

Justus-Liebig-Universität Gießen
Fachbereich Medizin
Campus Kerckhoff
Abteilung Herzchirurgie

**Die Analyse von unterschiedlichen Operationstechniken
im Rahmen der Therapie bei primärer
Mitralklappeninsuffizienz**

Habilitationsschrift
zur Erlangung der Lehrbefähigung für das Fach Herzchirurgie
im Fachbereich Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von

Dr. med. Ayse Cetinkaya

Bad Nauheim 2023

Inhaltverzeichnis

<i>Der Arbeit zugrundeliegende Publikationen</i>	<i>4</i>
<i>Einleitung.....</i>	<i>6</i>
2.1 Mitralklappeninsuffizienz.....	6
2.2 Mitralklappenstenose	7
<i>3. Fragestellung</i>	<i>10</i>
<i>4. Darstellung der eigenen Arbeit.....</i>	<i>12</i>
4.1. Die Langzeitergebnisse nach minimal-invasiver Mitralklappenchirurgie versus offener Mitralklappenoperation durch komplette mediane Sternotomie	12
4.1.1. Schlussfolgerung	20
4.2. Lungenhernien nach minimal-invasiver Mitralklappenchirurgie: Übersicht und Auswirkungen bei einer Serie von 20 Patienten	21
4.2.1. Schlussfolgerung	24
4.3. Die Langzeitergebnisse nach Endoclamp im Vergleich zur konventionellen, externen Aortenklammung bei der minimal-invasiven Mitralklappenchirurgie	25
4.3.1. Schlussfolgerung	31
4.4. Der Vergleich von offenen (flexiblen) mit geschlossenen (semi-rigiden) Anuloplastierungen bei der Mitralklappenrekonstruktion	32
4.4.1. Schlussfolgerung	38
4.5. Die Analyse der Rekonstruktionstechniken des posterioren Mitralklappensegels durch Loopimplantation im Vergleich zur tri-/quadrangulären Resektion	39
4.5.1. Schlussfolgerung	47
4.6. Die Langzeitergebnisse nach mechanischem versus biologischem Mitralklappenersatz	48
4.6.1. Schlussfolgerung	54
4.7. Die Langzeitergebnisse nach gleichzeitiger Trikuspidalklappenrekonstruktion bei der Mitralklappenoperation im Vergleich zur isolierten Mitralklappenchirurgie	55
4.7.1. Schlussfolgerung	63
<i>5. Zusammenfassende wissenschaftliche Diskussion</i>	<i>64</i>
<i>6. Zusammenfassung</i>	<i>83</i>

7.	<i>Abstrakt</i>	<i>87</i>
8.	<i>Abkürzungsverzeichnis.....</i>	<i>91</i>
9.	<i>Literaturverzeichnis</i>	<i>94</i>
10.	<i>Verzeichnis der Publikationen des Verfassers</i>	<i>108</i>
11.	<i>Danksagung</i>	<i>111</i>
12.	<i>Zugrundeliegende Publikationen</i>	<i>113</i>

Der Arbeit zugrundeliegende Publikationen

Die kumulative Habilitationsschrift basiert auf den folgenden Publikationen:

Cetinkaya A, Geier A, Bramlage K, Hein S, Bramlage P, Schönburg M, Choi YH, Richter M. Long-term results after mitral valve surgery using minimally invasive versus sternotomy approach: a propensity matched comparison of a large single-center series. BMC Cardiovasc Disord. 2021 Jun 26;21(1):314. doi: 10.1186/s12872-021-02121-3.PMID: 34174818 Free PMC article.

Cetinkaya A, Bramlage P, Schönburg M, Richter M. Atresia of the inferior vena cava in a patient undergoing mitral and tricuspid valve surgery. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2019 Feb 1;28(2):324-326. doi: 10.1093/icvts/ivy240.PMID: 30084986

Cetinkaya A, Borsche A, Hein S, Bramlage P, Schoenburg M, Richter M. Explantation and reimplantation of a breast implant to facilitate minimally invasive mitral valve surgery and cryoablation of atrial fibrillation. Clin Case Rep. 2019 May 7;7(6):1181-1184. doi: 10.1002/ccr3.2185. eCollection 2019 Jun.PMID: 31183090 Free PMC article.

Cetinkaya A, Zeriouh M, Liakopoulos OJ, Hein S, Siemons T, Bramlage P, Schönburg M, Choi YH, Richter M. Pulmonary herniation after minimally invasive cardiac surgery: review and implications from a series of 20 cases. J Surg Case Rep. 2020 Nov 10;2020(11):rjaa415. doi: 10.1093/jscr/rjaa415. eCollection 2020 Nov. PMID: 33214867 Free PMC article.

Cetinkaya A, Ebraheem E, Bramlage K, Hein S, Bramlage P, Choi YH, Schönburg M, Richter M. Long-term results of endoclamping in patients undergoing minimally invasive mitral valve surgery where external aortic clamping cannot be used - a propensity matched analysis. J Cardiothorac Surg. 2020 Oct 14;15(1):313. doi: 10.1186/s13019-020-01363-0.PMID: 33054852 Free PMC article.

Cetinkaya A, Waheed M, Bramlage K, Liakopoulos OJ, Zeriouh M, Hein S, Bramlage P, Schönburg M, Choi YH, Richter M. Comparison of flexible, open with semi-rigid, closed annuloplasty-rings for mitral valve repair. J Cardiothorac Surg. 2021 Mar 20;16(1):35. doi: 10.1186/s13019-021-01405-1.PMID: 33743744 Free PMC article.

Cetinkaya A, Bär S, Hein S, Bramlage K, Bramlage P, Schönburg M, Richter M. Mitral valve repair for posterior leaflet prolapse: Long-term comparison of loop implantation vs resection. *J Card Surg*. 2020 Jan;35(1):11-20. doi: 10.1111/jocs.14388. Epub 2019 Dec 3. PMID: 31794075

Cetinkaya A, Poggenpohl J, Bramlage K, Hein S, Doss M, Bramlage P, Schönburg M, Richter M. Long-term outcome after mitral valve replacement using biological versus mechanical valves. *J Cardiothorac Surg*. 2019 Jun 28;14(1):120. doi: 10.1186/s13019-019-0943-6. PMID: 31253187 Free PMC article.

Cetinkaya A, Ganceva N, Hein S, Bramlage K, Bramlage P, Schönburg M, Richter M. Long-term outcomes of concomitant tricuspid valve repair in patients undergoing mitral valve surgery. *J Cardiothorac Surg*. 2020 Aug 4;15(1):210. doi: 10.1186/s13019-020-01244-6. PMID: 32753053 Free PMC article.

Einleitung

Mitralklappenerkrankungen sind mit einer Inzidenz von 34.3% nach der Aortenklappenstenose die zweithäufigste Herzklappenerkrankung in den westlichen Ländern [1-3]. Die häufigsten Ursachen für eine Mitralklappenerkrankung sind eine degenerative Mitralklappeninsuffizienz (61,3%), gefolgt von einer rheumatischen (14,2%) und einer funktionellen (7,3%) Genese. Endokarditiden der Mitralklappe treten lediglich 3-10 pro 100.000 der Bevölkerung auf [4, 5].

2.1 Mitralklappeninsuffizienz

Prinzipiell werden zwei Formen der Mitralklappeninsuffizienz (MI) unterschieden, die sich sowohl hinsichtlich der therapeutischen Konzepte als auch bei der postoperativen Prognose unterscheiden. Im Gegensatz zur primären (degenerativen) Mitralklappeninsuffizienz ist die sekundäre (funktionelle) Mitralklappeninsuffizienz deutlich seltener [2]. Therapie der Wahl bei der primären Mitralklappeninsuffizienz ist die chirurgische Rekonstruktion der Mitralklappe, wohingegen bei der sekundären Mitralklappeninsuffizienz aktuell eine interventionelle Therapie priorisiert wird [6].

