten den Mitralklappenapparat und sorgen für die gezielte Steuerung des Blutflusses vom linken Vorhof in die linke Kammer. Kommt es nun zur Funktionseinschränkung oder zum vollständigen Funktionsverlust einer oder mehrerer dieser Strukturen, spricht man von Mitralklappeninsuffizienz. Die Mitralklappe wird undicht und es kommt zu einer Schlussunfähigkeit, sodass Blut während der Auswurfphase des Herzens, der Systole, von der linken Kammer zurück in den linken Vorhof strömt [8].

## **1.3 Ätiologie und Pathophysiologie**

Man unterscheidet bei der Mitralklappeninsuffizienz zwischen einer akuten und einer chronischen Form. Je nach Pathologie werden zusätzlich ischämische und nicht-ischämische Ursachen differenziert [9].

### **1.3.1 Akute Mitralklappeninsuffizienz**

Die akute Verlaufsform tritt seltener auf und ist Folge schnell destruierender Prozesse wie etwa einer bakteriellen Endokarditis, eines Myokardinfarktes oder eines Thoraxtraumas mit Sehnenfaden- beziehungsweise Papillarmuskelabriss oder einer Schädigung der Klappen [9].

### **1.3.2 Chronische Mitralklappeninsuffizienz**

Die chronische Mitralklappeninsuffizienz ist die häufigere Form. Nach einer von Carpentier in den 1990er Jahren entwickelten und bis heute noch gültigen Klassifikation wird diese nach der Ausprägung der Beweglichkeit der Mitralklappensegel in Zusammenhang

mit der funktionellen Beeinträchtigung eingeteilt. Beim Typ I ist die Segelbewegung uneingeschränkt und die Insuffizienz resultiert ausschließlich aus einer Anulusdilatation. Typ II hingegen ist durch eine exzessive Segelbewegung charakterisiert. Durch rupturierte Chordae tendinae oder Papillarmuskeln, beispielsweise aufgrund eines Traumas oder einer Endokarditis, kommt es folglich zu einem Umschlagen der Segel in den Vorhof. Im Gegensatz dazu liegt beim Typ III eine restriktive Segelbewegung vor. Die Bewegung der Segel ist beim Typ IIIa, etwa durch rheumatische, iatrogene oder entzündliche Prozesse, sowohl in der Diastole als auch in der Systole gestört. Wohingegen sie beim Typ IIIb, zum Beispiel infolge von Kardiomyopathien oder Myokarditiden, nur in der Systole gehindert ist [9-11].

Eine neuere, einfachere Klassifikation unterteilt die chronische Mitralklappeninsuffizienz in die primäre beziehungsweise degenerative sowie in die sekundäre beziehungsweise funktionelle Mitralklappeninsuffizienz [9].

Der degenerativen Mitralklappeninsuffizienz liegen strukturelle Veränderungen der Klappe selbst oder des Klappenapparates zugrunde. Ursachen sind myxomatöse Umbauprozesse, rheumatische Erkrankungen oder bakterielle Endokarditiden, wodurch es zu einem Klappenprolaps, einer Ruptur, einer Verkürzung der Chordae sowie einer Versteifung, Deformation oder Destruktion der Mitralklappe kommen kann [12].

Bei der funktionellen Mitralklappeninsuffizienz hingegen sind die Mitralklappe selbst und die Sehnenfäden morphologisch intakt; vielmehr kommt es durch Pathologien des linken Ventrikels und im weiteren Verlauf auch des Klappenringes zu einer Schlussunfähigkeit. Eine Myokardischämie, etwa bei der Koronaren Herzkrankheit, oder nicht-ischämische Prozesse durch Myokarditis oder dilatative Kardiomyopathien sind hier ursächlich. Es kommt zur Maladaptation der Segel und durch das zurückfließende Blut zur Volumenüberlastung des linken Vorhofes und des linken Ventrikels. Weitere Dilatation und Verschlechterung der linksventrikulären Funktion sind die Folge [6, 9, 12, 13].

In der klinischen Routine werden jedoch gerade bei älteren Patienten häufig auch Mischformen der primären und sekundären MI beobachtet, weshalb die Carpentier-Klassifikation nach wie vor zur Planung therapeutischer Interventionen, insbesondere chirurgischer Verfahren, eine herausragende Stellung besitzt.

## 1.4 Diagnostik

Erste Anhaltspunkte für eine Mitralklappeninsuffizienz liefern die klinischen Symptome des Patienten. Hierzu gehören Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Schwindel, Ödeme, Leistungsabfall oder Belastungsdyspnoe [9]. Diese sind jedoch individuell unterschiedlich stark ausgeprägt oder können gänzlich fehlen. Weitere Informationen ergeben sich aus der Auskultation des Herzens zur Feststellung typischer Herzgeräusche oder durch ein Elektrokardiogramm, welches Aufschluss über den Herzrhythmus gibt [9]. Ist die Verdachtsdiagnose gestellt, werden eine transthorakale und eine transösophageale Echokardiographie zur Erfassung der Mitralklappenregurgitation sowie zur Ermittlung des Schweregrades der Mitralklappeninsuffizienz angewandt [9]. Neben der zweidimensionalen empfiehlt sich insbesondere eine dreidimensionale transösophageale Echokardiographie zur Darstellung wichtiger anatomischer Details [13, 14]. Eine Herzkatheteruntersuchung dient zusätzlich zur Bestimmung einer pulmonalen Hypertonie und zum Ausschluss der Koronaren Herzkrankheit [9].

## 1.5 Risikofaktoren

Patienten, die an einer Herzklappenerkrankung, vor allem an einer funktionellen Mitralklappeninsuffizienz leiden, weisen häufig ein höheres Alter sowie eine Koexistenz von kardiovaskulären Risikofaktoren und Komorbiditäten auf [2]. Nicht nur demographisch steigt die Zahl der über 80-jährigen Menschen, auch die Anzahl der herzchirurgischen Patienten mit höherem Lebensalter wächst jährlich [15]. Grundsätzlich lassen sich präoperative und perioperative Risikofaktoren unterscheiden.

Präoperativ gelten neben dem Alter, das Geschlecht, Nikotinabusus, eine genetische Prädisposition, der Schweregrad der Mitralklappeninsuffizienz, die klinische Beschwerdesymptomatik bewertet nach der *New York Heart Association* (NYHA I-IV), eine vorausgegangene Behandlung, das Vorliegen von pulmonaler Hypertonie, Hyperlipidämie oder Vorhofflimmern, die linksventrikuläre Pumpfunktion sowie die linksatriale Größe als prognostische Faktoren bei Mitralklappeninsuffizienz [9, 16, 17].

Unter den Komorbiditäten müssen insbesondere Diabetes, ein anamnestischer Myokardinfarkt, eine COPD, eine pAVK, ein Serumkreatininwert von  $> 200 \mu\text{m/l}$  (%), eine Dialysepflicht sowie neurologische Dysfunktionen besonders berücksichtigt werden [2]. Wie

in Tabelle 1 im Detail aufgeführt, belegten Braunstein et al. in ihrer Studie, dass nicht-kardiale Komorbiditäten eine hohe Prävalenz bei herzinsuffizienten Patienten über 65 Jahren haben und mit einer schlechteren klinischen Prognose assoziiert sind [18].

Das postoperative Outcome wird zudem durch perioperative Faktoren wie Operationszeit, Dauer des kardiopulmonalen Bypasses, Länge des Anschlusses an der Herz-Lungen-Maschine sowie Beatmungszeit beeinflusst [19].

**Tabelle 1: Die häufigsten nicht kardialen Komorbiditäten bei Patienten  $\geq 65$  Jahren mit chronischer Herzinsuffizienz [18]**

- COPD und Bronchitis
- Augenerkrankungen (Retinopathie, Macula, Katarakt, Glaukom)
- Hypercholesterinämie
- Periphere and viszerale Atherosklerose
- Osteoarthritis
- Chronische/s Lungeninsuffizienz/-versagen
- COPD/Bronchiektasie
- Schilddrüsenerkrankungen
- Bluthochdruck mit Komplikationen und sekundärer Bluthochdruck
- Alzheimer Erkrankung/ Demenz
- Depression/ affektive Störungen
- Chronisches Nierenversagen
- Prostatahyperplasie
- Wirbelverletzungen, Spondylosen oder andere chron. Rückenleiden
- Asthma
- Osteoporose
- Niereninsuffizienz
- Angst- und Persönlichkeitsstörungen
- Spätfolgen von zerebrovaskulären Erkrankungen

## 1.6 Therapiemöglichkeiten

Generell stehen zur Behandlung der Mitralklappeninsuffizienz medikamentöse, chirurgische sowie interventionelle Transkatheterverfahren zur Verfügung. In einzelnen Fällen kann auch ein abwartendes Verhalten angezeigt sein.

Während bei der akuten Mitralklappeninsuffizienz einer Operation der Vorrang zu geben ist, ist es bei der chronischen Mitralklappeninsuffizienz essentiell zwischen der primären und sekundären Verlaufsform zu unterscheiden [16].

### 1.6.1 „*Watchful waiting*“

Die Therapie von asymptomatischen Patienten mit hochgradiger primärer Mitralklappeninsuffizienz wird kontrovers diskutiert. Rosenhek et al. zeigten in ihrer Arbeit, dass ein abwartendes Verhalten mit engmaschigen Kontrollen solange bevorzugt werden sollte, bis es zur Entwicklung von Symptomen oder eindeutigen Indikationen für eine Operation kommt [20].

### 1.6.2 Medikamentös

Bei der akuten Mitralklappeninsuffizienz werden Nitrate und Diuretika zur symptomatischen Therapie eingesetzt. Patienten mit chronischer Mitralklappeninsuffizienz und guter ventrikulärer Funktion können mit Betablockern und Spironolactonen, also Aldosteronantagonisten, behandelt werden [16]. Liegen allgemeine Kontraindikationen für eine Operation vor oder persistieren die Symptome nach dem chirurgischen Eingriff, können zusätzlich ACE Inhibitoren eingesetzt werden [16].

### 1.6.3 Chirurgisch

Je nach vorliegendem Befund kann man eine Mitralklappenrekonstruktion oder einen Mitralklappenersatz vornehmen. Bei der Mitralklappenrekonstruktion wird ein Prothesenring am Anulus implantiert, was auch als Anuloplastie bezeichnet wird [5]. Zusätzlich können eine Chorda- oder Papillarmuskelplastik, eine Segelresektion oder ein Chordaersatz notwendig sein [5]. Kann die Mitralklappe etwa aufgrund eines hohen Zerstörungsgrades, vorhandener Verkalkung oder bestehender Endokarditis nicht wiederhergestellt werden, so ist ein Ersatz der Mitralklappe angezeigt [5]. Grundsätzlich kann der Zugang über eine Sternotomie, also die Durchtrennung des Brustbeines, oder aber minimalinvasiv

über die so genannte rechtslaterale Mini-Thorakotomie durch den dritten oder vierten Intercostalraum vorgenommen werden [21, 22]. Insbesondere die minimalinvasive Technik hat in den letzten zwei Jahrzehnten als Alternative zur Sternotomie immer größere Verbreitung erlangt [23], sodass im Jahr 2016 mehr als die Hälfte der an den deutschen Herzcentren durchgeführten Mitralklappeneingriffe auf diese Weise operiert worden sind [24]. Zur Behandlung der primären Mitralklappeninsuffizienz empfehlen die Leitlinien der europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) und der europäischen Gesellschaft für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie (EACTS) ein chirurgisches Vorgehen bei asymptomatischen Patienten mit einer LVEF  $\leq 60$  % oder einem LVESD  $\geq 45$  mm sowie bei bestehendem Vorhofflimmern oder einem pulmonalen Druck  $> 50$  mm Hg. Asymptomatische Patienten mit einem LVESD  $\geq 40$  mm und einem Klappenprolaps oder einer Dilatation des linken Ventrikels  $\geq 60$  mL/m<sup>2</sup> bei Sinusrhythmus sowie geringem Operationsrisiko und hoher Rekonstruktionswahrscheinlichkeit der Klappe werden ebenso für die chirurgische Behandlung empfohlen.

Symptomatische Patienten mit primärer Mitralklappeninsuffizienz indes sollten gemäß den aktuellen Richtlinien bei einer LVEF  $> 30$  % dem operativen Verfahren zugeführt werden. Ferner werden medikamentenrefraktäre Patienten mit geringem Operationsrisiko und hoher Rekonstruktionswahrscheinlichkeit der Klappe bei einer LVEF  $< 30$  % und einem LVESD  $> 55$  mm für eine Operation empfohlen [16].

Durch das häufig gleichzeitige Vorliegen von Komorbiditäten und die starke Einschränkung der linksventrikulären Pumpfunktion, ist die sekundäre Mitralklappeninsuffizienz oft mit einer schlechteren Prognose assoziiert [25].

ESC und EACTS empfehlen das chirurgische Vorgehen daher insbesondere bei Patienten mit hochgradiger sekundärer Mitralklappeninsuffizienz und einer LVEF  $> 30$  % sowie zeitgleicher Indikation für einen aortokoronaren Bypass. Bei symptomatischen Patienten mit hochgradiger Mitralklappeninsuffizienz, einer LVEF  $< 30$  %, einer Möglichkeit für eine Myokardrevaskularisation und einem myokardialen Vitabilitätsnachweis sollte eine Operation ebenfalls erwogen werden. Bei Patienten mit hochgradiger sekundärer Mitralklappeninsuffizienz und einer LVEF  $> 30$  %, fehlender Indikation für eine Revaskularisation, jedoch vorhandenen Symptomen, trotz idealer medikamentöser Therapie und geringem Operationsrisiko, kann eine chirurgische Therapie in Erwägung gezogen werden [16].

### **1.6.4 Intervention (TMVR)**

Es gibt eine Vielzahl von perkutanen kathetergestützten Interventionsverfahren, allerdings liegen für das Mitraclipsystem die meisten klinischen Daten vor. Vor allem seit der CE-Zertifizierung kam es in Deutschland zu einem deutlichen Anstieg der Eingriffe mit dem Mitraclip [26]. Feldman et. al. stellten 2009 erstmals das Mitraclipsystem zur Behandlung der Mitralklappeninsuffizienz in der amerikanischen *Endovascular Valve Edge-to-Edge Repair Study* (EVEREST- I) vor [27]. Dieses System setzt letztendlich das zuvor als chirurgische Technik von Ottavio Alfieri eingeführte Verfahren, die so genannte *Edge-to-Edge*-Reparatur, auf interventionellem Wege um. In Intubationsnarkose und kontinuierlicher echokardiographischer Kontrolle wird ein mit einem speziellen Clip versehener Katheter über die rechte Leistenvene zunächst in das rechte Herz und dann über transseptale Punktion in das linke Herz geführt [27]. Der Mitraclip wird daraufhin zwischen die Segel platziert und fixiert diese, ähnlich wie die chirurgische Nahttechnik nach Alfieri [28], an der Stelle dauerhaft miteinander, an der die größte Undichtigkeit besteht. In der Folge werden anteriores und posteriores Segel miteinander verbunden und es kommt zu einer Reduktion des Regurgitationsvolumens [27]. Somit lassen sich mit dem Mitraclip sowohl die Morphologie der Klappe als auch die des Mitralringes beeinflussen. Das chirurgische Verfahren mittels Alfieri-Naht ist jedoch aufgrund geringer Effektivität bei gleichzeitiger Notwendigkeit operativer Maßnahmen inzwischen weitgehend in den Hintergrund gerückt.

Gemäß den Leitlinien der ESC und EACTS kann eine Intervention bei symptomatischen Patienten mit hochgradiger primärer Mitralklappeninsuffizienz, welche als inoperabel gelten oder ein hohes Operationsrisiko aufweisen, erwogen werden. Gleichermaßen kommen Patienten mit hochgradiger sekundärer Mitralklappeninsuffizienz und fehlender Indikation für eine Revaskularisation, einem erhöhten Operationsrisiko, einer LVEF > 30 %, bei Ausschöpfung der medikamentösen Therapie und bei geeigneter Klappenmorphologie für das interventionelle Verfahren in Betracht [16].

## **1.7 Postoperative Komplikationen**

Komplikationen nach einem chirurgischen Eingriff an der Mitralklappe können die Mortalität oder zumindest den Behandlungserfolg maßgeblich beeinflussen. Zu ihnen zählen postoperative Blutungen, Wundinfektionen, verlängerte Beatmungszeit, Schlaganfall, Sepsis, Thromboembolien, Herzrhythmusstörungen, Nierenversagen oder neurologische

Ereignisse. Sie können die Intensivliegedauer beziehungsweise den Krankenhausaufenthalt des Patienten verlängern oder eine Reoperation bedingen [29].

### **1.8 Gründe für das Ablehnen einer Operation**

Trotz eindeutiger Indikationsstellung für eine chirurgische Behandlung wird die Wahl der richtigen Therapie kontrovers diskutiert und es kommt im klinischen Alltag immer wieder zum Ablehnen einer Operation. Mirabel et. al untersuchten in ihrer Multicenterstudie 877 Patienten mit isolierter Mitralklappeninsuffizienz in 25 europäischen Ländern [17]. Von den 396 symptomatischen Patienten mit einer NYHA II oder schlechter wurden 51 % operiert, wohingegen 49 % keine Intervention erhielten. Das heißt knapp die Hälfte der Patienten wurden für eine Operation abgelehnt. Es wurden sowohl objektive Patientencharakteristika als auch subjektive Einschätzungen der Operateure erhoben. Die fünf Hauptcharakteristika für das Ablehnen einer chirurgischen Therapie waren eine niedrige linksventrikuläre Ejektionsfraktion, eine nichtischämische Ätiologie, ein höheres Alter, ein erhöhter Charlson-Comorbidity-Index sowie eine Mitralklappeninsuffizienz dritten Grades. Es konnte gezeigt werden, dass 45 % der Patienten über 70 Jahre alt waren und dass 40 % davon mindestens eine Komorbidität aufwiesen. Wie auch diverse andere Studien bestätigen, trägt eine niedrige linksventrikuläre Ejektionsfraktion zu erhöhter spontaner oder postoperativer Mortalität bei [30, 31]. Da Patienten mit ischämischer Ätiologie häufig eine Indikation für einen CABG haben, werden sie öfters für ein chirurgisches Verfahren vorgeschlagen als Patienten mit nicht ischämischer Mitralklappeninsuffizienz, insbesondere degenerativer Mitralklappeninsuffizienz [17]. Die interviewten Behandler lehnten eine Operation bei Verbesserung der Beschwerden unter medikamentöser Therapie, beim Vorliegen von Komorbiditäten, einem erhöhten Alter, einer Verweigerung des Patienten und einer terminalen Herzinsuffizienz ab [17].

### **1.9 Die richtige Patientenselektion**

Um nun entscheiden zu können, welcher Patient für welche Therapie geeignet ist, ist es essentiell im Vorfeld eine individuelle Nutzen-Risiko-Analyse und damit eine exakte Patientenselektion durchzuführen [32]. Faktoren, die dabei grundsätzlich miteinbezogen werden sollten, sind Komorbiditäten, individuelle Hintergründe des Patienten, das Operationsrisiko, aber auch die antizipierten Ziele der Therapie, die Lebenserwartung und die

geschätzte Verbesserung der Lebensqualität des Patienten [33]. Bei der finalen Entscheidungsfindung für die beste Behandlungsmöglichkeit spielt das so genannte Herzteam eine übergeordnete Rolle. Beim Herzteam handelt es sich um einen multidisziplinären Zusammenschluss von behandelnden Kardiologen, Herzchirurgen, Anästhesisten und Spezialisten im Umgang mit Herzinsuffizienz und bildgebenden Verfahren in der Herzmedizin [34].

