DER ARZNEIMITTELBRIEF

Jg. 52, S. 69; Ausgabe 09 / 2018

Sekundäre Mitralinsuffizienz: MitraClip oder optimierte Therapie der Herzinsuffizienz?

Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF) haben oft eine sekundäre Mitralklappeninsuffizienz (MI) und eine schlechte Prognose (1). Die MI entsteht nicht primär durch degenerative Veränderungen an den Segeln, Sehnenfäden oder Papillarmuskeln, sondern durch eine veränderte Geometrie des linken Ventrikels, z.B. durch Dilatation oder dyssynchrone Kammererregung. Seit einigen Jahren kann perkutan ein sog. MitraClip als minimal invasives, katheterbasiertes Verfahren zur Klappenreparatur eingesetzt werden (2), eine Option z.B. für Patienten mit hohem OP-Risiko. Über die Vena femoralis wird ein Katheter über den rechten Vorhof transseptal in den linken Vorhof geschoben. Über die Spitze des Katheters werden ein oder auch mehrere, die Mitralsegel verbindende Clips an den Mitralsegeln platziert. Im Idealfall prolabieren die Segel nicht mehr und schließen wieder dicht(er).

Aus den Ergebnissen prospektiver Registerstudien der letzten Jahre (3) resultierte in den Leitlinien bisher nur eine vage Empfehlung (IIb) für den MitraClip bei sekundärer MI (4). Randomisierte kontrollierte Studien (RCT) dazu gab es bisher nicht.

Mit der MITRA-FR-Studie (5) wurde jetzt die erste multizentrische RCT aus Frankreich zu diesem Verfahren veröffentlicht (5). Von 2013 bis 2017 wurden die Patienten in 37 französischen Zentren eingeschlossen. Um sich als Zentrum für diese Studie zu qualifizieren, mussten zuvor mindestens fünf MitraClips erfolgreich implantiert worden sein, was bei der Komplexizität dieses Eingriffs erstaunlich wenig ist.

Insgesamt wurden 452 Patienten mit schwerer sekundärer MI eingeschlossen. Diese war definiert als eine echokardiografisch gemessene Regurgitationsöffnungsfläche (Regurgitant Orifice Area) von > 20 mm^2 oder ein Regurgitationsvolumen von > 30 ml pro Herzschlag, eine reduzierte LVEF (15% bis 40%) und eine Herzinsuffizienz im Stadium II-IV nach den Kriterien der New York Heart Association (NYHA). Bei jedem Patienten wurde eine transthorakale und eine transösophageale Echokardiografie durchgeführt, die zentral in einer unabhängigen Einrichtung nach den Kriterien der European Association of Echocardiography Guidelines beurteilt wurden (6). Insgesamt 107 Patienten wurden nach dieser Reevaluation von der Studie ausgeschlossen. Alle Studien-Kandidaten wurden auch von einem interdisziplinären Team klinisch eingeschätzt und Teilnehmer von der Studie ausgeschlossen, wenn eine Empfehlung für eine Operation ausgesprochen wurde.

Alle Patienten erhielten eine leitliniengerechte Herzinsuffizienztherapie nach den Leitlinien der ESC (vgl. 7, 8), d.h. mit ACE-Hemmern oder Angiotensin-II-Rezeptorblockern, Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonisten (Spironolacton oder Eplerenon), Betablockern, Diuretika oder seit der letzten

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

Aktualisierung der Guidelines auch Sacubitril/Valsartan (vgl. 9). Nach einer 1:1 Randomisierung von 307 Patienten wurden schließlich 152 Patienten einer MitraClip-Prozedur zugeordnet in Kombination mit einer individuell optimalen medikamentösen Therapie, und 155 Patienten wurden als Kontrollen allein medikamentös behandelt.

Kombinierter primärer Studienendpunkt war Tod jeder Ursache oder eine stationäre Aufnahme wegen akuter kardialer Dekompensation innerhalb von 12 Monaten seit Studieneinschluss. Sekundäre Endpunkte waren u.a. Myokardinfarkt, dekompensierte Herzinsuffizienz sowie Veränderungen der echokardiografischen Parameter. Belastbarkeit und Lebensqualität wurden nach dem 6 Minuten-Gehtest und der European Quality of Life 5-Dimensions Scale ermittelt (10).

Die Studie wurde von der höchsten französischen Gesundheitsbehörde (French Ministry of Health and Research National Program) finanziert. Der Hersteller des MitraClip-Devices, Abbott Vascular, stellte das Implantationsmaterial zur Verfügung und übernahm die Kosten für die Koordination der Studie, war aber angeblich nicht in Studiendesign, Patienteneinschluss und Datenanalyse involviert.