Bei Patienten mit einer degenerativen Mitralklappeninsuffizienz ist der Prolaps des posterioren Mitralklappensegels die am häufigsten anzutreffende Pathologie; sie betrifft 2% bis 3% der Gesamtbevölkerung oder umgerechnet 176 Millionen Menschen weltweit [3, 7, 8]. Ein solcher Prolaps der Mitralklappe kann mit einer schweren Mitralklappeninsuffizienz, Herzinsuffizienz, pulmonaler Hypertonie, bakterieller Endokarditis, zerebralen Embolien und Arrhythmien bis hin zu plötzlichem Herztod einhergehen [8, 9].

Der Goldstandard zur Beurteilung von Schweregrad und Mechanismus der Mitralklappenerkrankung sowie ihrer Auswirkungen auf den linken Ventrikel einschließlich dessen Funktion und Remodeling ist die transthorakale- (TTE) bzw. transösophageale Echokardiographie (TEE). Durch eine genaue Beschreibung der segmentalen und funktionellen Anatomie der Mitralklappe stellt die Echokardiographie wichtige Informationen zur Planung und Prognose einer Klappenrekonstruktion zur Verfügung [10].

Als Leitfaden für die Rekonstruktion der degenerativen Mitralklappeninsuffizienz hat sich die segmentale Einteilung der Mitralklappensegel nach Carpentier etabliert, da diese eine sehr präzise Beurteilung und Beschreibung der Mitralklappe ermöglicht [11].

Entsprechend der zugrundeliegenden Pathologie am Mitralklappenapparat (Dilatation des Mitralklappenanulus, elongierte oder abgerissene Sehnenfäden am anterioren und/oder posterioren Segel) ergeben sich unterschiedliche Korrekturmöglichkeiten bei der Rekonstruktion der Mitralklappe. Dabei sollten bestehende Begleiterkrankungen gemäß der aktuellen Leitlinien berücksichtigt und ggf. mitbehandelt werden [12].

Die gemeinsamen aktuellen Leitlinien („2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease“) der europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) und der europäischen Gesellschaft für Herz- und Thoraxchirurgie (EACTS) geben eine Klasse I B Empfehlung zur chirurgischen Therapie der primären Mitralklappeninsuffizienz [12] (Abb. 1).

Eine solche Klasse I B Empfehlung zur chirurgischen Therapie besteht bei symptomatischen Patienten mit schwerer primärer Mitralklappeninsuffizienz, wenn die linksventrikuläre Ejektionsfraktion $> 35\%$ ist [13]. Außerdem besteht eine ebensolche Empfehlung zur chirurgischen Therapie bei asymptomatischen Patienten mit linksventrikulärer Dysfunktion, linksventrikulär endsystolischem Diameter (LVESD) ≥ 45 mm und/oder linksventrikulärer Funktion (LVEF) $\leq 60\%$ [14, 15]. Dabei sollte, wenn möglich, die Rekonstruktion der Mitralklappe einem Klappenersatz vorgezogen werden [16].

Besteht bei Indikationsstellung zur Operation der linksseitigen Herzklappen eine zusätzliche Trikuspidalklappeninsuffizienz (TI), geben die Leitlinien eine Klasse I C Empfehlung für eine gleichzeitige Trikuspidalklappenrekonstruktion (TKR) bei symptomatischen Patienten mit einem Diameter des Trikuspidalklappenanulus (TA) > 40 mm [17].

2.2 Mitralklappenstenose

Die rheumatische Verkalkung der Mitralklappe mit einer daraus resultierenden Mitralklappenstenose ist in den industrialisierten Ländern heutzutage seltener geworden [18]. Bei der Therapie der symptomatischen Mitralklappenstenose

(Mitralklappenöffnungsfläche < 1,5 cm²) nimmt die perkutane Mitralkommissurotomie (PMK) einen bedeutenden Stellenwert ein. Es besteht für symptomatische Patienten ohne Kontraindikationen eine Klasse I B Indikation für die PMK. Für Patienten mit einer Kontraindikation für eine PMK geben die Leitlinien eine Klasse I C Empfehlung zur chirurgischen Therapie der Mitralklappe an. Hierbei handelt es sich in der Regel um einen Mitralklappenersatz (MKE), wobei im Rahmen des Klappenersatzes auf den Erhalt oder auf die Rekonstruktion des subvalvulären Apparates zu achten ist [12].

Recommendations on indications for intervention in severe primary mitral regurgitation		
	Class	Level
Mitral valve repair is the recommended surgical technique when the results are expected to be durable.	I	B
Surgery is recommended in symptomatic patients who are operable and not high risk.	I	B
Surgery is recommended in asymptomatic patients with LV dysfunction (LVESD ≥ 40 mm and / or LVEF < 60%).	I	B
Surgery should be considered in asymptomatic patients with preserved LV function (LVESD 60%) and AF secondary to mitral regurgitation or pulmonary hypertension (SPAP at rest >50 mmHg).	IIa	B
Surgical mitral valve repair should be considered in low-risk asymptomatic patients with LVEF > 60%, LVESD 60 mL/m ² or diameter > 55 mm) when performed in a Heart Valve Centre and a durable repair is likely.	IIa	B
TEER may be considered in symptomatic patients who fulfil the echocardiographic criteria of eligibility, are judged inoperable or at high surgical risk by the Heart Team and for whom the procedure is not considered futile.	IIb	B
AF = atrial fibrillation; LA = left atrium/left atrial; LV = left ventricle/left ventricular; LVEF = left ventricular ejection fraction; LVESD = left ventricular end-systolic diameter; SPAP = systolic pulmonary arterial pressure; TEER: transcatheter edge to-edge repair. a Class of recommendations. b Level of evidence. c If an elevated SPAP is the only indication for surgery, the value should be confirmed by invasive measurement. d Cut-offs refer to average-size adults and may require adaptations in patients with unusually small or large stature		

Abbildung 1: Indikation zur Intervention/chirurgischen Therapie bei schwerer primärer Mitralklappeninsuffizienz nach den Leitlinien der europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) und der europäischen Gesellschaft für Thorax- Herz- und Gefäßchirurgie (EACTS) „2021 ESC / EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease“ [12].

Die isolierte Mitralklappenoperation wurde in der Kerckhoff-Klinik in Bad Nauheim vor 2009 fast ausschließlich durch eine komplette mediane Sternotomie durchgeführt. 2009 wurde dann das minimal-invasive Programm initialisiert und seit 2011 werden die Patienten mit isolierter Mitralklappenpathologie ausschließlich in minimal-invasiver Technik durch eine rechts-laterale Mini-Thorakotomie operativ versorgt. Da Anfangs viel Skepsis gegenüber der minimal-invasiven Technik bestand, wurde zur Überprüfung

des Therapieerfolges 2012 mit der systematischen Datenerfassung und Analyse begonnen.

Die Erfassung und Analyse der klinischen Daten der Patienten, die sich im Zeitraum von 2005 bis 2018 im Herzzentrum der Kerckhoff-Klinik einer Mitralklappenoperation unterzogen, wurde 2012 von der Ethikkommission der Landesärztekammer Hessen genehmigt.

3. Fragestellung

Ziel dieser vorgelegten kumulativen Habilitationsschrift ist es, die verschiedenen Aspekte der Mitralklappenchirurgie bei der primären Mitralklappenerkrankung zu analysieren und damit zur Beantwortung der folgenden noch offenen Fragen bei der Mitralklappenchirurgie beizutragen:

1. Sind bei Betrachtung der isolierten Mitralklappenchirurgie die Resultate der minimal-invasiven Technik jener der Sternotomie gleichwertig? Gibt es Limitationen der minimal-invasiven Mitralklappenchirurgie und falls ja, welche?
2. Welche prozedurbedingten Komplikationen der minimal-invasiven Technik sind wesentlich für die Prognose der Patienten?
3. Die Technik des Aortenokklusion ist ein weiterer offener Diskussionspunkt in der minimal-invasiven Mitralklappenchirurgie. Bietet die Okklusion der Aorta durch einen Endoclamp-Ballonkatheter Vorteile im Vergleich zur konventionellen Aortenklammung bei der minimal-invasiven Mitralklappenchirurgie?
4. In der Literatur ist eindrücklich belegt, dass bei der primären Mitralklappeninsuffizienz eine Mitralklappenrekonstruktion, wann immer möglich, einem Mitralklappenersatz vorzuziehen ist. Allerdings ist wenig zu bestimmten Teilaspekten der Mitralklappenrekonstruktion beschrieben, wie zum Beispiel zur Stabilisierung des Mitralklappenannulus durch die verschiedenen zur Verfügung stehenden Anuloplastieringe. Gibt es Vorteile bei der Verwendung von offenen, flexiblen Anuloplastierungen im Vergleich zu geschlossenen, semi-rigiden Anuloplastierungen?
5. Ein weiterer Teilaspekt ist die Rekonstruktion des posterioren Mitralklappensegels bei Sehnenfadenabriss oder Elongation, für die zwei verschiedene Operationstechniken aktuell Anwendung finden. Ist hier die tri-/quadranguläre Resektion oder die Loopimplantation zur Rekonstruktion des posterioren Mitralklappensegels die geeignetere Methode?