Die Beurteilung der geeigneten Therapie sollte dabei auf drei Schlüsselfaktoren basieren: 1. Wissenstransfer, 2. Diskussion und 3. Erzielen einer Einigung [33]. Das Herzteam evaluiert für jeden einzelnen Patienten die Vor- und Nachteile der zur Verfügung stehenden Behandlungsmöglichkeiten- also eines konservativen, perkutanen oder chirurgischen Ansatzes [34]. Es muss ebenso diskutiert werden, welcher Patient von keinem der genannten Verfahren profitiert und wo eine rein palliative Behandlung notwendig ist [34]. Hierbei ist es wichtig Patienten mit einem geringen operativen Risiko von solchen mit einem hohen operativen Risiko zu unterscheiden. Die Definition eines „inoperablen Hochrisikopatienten“ hängt zum einen von der Erfahrung des Chirurgen respektive der behandelnden Klinik ab [34], sollte zum anderen aber auch objektivierbar gemacht werden. Aktuelle Studien zeigen zudem, dass Konzepte des „*Shared decision-making*“, also das aktive Einbeziehen des Patienten in die Wahl der für ihn geeigneten Therapie, nicht nur aus ärztlicher Sicht, sondern vor allem auch für den Patienten und seine Familienangehörigen immer wichtiger werden und zu größerer Zufriedenheit des Patienten führen [33, 35]. Und gerade bei dieser partizipativen Entscheidungsfindung stellen Risikostratifizierungsmodelle wertvolle Werkzeuge dar, da sie die Umstände vergegenständlichen und greifbarer machen.

### **1.10 Risikostratifizierungsmodelle**

Entsprechend den Leitlinien der ESC und EACTS wird eine präoperative Bestimmung des Mortalitätsrisikos des einzelnen Patienten mittels vorhandener Scoringsysteme dringend empfohlen [16].

Grundsätzlich dienen derartige Modelle dazu, die Mortalität einzuschätzen und damit den Behandlungserfolg vorhersagen zu können. Als Marker eines Behandlungserfolges gelten hierbei die operationsbedingte Letalität und Komplikationsrate, die Anzahl der Reoperationen sowie die Operationszeit und die Operationskosten [7].

Insbesondere tragen sie jedoch zur Therapieplanung bei und stellen sowohl aus ärztlicher Sicht als auch aus Sicht des Patienten eine Entscheidungshilfe dar. Durch das errechnete Risiko lassen sich Patienten, die sich für ein chirurgisches Vorgehen eignen von jenen unterscheiden, bei denen ein konservativer Therapieansatz, wie zum Beispiel das Mitraclipverfahren, bevorzugt werden sollte [29].

Des Weiteren können Risikostratifizierungsmodelle zur Qualitätssicherung und im Sinne des Benchmarkings genutzt werden und ermöglichen es, das Patientengut durch Identifizierung von Hochrisikopatienten zu objektivieren und damit Operationsergebnisse vergleichbarer zu machen [7]. Allgemeine Anforderungen an derartige Modelle sind Benutzerfreundlichkeit mit möglichst wenigen Variablen und eindeutigen Definitionen [36]. Außerdem sollten sie auf jeden Patienten anwendbar sein und das Ergebnis sollte möglichst genau der Realität entsprechen.

Nilsson et. al stellten in ihrer Übersichtsarbeit neunzehn dieser Modelle vor und verglichen diese im Hinblick auf Anwendbarkeit und Vorhersagekraft [37]. Hierbei zeigte der EuroSCORE überlegene Ergebnisse, was auch Geissler et. al in ihrer Studie bestätigten [37, 38]. Der EuroSCORE zählt zu dem verbreitetsten Risikoscoringsystem in Europa [39] und wurde in der medizinischen Literatur weltweit bereits über 1300 Mal zitiert [40], sodass im Folgenden ein besonderes Augenmerk auf dieses Modell gelegt wird.

### **1.10.1 Logistischer und additiver EuroSCORE**

Nach Entwicklung diverser Risikoscores, die häufig auf zu kleinen Patientenkollektiven basierten oder lediglich auf Koronararterien-Bypass Eingriffe anzuwenden waren, wurde mit dem EuroSCORE 1999 erstmals ein Modell publiziert, welches aufgrund der Größe der zugrundeliegenden Datenbank und der Anwendbarkeit für alle herzchirurgischen Eingriffe große Akzeptanz fand [32].

Der EuroSCORE stellt ein einfaches System zur Vorhersagbarkeit der Frühmortalität nach herzchirurgischen Eingriffen anhand von 17 objektiven Risikofaktoren dar. Er basiert auf einer der größten europäischen Datenbanken mit 13.302 Patienten und lässt sich auf zwei verschiedene Arten berechnen. Beim additiven Modell werden neun patientenbezogene, vier kardiale und vier operationsabhängige Faktoren mit einem Punktwert versehen und miteinander addiert, sodass sich drei Gruppen mit jeweils niedrigem, mittlerem und hohem Risiko bilden lassen [41].

Um die Risikovorhersagekraft zu verbessern, wurde 2003 das aufwendigere logistische Modell entwickelt. Dieses beruht auf logistischer Regression derselben Risikofaktoren wie beim additiven Modell und wird computerunterstützt ermittelt [42].

### 1.10.2 EuroSCORE II

Um eine bessere Kalibrierung und stärkere Diskriminierungsfähigkeit zu erzielen, wurde der EuroSCORE im Jahr 2011 komplett überarbeitet und als EuroSCORE II im April 2012 erstmalig im *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* veröffentlicht. Die neu entwickelte Datenbank beinhaltet ein Kollektiv von 22.381 Patienten, die sich zwischen Mai und Juli 2010 in 154 Kliniken in 43 Ländern einer herzchirurgischen Operation unterzogen haben. Im Vergleich zur Vorgängerversion wurden einige Variablen hinzugefügt, andere ergänzt beziehungsweise anders klassifiziert oder nicht mehr berücksichtigt. Die Berechnung erfolgt ebenfalls durch logistische Regression. Unter <http://www.euroscore.org/calc.html> steht ein Onlinerechner zur Verfügung mit dem sich sowohl die Kreatinin-Clearance mithilfe der Cockcroft-Gault-Formel als auch der EuroSCORE II errechnen lassen [43]. In Tabelle 2 sind die einzelnen Risikofaktoren beider Versionen im Detail aufgeführt und vergleichend gegenübergestellt.

**Tabelle 2: Risikofaktoren des logistischen EuroSCOREs im Vergleich zum EuroSCORE II**

	Logistischer EuroSCORE	EuroSCORE II
<b>Patienten- bezogene Faktoren</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter (in Jahren)</li> <li>• Geschlecht</li> <li>• Kreatinin &gt; 200 µmol/ L</li> <li>• Extrakardiale Arteriopathie (ja/nein)</li> <li>• -</li> <li>• Voraus gegangene Herzoperation (ja/ nein)</li> <li>• Chron. Lungenerkrankung (ja/ nein)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter (in Jahren)</li> <li>• Geschlecht</li> <li>• Niereninsuffizienz (CC &gt; 85, CC &gt;50 &amp; 80, CC &lt;50 ml/min., Dialyse)</li> <li>• Extrakardiale Arteriopathie (ja/nein)</li> <li>• Eingeschränkte Mobilität (ja/ nein)</li> <li>• Voraus gegangene Herzoperation (ja/ nein)</li> <li>• Chron. Lungenerkrankung (ja/nein)</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aktive Endokarditis (ja/ nein)</li> <li>• Kritischer präoperativer Zustand</li> <li>• -</li> <li>• Neurolog. Dysfunktion</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aktive Endokarditis (ja/ nein)</li> <li>• Kritischer präoperativer Zustand</li> <li>• Insulinpflichtiger Diabetes</li> <li>• -</li> </ul>
<b>Kardiale Faktoren</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• -</li> <li>• Instabile Angina (ja/nein)</li> <li>• Linksventrikuläre Funktion (schlecht, moderat, gut)</li> <li>• Myokardinfarkt in den letzten 90 Tagen (ja/ nein)</li> <li>• Pulmonale Hypertonie (ja/ nein)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• NYHA Klassifikation (I-IV)</li> <li>• CCS Klasse 4 Angina (ja/ nein)</li> <li>• Linksventrikuläre Funktion (LVEF &gt; 50 %, 31-50 %, 21-30 %, &lt; 21 %)</li> <li>• Myokardinfarkt in den letzten 90 Tagen (ja/ nein)</li> <li>• Pulmonale Hypertonie (systol. PAP = 31-55 mmHG, systol. PAP &gt; 55 mmHg)</li> </ul>
<b>Operative Faktoren</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Notfall (ja/ nein)</li> <li>• Anderer Eingriff als CABG (ja/ nein)</li> <li>• Thorakale Aorten Chirurgie (ja/ nein)</li> <li>• Septumsruptur nach Infarkt</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dringlichkeit (elektiv, dringend, Notfall, Rettung)</li> <li>• Art des Eingriffes (CABG, anderer als CABG, 2 Eingriffe, 3 Eingriffe)</li> <li>• Thorakale Aorten Chirurgie (ja/ nein)</li> <li>• -</li> </ul>

### 1.10.3 Kritik am EuroSCORE

Zahlreiche Studien belegen, dass die Originalversion des EuroSCOREs die Mortalität, sowohl beim additiven als auch beim logistischen Modell, durchweg überschätzt und damit schlecht kalibriert ist [44-47].

Entwickelt im Jahr 1995, wird die fehlende Aktualität häufig dafür verantwortlich gemacht, da sich die chirurgischen Techniken sowie die peri- und postoperative Versorgung in den letzten Jahrzehnten erheblich verbessert haben [47]. Insbesondere die Anzahl perkutaner Interventionen ist im Vergleich zu den Vorjahren gestiegen [46]. Ein weiterer Kritikpunkt ergibt sich aus den Parametern selbst. Die Kreatinin-Clearance habe einen besseren Vorhersagewert als der Serumkreatininwert und die Leberfunktion sollte berücksichtigt werden. Eine instabile Angina, anhand des Gebrauchs von intravenösen Nitraten zu definieren, sei nicht mehr zeitgemäß. Zudem müssten einige Variablen genauer definiert werden, da eine dichotome Antwort oft nicht ausreichend ist [43]. Statt Numeralskalen kommen Intervallskalen zum Einsatz; minimale Schwankungen können das Ergebnis jedoch schon beeinflussen [47]. Des Weiteren gibt es keine Vorgabe, zu welchem Zeitpunkt genau die Daten erhoben werden sollen, wodurch es ebenfalls zu deutlichen Unterschieden kommen kann [47]. Da die Datenbank vorrangig aus Koronararterien-Bypass Patienten und nur zu etwa 30 % aus Patienten, die sich einer Klappenoperation unterzogen haben, besteht, ist der EuroSCORE nicht sensitiv genug, was die Art des Eingriffes angeht [39].

Im neu entwickelten EuroSCORE II wurden zahlreiche dieser Schwachstellen behoben. So wurde bei den patientenbezogenen Faktoren die Niereninsuffizienz durch Berechnung der Kreatinin-Clearance detaillierter beschrieben und das Bestehen eines insulinpflichtigen Diabetes mellitus berücksichtigt. Neurologische Dysfunktionen wurden durch eine allgemeinere eingeschränkte Mobilität ersetzt. Zur genaueren Beschreibung der kardialen Symptomatik wurde überdies die Angabe der NYHA-Klassifikation ergänzt und die linksventrikuläre Funktion sowie die Höhe des pulmonalen Druckes exakter definiert. Während die Originalversion nur europäische Länder miteinschloss, erfasst die Nachfolgerversion zudem Daten aus nichteuropäischen Ländern wie den USA, China oder Südafrika. Dadurch ist die zugrundeliegende Datenbank erheblich größer und es besteht nun auch die Möglichkeit nach Art des Eingriffes zu unterscheiden [43]. Durch die Rekalibrierung der einzelnen Risikofaktoren und der aktuelleren Datenbank liegt nun zwar

grundsätzlich eine zufriedenstellende Vorhersagefähigkeit der Mortalität vor [44], dennoch gibt es immer noch Studien, die an der Aussagekraft des EuroSCOREs II zweifeln [48]. So steht nur eine Unterscheidungsmöglichkeit zwischen „CABG“ und „*other than CABG*“ zur Verfügung. Diese Bezeichnung ist allerdings zu universell, schließlich weist ein Eingriff an der Mitralklappe naturgemäß ein höheres Risiko auf als ein Verschluss eines Atriumseptumdefektes [49].

Insbesondere in der Gruppe der Hochrisikopatienten, bei Patienten über 80 Jahren und jenen, die sich einer perkutanen Intervention unterzogen haben, zeigt der EuroSCORE II immer wieder Schwächen [48, 50]. Das mittlere Alter der Patienten beim additiven beziehungsweise logistischen EuroSCORE betrug 62,5 Jahre; beim EuroSCORE II 64,9 Jahre [51]. Die gegenwärtigen demographischen Entwicklungen geben jedoch Anlass zu der Annahme, dass die Anzahl der älteren Patienten, die am Herzen operiert werden müssen, stetig zunimmt und damit das Alter zu einem immer bedeutsameren Risikofaktor in der Herzchirurgie macht [52]. So bestätigen Poullis et al. in ihrer Studie, dass der Anteil der über 70-jährigen Patienten bei etwa 40 % lag [51]. Während der EuroSCORE II bei den Patienten unter 70 Jahren eine gute Performance zeigte, stellten sie jedoch fest, dass es in der älteren Gruppe zu Einbußen in der Vorhersagekraft kam und empfehlen daher einen vorsichtigen Gebrauch des EuroSCOREs II als Risikoindikator bei Patienten über 70 Jahren [51]. Vor allem aber in Bezug auf Komorbiditäten müsste der EuroSCORE II exakter differenzieren. Es werden insgesamt zu wenige Komorbiditäten erfasst, die mit einem erhöhten Operationsrisiko einhergehen. Insbesondere seltenere Begleiterkrankungen wie Kollagenosen, chronische Infektionen oder Tumorerkrankungen bleiben unbeachtet, spielen aber bei der Erstellung des individuellen Risikos eine entscheidende Rolle, da sie es um ein Vielfaches erhöhen [49].

Und genau an diesem Punkt setzt der Charlson-Comorbidity-Index an, da er eben derartige Begleiterkrankungen erfasst.

#### **1.10.4 Charlson-Comorbidity-Index**

Der Charlson-Comorbidity-Index und seine modifizierte altersabhängige Version gelten als etablierte Scoringsysteme, um das Komorbiditätsprofil einzelner Patienten und das damit assoziierte Mortalitätsrisiko zu definieren.

Er wurde erstmals 1987 vorgestellt und basierte zunächst auf einer Kohorte aller Patienten, die innerhalb eines Monats des Jahres 1984 im *New York Hospital-Cornell Medical Center* behandelt worden waren. Hieraus ergab sich eine Anzahl von 604 Patienten. Ein 1-Jahres-Follow-Up für 559 dieser Patienten wurde erstellt und es wurden Anzahl und Schweregrad derjenigen Begleiterkrankungen festgelegt, die mit einer erhöhten 1-Jahres-Mortalität verbunden waren. Um die Vorhersagekraft des Charlson-Comorbidity-Index in Bezug auf die Mortalität zu verifizieren, erfolgte ein 10-Jahres-Follow-Up an einer zweiten Kohorte, bestehend aus 685 Patientinnen mit der Hauptdiagnose eines primären Brustkrebses, die zwischen 01. Januar 1962 und 31. Dezember 1969 erstmalig im *Yale New Haven Hospital* behandelt wurden.

So konnten neunzehn Begleiterkrankungen bestimmt werden, die jeweils einem bestimmten Punktwert von eins, zwei, drei oder sechs zugeordnet sind (vgl. Tabelle 3). Aus Summierung der einzelnen Punkte lässt sich folglich der Index berechnen [53].

Da das Alter jedoch einen entscheidenden Risikofaktor darstellt, erfolgte im Jahr 1994 mit Vorstellung des altersadjustierten Charlson-Comorbidity-Index eine Validierung. Es wurden 226 Patienten mit bestehender Hypertonie oder bestehendem Diabetes mellitus, die sich zwischen 1982 und 1985 einem elektiven chirurgischen Eingriff unterzogen, untersucht und postoperativ für fünf Jahre beobachtet. Für jede Lebensdekade über vierzig wurde zusätzlich ein Punkt hinzugezählt (vgl. Tabelle 4) und dann mit dem Komorbiditätsindex addiert. Die Kombination aus Alter und Komorbidität ergab eine Erhöhung in der Vorhersagekraft [54].

**Tabelle 3: Bewertungsskala des Charlson-Comorbidity-Index nach Art der Erkrankung [53]**

<b>Erkrankung</b>	<b>Punktwert</b>
Herzinfarkt	1
Herzinsuffizienz	1
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	1
Zerebrovaskuläre Erkrankungen	1
Demenz	1
Chronische Lungenerkrankung	1
Kollagenose	1
Ulkuskrankheit	1
Leichte Lebererkrankung	1
Diabetes mellitus (ohne Endorganschäden)	1
Hemiplegie	2
Mäßig schwere- schwere Nierenerkrankung	2
Diabetes mellitus (mit Endorganschäden)	2
Tumorerkrankung	2
Leukämie	2
Lymphom	2
Mäßig schwere- schwere Lebererkrankung	3
Metastasierter solider Tumor	6
AIDS	6

**Tabelle 4: Bewertungsskala des Charlson-Comorbidity-Index nach Höhe des Alters [54]**

Altersdekade	Punktwert
0-39	0
40-49	1
50-59	2
60-69	3
70-79	4
80-89	5
90-99	6

### 1.11 Ziele der Arbeit

Ursprünglich in der onkologischen Medizin angewandt, gibt es bereits einige Publikationen, die den Einfluss vorhandener Komorbiditäten [18, 55] sowie die Anwendbarkeit des altersadjustierten Charlson-Comorbidity-Index in der Kardiologie und Herzchirurgie demonstrieren [56-60]. Patienten mit multiplen nicht-kardialen Komorbiditäten bedürfen oft einer aufwendigeren Intensivbehandlung, eines verlängerten Krankenhausaufenthaltes oder einer höheren Rehospitalisationsrate [61]. Gemäß den aktuellen Leitlinien der ESC und EACTS stellt die chirurgische Behandlung von Patienten mit schwerer Mitralklappeninsuffizienz den Goldstandard dar [16]. Dennoch gibt es immer wieder Patienten, die für eine Operation abgelehnt werden, da sie ein zu hohes Risikoprofil aufweisen [17]. So drängt sich die aktuelle Diskussion auf, derartige Hochrisikopatienten vor einem operativen Eingriff zu ermitteln und im Herzteam zu besprechen, welcher Therapieansatz individuell am sinnvollsten ist. Insbesondere also, ob der Patient sich für eine chirurgische Mitralklappenrekonstruktion beziehungsweise einen Ersatz der Mitralklappe eignet oder aber, ob er eher von einem Transkatheterverfahren wie dem Mitraclipverfahren profitiert. Um das persönliche Risiko des Patienten zu ermitteln, stehen diverse Risikoscoringsysteme zur Verfügung, wobei der EuroSCORE II derzeit als eines der etabliertesten Systeme gilt. In Anbetracht diverser Kritik am EuroSCORE II sowie der immer häufigeren Koexistenz prognoselimitierender Komorbiditäten wird in dieser Arbeit untersucht, ob und wenn ja in welchem Umfang der altersadjustierte Charlson-Comorbidity-Index Po-

tential hat, die postoperative Mortalität sowie das Auftreten anderer unerwünschter Ereignisse bei Patienten, die sich einem Eingriff an der Mitralklappe unterzogen haben, vorherzusagen und damit eine Alternative zum EuroSCORE II darstellen könnte.

## **2. Material und Methoden**

### **2.1 Studiendesign, Patientenkollektiv und Art der Datenerhebung**

Der vorliegenden Arbeit liegt ein retrospektives Studiendesign zugrunde. Es wurden 537 Patienten eingeschlossen, die im Zeitraum September 2009 bis August 2016 in der Klinik für kardiovaskuläre Chirurgie des Universitätsklinikums in Düsseldorf an der Mitralklappe operiert wurden. Bei den Eingriffen handelte es sich um isolierte Mitralklappenrekonstruktionen beziehungsweise isolierte Mitralklappenersätze sowie um Kombinationseingriffe im Zusammenhang mit einer gleichzeitigen Rekonstruktion der Trikuspidalklappe oder des zeitgleichen Verschlusses eines persistierenden Foramen ovale. Alle Operationen wurden in minimalinvasiver Technik über rechtslaterale Minithorakotomie durchgeführt. Patienten, die den gleichen Eingriff über eine konventionelle Sternotomie erhielten, wurden nicht mit in die Studie eingeschlossen.