Ergebnisse: Klinische und demographische Daten der beiden Kollektive waren etwa gleich, ebenso die Basismedikation. Das mittlere Alter der Patienten betrug 70 ± 10 Jahre. In der Interventionsgruppe waren Myokardinfarkte in der Anamnese häufiger. 53,9% der Patienten in der Interventions- bzw. 63,2% in der Kontrollgruppe befanden sich zu Studienbeginn im NYHA Stadium III, 36,8% bzw. 28,9% im Stadium II und 10% im Stadium IV. Die LVEF in beiden Gruppen betrug im Mittel 33%.

Bei 138 Patienten konnte das MitraClip Device erfolgreich implantiert werden, bei 6 Patienten scheiterte der Versuch, 8 Teilnehmer erwiesen sich als ungeeignet. Bei 66 Patienten (44,9%) mussten zwei Clips und bei 13 (9,4%) ≥ 3 Clips implantiert werden, um ein zufriedenstellendes Ergebnis zu erzielen. Bei 14,6% traten periprozedurale Komplikationen auf: missglückte Implantation 4,2%, transfusionspflichtige Blutung oder gefäßchirurgische Intervention 3,5%, relevante Verletzung des Vorhofseptums 2,8%, kardiogener Schock 2,8%, kardiale Embolie, Schlaganfall oder Gasembolie 1,4%, Perikardtamponade 1,4%; kardiochirurgische Notfalleingriffe waren nicht erforderlich.

Nach 12 Monaten wurde der kombinierte primäre Studienendpunkt Tod oder kardiale Dekompensation bei 54,6% der Patienten in der Interventionsgruppe und bei 51,3% in der Kontrollgruppe erreicht (Odds Ratio = OR: 1,16; 95%-Konfidenzintervall = CI: 0,73-1,84; p = 0,53). Es starben 24,3% der Interventions- und 22,4% in der Kontrollgruppe (Hazard Ratio = HR: 1,11; CI: 0,69-1,77). Bei 48,7% bzw. 47,4% war wegen kardialer Dekompensation ein stationärer Aufenthalt erforderlich (HR: 1,13; CI: 0,81-1,56). Nach 30 Tagen waren in der Interventionsgruppe 5 Patienten, in der Kontrollgruppe 4 Patienten gestorben. Schlaganfälle (4,6% vs. 0,7%), Blutungen (7,2% vs. 3,9%) und dialysepflichtiges Nierenversagen (3,3% vs. 0,7%) waren bei MitraClip-Patienten häufiger. 48 Interventions-Patienten (35%) hatten nach einem Jahr nach Echokardiografie-Kriterien noch eine höhergradige MI.

Etwa 80% aller Studienpatienten hatten im Laufe eines Jahres ein schweres unerwünschtes Ereignis. Bei vielen Patienten konnten klinische und diagnostische Daten nach einem Jahr allerdings nicht mehr erhoben werden. In keiner Subgruppe konnte ein Vorteil des MitraClip belegt werden. Die der MI

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

zugrunde liegende Kardiomyopathie bestimmt offensichtlich die Prognose, unabhängig vom Device.

Fazit: Das katheterinterventionelle MitraClip-Verfahren ergab in der MITRA-FR-Studie keinen Vorteil im Vergleich zu optimierter Standardtherapie bei Patienten mit schwerer sekundärer Mitralklappeninsuffizienz. Das kostenintensive Verfahren birgt relevante Risiken und verbessert nicht die Prognose dieser Patienten, zumindest bei den gewählten Einschlusskriterien dieser Studie.

Literatur

1. Goliasch, G., et al.: Eur. Heart J. 2018, **39**, 39. Link zur Quelle
2. Feldman, T., et al. (EVEREST II = Pivotal study of a percutaneous mitral valve repair system): N. Engl. J. Med. 2011, **364**, 1395. Link zur Quelle
3. Armoiry, X., et al.: Arch. Cardiovasc. Dis. 2013, **106**, 287. Link zur Quelle
4. Baumgartner, H., et al.: Eur. Heart J. 2017, **38**, 2739. Link zur Quelle
5. Obadia, J.-F., et al. (MITRA-FR = Percutaneous repair with the MitraClip device for severe functional/secondary mitral regurgitation): N. Engl. J. Med. 2018, DOI: 10.1056/NEJMoa1805374. Link zur Quelle
6. Lancellotti, P., et al.: Eur. J. Echocardiogr. 2010, **11**, 307. Link zur Quelle
7. Ponikowski, P., et al.: Eur. Heart J. 2016, **37**, 2129. Link zur Quelle
8. McMurray, J.J.V., et al.: Eur. J. Heart Fail. 2012, **14**, 803. Link zur Quelle
9. AMB 2016, **50**, 80 Link zur Quelle . AMB 2016, **50**, 72a Link zur Quelle . AMB 2016, **50**, 53 Link zur Quelle . AMB 2016, **50**, 33 Link zur Quelle . AMB 2014, **48**, 75. Link zur Quelle
10. EuroQol Group: Health Policy 1990, **16**, 199. Link zur Quelle

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.