6. Bei Endokarditis bedingten Veränderungen, zunehmenden Restriktionen oder Verkalkungen der Mitralklappe kommt eine Mitralklappenrekonstruktion meist nicht in Frage, sondern es wird vielmehr ein Mitralklappenersatz erforderlich. Ist bei einem erforderlichen Ersatz der Mitralklappe die biologische oder die mechanische Klappenprothese zu bevorzugen?
7. Abschließend widmet sich diese Arbeit der Fragestellung des operativen Vorgehens bei Patienten mit einer begleitenden Trikuspidalklappeninsuffizienz zusätzlich zur primären Mitralklappenenerkrankung. Sind komplexe Prozeduren mit gleichzeitiger Trikuspidalklappenrekonstruktion bei der Mitralklappenchirurgie im Vergleich zur isolierten Mitralklappenoperation vertretbar?

4. Darstellung der eigenen Arbeit

4.1. Die Langzeitergebnisse nach minimal-invasiver

Mitralklappenchirurgie versus offener Mitralklappenoperation durch komplette mediane Sternotomie

Mitte der 90er Jahre entwickelten Carpentier et. al. und 3 Jahre später Mohr et. al. zur Therapie der Mitralklappeninsuffizienz die minimal-invasive Technik, um das Operationstrauma durch die komplette mediane Sternotomie zu verringern [19, 20]. Aktuell werden in Deutschland etwa die Hälfte der Patienten (55%), die einen isolierten Eingriff an der Mitralklappe benötigen, minimal-invasiv operiert [21]. Neben den kosmetischen Vorteilen der minimal-invasiven Technik werden weniger postoperative Blutungen, weniger Wundinfektionen, sowie eine schnellere postoperative Genesung beschrieben [22-28].

Inhalt der ersten hier vorgestellten Publikation (***Long-term results after mitral valve surgery using minimally invasive versus sternotomy approach: a propensity matched comparison of a large single-center series***) ist die Untersuchung der Langzeitergebnisse nach minimal-invasiver Mitralklappenchirurgie über eine rechts-laterale Mini-Thorakotomie im Vergleich zur Mitralklappenoperation über eine komplette mediane Sternotomie in unserem Zentrum[29].

Das Risikoprofil der Patienten, die eine minimal-invasive Prozedur erhielten, unterschied sich von dem der Patienten, die eine komplette Sternotomie erhielten. Mit der Propensity Match Analyse konnten diese Unterschiede im statistischen Vergleich ausgeglichen werden. In der Literatur gibt es inzwischen eine Vielzahl an Studien, die unter Verwendung der Propensity Match Analyse mindestens vergleichbar gute Ergebnisse der minimal-invasiven gegenüber der offenen chirurgischen Technik zeigen [30-40]. Allerdings gibt es bisher nur wenige Studien mit Propensity Match Analyse, welche die Langzeitergebnisse nach minimal-invasiver Technik im Vergleich zur Mitralklappenoperation durch eine komplette mediane Sternotomie untersucht haben [32, 38, 40]. Mkalaluh et al. konnten ein besseres 5- und 10-Jahres Überleben der Patienten mit degenerativer Mitralklappenerkrankung nach minimal-invasiver Technik nachweisen [33].

Patienten, die sich in der Kerckhoff-Klinik im Zeitraum von Januar 2005 bis Dezember 2015 einer isolierten Mitralklappenoperation oder einer Mitralklappenoperation in

Kombination mit einer Trikuspidalklappenrekonstruktion, einer Vorhofablationstherapie oder einem Verschluss eines Vorhofseptum-Defektes (ASD-Verschluss) unterzogen, wurden in diese Studie eingeschlossen. Patienten wurden aus der Studie ausgeschlossen, wenn eine begleitende aortokoronare Bypassoperation (CABG), eine begleitende Aortenklappenoperation oder ein Eingriff an der Aorta Ascendens erforderlich war.

Von 1.357 Patienten unterzogen sich 496 Patienten einer Mitralklappenoperation durch eine komplette mediane Sternotomie und 861 Patienten erhielten eine minimal-invasive Operation. Nach der Risiko Adjustierung mittels Propensity Match Analyse wurden jeweils 422 Patienten in beide Gruppen eingeteilt.

Nach der Risikoadjustierung hatten Patienten in der minimal-invasiven Gruppe einen signifikant größeren rechts- und linksatrialen Diameter ($p < 0,001$) sowie eine größere (breitere) Vena contracta der Mitralklappe ($p < 0,002$). Eine Dilatation des Mitralklappenanulus ($p < 0,001$) und ein Prolaps des posterioren Mitralklappensegels war ebenfalls signifikant häufiger in der minimal-invasiven Gruppe.

Die Häufigkeit einer präoperativ bestehenden akuten Endokarditis ($p = 0,251$) und/oder einer Mitralklappenstenose ($p = 0,202$) war in beiden Gruppen ohne signifikanten Unterschied.

Die Schwere der Mitralklappeninsuffizienz in beiden Gruppen, prä- und postoperativ, ist in **Abbildung 2** dargestellt. Präoperativ hatten 95,7% der Patienten in der minimal-invasiven und 93,4% in der sternotomierten Gruppe eine Mitralklappeninsuffizienz III/IV ($p = 0,417$).

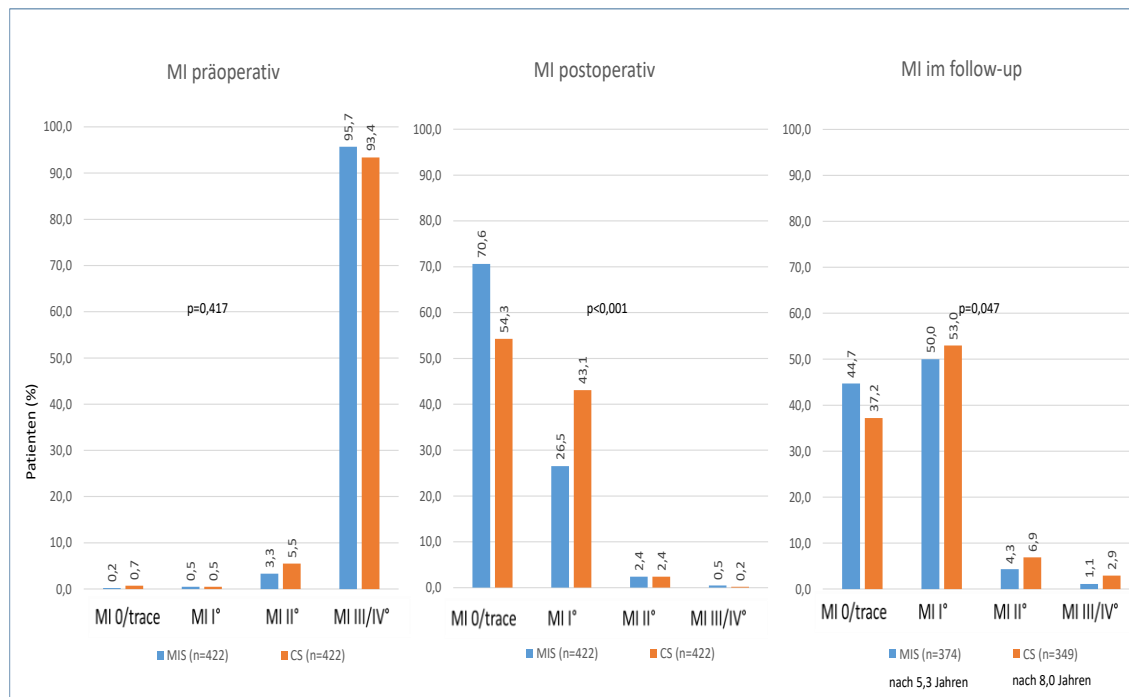


Abbildung 2: Mitralklappeninsuffizienz prä- und postoperativ sowie im Langzeitverlauf: MIS, minimal-invasive Mitralklappenchirurgie; CS, mediane Sternotomie; MI, Mitralklappeninsuffizienz [29].