Die prä-, intra- und postoperativen Daten wurden aus dem digitalen Programm MEDICO (Siemens, München, Deutschland) des Universitätsklinikums Düsseldorf erhoben. Insbesondere standen hier Anamnesedaten, Arztbriefe, Konsilberichte, Anästhesieaufklärungen, Laborbefunde, Operationsberichte, bildgebende und funktionsdiagnostische Befunde sowie Pflegedokumentationen zur Verfügung, welche dann mithilfe des Tabellenkalkulationsprogramms Microsoft Excel (Version 2016, Windows) in einer Datenbank erfasst wurden.

### **2.2 Ethikvotum**

Die vorliegende Studie wurde von der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf genehmigt und wird unter der Studiennummer 3650 geführt.

### **2.3 Präoperative Daten**

Zur genauen Darstellung des Patientenkollektivs wurden mittels Aktenanalyse aus dem Programm MEDICO präoperative Daten erhoben, welche in Tabelle 5 detailliert dargestellt sind. Überdies wurde eine separate Beschreibung der präoperativen Charakteristika der Patienten mit einem altersadjustierten Charlson-Comorbidity-Index  $\geq 8$  vorgenommen.

**Tabelle 5: Präoperativ erhobene Daten**

N	Anzahl der Patienten
Art des Eingriffes	isolierter oder kombinierter Mitralklappeneingriff
EuroSCORE II	in %, Berechnung mittels Onlinekalkulator unter <a href="http://www.euroscore.org/calc.html">http://www.euroscore.org/calc.html</a>
Altersadjustierter Charlson-Comorbidity-Index	Berechnung mittels Excel
Geschlecht	weiblich, männlich
Body mass index	in kg/m <sup>2</sup> , Bewertung des Körpergewichts im Verhältnis zur Körpergröße
NYHA	Stadieneinteilung des Schweregrades der Herzkrankheit nach der <i>New York Heart Association</i>
Alter	in Jahren, zum Zeitpunkt der OP
Endokarditis	akute oder anamnestische Endokarditis
Vorhofflimmern	zum Zeitpunkt der OP
Hypertonie	Bluthochdruck, Einnahme von mindestens einem Antihypertonikum
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
Pulmonale Hypertonie	ab 60 mm Hg
IDDM	Insulinpflichtiger Diabetes mellitus
Niereninsuffizienz	Niereninsuffizienz Grades II oder höher
LVEF	in %, linksventrikuläre Ejektionsfraktion als Maß der Herzfunktion
MI	Mitralklappeninsuffizienz I° oder höher
MS	Mitralklappenstenose I° oder höher
Vorherige neurologische Ereignisse	Apoplex oder ähnliches
Vorherige Herzchirurgie	alle chirurgischen Eingriffe am Herzen vor der OP

## 2.4 Follow-Up

Alle Patienten wurden frühestens ein Jahr nach dem operativen Eingriff kontaktiert und der aktuelle subjektive Gesundheitsstatus wurde mithilfe eines standardisierten Fragebogens evaluiert (siehe Anhang). Zur Beurteilung der postoperativen klinischen Situation und zur Erfassung funktionsdiagnostischer Parameter erfolgte zudem eine obligate Einladung zur Verlaufskontrolle in der Ambulanz der Klinik für kardiovaskuläre Chirurgie. Um die Klappenkompetenz einzuschätzen, wurde die linksventrikuläre Ejektionsfraktion mittels Echokardiographie und der Herzrhythmus über ein Elektrokardiogramm ermittelt.

## 2.5 Statistische Auswertung

Die erhobenen Daten wurden zunächst anonymisiert und dann zur statistischen Analyse in das Programm Graph Pad Prism, Version 5.0a für Mac OS X Version 10.6.8 (La Jolla, CA, USA) beziehungsweise STATA, Version 10.1 (Stata Corp, College Station, TX, USA) übertragen.

Die deskriptive Auswertung erfolgte in Form von Histogrammen und Häufigkeitszählungen. In der gesamten Arbeit werden kategoriale Variablen in Proportionen ausgedrückt. Die detaillierte Beschreibung der Patienten mit einem altersadjustierten Charlson-Comorbidity-Index  $\geq 8$  wurde unter Zuhilfenahme des Mann-Whitney-Testes und Fishers exakten Testes vorgenommen. Kontinuierliche Variablen werden, nach Durchlaufen des D'Agostino-Pearson Normalitätstest, als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung angegeben. Nicht normal verteilte stetige Variablen werden als Median (25.-75. Perzentile) beschrieben. Das Signifikanzniveau ist auf  $p < 0,05$  festgelegt.

### 2.5.1 Analyse der Diskriminierungsstärke

Zur Untersuchung der Diskriminierungsstärke des EuroSCOREs II und des altersadjustierten Charlson-Comorbidity-Index wurden *Receiver-operating-characteristics* Kurven (ROC-Kurven) angewendet.

Hinsichtlich der 1-Jahres-Mortalität als primären Endpunkt sowie der sekundären Endpunkte erhöhte 30-Tages-Mortalität, erhöhte Beatmungszeit über 12 Stunden, Reintubation, erneute Hämodialyse, Intensivaufenthalt über fünf Tage, Anwendung einer intraaortalen Ballonpumpe, Schlaganfall, kardiopulmonale Reanimation und Notwendigkeit einer ECLS-Anlage wurde für jeden Score eine einzelne ROC-Kurve erstellt und die Fläche

unter der Kurve (*area under the curve*), das korrespondierende asymptotische Konfidenzintervall sowie die Abweichung von der Nullhypothese analysiert.

Zudem wurden die ROC- Kurven, wie von Hanley und McNeil beschrieben, miteinander verglichen [62].

### **2.5.2 Analyse nicht linearer Zusammenhänge**

Um nicht lineare Zusammenhänge zwischen dem altersadjustierten Charlson-Comorbidity-Index und den klinischen Ergebnissen zu beurteilen, wurden, wie von Harrell beschrieben, stückweise eingeschränkte kubische Splinekurven mit Knoten, die dem 5., 35., 65. und 95. Perzentil der Gesamtverteilung entsprechen, erzeugt [63]. Die statistische Auswertung erfolgte hier explizit mit der STATA Software, Version 10.1 (Stata Corp, College Station, TX, USA).

Darüber hinaus wurden für alle Fälle mit einem altersadjustierten Charlson-Comorbidity-Index  $\geq 8$  die Odds Ratios und die 95 %-Konfidenzintervalle separat berechnet und die Signifikanz mittels Z-Test überprüft.

### **2.5.3 Korrelationsanalyse**

Um einen möglichen Zusammenhang zwischen dem EuroSCORE II und dem altersadjustierten Charlson-Comorbidity-Index festzustellen, wurde eine Korrelationsanalyse durchgeführt und eine Korrelation durch den Korrelationskoeffizienten nach Pearson ausgedrückt.

### **2.5.4 Überlebenszeitanalyse**

Zunächst wurde die Gesamtkohorte in drei Gruppen eingeteilt. In Anlehnung an die Studie von Saji et al. wurde eine Unterteilung nach niedrigem ( $\leq 6$ ), mittlerem (= 7) und hohem ( $\geq 8$ ) altersadjustiertem Charlson-Comorbidity-Index vorgenommen [56]. Die Überlebensraten wurden dann für jede Gruppe mittels Kaplan-Meier-Analyse und unterstützt durch den Logrank-Test ermittelt.

### 3. Ergebnisse

Die nachfolgenden Daten wurden unter dem Titel *The age-adjusted Charlson comorbidity index in minimally invasive mitral valve surgery*, *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, Sep. 2019, doi: 10.1093/ejcts/ezz240 veröffentlicht [64]. Eine Lizenz zur Verwendung von Tabellen und Abbildungen der *Oxford University Press* liegt vor und wird unter der Lizenznummer 4690160641429 geführt.

#### 3.1 Präoperative Darstellung des Patientenkollektives

Tabelle 6 zeigt die detaillierten präoperativen Charakteristika aller Patienten, die mit in die auswertende Analyse der Studie einbezogen wurden.

Es wurden 537 Patienten eingeschlossen, die vom 04.09.2009 bis einschließlich 01.08.2016 in der Klinik für kardiovaskuläre Chirurgie des Universitätsklinikums in Düsseldorf an der Mitralklappe operiert wurden.

Das Patientengut beinhaltet 265 Frauen (49,3 %) und 272 Männer (50,7 %) mit einem mittleren Alter von 67,2 Jahren (55,2- 74,4). 96,3 % aller Patienten wiesen zu Beginn der Behandlung eine mittel- bis hochgradige Mitralklappeninsuffizienz auf. Eine zusätzliche Mitralklappenstenose mittleren und höheren Grades konnte zudem bei 5,8 % der Patienten beobachtet werden. Die mittlere Beschwerdesymptomatik nach der NYHA-Klassifikation belief sich auf 2 (2-3), wobei die mittlere linksventrikuläre Ejektionsfraktion 60 (56-69) betrug. 14,3 % der Patienten wiesen einen Body-Mass-Index  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> auf. Bei zwanzig Patienten konnte zudem ein insulinpflichtiger Diabetes mellitus verzeichnet werden. Mit 68 % waren knapp zwei Drittel Hypertoniker innerhalb der Kohorte. 7,8 % der Patienten litten außerdem an einer Endokarditis, während bei 38,4 % ein Vorhofflimmern diagnostiziert wurde. Zusätzlich wiesen etwas weniger als die Hälfte der Gruppe (41,2 %) eine pulmonale Hypertonie auf. Bei etwa 11 % der Patienten konnte zudem eine COPD sowie eine Niereninsuffizienz zweiten oder höheren Grades festgestellt werden.

Der mittlere EuroSCORE II betrug 1,7 (0,9-3,3) und der altersadjustierte Charlson-Comorbidity-Index im Mittel 4 (2-5) (vgl. Abb. 1). Die Häufigkeitsverteilung der zugrunde liegenden Erkrankungen zur Ermittlung des Charlson-Comorbidity-Index sind der Abbildung 2 zu entnehmen. Bei den Eingriffen handelte es sich um isolierte Mitralklappenrekonstruktionen beziehungsweise isolierte Mitralklappenersätze (77,1 %) sowie um Kombinationseingriffe im Zusammenhang mit einer gleichzeitigen Rekonstruktion der

Trikuspidalklappe (22,9 %). Die detaillierte präoperative Beschreibung des Kollektivs der Patienten mit einem altersadjustierten Charlson-Comorbidity-Index  $\geq 8$  ist Tabelle 7 zu entnehmen [64].

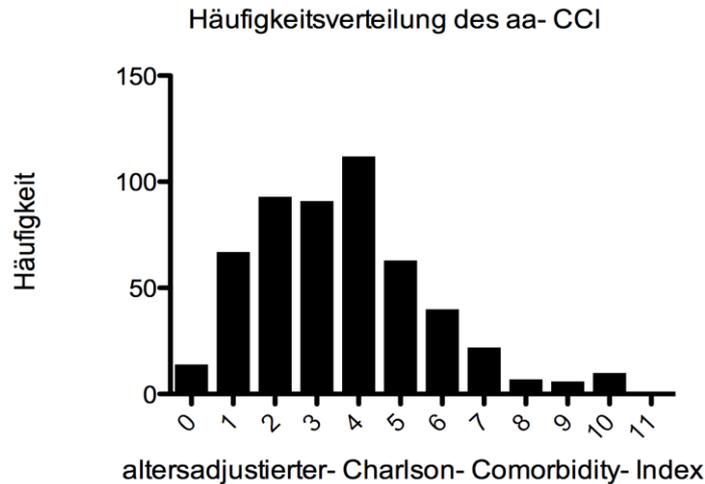


Abb. 1: Häufigkeitsverteilung des altersadjustierten Charlson-Comorbidity-Index

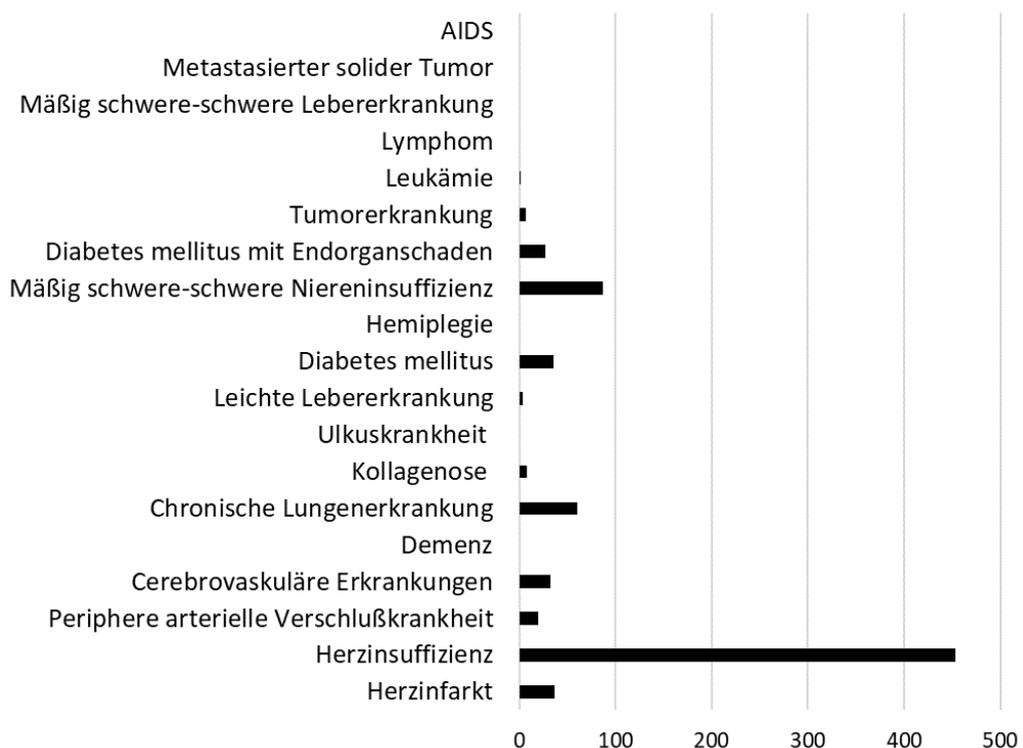


Abb. 2: Häufigkeitsverteilung der zugrunde liegenden Erkrankungen für die Berechnung des Charlson-Comorbidity-Index

**Tabelle 6: Präoperative Beschreibung des gesamten Patientenkollektivs [64]**

N (%)	537 (100)
Isolierter Mitralklappeneingriff, n (%)	414 (77,1)
Eingriff an Mitrals- und Trikuspidalklappe, n (%)	123 (22,9)
EuroSCORE II (%), median (IQR)	1,7 (0,9-3,3)
aa-CCI, median (IQR), mean $\pm$ SD	4 (2-5)
Weibliches Geschlecht, n (%)	265 (49,3)
Body-Mass-Index $\geq$ 30 kg/m <sup>2</sup> , n (%)	77 (14,3)
NYHA Klassifikation, median (IQR), mean $\pm$ SD	2 (2-3)
Alter (in Jahren), median (IQR), mean $\pm$ SD	67,2 (55,2-74,4)
Endokarditis, n (%)	42 (7,8)
Vorhofflimmern, n (%)	206 (38,4)
Hypertonie, n (%)	365 (68,0)
COPD, n (%)	60 (11,2)
Pulmonale Hypertonie, n (%)	221 (41,2)
IDDM, n (%)	20 (3,7)
Niereninsuffizienz > II°, n (%)	59 (11,0)
LVEF (%), median (IQR)	60 (56-65)
MI > I°, n (%)	517 (96,3)
MS > I°, n (%)	31 (5,8)
Vorherige neurologische Ereignisse, n (%)	33 (6,2)
Vorherige Herzchirurgie, n (%)	25 (4,7)

aa-CCI: *age-adjusted-Charlson-Comorbidity-index*, COPD: *chronic obstructive pulmonary disease*, EuroSCORE II: *European System for Cardiac Risk Evaluation*, IDDM: *insulin dependent diabetes mellitus*, IQR: *interquartile range*, LVEF: *left ventricular ejection fraction*, MI: *Mitralklappeninsuffizienz*, MS: *Mitralklappenstenose*, NYHA: *New York Heart Association index*, SD: *standard deviation*

**Tabelle 7: Präoperative Beschreibung des Patientenkollektivs mit einem altersadjustierten Charlson-Comorbidity-Index  $\geq 8$  im Vergleich [64]**

	<b>Gesamt</b>	<b>aa-CCI <math>\leq 7</math></b>	<b>aa-CCI <math>\geq 8</math></b>	<b>aa-CCI <math>\leq 7</math> vs. <math>\geq 8</math> p</b>
N	537	510	27	
EuroSCORE II (%), mean (IQR)	1,7 (0,9-3,3)	1,6 (0,9-3,0)	7,8 (3,0-12,6)	<0,0001*
aa-CCI, median (IQR), mean $\pm$ SD	4 (2-5)	3 (2-5)	9,4 $\pm$ 0,9	<0,0001*
Weibliches Geschlecht, n (%)	265 (49,3)	251 (49,2)	14 (51,9)	0,845**
BMI $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup> , n (%)	77 (14,3)	65 (12,8)	12 (44,4)	<0,001**
NYHA, median (IQR), mean $\pm$ SD	2 (2 - 3)	2 (2-3)	2,9 $\pm$ 0,7	<0,001*
Alter (in Jahren), me- dian (IQR), mean $\pm$ SD	67,2 (55,2 –74,4)	66,5 (54,4-74,1)	75,3 $\pm$ 5,7	<0,0001*
Vorhofflimmern, n (%)	206 (38,4)	190 (37,3)	16 (59,3)	0,026**
Hypertonie, n (%)	365 (68)	341 (66,9)	24 (88,9)	0,018**
COPD, n (%)	60 (11,2)	50 (9,8)	10 (37,0)	<0,001**
Pulmonale Hypertonie, n (%)	221 (41,2)	204 (40,0)	17 (63,0)	0,026**
IDDM, n (%)	20 (3,7)	7 (1,4)	13 (48,2)	<0,001**
Niereninsuffizienz > II°, n (%)	59 (11,0)	41 (8,0)	18 (66,7)	<0,001**
LVEF (%), median (IQR)	60 (56-65)	60 (57-65)	60 (55-62)	0,032*
Vorherige neurolog. Ereignisse, n (%)	33 (6,2)	26 (5,1)	7 (25,9)	<0,001**
Vorherige Herzchirurgie (%)	25 (4,7)	22 (4,3)	3 (11,1)	0,124**

aa-CCI: altersadjustierter Charlson-Comorbidity-Index, BMI: *body mass index*, COPD: *chronic obstructive pulmonary disease*, EuroSCORE II: *European System for Cardiac Risk Evaluation*, IDDM: *insulin dependent diabetes mellitus*, IQR: *interquartile range*, LVEF: *left ventricular ejection fraction*, neurolog.: *neurologische*, NYHA: *New York Heart Association index*, SD: *standard deviation*

\* Mann-Whitney-Test, \*\* Fishers exakter Test

### **3.2 ROC-Analyse**

Die jeweils isolierte ROC-Analyse des altersadjustierten Charlson-Comorbidity-Index und des EuroSCOREs II sowie die vergleichende Analyse der ROC-Kurven beider Scores ist in Tabelle 8 beschrieben.

Bei der isolierten ROC-Analyse der 1-Jahres-Mortalität als primären Endpunkt und der Ereignisse 30-Tages-Mortalität, Beatmungsdauer über 12 Stunden, Reintubation, Neuauftreten von Hämodialyse, Intensivaufenthalt über fünf Tage sowie Notwendigkeit einer intraaortalen Ballonpumpe als sekundäre Endpunkte unterscheiden sich die ROC-Kurven signifikant von der Nullhypothese. In Bezug auf die Ereignisse Schlaganfall, kardiopulmonale Reanimation und Anlegen eines ECLS hingegen unterscheidet sich keine der ROC-Kurven von der Nullhypothese.