Eine Mitralklappenrekonstruktion wurde signifikant häufiger in der minimal-invasiven Gruppe (89,6%) im Vergleich zu der sternotomierten Gruppe (83,9%) durchgeführt ($p < 0,015$). Eine Rekonstruktion des posterioren Mitralklappensegels durch Loops wurde ebenfalls signifikant häufiger in der minimal-invasiven Gruppe (49,2%) im Vergleich zur sternotomierten Gruppe (18,4%) durchgeführt ($p < 0,001$). Hingegen erfolgte eine trianguläre Resektion zur Rekonstruktion des posterioren Mitralklappensegels signifikant häufiger in der sternotomierten Gruppe (24,6% vs. 56,2%; $p < 0,001$). In der sternotomierten Gruppe war eine begleitende Rekonstruktion der Trikuspidalklappe mit 26,4% versus 6,9% und ein Verschluss des linken Herzohres mit 39,6% versus 19,9% signifikant häufiger erforderlich ($p < 0,001$).

Die mediane Operationsdauer war in der minimal-invasiven Gruppe 7 Minuten länger ($p = 0,002$), die mediane Herz-Lungenmaschinendauer war 32 Minuten länger ($p < 0,001$) und die mediane Aortenklammzeit war 9 Minuten länger ($p < 0,001$) als in der sternotomierten Gruppe. Die Patienten in der minimal-invasiven Gruppe hatten verglichen zur sternotomierten Gruppe eine um 1,0 Tage kürzere

Krankenhausaufenthaltsdauer ($p < 0,001$). Die durchgeführten prozeduralen Details sind in **Abbildung 3** zusammengefasst.

Prozedurale Details					
MIS (n = 422)			CS (n = 422)		p-Wert
	n	% / Mittelwert ± SD	n	% / Mittelwert ± SD	
Mitralklappenrekonstruktion					
MK-Rekonstruktionsrate	378/422	89,6	354/422	83,9	0,015
AML Rekonstruktion	60/378	15,9	75/354	21,2	0,064
PML Rekonstruktion	280/378	74,1	244/354	68,9	0,123
Annuloplasty Ring	377/378	99,7	350/354	98,9	0,203
Offener Ring	156/377	41,4	190/349	54,4	< 0,001
Geschlossener Ring	219/377	58,1	150/349	43,0	< 0,001
Andere Ringtypen	2/377	0,5	9/349	2,5	
Resektion PML	93/378	24,6	199/354	56,2	< 0,001
Loopimplantation	186/378	49,2	65/354	18,4	< 0,001
Cleft Plikatur	104/378	27,5	26/354	7,3	< 0,001
Begleitprozeduren					
Kryoablation	143/422	33,9	80/422	19,0	< 0,001
LAA Verschluss	84/422	19,9	167/422	39,6	< 0,001
TKR	29/422	6,9	111/421	26,4	< 0,001
ASD Verschluss	3/422	0,7	9/422	2,1	0,081
Mitralklappenersatz					
Mitralklappenersatz	57/422	13,5	152/422	36,0	< 0,001
Geplanter Ersatz	44/57	77,2	68/152	44,7	< 0,001
MK Ersatz nach frustr. Rekon.	13/57	22,8	84/152	55,3	< 0,001
Biologisch	41/57	71,9	131/152	86,2	0,016
Mechanisch	16/57	28,1	21/152	13,8	
Prozedurzeiten					
Operations-Dauer (Minuten)	422	192 (171–225)	422	185 (161–218)	0,002
HLM Dauer (Minuten)	422	133 (114–159)	422	101 (86–125)	< 0,001
Dauer der Aortenklammung (Minuten)	422	80 (66–98)	422	71 (59–90)	< 0,001
Intubationsdauer (Stunden)	422	10 (8–13)	422	12 (9–16)	< 0,001
Intensiv Aufenthaltsdauer (Stunden)	422	26 (22–48)	422	24 (21–64)	0,421
Krankenhaus-Aufenthaltsdauer (Tage)	422	10 (9–12)	422	11 (8–17)	0,001

Abbildung 3: Prozedurale Details der minimal-invasiven- versus sternotomierten Gruppe; AML, anteriore Mitralklappensegel; PML, posteriore Mitralklappensegel; ASD, Atrium Septum Defekt; LAA, linkes Herzohr; MK, Mitralklappe.SD, Standarddeviation; TKR, Trikuspidalklappenrekonstruktion [29].

Prozedur-bezogene Komplikationen wie das Auftreten eines atrioventrikulären Blocks III° (2,6% versus 11,4%), Perikardtamponade (0,5% versus 8,3%) und Wundinfektion (0% versus 3,8%) traten jeweils signifikant häufiger in der sternotomierten Gruppe auf

($p < 0,001$). Die operations-bezogene Mortalität war in beiden Gruppen mit 0,7% niedrig und vergleichbar.

Eine Konversion zur Sternotomie war bei 12 Patienten (2,8%) der minimal-invasiven Gruppe erforderlich. Davon hatten 5 Patienten eine Blutung aus der Aorta oder dem rechten Ventrikel, 4 Patienten starke Lungenadhäsionen, 1 Patient eine ausgeprägte Trichterbrust, 1 Patient hatte in der intraoperativen transösophagealen Echokardiographie eine relevante Aortenklappeninsuffizienz und bei einem Patienten kam es zur atrioventrikulären Diskonnektion.

In der minimal-invasiven Gruppe war der gemessene Gradient über der Mitralklappe direkt nach der Prozedur im Median (4,0 mmHg versus 5,0 mmHg; $p < 0,001$) und nach 5 Jahren (3,0 mmHg versus 4,2 mmHg; $p < 0,001$) signifikant geringer als in der sternotomierten Gruppe. Dieser Unterschied ist jedoch ohne klinische Relevanz.

Ein sehr gutes Rekonstruktionsergebnis mit keiner oder minimaler Mitralklappeninsuffizienz konnte postoperativ häufiger bei den Patienten der minimal-invasiven Gruppe (70,6%) im Vergleich zu Patienten in der sternotomierten Gruppe (50,3%) erreicht werden ($p < 0,001$). Auch nach 5 Jahren hatten in den echokardiographischen Kontrollen mehr Patienten der minimal-invasiven Gruppe (44,4%) ein signifikant besseres Rekonstruktionsergebnis ($p < 0,047$), als die Patienten der sternotomierten Gruppe (37,2%).

Die präoperative linksventrikuläre Funktion war in der sternotomierten Gruppe (55% versus 60%) im Median etwas geringer als in der minimal-invasiven Gruppe und verbesserte sich in der Kontrolluntersuchung nach 7,9 Jahren auf 60%. Die mediane linksventrikuläre Funktion bei den Patienten der minimal-invasiven Gruppe reduzierte sich direkt postoperativ (55%) und erholte sich in den echokardiographischen Kontrollen im Langzeitverlauf wieder auf 60% ohne Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

Die Herzinsuffizienz nach der New York Heart Association (NYHA) Klassifikation verbesserte sich bei den meisten Patienten beider Gruppen von NYHA Klasse III/IV auf NYHA Klasse I ohne signifikanten Unterschied im Langzeitverlauf.