Die vergleichende Analyse der gepaarten ROC-Kurven zeigt keinen signifikanten Unterschied zwischen dem EuroSCORE II und dem altersadjustierten Charlson-Comorbidity-Index [64].

**Tabelle 8: Detailanalyse der ROC-Kurven des EuroSCOREs II und des altersadjustierten Charlson-Comorbidity-Index [64]**

Ereignis	Ergebnis n (%)	EuroSCORE II (ES II)			Altersadjustierter Charlson-Comorbidity-Index (aa-CCI)			ES II vs. aa- CCI  p**
		AUC	p*	95 %-CI	AUC	p*	95 %-CI	
<b>1-J.-Mort.</b>	41 (8,24)	0,775	<b>&lt; 0,0001</b>	0,699- 0,851	0,765	<b>&lt; 0,0001</b>	0,685- 0,844	0,636
<b>30-T.-Mort.</b>	13 (2,48)	0,867	<b>&lt; 0,0001</b>	0,780- 0,956	0,839	<b>&lt; 0,0001</b>	0,750- 0,928	0,332
<b>Beatm. &gt;12Std.</b>	119 (22,16)	0,651	<b>&lt; 0,0001</b>	0,597- 0,705	0,611	<b>&lt; 0,001</b>	0,558- 0,664	0,084
<b>Reintubation</b>	32 (5,96)	0,630	<b>0,0134</b>	0,525- 0,735	0,652	<b>0,004</b>	0,558- 0,745	0,612
<b>Hämodialyse</b>	25 (4,66)	0,850	<b>&lt; 0,0001</b>	0,787- 0,913	0,841	<b>&lt; 0,0001</b>	0,764- 0,918	0,764
<b>ICU &gt; 5 T.</b>	54 (10,06)	0,733	<b>&lt; 0,0001</b>	0,658- 0,809	0,734	<b>&lt; 0,0001</b>	0,663- 0,806	0,978
<b>IABP</b>	18 (3,35)	0,805	<b>&lt; 0,0001</b>	0,744- 0,866	0,716	<b>0,002</b>	0,617- 0,814	0,075
<b>Schlaganfall</b>	6 (1,12)	0,671	0,149	0,507- 0,835	0,724	0,059	0,607- 0,841	0,457
<b>CPR</b>	5 (0,93)	0,567	0,607	0,339- 0,794	0,568	0,601	0,302- 0,834	0,989
<b>ECLS</b>	6 (1,12)	0,503	0,982	0,278- 0,727	0,542	0,721	0,244- 0,841	0,679

AUC: area under the curve, Beatm.> 12Std.: Beatmungszeit über 12 Stunden, CI: Konfidenzintervall, CPR: cardiopulmonary resuscitation, 30-T.-Mort: 30-Tages-Mortalität, ECLS: Extracorporeal Life Support System, 1-J.-Mort: 1-Jahres-Mortalität, IABP: intraaortale Ballonpumpe, ICU > 5 T.: Intensivaufenthalt > 5 Tage, \* Differenz zur Nullhypothese, \*\* Differenz zwischen den gepaarten ROC-Kurven

### 3.2.1 1-Jahres-Mortalität

Die 1-Jahres-Mortalität wurde als primärer Endpunkt definiert. Innerhalb des ersten Jahres verstarben 8,24 % der Patienten nach dem operativen Eingriff (vgl. Tabelle 8). Die ROC-Kurven unterscheiden sich sowohl für den EuroSCORE II (AUC: 0,775,  $p^* < 0,0001$ , 95 %-CI: 0,699-0,851; vgl. Tabelle 8 und Abb. 3 und 5) als auch für den altersadjustierten Charlson-Comorbidity-Index (AUC: 0,765,  $p^* < 0,0001$ , 95 %-CI: 0,685-0,844; vgl. Tabelle 8 und Abb. 3 und 4) signifikant von der Nullhypothese. Die Diskriminierungsfähigkeit beider Scores in Bezug auf die 1-Jahres-Mortalität konnte damit nachgewiesen werden [64].

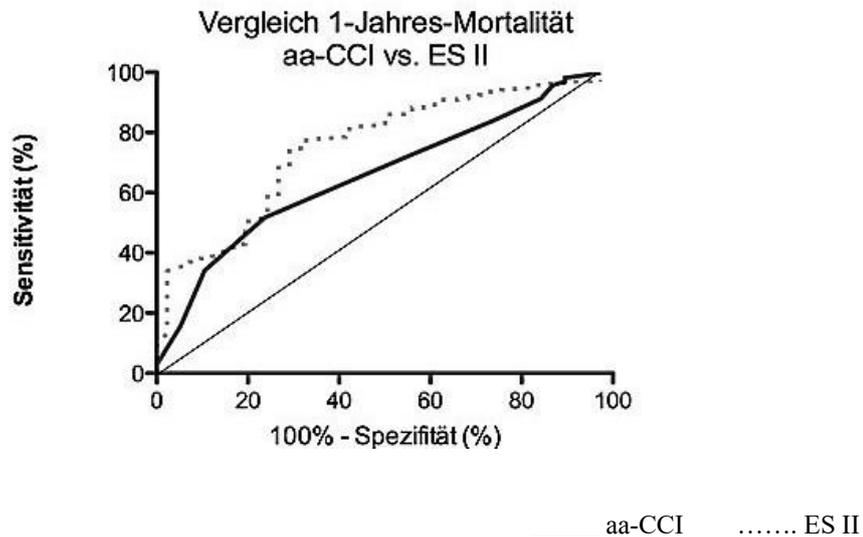


Abb. 3: ROC Kurven im Vergleich, EuroSCORE II vs. aa-CCI und 1-Jahres-Mortalität

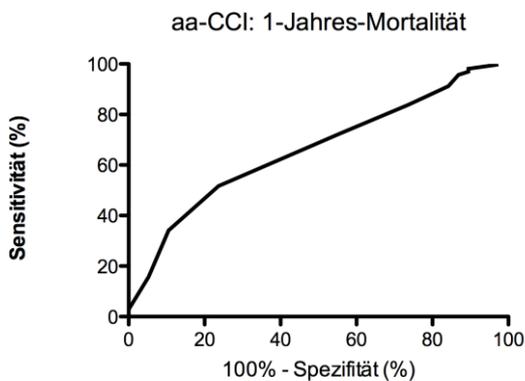


Abb. 4: ROC Kurve, aa-CCI und 1-Jahres-Mortalität

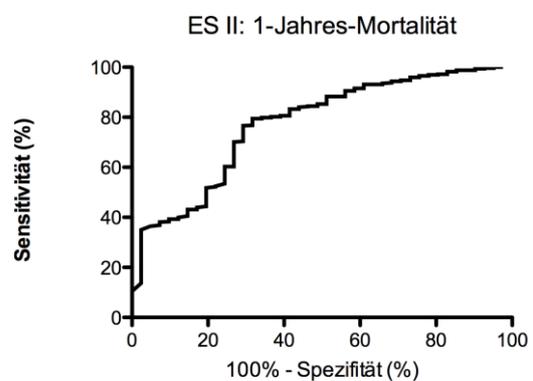


Abb. 5: ROC Kurve, ES II und 1-Jahres-Mortalität

### 3.2.2 30-Tages-Mortalität

Die 30-Tages-Mortalität sowie alle folgenden unerwünschten Ereignisse wurden als sekundäre Endpunkte festgelegt. Von der vorliegenden Kohorte verstarben 2,48 % der Patienten innerhalb der ersten dreißig Tage nach der Operation (vgl. Tabelle 8). In der ROC-Analyse unterscheiden sich sowohl der EuroSCORE II (AUC: 0,867,  $p^* < 0,0001$ , 95 %-CI: 0,780-0,956; vgl. Tabelle 8 und Abb. 7) als auch der altersadjustierte Charlson-Comorbidity-Index (AUC: 0,839,  $p^* < 0,0001$ , 95 %-CI: 0,750- 0,928; vgl. Tabelle 8 und Abb. 6) signifikant von der Nullhypothese. Es zeigt sich damit eine gute Prädiktionskraft beider Scores [64].

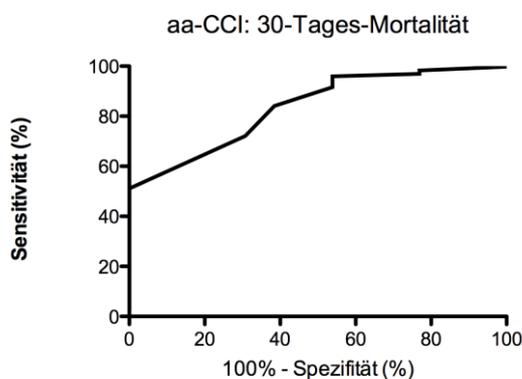


Abb. 6: ROC Kurve, aa-CCI und 30-Tages-Mortalität

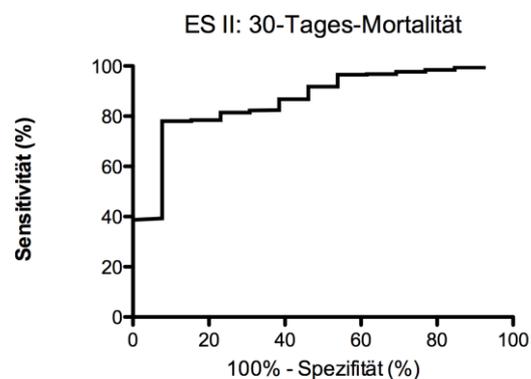


Abb. 7: ROC Kurve, ES II und 30-Tages-Mortalität

### 3.2.3 Beatmungsdauer > 12 Stunden

Bei 22,16 % der Patienten wurde eine erhöhte Beatmungsdauer von über 12 Stunden dokumentiert (vgl. Tabelle 8). Die ROC-Kurven unterscheiden sich sowohl für den EuroSCORE II (AUC: 0,651,  $p^* < 0,0001$ , 95 %-CI: 0,597-0,705; vgl. Tabelle 8 und Abb. 9) als auch für den altersadjustierten Charlson-Comorbidity-Index (AUC: 0,611,  $p^* < 0,001$ , 95 %-CI: 0,558-0,664; vgl. Tabelle 8 und Abb. 8) signifikant von der Nullhypothese. Ein hohes Maß der Qualität beider Klassifikatoren hinsichtlich der Vorhersage einer erhöhten Beatmungsdauer konnte damit aufgezeigt werden [64].

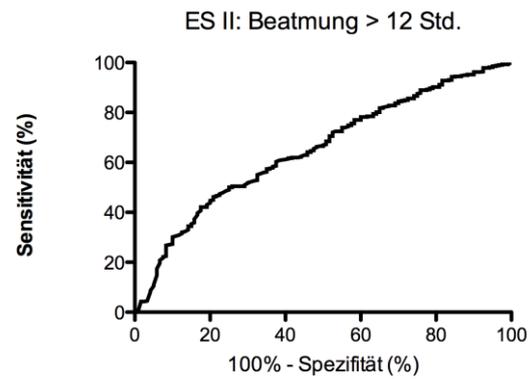
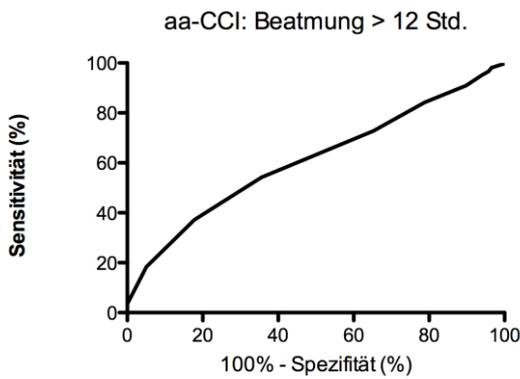


Abb. 8: ROC Kurve, aa-CCI und erhöhte Beatmungsdauer

Abb. 9: ROC Kurve, ES II und erhöhte Beatmungsdauer

### 3.2.4 Reintubation

Nach dem chirurgischen Eingriff mussten 5,96 % der Patienten der vorliegenden Studie reintubiert werden (vgl. Tabelle 8). Bei der Analyse der ROC-Kurven zeigt sich für beide Scores (ES II = AUC: 0,630,  $p^* = 0,0134$ , 95 %-CI: 0,525-0,735; vgl. Tabelle 8 und Abb. 11 und aa-CCI = AUC: 0,652,  $p^* = 0,004$ , 95 %-CI: 0,558-0,745; vgl. Tabelle 8 und Abb. 10) eine signifikante Unterscheidung von der Nullhypothese und beweist damit die Eignung sowohl des EuroSCOREs II als auch des altersadjustierten Charlson-Comorbidity-Index als prädiktive Instrumente in Bezug auf eine Reintubation [64].

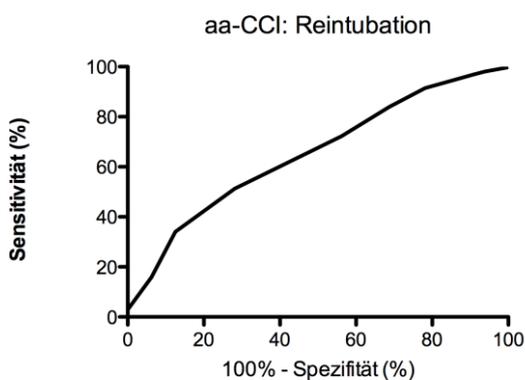


Abb. 10: ROC Kurve, aa-CCI und Reintubation

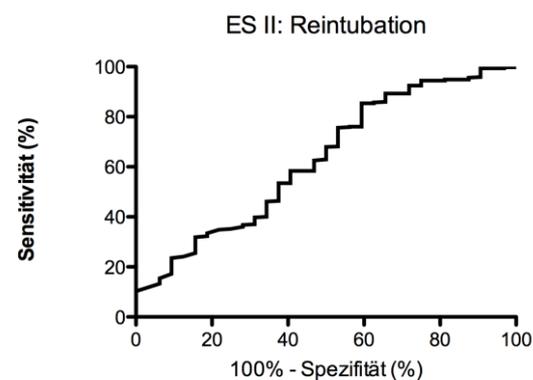


Abb. 11: ROC Kurve, ES II und Reintubation

### 3.2.5 Neuauftreten von Hämodialyse

Eine postoperative Hämodialyse war bei 4,66 % der Patienten als neuauftretende Maßnahme erforderlich (vgl. Tabelle 8). Sowohl der EuroSCORE II (AUC: 0,850,  $p^* < 0,0001$ , 95 %-CI: 0,787-0,913; vgl. Tabelle 8 und Abb. 13) als auch der altersadjustierte Charlson-Comorbidity-Index (AUC: 0,841,  $p^* < 0,0001$ , 95 %-CI: 0,764-0,918; vgl. Tabelle 8 und Abb. 12) weisen diesbezüglich einen signifikanten Unterschied zur Nullhypothese auf und beweisen damit ihre Diskriminierungsstärke bezüglich des Neuauftretens einer Hämodialyse [64].

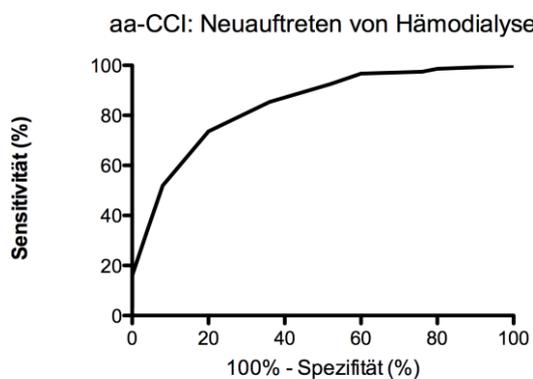


Abb. 12: ROC Kurve, aa-CCI und Hämodialyse

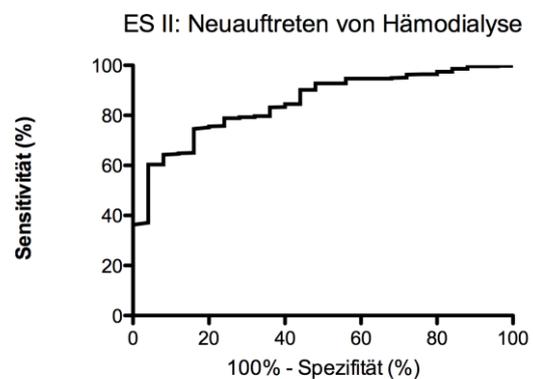


Abb. 13: ROC Kurve, ES II und Hämodialyse

### 3.2.6 Intensivaufenthalt > 5 Tage

Bei 10,06 % der Patienten wurde ein verlängerter Intensivaufenthalt von über fünf Tagen verzeichnet (vgl. Tabelle 8). Die ROC-Kurven weisen hierzu sowohl für den EuroSCORE II (AUC: 0,733,  $p^* < 0,0001$ , 95 %-CI: 0,658-0,809; vgl. Tabelle 8 und Abb. 15) als auch für den altersadjustierten Charlson-Comorbidity-Index (AUC: 0,734,  $p^* < 0,0001$ , 95 %-CI: 0,663-0,806; vgl. Tabelle 8 und Abb. 14) eine signifikante Unterscheidung von der Nullhypothese auf. Beide Scores eignen sich daher zur Vorhersage hinsichtlich des verlängerten Intensivaufenthaltes [64].

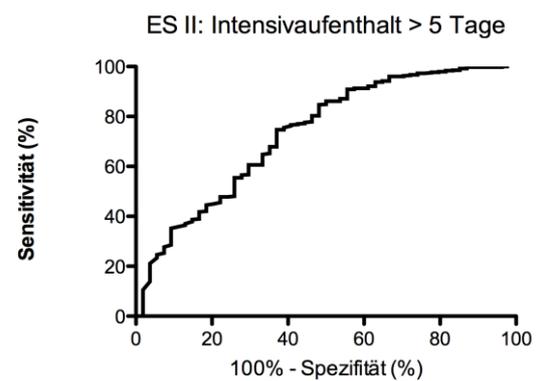
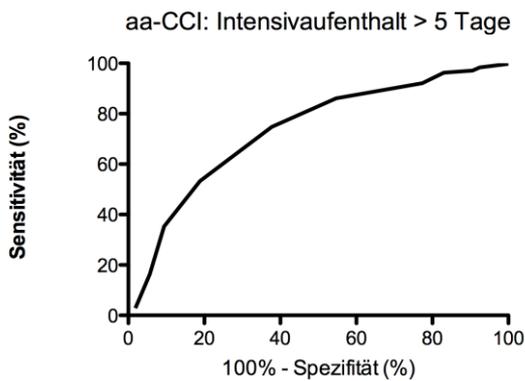


Abb. 14: ROC Kurve, aa-CCI und Intensivaufenthalt > 5 Tage    Abb. 15: ROC Kurve, ES II und Intensivaufenthalt > 5 Tage

### 3.2.7 Notwendigkeit einer intraaortalen Ballonpumpe (IABP)

Der Einsatz einer intraaortalen Ballonpumpe zur Unterstützung der Herzfunktion war bei 3,35 % der Patienten der Kohorte notwendig (vgl. Tabelle 8). In der ROC-Analyse unterscheidet sich der EuroSCORE II (AUC: 0,805,  $p^* < 0,0001$ , 95 %-CI: 0,744-0,866; vgl. Tabelle 8 und Abb. 17) ebenso wie der altersadjustierte Charlson-Comorbidity-Index (AUC: 0,716,  $p^* = 0,002$ , 95 %-CI: 0,617-0,814; vgl. Tabelle 8 und Abb. 16) signifikant von der Nullhypothese. Die Diskriminierungsfähigkeit beider Scores in Bezug auf die Notwendigkeit einer intraaortalen Ballonpumpe konnte damit nachgewiesen werden [64].

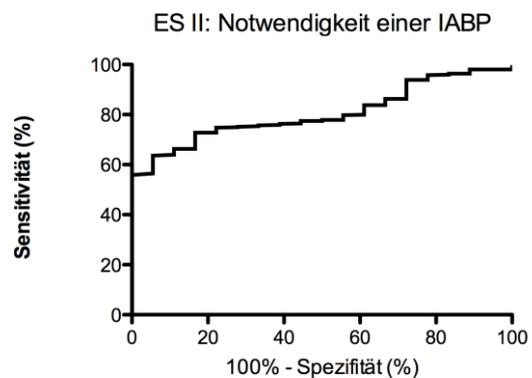
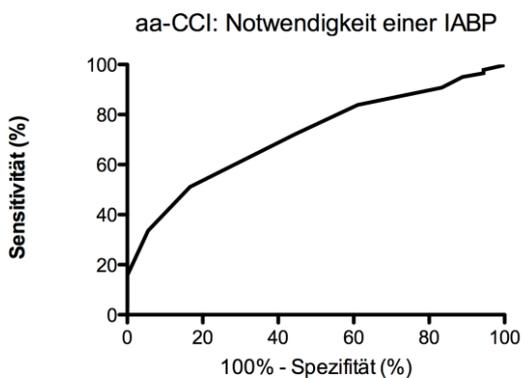


Abb. 16: ROC Kurve, aa-CCI und intraaortale Ballonpumpe    Abb. 17: ROC Kurve, ES II und intraaortale Ballonpumpe

### 3.2.8 Schlaganfall

Postoperativ erlitten 1,12 % der Patienten einen Schlaganfall (vgl. Tabelle 8). Sowohl die ROC-Kurven des EuroSCOREs II (AUC: 0,671,  $p^* = 0,149$ , 95 %-CI: 0,507-0,835; vgl. Tabelle 8 und Abb. 19) als auch die des altersadjustierten Charlson-Comorbidity-Index (AUC: 0,724,  $p^* = 0,059$ , 95 %-CI: 0,607-0,841; vgl. Tabelle 8 und Abb. 18) unterscheiden sich im Gegensatz zu den zuvor beschriebenen Ereignissen nicht signifikant von der Nullhypothese. Die Prädiktionsfähigkeit beider Scoringsysteme bezüglich eines Schlaganfalles konnte nicht demonstriert werden [64].

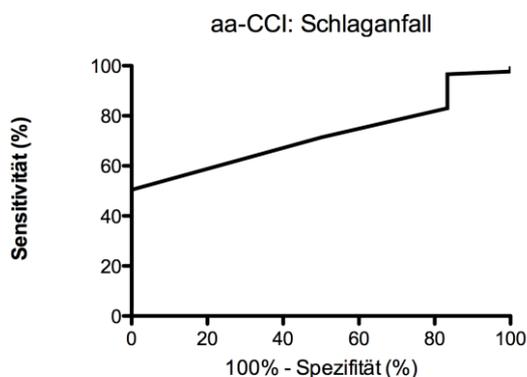


Abb. 18: ROC Kurve, aa-CCI und Schlaganfall

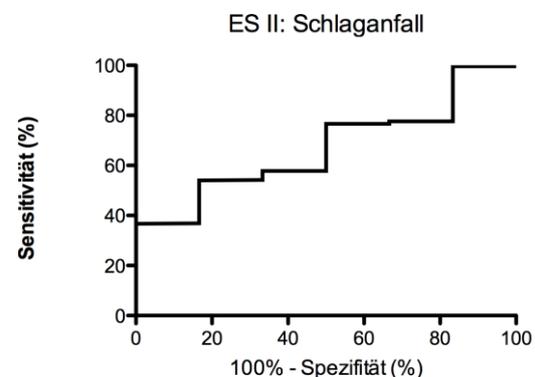


Abb. 19: ROC Kurve, ES II und Schlaganfall

### 3.2.9 Kardiopulmonale Reanimation

Bei 0,93 % der Patienten musste eine kardiopulmonale Reanimation durchgeführt werden (vgl. Tabelle 8). Ein signifikanter Unterschied zur Nullhypothese konnte in der ROC-Analyse weder für den EuroSCORE II (AUC: 0,567,  $p^* = 0,607$ , 95 %-CI: 0,339-0,794; vgl. Tabelle 8 und Abb. 21) noch für den altersadjustierten Charlson-Comorbidity-Index (AUC: 0,568,  $p^* = 0,601$ , 95 %-CI: 0,302-0,834; vgl. Tabelle 8 und Abb. 20) festgestellt werden. Demnach konnte hinsichtlich einer kardiopulmonalen Reanimation bei keinem der beiden Score ein prädiktives Potential nachgewiesen werden [64].

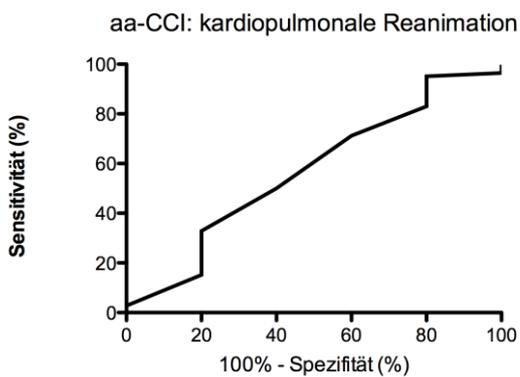


Abb. 20: ROC Kurve, aa-CCI und Reanimation

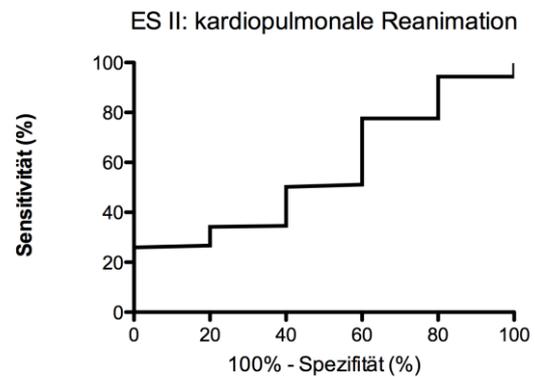


Abb. 21: ROC Kurve, ES II und Reanimation

### 3.2.10 ECLS-Anlage

Die Anlage eines *Extracorporeal Life Support Systems* war als Maßnahme zur extrakorporalen Herz-Lungen-Unterstützung bei 1,12 % der Patienten indiziert (vgl. Tabelle 8). Die ROC-Kurven unterscheiden sich sowohl für den EuroSCORE II (AUC: 0,503,  $p^* = 0,982$ , 95 %-CI: 0,278-0,727; vgl. Tabelle 8 und Abb. 23) als auch für den altersadjustierten Charlson-Comorbidity-Index (AUC: 0,542,  $p^* = 0,721$ , 95 %-CI: 0,244-0,841; vgl. Tabelle 8 und Abb. 22) ebenfalls nicht signifikant von der Nullhypothese. Als Instrumente für die Vorhersage einer nötigen ECLS-Anlage scheinen beide Scores nicht aussagekräftig genug [64].

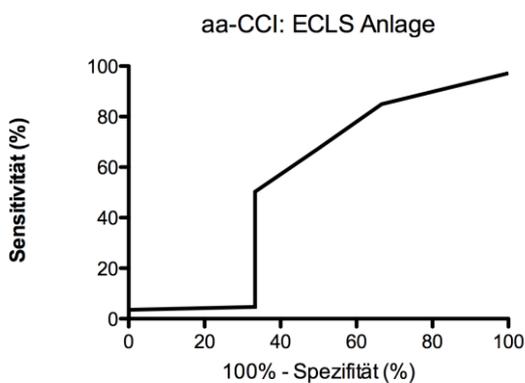


Abb. 22: ROC Kurve, aa-CCI und ECLS Anlage

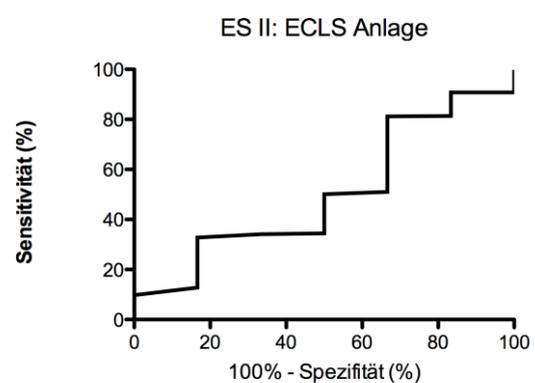


Abb. 23: ROC Kurve, ES II und ECLS Anlage

### **3.3 Detailanalyse der Gruppe mit einem altersadjustierten Charlson-Comorbidity-Index $\geq 8$**

In der Gruppe mit einem altersadjustierten Charlson-Comorbidity-Index  $\geq 8$  traten im Vergleich zur Gesamtkohorte vermehrt unerwünschte Ereignisse auf. So machen diese Patienten 26,8 % (11/41) der 1-Jahres- sowie 46,1 % (6/13) der 30-Tages-Mortalität aus. Ebenso kam es in dieser Gruppe bei 40 % (10/25) zu einer neu aufgetretenen Hämodialyse, bei 33 % (2/6) zu einer notwendigen ECLS-Anlage und bei 16,6 % (9/54) zu einem verlängerten Intensivaufenthalt.

Bei nur 5,02 % (27/537) der Gesamtzahl aller Patienten traten überhaupt derartige Ereignisse auf.

Diese Tatsache wird zudem durch signifikant erhöhte Odds Ratios gestützt (vgl. Tabelle 9). Bei Betrachtung der Spline-Kurven zur 1-Jahres- (Abb. 24) und 30-Tages-Mortalität (Abb. 25), zur erneuten Hämodialyse (Abb. 26), zum verlängerten Intensivaufenthalt über fünf Tagen (Abb. 27) sowie zur Notwendigkeit einer ECLS-Anlage (Abb. 28) zeigt sich ebenfalls eine Zunahme der Odds Ratio für die Fälle mit einem altersadjustierten Charlson-Comorbidity-Index von  $\geq 8$  [64].

**Tabelle 9: Detailanalyse der Gruppe mit einem altersadjustierten Charlson-Comorbidity-Index  $\geq 8$  [64]**

Für alle Fälle mit einem aa-CCI  $\geq 8$  wurden die Odds Ratios sowie 95 %-Konfidenzintervalle separat berechnet

Ereignis	OR	95 %-CI	z	p
<b>1-J.-Mort.</b>	11,00	4,694-25,780	5,518	<b><u>&lt;0,0001</u></b>
<b>30-T.-Mort.</b>	20,53	6,343-66,453	5,043	<b><u>&lt;0,0001</u></b>
<b>Beatm. &gt; 12Std.</b>	1,24	0,5123-3,016	0,438	0,6294
<b>Reintubation</b>	2,99	0,969-9,250	1,905	0,0568
<b>Hämodialyse</b>	19,41	7,622-49,440	6,218	<b><u>&lt;0,0001</u></b>
<b>ICU &gt; 5 T.</b>	5,81	2,430-13,903	3,955	<b><u>=0,0001</u></b>
<b>IABP</b>	1,12	0,143-8,708	0,104	0,9171
<b>Schlaganfall</b>	3,88	0,438-34,466	1,218	0,2231
<b>CPR</b>	4,89	0,528-45,357	1,398	0,1621
<b>ECLS</b>	10,12	1,769-57,904	2,601	<b><u>0,0093</u></b>

Beatm.> 12Std.: Beatmungszeit über 12 Stunden, CI: Konfidenzintervall, CPR: *cardiopulmonary resuscitation*, 30-T.-Mort: 30-Tages-Mortalität, ECLS: *Extracorporeal Life Support System*, 1-J.-Mort: 1-Jahres-Mortalität, IABP: intraaortale Ballonpumpe, ICU > 5 T.: Intensivaufenthalt > 5 Tage, OR: Odds Ratio, p: Signifikanzniveau, p\*\*: Signifikanzniveau für gepaarte ROC-Kurven, z: Standardabweichung

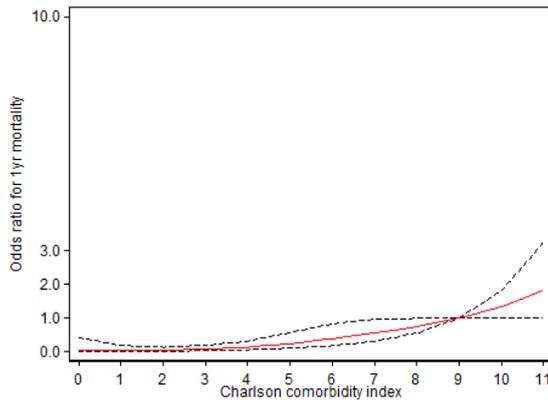


Abb. 24: Spline Kurven zur 1-Jahres-Mortalität

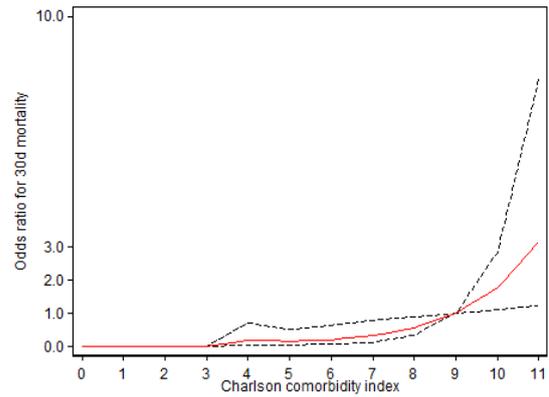


Abb. 25: Spline Kurven zur 30-Tages-Mortalität

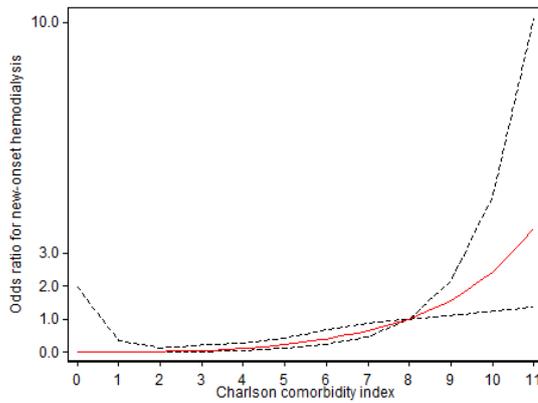


Abb. 26: Spline Kurven zur erneuten Hämodialyse

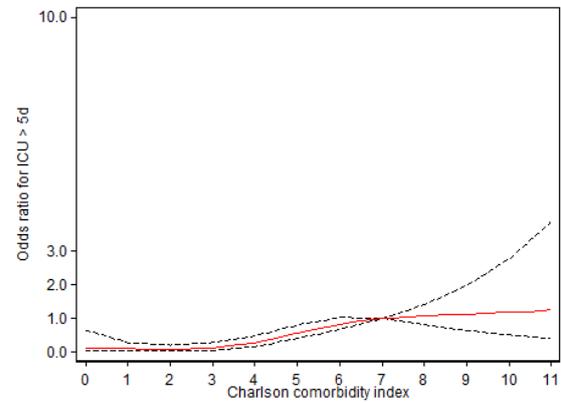


Abb. 27: Spline Kurven zum ICU Aufenthalt &gt; 5 Tage

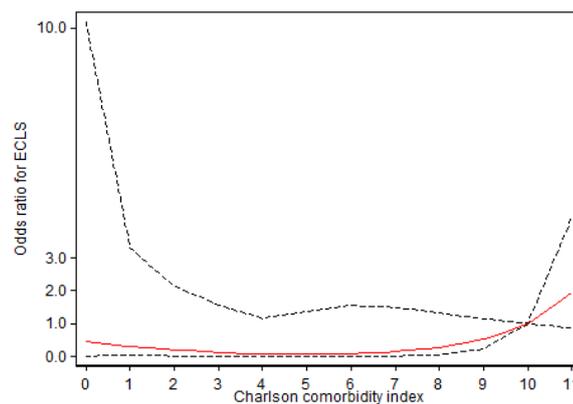


Abb. 28: Spline Kurven zur Notwendigkeit einer ECLS-Anlage

Abb. 24-28 zeigen die Zusammenhänge zwischen dem altersadjustierten Charlson-Comorbidity-Index und ausgewählten Studienendpunkten anhand von Spline-Kurven. Die rote durchgezogene Linie entspricht der Odds Ratio, die darunter und darüber liegenden schwarzen gestrichelten Linien dem dazugehörigen 95 % -Konfidenzintervall [64].

### **3.4 Korrelation zwischen dem EuroSCORE II und dem altersadjustierten Charlson-Comorbidity-Index**

Zunächst wurden Untergruppen mit hohem ( $\geq 8$ ), mittlerem (= 7) und niedrigem ( $\leq 6$ ) altersadjustierten Charlson-Comorbidity-Index eingeteilt.

In Bezug auf die Gesamtgruppe ( $r = 0.5201$ , 95 % CI, 0.4556-0.5793;  $p < 0.0001$ ) sowie für die Untergruppe des niedrigen altersadjustierten Charlson-Comorbidity-Index ( $r = 0.4969$ , 95 % CI, 0.4269-0.561;  $p < 0.0001$ ) zeigt sich eine deutliche Korrelation zwischen dem EuroSCORE II und dem altersadjustierten Charlson-Comorbidity-Index.

Im Gegensatz dazu war bei Patienten mit einem hohen altersadjustierten Charlson-Comorbidity-Index ( $\geq 8$ ) kein signifikanter Zusammenhang zum EuroSCORE II mehr zu beobachten ( $r = 0,1909$ , 95 % CI: - 0,2040-0,5324;  $p = 0,3401$ ) [64].

### **3.5 Überlebensraten**

Beim Vergleich der Überlebensraten der Untergruppen mit niedrigem ( $\leq 6$ ), mittlerem (= 7) und hohem ( $\geq 8$ ) altersadjustiertem Charlson-Comorbidity-Index wurde ein signifikanter Unterschied ( $p < 0.0001$ ) zwischen der Subgruppe mit hohem altersadjustiertem Charlson-Comorbidity-Index und den anderen beiden Gruppen festgestellt. So war bei den Patienten mit einem altersadjustierten Charlson-Comorbidity-Index  $\geq 8$  ein deutlich geringeres prozentuales Überleben zu verzeichnen. (vgl. Abb. 29). Von den 13 Patienten, die innerhalb der ersten dreißig Tage nach der Operation verstarben, waren 6 der Hochrisikogruppe zuzuordnen; von den 41 Patienten, die innerhalb eines Jahres verstarben, zählten 11 Patienten zu eben jener Gruppe [64].

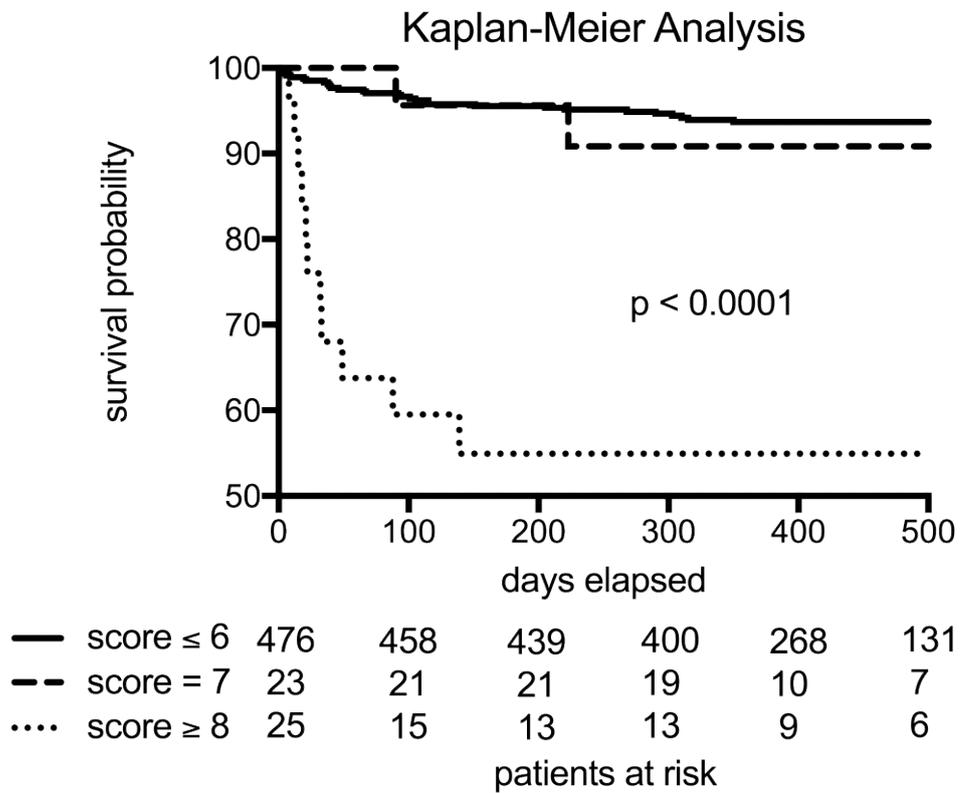


Abb. 29: Überlebensraten der Untergruppen mit niedrigem ( $\leq 6$ ), mittlerem (= 7) und hohem ( $\geq 8$ ) altersadjustiertem Charlson-Comorbidity-Index im Vergleich [64].