Die 30-Tages-Mortalität betrug in der minimal-invasiven Gruppe 2,6% versus 4,5% in der sternotomierten Gruppe. Ebenfalls ohne signifikanten Unterschied war die

postoperative Schlaganfallsrate (2,1% versus 3,8%). Die Notwendigkeit einer postoperativen Schrittmacherimplantation bei atrioventrikulärem Block III° war in der sternotomierten Gruppe (11,2% versus 3,3%) signifikant höher als in der minimal-invasiven Gruppe ($p < 0,001$) ebenso wie die Rate des postoperativen Nierenversagens (11,9% versus 2,1%, $p < 0,001$).

Einen Überblick über das Langzeitüberleben der Patienten nach minimal-invasiver Mitralklappenchirurgie im Vergleich zur Mitralklappenoperation durch komplette mediane Sternotomie spiegelt **Abbildung 4** wider.

Das 7-Jahres Überleben betrug 88,5% in der minimal-invasiven Gruppe versus 74,8% in der sternotomierten Gruppe und war nach Adjustierung der prozeduralen Unterschiede signifikant besser zugunsten der minimal-invasiven Gruppe mit einer HR = 0,443 (95%-KI 0,308 - 0,637; $p < 0,001$).

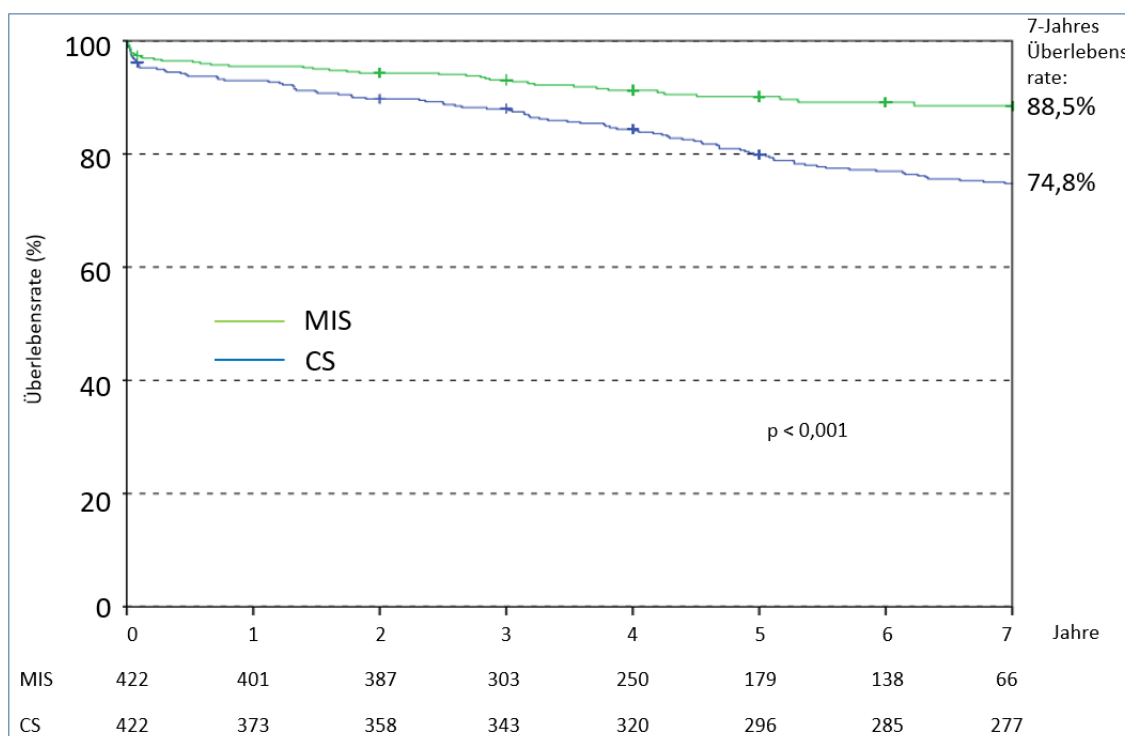


Abbildung 4: Kaplan Meier Kurve für das Langzeitüberleben nach minimal invasiver Mitralklappenchirurgie versus Mitralklappenchirurgie über eine komplette, mediane Sternotomie: MIS, minimal-invasive Mitralklappenchirurgie; CS, mediane Sternotomie [29].

In der hier vorliegenden Studie konnten wir eine höhere Rate an Mitralklappenrekonstruktion, keinen Unterschied in der gesamt 30-Tages-Mortalität

und ein besseres Langzeitüberleben nach minimal-invasiver Mitralklappenchirurgie im Vergleich zur Mitralklappenoperation durch komplette mediane Sternotomie aufzeigen. Außerdem hatten die Patienten nach minimal-invasiver Mitralklappenchirurgie eine geringere prozedural bedingte Komplikationsrate, eine um einen Tag kürzere Krankenhausaufenthaltsdauer sowie eine geringere Rate an postoperativen Schrittmacherimplantation bei atrioventrikulärem Block III°. Die funktionelle NYHA Klassifikation der Patienten verbesserte sich nach der Prozedur ohne einen Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

Es gab keinen Unterschied in der Schlaganfallsrate, in der Häufigkeit perioperativer Myokardinfarkte oder in der Notwendigkeit einer Reoperation der Mitralklappe. In der gegenwärtigen Literatur ist die minimal invasive Mitralklappenchirurgie mit niedriger Mortalität sowie guten postoperativen Kurzzeit- und Langzeitergebnissen beschrieben [27, 28, 32, 33, 38, 40-42]. Es gibt wenige Metaanalysen, die die Rekonstruktionsrate nach minimal-invasiver Mitralklappenchirurgie mit der Mitralklappenchirurgie durch komplette mediane Sternotomie vergleichen [23, 24]. In dieser Studie war die Rekonstruktionsrate der Mitralklappe nach minimal-invasiver Mitralklappenchirurgie signifikant häufiger im Vergleich zur Mitralklappenoperation durch komplette mediane Sternotomie (89,6% vs. 83,9%; $p < 0,001$).

Eine niedrige Konversionsrate zur Sternotomie (2,8%) bei der minimal-invasiven Mitralklappenchirurgie in der vorliegenden Studie wird ähnlich auch in der Literatur beschrieben, nämlich zwischen 1% - 2,6% [43, 44].

Trotz längeren Prozedurzeiten in der Gruppe der minimal-invasiven Technik im Vergleich zur sternotomierten Gruppe gab es, vergleichbar zu den Ergebnissen in der Literatur, keinen Unterschied in der Intensivaufenthaltsdauer [25, 27, 30-32, 34-38, 40]. Die vorliegende Untersuchung zeigt, dass eine geringere prozedurbezogene Komplikationsrate nach minimal-invasiver Mitralklappenchirurgie mit einer schnelleren Erholungszeit der Patienten und einer um einen Tag kürzeren Krankenhausaufenthaltsdauer der Patienten einhergeht. Übereinstimmend mit der vorhandenen Datenlage in der Literatur war die 30-Tages-Mortalität in dieser Studie zwischen den beiden Gruppen vergleichbar [22, 23, 25-27, 32]. Das Langzeitüberleben nach 7 Jahren war bei Patienten nach minimal-invasiver Mitralklappenchirurgie in der vorliegenden Arbeit signifikant besser als nach Mitralklappenoperation durch komplette mediane

Sternotomie (88,5% versus 74,8%, $p < 0,001$). Bislang wurde hier in der Literatur kein signifikanter Unterschied im Langzeitüberleben beschrieben [31, 32, 35, 38, 40, 42]. Vergleichbar zu den hier vorliegenden Ergebnissen zeigt lediglich eine Studie mit degenerativer Mitralklappenerkrankung mittels Propensity Match Analyse eine bessere 5- und 10- Jahres Überlebensrate (90% und 84%) nach minimal-invasiver Mitralklappenchirurgie ($p = 0,004$) [33].