## 4. Diskussion

### 4.1 Beantwortung der Leitfrage

Gegenstand der vorliegenden Arbeit war es, ob und wenn ja in welchem Umfang der altersadjustierte Charlson-Comorbidity-Index dazu geeignet ist, als Risikoscore für herzchirurgische Eingriffe, insbesondere für minimalinvasive Operationen mittels rechtslateraler Thorakotomie an der Mitralklappe beziehungsweise für gleichzeitige Kombinationseingriffe an der Trikuspidalklappe, zu fungieren.

Seine Diskriminierungsstärke wurde in Bezug auf die Mortalität sowie das Auftreten unerwünschter postoperativer Ereignisse untersucht und die Überlebensraten der unterschiedlichen Patientengruppen mit niedrigem, mittlerem und hohem altersadjustiertem Charlson-Comorbidity-Index analysiert. Ebenso wurde sein prädiktives Potential mit dem des EuroSCOREs II verglichen.

Es konnte gezeigt werden, dass hinsichtlich des primären Endpunktes der 1-Jahres-Mortalität und der sekundären Endpunkte 30-Tages-Mortalität, erhöhte Beatmungsdauer über zwölf Stunden, Reintubation, Neuauftreten von Hämodialyse, verlängerter Intensiv-aufenthalt von über fünf Tagen sowie Notwendigkeit einer intraaortalen Ballonpumpe sowohl der altersadjustierte Charlson-Comorbidity-Index als auch der EuroSCORE II gleichermaßen als prädiktive Instrumente geeignet sind. In Bezug auf die Ereignisse Schlaganfall, kardiopulmonale Reanimation und Notwendigkeit einer ECLS-Anlage wiesen weder der altersadjustierte Charlson-Comorbidity-Index noch der EuroSCORE II eine relevante Diskriminierungsstärke auf.

Grundsätzlich lag eine deutliche Korrelation zwischen beiden Scores im Hinblick auf die Gesamtgruppe sowie die Untergruppe mit niedrigem altersadjustiertem Charlson-Comorbidity-Index  $\leq 6$  vor. Mit steigendem altersadjustiertem Charlson-Comorbidity-Index kam es jedoch zum Verlust der Korrelation, sodass in der Subgruppe mit hohem altersadjustiertem Charlson-Comorbidity-Index  $\geq 8$  keine signifikante Korrelation mehr zum EuroSCORE II zu beobachten war. Bei hohem prädiktivem Wert bezüglich der genannten Parameter scheint der altersadjustierte Charlson-Comorbidity-Index daher gerade in der Gruppe der Hochrisikopatienten eine bessere Vorhersagekraft als der EuroSCORE II aufzuweisen.

Folglich kann bei genauerer Analyse dieser Untergruppe außerdem eine signifikante Abnahme der Überlebensrate dokumentiert werden. So machen diese Patienten 26,8 % (11/41) der 1-Jahres- sowie 46,1 % (6/13) der 30-Tages-Mortalität aus. Ebenso kam es in dieser Gruppe bei 40 % (10/25) zu einer neuauftretenden Hämodialyse, bei 33 % (2/6) zu einer notwendigen ECLS-Anlage und bei 16,6 % (9/54) zu einem verlängerten Intensivaufenthalt. Bei nur 5,02 % (27/537) der Gesamtzahl aller Patienten traten überhaupt derartige Ereignisse auf.

Zusammenfassend zeigt der altersadjustierte Charlson-Comorbidity-Index bei dem untersuchten Patientenkollektiv eine gute Gesamtleistung in Bezug auf die Vorhersage der postoperativen Mortalität und bestimmter postoperativer Ereignisse sowie besonderes Potential bei der Risikobewertung von Hochrisikopatienten mit höherem Alter und gleichzeitigem Vorliegen vieler Komorbiditäten.

#### **4.2 Mortalität nach Eingriffen an der Mitralklappe**

In der zugrundeliegenden Patientenkohorte lag die 30-Tages-Mortalität bei 2,48 % (13/537 Patienten) und die 1-Jahres-Mortalität bei 8,24 % (41/537 Patienten).

Bemerkenswert ist, dass etwa ein Viertel der Patienten, die innerhalb des ersten Jahres nach der Operation und nahezu die Hälfte aller Patienten, die binnen der ersten dreißig postoperativen Tage verstarben, zu der Gruppe der Hochrisikopatienten mit einem altersadjustierten Charlson-Comorbidity-Index  $\geq 8$  zählten.

Vergleicht man nun die Angaben zur Mortalität nach Eingriffen an der Mitralklappe in der Literatur, so zeigen sich einige Divergenzen.

In der Metaanalyse von Cheng et al. aus dem Jahre 2011 wurde das konventionelle Verfahren über mediane Sternotomie mit dem minimalinvasiven Ansatz über rechtslaterale Thorakotomie verglichen. In den 35 untersuchten Studien konnte bei den 13066 Patienten eine 30-Tages-Mortalität von 1,2 % in der minimalinvasiven Gruppe und von 1,5 % in der konventionellen Gruppe festgestellt werden. Das mittlere Alter der Patienten, die minimalinvasiv operiert wurden, betrug  $54,0 \pm 12,4$  Jahre, während die Patienten, die den Eingriff über mediane Sternotomie erhielten, ein mittleres Alter von  $55,8 \pm 12,6$  aufwiesen [65].

Gilinov et al. untersuchten zwischen 1985-2005 insgesamt 3286 Patienten und verglichen den chirurgischen Mitralklappenersatz mit der chirurgischen Mitralklappenreparatur. Bei

den 235 Patienten, die sich einem Ersatz der Mitralklappe unterzogen, betrug das mittlere Alter  $70 \pm 12$  Jahre und die 30-Tages-Mortalität 2,1 %. Die 3051 Patienten hingegen, deren Mitralklappe lediglich repariert wurde, wiesen ein mittleres Alter von  $57 \pm 13$  Jahren und mit 0,26 % eine geringere Mortalität nach dreißig Tagen auf. Die Patienten mit einem Mitralklappenersatz waren damit älter, zeigten eine komplexere Klappenpathologie, stärkere Symptome und mehr Komorbiditäten als die Vergleichsgruppe. Während zu den Komorbiditäten ein Vorhofflimmern, eine arterielle Verschlusskrankheit, eine COPD, Bluthochdruck oder ein vorangegangener Schlaganfall zählten, wurden Hochrisikopatienten oder Patienten mit einer Endokarditis nicht mit in die Studie eingeschlossen. So lässt sich auch die geringere Mortalitätsrate der Patienten mit chirurgischer Mitralklappenreparatur darauf zurückführen, da neben dem jüngeren Alter der Patienten kein komplexes Komorbiditätsprofil vorhanden war [66].

Glower et al. konnten ebenfalls den Zusammenhang zwischen Alter und Mortalität, aber auch zwischen präoperativer Komorbidität und Mortalität aufzeigen. Sie studierten 535 Patienten, die eine Mitralklappenreparatur erhielten und untersuchten das postoperative Outcome hinsichtlich der Ätiologie. So betrug die 30-Tages-Mortalität bei Patienten mit ischämischer Mitralklappeninsuffizienz 4,3 %, während Patienten mit nicht ischämischer Mitralklappeninsuffizienz eine 30-Tages-Mortalität von nur 1,3 % aufwiesen. Zudem waren die Patienten mit einer Mitralklappeninsuffizienz ischämischen Ursprunges mit durchschnittlich 69 Jahren zehn Jahre älter als die Patienten mit einer nicht ischämischen Mitralklappeninsuffizienz [67].

Analysiert man hingegen explizit Studiengruppen mit einem älteren Patientenkollektiv, können auch höhere Mortalitätsraten verzeichnet werden.

Demgemäß lag in einer Studie von Seeburger et al. aus dem Jahre 2012 die 30-Tages-Mortalität in einer Gruppe von ausschließlich über 70-jährigen Patienten bei 3,1 % [68].

In einer isolierten Studie von über 80-jährigen Patienten, die sich einem minimalinvasiven Eingriff an der Mitralklappe über rechtslaterale Thorakotomie unterzogen, konnte sogar eine Mortalitätsrate von 5,9 % verzeichnet werden [19].

Die Studien von Cheng, Gilinov, Glower und Seeburger suggerieren folglich, dass zum einen die Methode des operativen Verfahrens, zum anderen die Ätiologie der Mitralklappeninsuffizienz; insbesondere aber das Alter erheblichen Einfluss auf die Mortalität hat. Hiermit bestätigen diese Studien den in unserer Studie gesetzten Fokus und zeichnen das

Alter ebenso als entscheidenden Risikofaktor in Bezug auf das individuelle Überleben aus. Somit lassen sich die im Vergleich zu unserer Studie geringeren Mortalitätsraten der Arbeitsgruppen von Cheng, Gilinov und Glower zum einen durch das jüngere Alter, zum anderen durch den Ausschluss von Hochrisikoprofilen der zugrundeliegenden Patientengruppen erklären.

Vergleicht man nun eine Studie mit ähnlichem Alter der Patienten, so lassen sich auch ähnliche Mortalitätsraten aufzeigen.

Die 1339 von Seeburger et al. im Jahre 2008 untersuchten Patienten wiesen ein mittleres Alter von  $60,3 \pm 12,7$  und waren damit auch immerhin im Mittel vier Jahre jünger als die Patienten unserer Studiengruppe mit  $64,3 \pm 13,3$  Jahren. Mit 2,4 % konnte die identische 30-Tages-Mortalitätsrate wie in unserer Kohorte erreicht werden [22].

### **4.3 Der Charlson-Comorbidity-Index in der Herzmedizin**

Ursprünglich im Rahmen der Krebsmedizin etabliert, haben bereits mehrere Publikationen die Verwendung des Charlson-Comorbidity-Index in der Kardiologie und Herzchirurgie beschrieben [56-59]. Hinsichtlich der Mortalität stimmen die in dieser Arbeit vorgestellten Ergebnisse weitestgehend mit denen früherer Analysen des prädiktiven Wertes des Charlson-Comorbidity-Index und seiner altersabhängigen Variante auf diesem Gebiet überein. Allerdings können auch einige Unterschiede festgestellt werden.

So untersuchten Saji et al. in der jüngsten Studie zu diesem Thema die Vorhersagekraft des altersadjustierten Charlson-Comorbidity-Index in Bezug auf die Langzeitmortalität nach einem, drei und fünf Jahren von 222 Patienten, die sich einer Transkatheter Mitralklappenreparatur mittels Mitraclip unterzogen, und verglichen die Ergebnisse mit dem prädiktiven Potential des STS-Scores. Während der Anteil männlicher Patienten mit 49,5 % nahezu identisch zu unserem war, war die Kohorte mit  $77,3 \pm 11,1$  Jahre deutlich älter und der mittlere altersadjustierte Charlson-Comorbidity-Index mit  $6,2 \pm 1,7$  im Vergleich zu unseren Werten ( $3,67 \pm 2,15$ ) deutlich höher. Wie in der vorliegenden Arbeit zeigte der altersadjustierte Charlson-Comorbidity-Index auch bei Saji et al. einen insgesamt guten Vorhersagewert und bestätigt damit ebenso, dass das Gesamtüberleben von Alter und Komorbidität abhängig ist. In der ROC-Analyse nach einem Jahr erzielten Saji et al. etwas schlechtere Werte als wir. So betrug die Fläche unter der Kurve nur 0,62, im Gegensatz zu den von uns erreichten 0,76. Im Vergleich zum STS-Score, welcher in der ROC-

Analyse der 1-Jahres-Mortalität ebenfalls einen Wert von 0,62 erhielt, konnten Saji et al. keinen Vorteil des altersadjustierten Charlson-Comorbidity-Index feststellen. Dieser zeigte sich erst bei Betrachtung der drei- und fünf- Jahres- Mortalität. Mit einer Fläche unter der Kurve von 0,71 nach drei und 0,77 nach fünf Jahren wies der altersadjustierte Charlson-Comorbidity-Index eine bessere Diskriminierungsstärke als der STS-Score auf, welcher nur Werte von 0,67 respektive 0,71 erreichte. Parallel zu der Analyse der Kaplan-Meier-Kurven unserer Studie, dokumentierten Saji et al. ebenfalls geringere Überlebensraten ab einem altersadjustierten Charlson-Comorbidity-Index von acht und bestätigten damit genau wie wir, dass vor allem Patienten in dieser Gruppe unmittelbar mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert sind. So betrug die Überlebensrate in der Gruppe mit einem altersadjustierten Charlson-Comorbidity-Index  $\geq 8$  nach fünf Jahren  $8 \pm 6 \%$  und war damit deutlich reduziert, verglichen mit der Überlebensrate von  $46 \pm 14 \%$  in der Gruppe mit altersadjustierten Charlson-Comorbidity-Index  $\leq 6$  [56].

Nach den aktuellen Leitlinien sollte gerade bei diesen Patienten ein interventioneller Ansatz in Betracht gezogen werden [16]. Die Studie von Saji et al. legt jedoch dar, dass genau diese Gruppe aufgrund der geringeren Überlebensrate im Vergleich zur medikamentösen Therapie nicht vom Transkatheterverfahren profitiert und daher vom interventionellen Ansatz Abstand genommen werden sollte [56].

Ferner untersuchten Saji et al. den Einfluss anderer Faktoren auf die Mortalität und die Möglichkeit eines potentiellen prädiktiven Wertes. In einer multivariaten Analyse konnten dabei das Alter, ein vorangegangener Myokardinfarkt, eine chronische Lungenerkrankung, eine chronische Nierenerkrankung, eine Krebserkrankung, die Höhe der NYHA-Klassifikation sowie ein bestehendes Vorhofflimmern als weitere Prädiktoren der Mortalität herausgearbeitet werden. In der ROC-Analyse zeigte sich jedoch, insbesondere nach drei und fünf Jahren, dass kein einzelner der genannten Faktoren allein eine bessere Diskriminierungsfähigkeit als der altersadjustierte Charlson-Comorbidity-Index aufwies, der schließlich eine Kombination dieser verschiedenen Faktoren darstellt [56].

Kearney et al. untersuchten in ihrer Arbeit die Qualifikation des Charlson-Comorbidity-Index sowie seiner altersadjustierten Variante anhand einer Kohorte von 239 Patienten über 60 Jahren mit isolierter Aortenklappenstenose über einen Beobachtungszeitraum von 18 Jahren. Das mittlere Alter der Patienten war mit  $74 \pm 6$  Jahren etwas höher als das unserer Patienten ( $64,3 \pm 13,3$  Jahre) und der Anteil männlicher Erkrankter war um 27 % erhöht. Der mittlere altersadjustierte Charlson-Comorbidity-Index war mit  $7 \pm 2$  ebenfalls

deutlich höher als im Vergleich zu unserer Studie. Im Gegensatz zu uns und zu Saji et al. verglichen Kearney et al. das prädiktive Potential des altersadjustierten Charlson-Comorbidity-Index mit dem des logistischen EuroSCOREs. Folglich wurden für 132 Patienten, die während der Studie eine schwere Aortenklappenstenose entwickelten, ROC-Analysen hinsichtlich beider Scores für die 1- und 5-Jahres-Mortalität vorgenommen. Sie bestätigten ebenso, dass beide Scores prädiktives Potential in Bezug auf die Gesamtmortalität hatten, der altersadjustierte Charlson-Comorbidity-Index jedoch etwas höheres Potential aufwies. Wie in unserer und der Studie von Saji et al. war insbesondere in der Gruppe mit hohem altersadjustiertem Charlson-Comorbidity-Index eine geringere Überlebensrate zu verzeichnen. Vor allem in der ROC-Analyse zeigte sich eine etwas größere Fläche unter der Kurve. So betrug diese bei Untersuchung der ein- und fünf- Jahres- Mortalität jeweils 0,76 beim altersadjustierten Charlson-Comorbidity-Index und 0,72 respektive 0,68 beim logistischen EuroSCORE. Die Fläche unter der Kurve bei der Analyse der 1-Jahres-Mortalität des altersadjustierten Charlson-Comorbidity-Index entspricht mit 0,76 damit exakt dem von uns errechneten Wert, allerdings stehen die Werte des EuroSCOREs im Kontrast zu den Ergebnissen der zugrundeliegenden Studie. So konnten wir bei der Analyse der 1-Jahres-Mortalität mit einer Fläche unter der Kurve von 0,77 ein leicht erhöhtes prädiktives Potential zugunsten des EuroSCOREs im Allgemeinen beobachten. Dies lässt sich höchstwahrscheinlich darauf zurückführen, dass unterschiedliche Varianten des EuroSCOREs angewendet wurden. Während Kearney et al. mit dem logistischen EuroSCORE gearbeitet haben, liegt in unserer Studie der EuroSCORE II zugrunde [57].

Damit bestätigen diese Ergebnisse jedoch gleichzeitig auch die bessere Kalibrierung und Diskriminationsfähigkeit des EuroSCOREs II. Des Weiteren zeigen Kearney et al. in ihrer Arbeit erneut die Wichtigkeit des Alters als prädiktiven Faktor in der präoperativen Risikoanalyse. Sie verglichen das Alter, den Charlson-Comorbidity-Index und den altersadjustierten Charlson-Comorbidity-Index jeweils als einzelnen Prädiktor und konnten feststellen, dass die Kombination aus Alter und Komorbidität im altersadjustierten Charlson-Comorbidity-Index deutlich aussagekräftiger ist als die jeweiligen Faktoren für sich allein. So wurde eine Fläche unter der Kurve von 0,78 im Vergleich zu 0,67 beim Alter und 0,76 bei Charlson-Comorbidity-Index erreicht. Eine Erhöhung der Altersdekade und jeder damit verbundene Einheitszuwachs im altersadjustierten Charlson-Comorbidity-Index entspricht daher einer Steigerung des Mortalitätsrisikos um 28 % [57].

#### 4.4 *Frailty*

Besonders die sogenannte *frailty* (engl. für Gebrechlichkeit) wird im Zusammenhang der Limitation von Risikobewertungsmodellen immer wieder genannt, da diese dort nicht ausreichend repräsentiert wird [16].

Nach Fried hat körperliche Gebrechlichkeit eine erhöhte Prävalenz mit zunehmendem Alter und ist durch größeres Sturzrisiko, allgemeine Pflegebedürftigkeit, vermehrte Krankenhauseinweisungen und erhöhte Mortalität assoziiert [69]. Überdies ist die Gebrechlichkeit nicht mit Komorbidität und Behinderung gleichzusetzen [69, 70].

Gemäß der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland des Robert-Koch-Institutes gelten in der deutschen Bevölkerung 3,8 % der Frauen und 2,6 % der Männer zwischen 70 und 79 Jahren als gebrechlich [71, 72]. Im Rahmen der Herzchirurgie beziehungsweise interventionellen Kardiologie verglichen Schönenberger et al. in ihrer aktuellen Studie konventionelle Risikoscores wie den EuroSCORE und den STS-Score mit einem *Frailty*-Index, welcher den geistigen Zustand, die Ernährung, die Mobilität sowie die Aktivitäten des täglichen Lebens des Patienten berücksichtigte [73]. Sie konnten demonstrieren, dass die Beurteilung der Gebrechlichkeit in Kombination mit der Anwendung herkömmlicher Risikomodelle, die Voraussage der 1-Jahres-Mortalität signifikant steigern konnte [73].

Auch Saji et al. sowie diverse andere Publikationen deckten bereits den Zusammenhang zwischen subjektiver Gebrechlichkeit und bestehenden Komorbiditäten auf und erklärten damit das schlechte Outcome für die betreffende Patientengruppe [56, 70, 74].

In der Studie von Sorajja et al. ging es sogar so weit, dass eine zusätzlich zu einer Mitralklappeninsuffizienz bestehende *frailty* als Indikation für eine Transkatheter Mitralklappenreparatur ausreichend war. Infolgedessen war bei 57 % der Patienten die Notwendigkeit für die Behandlung primär auf das Problem der Gebrechlichkeit zurückzuführen, obwohl diese weder einer Standarddefinition unterliegt noch durch einen kardiologischen Risikoscore abgebildet ist [75].

Eines der wichtigsten Ergebnisse der zugrundeliegenden Studie ist der erhöhte prädiktive Wert für Hochrisikopatienten mit einem altersadjustierten Charlson-Comorbidity-Index über acht bei fehlender Korrelation zum EuroSCORE II, vor allem in Bezug auf die Mortalität.

Der altersadjustierte Charlson-Comorbidity-Index deckt eine Vielzahl von Komorbiditäten ab, die vom EuroSCORE II nicht dargestellt werden und bewertet den Patienten somit

aus der nicht-kardialen Perspektive. Daher erlauben die Ergebnisse der zugrundeliegenden Studie Grund zu der Annahme, dass es sich bei eben dieser Patientengruppe um Patienten mit erhöhter Gebrechlichkeit handelt und der Begriff der *frailty* damit numerisch hinterlegt und objektivierbar sein könnte.

#### **4.5 Der Charlson-Comorbidity-Index als Alternative zum EuroSCORE II**

Obwohl der EuroSCORE bereits als etabliertes System zur Risikobewertung in der Herzchirurgie gilt, wird seine Eignung diesbezüglich sowohl in der älteren Form des additiven respektive logistischen EuroSCOREs als auch in der aktuellen Version des EuroSCOREs II kontinuierlich diskutiert. Die aktuelle Studie von Guida et al. bekräftigt erneut die bereits häufig kritisierte Unterschätzung des EuroSCOREs II in der Vorhersagekraft bei Hochrisikopatienten [76].

Nichtdestotrotz konnte in der Metaanalyse von 22 Studien mit 145592 durchgeführten kardiochirurgischen Eingriffen eine gute Gesamtleistung des EuroSCOREs II hinsichtlich der Vorhersagekraft der postoperativen Mortalität aufgezeigt werden [76].

Diese Daten unterstreichen daher nicht nur seine Qualifikation als wichtiges Instrument in der herzchirurgischen Risikostratifizierung, sondern gleichzeitig auch seine Bedeutung als relevanten und anerkannten Benchmark neben dem STS-Score.

Daher liefert weder die vorliegende Studie noch eine wesentlich bekannte andere Studie geeignete Ergebnisse, die es erlauben, den altersadjustierten Charlson-Comorbidity-Index als explizite Alternative zu dem EuroSCORE II zu diskutieren.

Gerade vor dem Hintergrund der derzeitig diskrepanten Definition von Hochrisikopatienten jedoch, bieten die in dieser Arbeit vorgestellten Ergebnisse ausreichend Aussagekraft, welche es zulässt, eine präoperative Berechnung des altersadjustierten Charlson-Comorbidity-Index als dringend empfehlenswert einzustufen. Aufgrund der fehlenden Korrelation zwischen dem EuroSCORE II und dem altersadjustierten Charlson-Comorbidity-Index im Hochrisikobereich und der hervorragenden Prädiktionsfähigkeit der Mortalität des altersadjustierten Charlson-Comorbidity-Index, konnte gezeigt werden, dass der altersadjustierte Charlson-Comorbidity-Index andere Patienten als sogenannte Hochrisikopatienten definiert als der EuroSCORE II. So konnte in der vorliegenden Arbeit demonstriert werden, dass die präoperative Berechnung des altersadjustierten Charlson-

Comorbidity-Index und der strikte Ausschluss aller Patienten mit einem Wert  $\geq 8$ , die Mortalitätsraten im Zusammenhang mit chirurgischen Eingriffen an der Mitralklappe innerhalb der ersten dreißig postoperativen Tage nahezu halbiert und die 1-Jahres-Mortalität um knapp ein Viertel gesenkt hätte. Den Patienten damit losgelöst vom EuroSCORE II zu betrachten, ermöglicht daher zum einen nicht nur eine ausgezeichnete präoperative Patientenselektion, sondern zum anderen vor allem auch eine fokussierte Diskussion im Herzteam und lässt dem altersadjustierten Charlson-Comorbidity-Index damit eine hohe Berechtigung in der herzchirurgischen Risikostratifizierung zukommen.

#### **4.6 Die Wahl der Therapie**

Um eine Mitralklappeninsuffizienz zu behandeln, stehen medikamentöse, interventionelle oder chirurgische Therapiemöglichkeiten zur Verfügung.

Während ein operatives Verfahren bei symptomatischen Patienten mit operabler hochgradiger Mitralklappeninsuffizienz den Goldstandard darstellt, stellt die Gruppe der Hochrisikopatienten mit funktioneller Mitralklappeninsuffizienz und prognoselimitierenden Komorbiditäten die Herzmediziner immer wieder vor eine große Herausforderung, sodass diese nicht selten für eine Operation abgelehnt werden [16, 26]. Innerhalb von einem Jahr versterben 20 % dieser nicht operierten Patienten, innerhalb von fünf Jahren sind es sogar 50 % [77].

Die überlebenden Patienten werden häufig nur medikamentös behandelt- dazu werden vor allem ACE Inhibitoren (31-63 %), Angiotensin Rezeptor Blocker (13-25 %),  $\beta$ -Blocker (35-82 %) und Aldosteron Antagonisten (13-33 %) eingesetzt [77].

So kommt es in dieser Gruppe wegen Progression der Symptome im ersten Jahr zu 41 % und innerhalb von fünf Jahren zu 90 % zu erneuten Krankenhauseinweisungen [77, 78]. Angesichts dieser Tatsache muss Hochrisikopatienten eine Therapiealternative angeboten werden, die risikoärmer und weniger invasiv ist.

Der nachhaltige Nutzen des Mitraclipverfahrens ist, sowohl klinisch als auch echographisch, für chirurgisch abgelehnte Fälle in der Literatur hinlänglich bestätigt [79-81].

In der systematischen Übersichtsarbeit von Philip et al. wurden 21 Studien, in denen das konventionelle (n = 3265) und das Transkatheterverfahren (n = 3198) angewendet wurde, untersucht und miteinander verglichen [82].

Grundsätzlich ist das chirurgische Verfahren eher mit unerwünschten postoperativen Ereignissen assoziiert. Die 30-Tages-Analyse ergab zwar für die operative Therapie mit 98 % eine höhere technische Rekonstruktionsrate als beim Einsatz des Mitraclips mit 96 %, jedoch war die Mortalität mit 16 % im Vergleich zu 3 % deutlich höher [82].

Neben dem geringeren Mortalitätsrisiko liegen die Vorteile einer interventionellen Behandlung außerdem in einer geringeren Schlaganfallsrate, einer niedrigeren Beatmungszeit sowie einer geringeren Blutungsneigung [82]. Mit einem kürzeren Intensivaufenthalt von  $3 \pm 7$  Tagen im Vergleich zu  $15 \pm 19$  Tagen und einer schnelleren Entlassung aus dem Krankenhaus nach  $7 \pm 8$  Tagen im Vergleich zu  $26 \pm 16$  Tagen bestehen zudem weitere Vorzüge des Mitraclipverfahrens [82].

Kritiker sehen initial gute Ergebnisse der Therapie mit dem Mitraclipverfahren nicht als Marker für einen Langzeiterfolg [83]. In der Tat liegen mit den großen Studien wie EVEREST, TRAMI oder ACCESS-EU nur Ergebnisse von bis zu einem Jahr vor, allerdings gibt es mittlerweile bereits Resultate aus Langzeitstudien nach vier und fünf Jahren. Diese zeigten insbesondere das langfristige Outcome des interventionellen Ansatzes hinsichtlich der Endpunkte Überleben des Patienten, keine Notwendigkeit einer erneuten Herzoperation und Bestehen eines Mitralklappeninsuffizienzgrades drei oder besser [84, 85].

Beide Techniken können die Mitralklappeninsuffizienz grundsätzlich verringern sowie die Größe des linken Ventrikels reduzieren und somit Symptome lindern und die Lebensqualität steigern. Allerdings muss betont werden, dass der Grad jeder einzelnen Verbesserung beim chirurgischen Vorgehen, also bei der operativen Rekonstruktion beziehungsweise dem operativen Ersatz der Mitralklappe, höher ist und eine größere Anzahl von Langzeitergebnissen vorliegt; Hochrisikopatienten, die nicht mehr oder nur sehr schlecht auf eine medikamentöse Behandlung ansprechen, jedoch keine anderen Therapiemöglichkeiten zur Verfügung haben [82].

Vor dem Hintergrund der Ergebnisse der vorliegenden Studie, vor allem aufgrund der signifikant erhöhten Mortalität und dem signifikant erhöhten Auftreten diverser unerwünschter postoperativer Ereignisse in der Patientengruppe mit einem altersadjustierten Charlson-Comorbidity-Index von acht oder höher, empfiehlt es sich daher bei derartigen Hochrisikopatienten a priori umso sorgfältiger die Machbarkeit eines alternativen Verfahrens zu evaluieren. Dies könnte nicht nur zu einer Verringerung der Gesamtmortalität

in Kohorten führen, bei denen operative Maßnahmen an der Mitralklappe ergriffen werden, sondern könnte zudem Studienergebnisse objektiver und vergleichbarer gestalten lassen.

#### **4.7 Ausblick**

Aufgrund des demographischen Wandels und der immer höheren Lebenserwartung wird die Anzahl der älteren Patienten und damit die Konfrontation mit Begleiterkrankungen in der Herzchirurgie weiter steigen. Da die Koexistenz von Komorbiditäten eng mit einem erhöhten Operationsrisiko verbunden ist, wie in der vorliegenden Arbeit bestätigt wurde, wird eine präoperative Risikobewertung des Patienten immer wichtiger. Der heute als Goldstandard genutzte EuroSCORE II beruht auf Daten aus dem Jahre 2011; eine Überarbeitung und Aktualisierung dieses Scoringsystems wäre sicherlich in naher Zukunft überlegenswert oder sollte zumindest parallel zu Neuentwicklungen in der Therapie modifiziert werden. Durch die wachsende Anzahl von Zitationen von reinen Komorbiditätscores in der Literatur, scheint eine Tendenz hin zu neuen Modellen, die den Patienten hinsichtlich seiner Begleiterkrankungen bewerten, absehbar.

Da mit der Anzahl der komorbiden Patienten auch die Anzahl der abgelehnten Operationfälle wachsen wird, werden minimalinvasive Behandlungsmethoden immer mehr in den Fokus rücken. Die aktuelle Studienlage deutet darauf hin, dass sich durch den Erfolg der interventionellen und Katheter basierten Verfahren, weitere Therapieansätze in diese Richtung entwickeln werden. So stehen mit dem Carillon Mitral Contour System (Cardiac Dimensions Inc, WA, USA) und dem Cardioband (Valtech Cardio, Yehuda, Israel) bereits erste, wenn auch noch nicht gleichwertige Alternativen zur Verfügung [86, 87]. Beim Carillon Mitral Contour System wird ein perkutanes Anuloplastiesystem über den Koronarsinus zur Mitralklappe vorgeschoben und sorgt durch Raffung des dilatierten Mitralklappenannulus zur Reduktion der funktionellen Mitralklappeninsuffizienz [86]. Ähnlich dem Vorgehen beim Mitraclipverfahren wird das sogenannte Cardioband kateterbasiert zunächst über einen transfemorale venösen Zugang und dann über transseptale Punktion dem Mitralling dauerhaft zugeführt und verringert dessen Durchmesser in der Folge [87].

Die meisten der derzeit vorliegenden Ergebnisse des Mitraclipverfahrens beruhen auf frühen klinischen Erfahrungen der Behandler; durch die höhere Anwendungsfrequenz könnten sich die Resultate verbessern.

Der Effekt verbleibender Mitralklappeninsuffizienz geringen und mittleren Grades nach Interventionstherapie bleibt jedoch zu diskutieren.

#### **4.8 Limitation**

Die vorliegende Studie enthält einige Limitationen. Sie wurde retrospektiv durchgeführt und basiert auf einer unizentrischen Analyse. Es wurden nur Daten von Patienten erhoben und ausgewertet, die in der Klinik für Kardiovaskuläre Chirurgie des Universitätsklinikums Düsseldorf operiert wurden. Zudem war die Patientenzahl eher klein. Um die Ergebnisse dieser Arbeit bestätigen zu können, sind daher weitere multizentrische Studien mit einem größeren Kollektiv und die Evaluierung von Langzeitergebnissen notwendig.

#### **4.9 Schlussfolgerung**

Risikovorhersagen sind, insbesondere bei älteren Patienten, komplex und anspruchsvoll, jedoch sollte das Alter allein kein Entscheidungskriterium darstellen. Vielmehr geht es darum den Zusammenhang zwischen Komorbiditäten, die ein erhöhtes Risiko prädisponieren, und Herzerkrankungen zu erkennen. Komorbiditäten scheinen eng mit der Gebrechlichkeit assoziiert zu sein und ein schlechteres Outcome zu begünstigen.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit bekräftigen die Vermutung, dass Begleiterkrankungen im Vorfeld erfasst und bei der Auswahl der geeigneten Therapie berücksichtigt werden müssen. Man sollte den Patienten daher immer aus der kardialen sowie der nicht kardialen Perspektive betrachten. Hierzu ist ein multidisziplinärer Ansatz, bestehend aus einem Herzteam, aber auch fachübergreifenden Disziplinen, unabdingbar. Die Erfassung medizinischer Zustände und die Abschätzung des individuellen Risikos durch numerische Indices erlauben eine standardisierte und objektivierbare Darstellung der Komorbidität.

Sowohl der altersadjustierte Charlson-Comorbidity-Index als auch der EuroSCORE II zeichnen sich durch Anwenderfreundlichkeit sowie einfache Handhabung aus. Es konnte gezeigt werden, dass der altersadjustierte Charlson-Comorbidity-Index in der Gesamtgruppe sowie im Bereich des niedrigen und mittleren Risikos eine hohe Korrelation zum

EuroSCORE II aufweist. Im Hochrisikobereich kam es jedoch zum Verlust dieser Korrelation; jedoch bei gleich starkem prädiktivem Potential des altersadjustierten Charlson-Comorbidity-Index, sodass deutlich wurde, dass der altersadjustierte Charlson-Comorbidity-Index andere Patienten als Hochrisikopatienten definiert als der EuroSCORE II. Der altersadjustierte Charlson-Comorbidity-Index zeichnet sich zudem insbesondere in Bezug auf die 1-Jahres-Mortalität als primären Endpunkt sowie die sekundären Endpunkte 30-Tages-Mortalität, erhöhte Beatmungsdauer, Reintubation, verlängerter Intensiv-aufenthalt, erneute Dialysepflicht sowie der Notwendigkeit einer intraaortalen Ballonpumpe durch hervorragenden prädiktiven Wert aus.

Aus den Ergebnissen dieser Arbeit lässt sich ableiten, dass es für den altersadjustierten Charlson-Comorbidity-Index zwar keinen grundsätzlichen Vorteil und damit keine Legitimation gibt, den EuroSCORE II als Goldstandard für die Risikobewertung bei herzchirurgischen Eingriffen abzulösen. Jedoch konnte gezeigt werden, dass ein operativer Eingriff an der Mitralklappe, sei es isolierter oder kombinierter Art, für Patienten mit einem altersadjustierten Charlson-Comorbidity-Index von acht oder höher, nicht zu empfehlen ist oder zumindest umso sorgfältiger diskutiert werden muss. Aufgrund signifikant erhöhter Mortalität und signifikant erhöhtem Auftreten unerwünschter postoperativer Ereignisse sollte bei Patienten aus dieser Gruppe auf alternative Therapiekonzepte zurückgegriffen werden. Aus den Gesamtüberlegungen dieser Arbeit scheint daher eine Kombination beider Modelle, gerade in komplexen Fällen, einen vielversprechenden Ansatz darzustellen und spricht dem altersadjustierten Charlson-Comorbidity-Index damit eine hohe Berechtigung in der herzchirurgischen Risikostratifizierung zu.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass Risikoscoringsysteme wertvolle Instrumente sind, die sowohl den Behandler als auch den Patienten bei der Therapieplanung unterstützen. Sie verbessern die präoperative Patientenselektion und ermöglichen, im Vorfeld eine Aussage darüber zu treffen, welcher Patient von welchem Verfahren profitieren könnte. Damit tragen sie insbesondere zur Identifikation von Hochrisikopatienten bei und erweisen sich gleichermaßen im Rahmen der Qualitätssicherung und der Objektivierung des Patientengutes als nützlich.

Allerdings sollten dem Anwender auch die Grenzen derartiger Modelle bekannt sein. Sie sollen bei der Bewertung des Risiko-Nutzen-Verhältnisses helfen, allerdings nicht das klinische Urteilsvermögen und die vorhandene Fachkenntnis ersetzen.

## 5. Literatur- und Quellenverzeichnis

1. Beckmann, A., et al., *German Heart Surgery Report 2017: The Annual Updated Registry of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery*. Thorac Cardiovasc Surg, 2018. **66**(8): p. 608-621.
2. Iung, B., et al., *A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease*. Eur Heart J, 2003. **24**(13): p. 1231-43.
3. Deuschl, F., et al., *MitraClip-data analysis of contemporary literature*. J Thorac Dis, 2015. **7**(9): p. 1509-17.
4. Nkomo, V.T., et al., *Burden of valvular heart diseases: a population-based study*. Lancet, 2006. **368**(9540): p. 1005-11.
5. Schmid, C., *Leitfaden Erwachsenenherzchirurgie*. 2014, Springer Verlag: Berlin, Heidelberg. p. 197.
6. Carpentier, A., *Cardiac valve surgery--the "French correction"*. J Thorac Cardiovasc Surg, 1983. **86**(3): p. 323-37.
7. Ziemer, G. and A. Haverich, *Herzchirurgie : Die Eingriffe am Herzen und den herznahen Gefäßen* 2010, Springer Verlag: Berlin, Heidelberg.
8. Larsen, R., *Anästhesie und Intensivmedizin in der Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie*. 2017, Springer Verlag: Berlin, Heidelberg. p. 457.
9. Nickenig G, M.F.W., Kelm M., Kuck K.-H., Boekstegers P., Hausleiter J., Schillinger W., Brachmann J., Lange R., Reichenspurner H., *Konsensus der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie –Herz- und Kreislaufforschung –und der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie zur Behandlung der Mitralklappeninsuffizienz*. 2013.
10. Deloche, A., et al., *Valve repair with Carpentier techniques. The second decade*. J Thorac Cardiovasc Surg, 1990. **99**(6): p. 990-1001; discussion 1001-2.
11. Filsoufi, F., et al., *Physiologic basis for the surgical treatment of ischemic mitral regurgitation*. Am Heart Hosp J, 2006. **4**(4): p. 261-8.
12. Otto, C.M., *Timing of surgery in mitral regurgitation*. Heart, 2003. **89**(1): p. 100-5.
13. Enriquez-Sarano, M., et al., *Functional anatomy of mitral regurgitation: accuracy and outcome implications of transesophageal echocardiography*. J Am Coll Cardiol, 1999. **34**(4): p. 1129-36.
14. Monin, J.L., et al., *Functional assessment of mitral regurgitation by transthoracic echocardiography using standardized imaging planes diagnostic accuracy and outcome implications*. J Am Coll Cardiol, 2005. **46**(2): p. 302-9.