Zusätzlich war in dieser Studie die Rate des postoperativen Nierenversagens und notwendiger Schrittmacherimplantation bei atrioventrikulärem Block III° nach minimal-invasiver Prozedur geringer. Postoperativ häufigere Schrittmacherimplantationen sind in der Literatur bei Operationen mit begleitenden Trikuspidalklappeneingriffen beschrieben [45, 46]. Trotz geringer Konversionsrate bei minimal-invasiven Prozeduren sind vorherige Thorakotomien mit eventuellen Lungenverwachsungen, eine ausgeprägte Trichterbrust, eine peripher arterielle Verschlusskrankheit oder venöse Gefäßanomalien Risikofaktoren für eine mögliche Konversion zur Sternotomie. Ein Patient aus dieser Studie musste bei einer Atresie der Vena cava inferior zur Sternotomie konvertiert werden [47]. Eine weitere Patientin aus diesem Kollektiv hatte bedingt durch mehrfache Voroperationen an der Brust (Zustand nach Mammakarzinom) große Implantate beidseits. Die Mitralklappenoperation konnte durch eine intraoperative Explantation und Reimplantation der Mammaplastik rechtsseitig ohne Verletzung der Plastik in minimal-invasiver Technik über rechts laterale mini-thorakotomie durchgeführt werden [48].

Die vorliegende Studie hat einige Limitationen.

Es handelt sich um eine monozentrische Studie mit retrospektiver Datenanalyse.

Um eine bessere Vergleichbarkeit der Patientencharakteristika in den beiden Gruppen zu erreichen, wurden Patienten mit gleichzeitiger Indikation zur aortokoronaren Bypassoperation und/oder Aortenklappenersatz, Ascendens-Ersatz, schwerer pulmonaler Adhäsion oder schwerer Verkalkung des Mitralklappenanulus wurden aus der Analyse ausgeschlossen.

Die Tatsache, dass minimal-invasive Mitralklappenoperationen in unserem Zentrum erst ab 2010 durchgeführt wurden erklärt sicherlich den Zeitfaktor: Initial wurden die Mitralklappenoperationen überwiegend über komplette Sternotomie durchgeführt. Mit

zunehmender Erfahrung überwog dann die minimal-invasive Technik. Trotz sorgfältigem „Propensity Score Matching“ könnte hieraus ein Bias bei der Gruppenzuordnung entstehen.

Dass die Analyse auf den Daten eines einzigen Zentrums basiert, könnte ebenfalls die Generalisierbarkeit der Ergebnisse einschränken.

4.1.1. Schlussfolgerung

Die minimal-invasive Mitralklappenchirurgie ist in dieser Studie mit einer hohen Rekonstruktionsrate der Mitralklappe, einer niedrigen Operationsmortalität und einem besseren Langzeitüberleben verbunden. Die minimal-invasive Mitralklappenchirurgie ist das Verfahren der Wahl und gilt inzwischen als der Goldstandard zur Therapie der primären Mitralklappeninsuffizienz.

4.2. Lungenhernien nach minimal-invasiver Mitralklappenchirurgie: Übersicht und Auswirkungen bei einer Serie von 20 Patienten

Prozedurbezogene Komplikationen der minimal-invasiven Mitralklappenchirurgie sind in der Literatur kaum beschrieben. Lungenhernien sind eine spezielle Komplikation nach minimal-invasiver Mitralklappenchirurgie, die oft falsch interpretiert wird. Symptome einer Lungenhernie unterscheiden sich bei männlichen und weiblichen Patienten: Männliche Patienten mit Lungenhernie klagten über eine sichtbare rechtsseitige Vorwölbung an der Brust beim Husten, die mehrere Monate nach der primären Operation auftreten kann. Weibliche Patienten mit einer Lungenhernie hingegen beschreiben unspezifische Beschwerden und Schmerzen. Die klinische Untersuchung und Diagnose bei weiblichen Patienten ist jedoch schwieriger, da die typische Stelle der Lungenhernie von der Brust verdeckt wird. In der Literatur sind nur wenige Fallberichte zur Möglichkeit der chirurgischen Korrektur der Lungenhernien beschrieben [49-52].

Inhalt der zweiten vorliegenden Publikation (***Pulmonary herniation after minimally invasive cardiac surgery: review and implications from a series of 20 cases***) war es daher, über eine Serie von 20 Patienten mit Lungenhernien zu berichten, die in unserem Zentrum nach 1.381 minimal-invasiven Operationen beobachtet wurden [52]. Diese Studie wurde 2014 von der Ethikkommission der Landesärztekammer Hessen genehmigt (Nr.: EF 156/2014).

Der erste diagnostische Schritt zur Identifikation von Lungenhernien ist die klinische Untersuchung des Patienten und Palpation während des Hustens, um Hernien an der rechten Brustwand zu identifizieren. Weitere diagnostische Maßnahmen sind eine Röntgen-Thorax Untersuchung und die Computertomographie (CT) des Thorax; letzteres stellt das diagnostische Werkzeug der Wahl dar (**Abbildung 5**). Auch bei Frauen mit unspezifischen Symptomen sollte eine Computertomographie (CT) des Thorax durchgeführt werden, um eine Lungenhernie auszuschließen oder zu belegen.

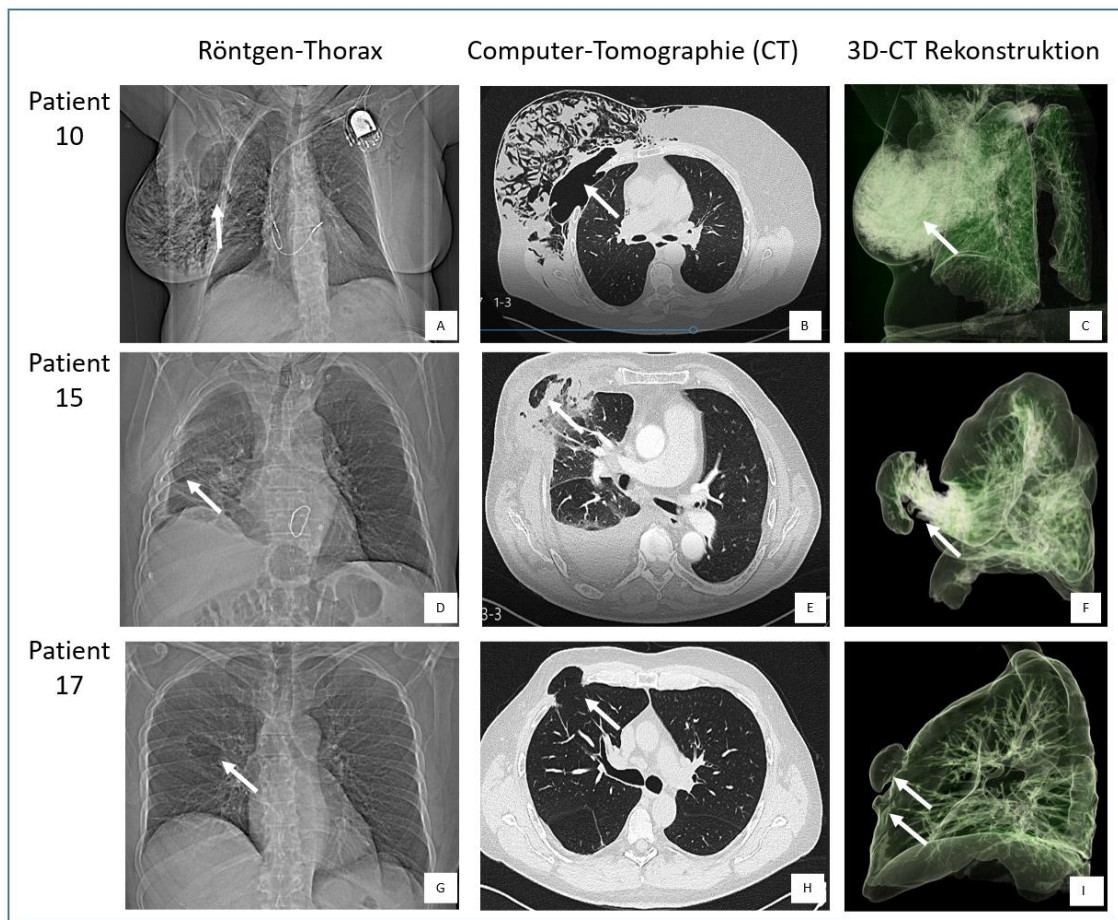
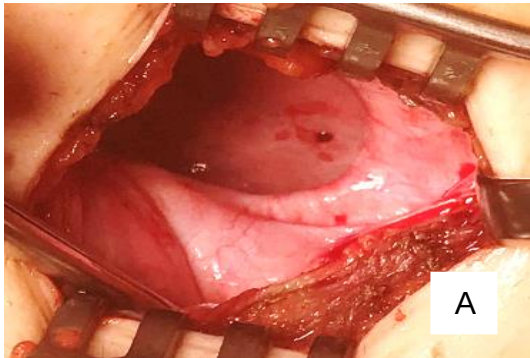


Abbildung 5: Präoperative Darstellung der Lungenhernien, Thorax-Röntgen, Computertomographie-Thorax und 3D-Computertomographie-Rekonstruktion. Legende: Die weißen Pfeile zeigen auf die Lungenhernie. Patient 10 und 15 haben eine Lungenhernie. Patient 17 mit einer doppelten Lungenhernie [52].

Die Therapie der Wahl bei der symptomatischen Lungenhernie ist, wie in **Abbildung 6** dargestellt, die chirurgische Brustwandrekonstruktion unter Verwendung von autologem Material.

Patient 3



Patient 19

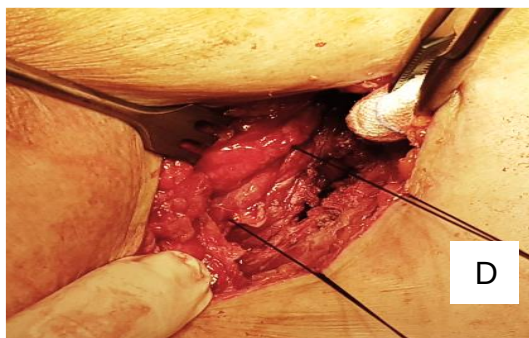


Abbildung 6: Brustwandrekonstruktion bei Patient 3 (A, B,) und Patient 19 (C, D) Legende: Patient 3: A: Inzision der Haut. Hernie kann wesentlich höher als der ursprüngliche Hautschnitt sein; B: Darstellung, Eröffnung und Exzision der Höhle; 19: C: Inzision der Haut am ursprünglichen Schnitt. D: Platzierung von zwei Rippenadaptationsnähten nach dem Einsetzen der Thoraxdrainage [52].

Lungenhernien werden in der Regel nach Lokalisation (zervikal, thorakal oder diaphragmal) und nach Ursache (angeboren oder erworben, letztere kann weiter in traumatische, spontane oder iatrogene unterteilt werden) klassifiziert [53].

Bei der Mehrheit der Patienten sind Lungenhernien entweder das Ergebnis eines Traumas (z. B. eines Verkehrsunfalls) oder nach minimal-invasiven Thorakotomien. Da weibliche Patienten beim Husten keine klassische Brustwandvorwölbung aufweisen, sondern über unspezifische Symptome oder Schmerzen klagen, wird eine Lungenhernie bei Frauen häufig übersehen. Vor diesem Hintergrund sollte bei Patienten nach minimal-invasiven Eingriffen mit anhaltenden Schmerzen, Schwellungen oder unspezifischen Beschwerden eine Lungenhernie explizit ausgeschlossen werden. Die

vorliegenden Ergebnisse bestätigen die Aussage früherer Fallberichte, dass ein Computertomogramm des Thorax das diagnostische Werkzeug der Wahl ist, um eine Lungenhernie auszuschließen [54].

Die Langzeituntersuchung der Patienten nach der Brustwandrekonstruktion ergab keine Hinweise für das Auftreten von Rezidiven.

4.2.1. Schlussfolgerung

Lungenhernien nach rechts lateraler Mini-Thorakotomie zählen zu den wenigen prozedurbedingten Komplikationen der minimal-invasiven Technik. Die Lungenhernie wird insbesondere bei weiblichen Patienten häufig nicht frühzeitig erkannt. Bei unspezifischen Brustbeschwerden empfiehlt sich eine diagnostische Abklärung zum Ausschluss einer Lungenhernie, dabei gilt die Computertomographie des Thorax als Goldstandard. Therapie der Wahl einer symptomatischen Lungenhernie ist die Brustwandrekonstruktion, welche in den meisten Fällen mit autologem Material durchgeführt wird.

4.3. Die Langzeitergebnisse nach Endoclamp im Vergleich zur konventionellen, externen Aortenklammung bei der minimal-invasiven Mitralklappenchirurgie

Die externe Aortenklammung mittels Chitwood-Klemme wird auch bei der minimal-invasiven Mitralklappenchirurgie zur intraoperativen Aortenokklusion verwendet, vorausgesetzt, die Aorta kann sicher dargestellt und geklemmt werden. Neben der konventionellen, externen Aortenklammung bietet der Endoclamp-Ballonkatheter, wie in **Abbildung 7** dargestellt, eine weitere Möglichkeit zur Aortenokklusion.