15. Mkalaluh, S., et al., *Outcomes and Predictors of Mortality After Mitral Valve Surgery in High-Risk Elderly Patients: The Heidelberg Experience*. Med Sci Monit, 2017. **23**: p. 6193-6200.
16. Baumgartner, H., 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)*. Eur Heart J, 2017.
17. Mirabel, M., et al., *What are the characteristics of patients with severe, symptomatic, mitral regurgitation who are denied surgery?* Eur Heart J, 2007. **28**(11): p. 1358-65.
18. Braunstein, J.B., et al., *Noncardiac comorbidity increases preventable hospitalizations and mortality among Medicare beneficiaries with chronic heart failure*. J Am Coll Cardiol, 2003. **42**(7): p. 1226-33.
19. Minol, J.P., et al., *Single-centre experience of mitral valve surgery via right lateral mini-thoracotomy in octogenarians*. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2016. **22**(3): p. 287-90.
20. Rosenhek, R., et al., *Outcome of watchful waiting in asymptomatic severe mitral regurgitation*. Circulation, 2006. **113**(18): p. 2238-44.
21. Mohr, F.W., et al., *Minimally invasive port-access mitral valve surgery*. J Thorac Cardiovasc Surg, 1998. **115**(3): p. 567-74; discussion 574-6.
22. Seeburger, J., et al., *Minimal invasive mitral valve repair for mitral regurgitation: results of 1339 consecutive patients*. Eur J Cardiothorac Surg, 2008. **34**(4): p. 760-5.
23. Wolfe, J.A., et al., *Minimally Invasive Mitral Valve Surgery II: Surgical Technique and Postoperative Management*. Innovations (Phila), 2016. **11**(4): p. 251-9.
24. Beckmann, A., et al., *German Heart Surgery Report 2016: The Annual Updated Registry of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery*. Thorac Cardiovasc Surg, 2017. **65**(7): p. 505-518.
25. Grigioni, F., et al., *Ischemic mitral regurgitation: long-term outcome and prognostic implications with quantitative Doppler assessment*. Circulation, 2001. **103**(13): p. 1759-64.
26. Boekstegers, P., Hausleiter, J., Baldus, S., von Bardeleben, R.S., Beucher, H., Butter, C., Franzen, O., Hoffmann, R., Ince, H., Kuck, K.H., Rudolph, V., Schäfer, U., Schillinger, W., Wunderlich, N., *Interventionelle Behandlung der Mitralklappeninsuffizienz mit dem MitraClip®-Verfahren*. Kardiologie 7:91–104 2013.

27. Feldman, T., 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*. J Am Coll Cardiol, 2009. **54**(8): p. 686-94.
28. Alfieri, O. and M. De Bonis, *The role of the edge-to-edge repair in the surgical treatment of mitral regurgitation*. J Card Surg, 2010. **25**(5): p. 536-41.
29. B, M., *SYNTAX-, STS- und EuroSCORE - Wie genau sind sie in der Risikobewertung bei Herzerkrankungen?* Journal für Kardiologie - Austrian Journal of Cardiology, 2011.
30. Enriquez-Sarano, M., et al., *Echocardiographic prediction of left ventricular function after correction of mitral regurgitation: results and clinical implications*. J Am Coll Cardiol, 1994. **24**(6): p. 1536-43.
31. Avierinos, J.F., et al., *Natural history of asymptomatic mitral valve prolapse in the community*. Circulation, 2002. **106**(11): p. 1355-61.
32. Adamo, M., et al., *Comparison of three contemporary surgical scores for predicting all-cause mortality of patients undergoing percutaneous mitral valve repair with the MitraClip system (from the multicenter GRASP-IT registry)*. Am J Cardiol, 2015. **115**(1): p. 107-12.
33. Head, S.J., et al., *The rationale for Heart Team decision-making for patients with stable, complex coronary artery disease*. Eur Heart J, 2013. **34**(32): p. 2510-8.
34. De Bonis, M., et al., *Surgical and interventional management of mitral valve regurgitation: a position statement from the European Society of Cardiology Working Groups on Cardiovascular Surgery and Valvular Heart Disease*. Eur Heart J, 2016. **37**(2): p. 133-9.
35. Lin, G.A. and A. Fagerlin, *Shared decision making: state of the science*. Circ Cardiovasc Qual Outcomes, 2014. **7**(2): p. 328-34.
36. Kappetein, A.P. and S.J. Head, *Predicting prognosis in cardiac surgery: a prophecy?* Eur J Cardiothorac Surg, 2012. **41**(4): p. 732-3.
37. Nilsson, J., et al., *Comparison of 19 pre-operative risk stratification models in open-heart surgery*. Eur Heart J, 2006. **27**(7): p. 867-74.
38. Geissler, H.J., et al., *Risk stratification in heart surgery: comparison of six score systems*. Eur J Cardiothorac Surg, 2000. **17**(4): p. 400-6.
39. Parolari, A., et al., *EuroSCORE performance in valve surgery: a meta-analysis*. Ann Thorac Surg, 2010. **89**(3): p. 787-93, 793.e1-2.
40. Sergeant, P., B. Meuris, and M. Pettinari, *EuroSCORE II, illum qui est gravitates magni observe*. Eur J Cardiothorac Surg, 2012. **41**(4): p. 729-31.
41. Nashef, S.A., et al., *European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE)*. Eur J Cardiothorac Surg, 1999. **16**(1): p. 9-13.

42. Roques, F., et al., *The logistic EuroSCORE*. Eur Heart J, 2003. **24**(9): p. 881-2.
43. Nashef, S.A., et al., *EuroSCORE II*. Eur J Cardiothorac Surg, 2012. **41**(4): p. 734-44; discussion 744-5.
44. Barili, F., et al., *Does EuroSCORE II perform better than its original versions? A multicentre validation study*. Eur Heart J, 2013. **34**(1): p. 22-9.
45. Hickey, G.L., et al., *Dynamic trends in cardiac surgery: why the logistic EuroSCORE is no longer suitable for contemporary cardiac surgery and implications for future risk models*. Eur J Cardiothorac Surg, 2013. **43**(6): p. 1146-52.
46. Siregar, S., et al., *Performance of the original EuroSCORE*. Eur J Cardiothorac Surg, 2012. **41**(4): p. 746-54.
47. Lebreton, G., et al., *Limitations in the inter-observer reliability of EuroSCORE: what should change in EuroSCORE II?* Eur J Cardiothorac Surg, 2011. **40**(6): p. 1304-8.
48. Watanabe, Y., et al., *Is EuroSCORE II better than EuroSCORE in predicting mortality after transcatheter aortic valve implantation?* Catheter Cardiovasc Interv, 2013. **81**(6): p. 1053-60.
49. Schiller, W., *Risikoscores in der Erwachsenen- Herz- Chirurgie*. Zeitschrift für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie, 2014.
50. Kortlandt, F.A., et al., *The predictive value of conventional surgical risk scores for periprocedural mortality in percutaneous mitral valve repair*. Neth Heart J, 2016. **24**(7-8): p. 475-80.
51. Poullis, M., et al., *The validity of the original EuroSCORE and EuroSCORE II in patients over the age of seventy*. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2015. **20**(2): p. 172-7.
52. Lee, D.H., et al., *Frail patients are at increased risk for mortality and prolonged institutional care after cardiac surgery*. Circulation, 2010. **121**(8): p. 973-8.
53. Charlson, M.E., et al., *A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation*. J Chronic Dis, 1987. **40**(5): p. 373-83.
54. Charlson, M., et al., *Validation of a combined comorbidity index*. J Clin Epidemiol, 1994. **47**(11): p. 1245-51.
55. Murad, K., et al., *Burden of Comorbidities and Functional and Cognitive Impairments in Elderly Patients at the Initial Diagnosis of Heart Failure and Their Impact on Total Mortality: The Cardiovascular Health Study*. JACC Heart Fail, 2015. **3**(7): p. 542-550.

56. Saji, M., et al., *Predictive Value of Age-Adjusted Charlson Co-Morbidity Index for 1-, 3-, and 5-Year Mortality in Patients Requiring Transcatheter Mitral Valve Repair*. Am J Cardiol, 2017. **120**(2): p. 309-314.
57. Kearney, L., et al., *Usefulness of the Charlson co-morbidity index to predict outcomes in patients >60 years old with aortic stenosis during 18 years of follow-up*. Am J Cardiol, 2012. **110**(5): p. 695-701.
58. Sachdev, M., et al., *The prognostic importance of comorbidity for mortality in patients with stable coronary artery disease*. J Am Coll Cardiol, 2004. **43**(4): p. 576-82.
59. Bouleti, C., et al., *Long-term outcome after transcatheter aortic valve implantation*. Heart, 2015. **101**(12): p. 936-42.
60. Formiga, F., et al., *High comorbidity, measured by the Charlson Comorbidity Index, associates with higher 1-year mortality risks in elderly patients experiencing a first acute heart failure hospitalization*. Aging Clin Exp Res, 2018. **30**(8): p. 927-933.
61. Feldman, T., et al., *Percutaneous repair or surgery for mitral regurgitation*. N Engl J Med, 2011. **364**(15): p. 1395-406.
62. Hanley, J.A. and B.J. McNeil, *A method of comparing the areas under receiver operating characteristic curves derived from the same cases*. Radiology, 1983. **148**(3): p. 839-43.
63. Harrell, F.E., Jr., et al., *Regression modelling strategies for improved prognostic prediction*. Stat Med, 1984. **3**(2): p. 143-52.
64. Minol, J.P., et al., *The age-adjusted Charlson comorbidity index in minimally invasive mitral valve surgery*. Eur J Cardiothorac Surg, 2019.
65. Cheng, D.C., et al., *Minimally invasive versus conventional open mitral valve surgery: a meta-analysis and systematic review*. Innovations (Phila), 2011. **6**(2): p. 84-103.
66. Gillinov, A.M., et al., *Valve repair versus valve replacement for degenerative mitral valve disease*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2008. **135**(4): p. 885-93, 893.e1-2.
67. Glower, D.D., et al., *Patient survival characteristics after routine mitral valve repair for ischemic mitral regurgitation*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2005. **129**(4): p. 860-8.
68. Seeburger, J., et al., *Mitral valve surgical procedures in the elderly*. Ann Thorac Surg, 2012. **94**(6): p. 1999-2003.
69. Fried, L.P., et al., *Frailty in older adults: evidence for a phenotype*. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2001. **56**(3): p. M146-56.

70. Fried, L.P., et al., *Untangling the concepts of disability, frailty, and comorbidity: implications for improved targeting and care*. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2004. **59**(3): p. 255-63.
71. Fuchs, J., M. Busch, and C. Scheidt-Nave, *Frailty: Prevalence in the Resident Population of Germany 70 - 79 Years of Age - a Population-Based Approach*. Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther, 2017. **52**(11-12): p. 758-763.
72. Fuchs, J.S.-N., C., *Robert Koch-Institut (Hrsg) (2016) Prävalenz von körperlicher Gebrechlichkeit (Frailty). Faktenblatt zu DEGS1: Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (2008 – 2011)*. 2016.
73. Schoenenberger, A.W., et al., *Improvement of Risk Prediction After Transcatheter Aortic Valve Replacement by Combining Frailty With Conventional Risk Scores*. JACC Cardiovasc Interv, 2018. **11**(4): p. 395-403.
74. Murad, K. and D.W. Kitzman, *Frailty and multiple comorbidities in the elderly patient with heart failure: implications for management*. Heart Fail Rev, 2012. **17**(4-5): p. 581-8.
75. Sorajja, P., et al., *Initial Experience With Commercial Transcatheter Mitral Valve Repair in the United States*. J Am Coll Cardiol, 2016. **67**(10): p. 1129-1140.
76. Guida, P., et al., *Performance of the European System for Cardiac Operative Risk Evaluation II: a meta-analysis of 22 studies involving 145,592 cardiac surgery procedures*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2014. **148**(6): p. 3049-57.e1.
77. Goel, S.S., et al., *Prevalence and outcomes of unoperated patients with severe symptomatic mitral regurgitation and heart failure: comprehensive analysis to determine the potential role of MitraClip for this unmet need*. J Am Coll Cardiol, 2014. **63**(2): p. 185-6.
78. Yazdchi, F., et al., *Increasing Disadvantage of "Watchful Waiting" for Repairing Degenerative Mitral Valve Disease*. Ann Thorac Surg, 2015. **99**(6): p. 1992-2000.
79. Swaans, M.J., et al., *Survival of transcatheter mitral valve repair compared with surgical and conservative treatment in high-surgical-risk patients*. JACC Cardiovasc Interv, 2014. **7**(8): p. 875-81.
80. Lim, D.S., et al., *Improved functional status and quality of life in prohibitive surgical risk patients with degenerative mitral regurgitation after transcatheter mitral valve repair*. J Am Coll Cardiol, 2014. **64**(2): p. 182-92.
81. Deuschl, F., et al., *Critical evaluation of the MitraClip system in the management of mitral regurgitation*. Vasc Health Risk Manag, 2016. **12**: p. 1-8.
82. Philip, F., et al., *MitraClip for severe symptomatic mitral regurgitation in patients at high surgical risk: a comprehensive systematic review*. Catheter Cardiovasc Interv, 2014. **84**(4): p. 581-90.

83. De Bonis, M., et al., *Optimal results immediately after MitraClip therapy or surgical edge-to-edge repair for functional mitral regurgitation: are they really stable at 4 years?* Eur J Cardiothorac Surg, 2016. **50**(3): p. 488-94.
84. Feldman, T., et al., *Randomized Comparison of Percutaneous Repair and Surgery for Mitral Regurgitation: 5-Year Results of EVEREST II.* J Am Coll Cardiol, 2015. **66**(25): p. 2844-2854.
85. Mauri L, F.E., Glower DD, Apruzzese P, Massaro JM, Herrmann HC, Hermiller J, Gray W, Wang A, Pedersen WR, Bajwa T, Lasala J, Low R, Grayburn P, Feldman T; EVEREST II Investigators., *4-year results of a randomized controlled trial of percutaneous repair versus surgery for mitral regurgitation.* American College of Cardiology Foundation, 2013.
86. Schofer, J., et al., *Percutaneous mitral annuloplasty for functional mitral regurgitation: results of the CARILLON Mitral Annuloplasty Device European Union Study.* Circulation, 2009. **120**(4): p. 326-33.
87. Maisano, F., et al., *Cardioband, a transcatheter surgical-like direct mitral valve annuloplasty system: early results of the feasibility trial.* Eur Heart J, 2016. **37**(10): p. 817-25.

## 6. Anhang

**Patientenfragebogen für die 1-Jahres-Nachkontrolle nach  
einem minimalinvasiven Eingriff an der Mitralklappe  
mittels rechtslateraler Thorakotomie**

**1.) Wie würden Sie Ihre derzeitige körperliche Belastbarkeit beschreiben?**

- Beschwerdefrei bei normaler körperlicher Belastung
- Beschwerden (Luftnot, Müdigkeit, Herzrasen, Schwindelgefühl etc.) bei stärkerer körperlicher Anstrengung (z.B. Treppensteigen über mehrere Etagen)
- Beschwerden schon bei leichter körperlicher Anstrengung (z. B. Treppensteigen über eine Etage)
- Beschwerden bereits in Ruhe

**2.) Sind bei Ihnen Herzrhythmusstörungen bekannt oder verfügen Sie über einen Herzschrittmacher?**

- Nein
- Ja
- Vorhofflimmern
- Andere Rhythmusstörungen: \_\_\_\_\_
- Herzschrittmacher
- Defibrillator
- Sonstige

**3.) Hatten Sie seit der Operation einen Schlaganfall oder leiden Sie unter neu aufgetretenen Lähmungen, Seh-, Sprach- oder Gefühlsstörungen?**

- Nein
- Ja, vorübergehend
- Ja, bleibende Störung

Art und Beginn der Störung:

---

---

**4.) Sind bei Ihnen seit der Operation Blutungen aufgetreten, die eine Krankenhausaufweisung oder eine Transfusion von Blutkonserven erforderlich machten?**

- Nein
- Ja, einmalig
- Ja, mehrmals
  
- Gehirn                       Auge                       Haut                       Nase
- Magen- Darm-                       Sons-  
Trakt    tige

Quick-/ INR Wert bei Blutung: \_\_\_\_\_

**5.) Sind bei Ihnen seit der Operation Gefäßverschlüsse der Arme oder Beine (Thrombose, periphere arterielle Verschlusskrankheit etc.) oder entzündliche Gefäßerkrankungen festgestellt worden?**

- Nein
- Ja

Art und Beginn der Gefäßerkrankung:

---

**6.) Wurde bei Ihnen seit der Operation eine Funktionsstörung der Herzklappen festgestellt?**

- Nein
- Ja

Art und Beginn der Funktionsstörung:

---

**7.) Wurde bei Ihnen ein erneuter Eingriff an der operierten Herzklappe durchgeführt?**

- Nein
- Ja, einmalig
- Ja, mehrmals

Art und Datum des Eingriffes:

---

**8.) Sind Sie auf die Einnahme gerinnungshemmender Medikamente angewiesen?**

- Nein
- Ja
  - Marcumar
  - ASS
  - Plavix/  
Clopidogrel
  - Clexane
  - Andere: \_\_\_\_\_

Dosierung und Einnahmehäufigkeit des Medikaments:

---

**9.) Hatten Sie seit der Operation einen Herzinfarkt oder pektanginöse Beschwerden?**

- Nein
- Ja, einmalig
- Ja, mehrmalig

**10.) Hatten Sie seit der Entlassung nach der Operation noch Schmerzen an den Rippen oder im Schulterbereich?**

- Nein
- Ja

Haben Sie Schmerzmittel von Ihrem Hausarzt verschrieben bekommen? Welches Präparat und wie lange war die Einnahmedauer?

---

**11.) Hatten Sie seit der Operation einen Pleuraerguss (Flüssigkeit in der Lunge)?**

- Nein
- Ja

**Wenn ja, wie wurde dieser behandelt?**

- gar nicht
- Diuretika („Wassertabletten“)
- Punktion

**12.) Hatten Sie in den letzten Jahren rheumatisches Fieber, Gelenksschmerzen oder Fieber ohne Erklärung?**

- Nein
- Ja

Welche Symptome? Wann traten diese erstmals und wann zuletzt auf?

---

**13.) Sind Sie derzeit bei einem Rheumatologen in Behandlung?**

- Nein
- Ja

**14.) Bei welchem Kardiologen sind Sie aktuell in Behandlung?**

---

**15.) Bitte notieren Sie hier Ihre aktuellen Medikamente mit Dosierung und Einnahmehäufigkeit pro Tag:**

---

---

---

---

**16.) Bitte tragen Sie hier das Datum Ihrer letzten Blutentnahme sowie den Arzt, der sie durchgeführt hat, ein. Wir möchten im Anschluss an diese Untersuchung den Arzt kontaktieren, um die Laborwerte zu erfahren:**

---

---

---

**17.) Bitte tragen Sie hier Ihr aktuelles Körpergewicht sowie Ihre Körpergröße ein:**

---

**18.) Bitte tragen Sie hier Ihre aktuelle Anschrift ein, um den Befund Ihrer Nachuntersuchung zu erhalten. Da Ihr Hausarzt auch einen Befund erhalten soll, tragen Sie diesen bitte dahinter ein:**

**Meine Adresse:**

---

---

---

**Mein Hausarzt:**

---

---

---

**Vielen Dank für Ihre Unterstützung!**

## **7. Danksagung**

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Payam Akhyari für die Überlassung des Dissertationsthemas und die Bereitschaft diese Arbeit unter seiner Leitung durchführen zu dürfen.

Außerordentlich bedanken möchte ich mich bei Herrn Dr. med. Jan-Philipp Minol für die hervorragende Betreuung und die Umsetzung dieser Studie. Seine unentwegte Hilfsbereitschaft, seine Geduld sowie seine konstruktiven Ideen haben maßgeblich zum Erfolg dieser Arbeit beigetragen.

Für die Beratung in statistischen Fragen danke ich Herrn Dr. med. Georgi Petrov, M. Sc. und Herrn Dr. phil. Robert Langner.

Meiner Mutter danke ich für ihre uneingeschränkte Unterstützung und Loyalität. Ihre Stärke, selbst in schwierigen Lebensphasen, war mir stets ein Vorbild und ohne sie wäre ich heute nicht da, wo ich bin.

Insbesondere aber möchte ich mich von ganzem Herzen bei meinem Verlobten André Scherf bedanken. Seine Liebe zu mir hat mich zu jeder Zeit dieser Dissertation begleitet und war mir die größte Motivation.