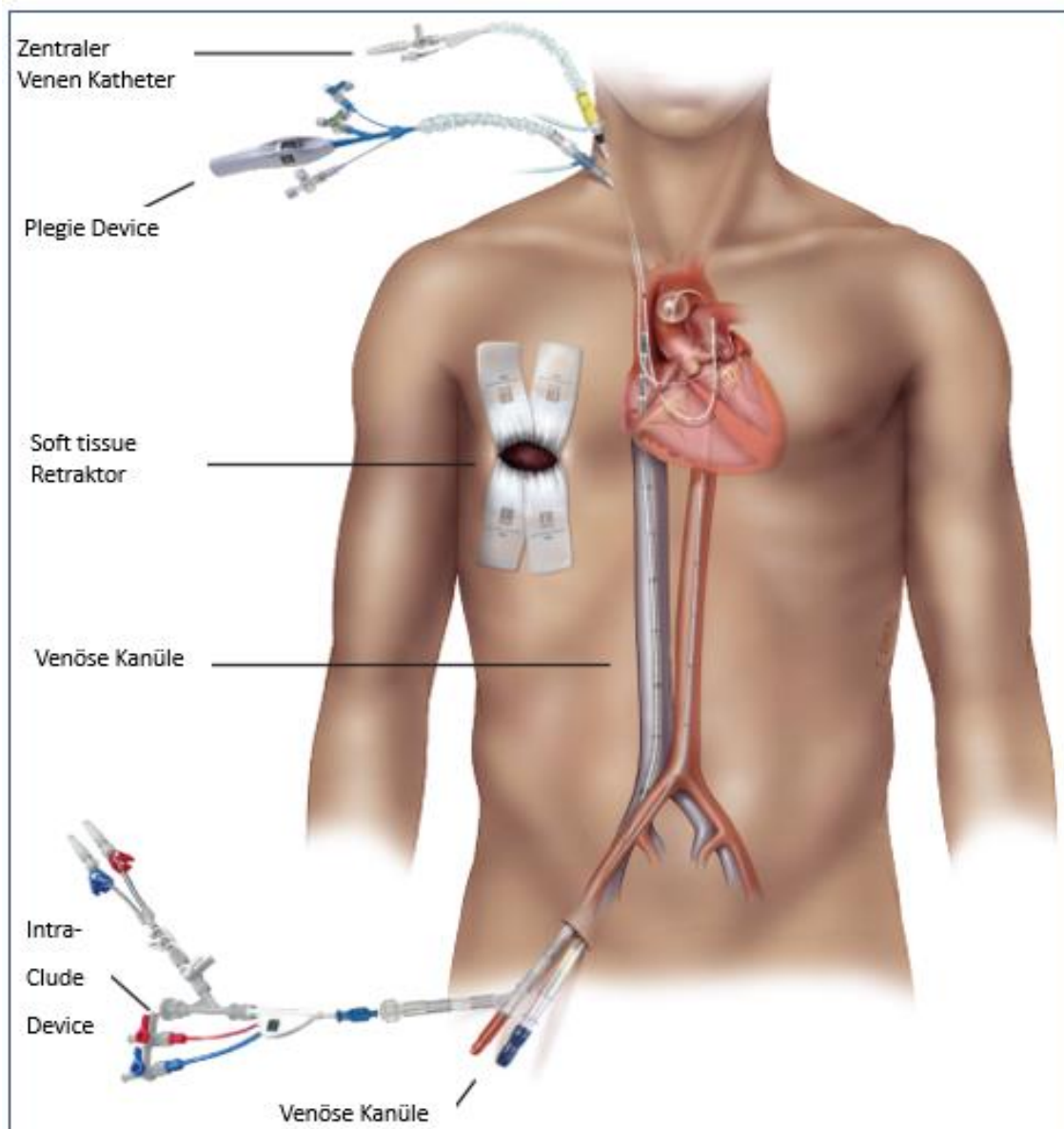


Abbildung 7: Techniken zur intraoperativen Aortenokklusion bei der minimal-invasiven Mitralklappenchirurgie. Aortenokklusion durch Endoclamp-Ballonkatheter. Mit freundlicher Genehmigung durch Edwards Lifesciences, Unterschleißheim, Deutschland.

Dabei wird der Intra-Aortic Okklusionskatheter unter transösophagealer echokardiographischer Kontrolle über die Leistenarterie bis in die Aorta ascendens vorgeschoben und platziert (Abbildung 8). Zur Aortenokklusion wird der Ballon intraluminal entfaltet und somit die Aorta ascendens distal des Abgangs der Koronararterien verschlossen. Nach initialer Gabe von Adenosin wird zum kontrollierten Herzstillstand über den Katheter die Brettschneiderkardioplegie in die Aorta ascendens gegeben.

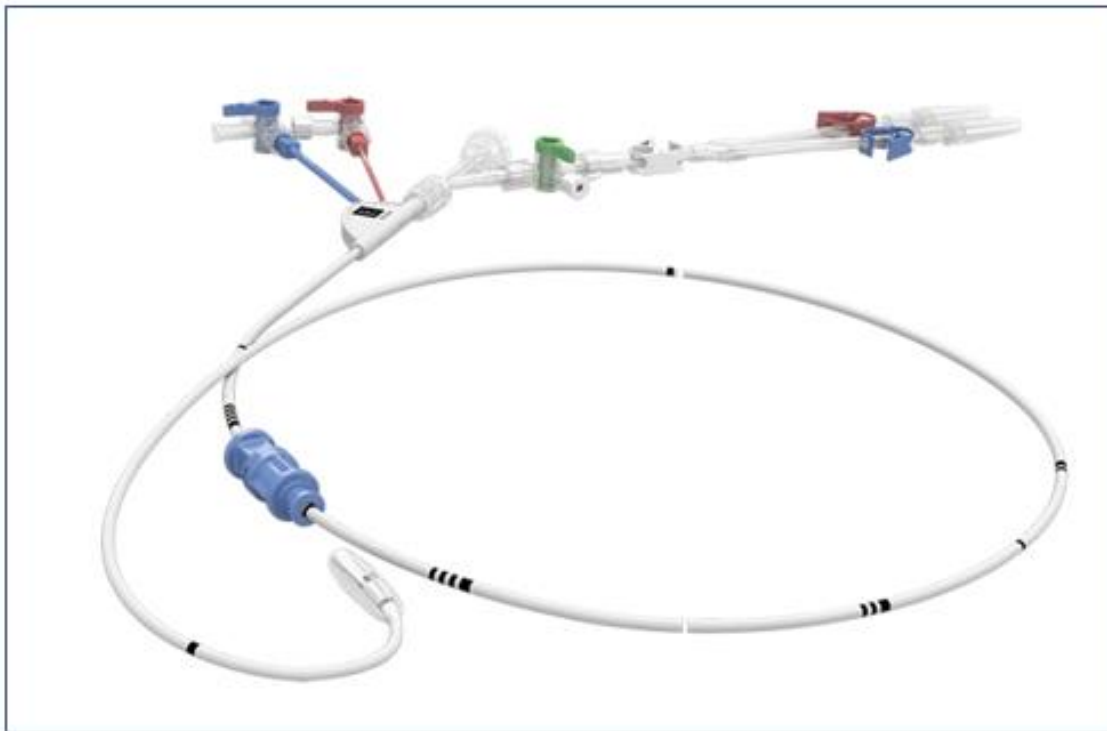


Abbildung 8: Intra-Aortic Okklusionskatheter (IntraClude, Edwards Lifesciences, Unterschleißheim, Deutschland). Mit freundlicher Genehmigung durch Edwards Lifesciences, Unterschleißheim, Deutschland.

Die externe Aortenklammung ist bei Reoperationen oder bei verkalkter Aorta ascendens nicht durchführbar und das Endoclamp Verfahren ist eine praktikable Alternative [55-60]. Durch eine sorgfältige Patientenauswahl und ein erfahrenes Team sowie eine sorgfältige kontinuierliche echokardiographische Überwachung der Lage des Endoclamp-Ballons kann die Komplikationsrate für eine Fehllage des Endoclamp Katheters oder für eine intraoperative Aortendissektion minimiert werden [58, 61].

Die dritte vorliegende Publikation (*Long-term results of endoclampung in patients undergoing minimally invasive mitral valve surgery where external aortic clamping cannot be used - a propensity matched analysis*) vergleicht die Endoclamp Technik

(Intraclade, Edwards Lifesciences, Unterschleißheim, Deutschland) mit der konventionellen, externen Aortenklammung (Chitwood-Clamp) bei minimal-invasiven Mitralklappeneingriffen in unserem Zentrum [62].

Das Endoclamp Verfahren wird in unserer Klinik bei circa 8% der minimal-invasiven Mitralklappenoperationen eingesetzt. Andere Zentren hingegen berichten von der Anwendung der Endoclamp Technik in bis zu 23% [63] oder sogar bis zu 42% der Fälle [56].

In der Literatur ist beschrieben, dass die Endoclamp Technik im Vergleich zur konventionellen Aortenklammung zu keiner längeren Aortenklamm- oder Herz-Lungenmaschinenzeit führt. Außerdem ist das postoperative Ergebnis der Patienten nach der Endoclamp Technik vergleichbar dem der Patienten nach konventioneller Aortenklammung [64]. Andere Autoren berichten von Aortendissektionen mit der Notwendigkeit einer Konversion zur Sternotomie oder von Instabilität des Endoclamp Device [63, 65].

Die Aortenokklusion mit der Endoclamp Technik wurde in unserer Klinik bislang bei 64 Patienten, vor allem bei Reoperationen mit Verwachsungen des Herzen und der Aorta ascendens, angewendet. In die Studie wurden 822 Patienten eingeschlossen, die sich einer minimal-invasiven Mitralklappenoperation unterzogen. Die Endoclamp Technik wurde bei 64 Patienten und eine konventionelle Aortenklammung wurde bei 758 Patienten angewendet. Zur besseren Vergleichbarkeit der Patientencharakteristika in den beiden Gruppen wurde eine Propensity Score Matching durchgeführt, wobei in beide Gruppen jeweils 63 Patienten eingeteilt werden konnten.

Nach der Risikoadjustierung gab es keinen signifikanten Unterschied in den präoperativen Charakteristika der Patienten. Auch die präoperative Mitralklappenpathologie inklusive des prä- und postoperativen Schweregrades der Mitralklappeninsuffizienz war in beiden Gruppen vergleichbar.

Die Rekonstruktion des anterioren Mitralklappensegels (74,6% vs. 19,0%, $p < 0,001$) und die Loop-Implantation (95,2% vs. 63,5%, $p < 0,001$) wurden in der Gruppe mit konventioneller Aortenklammung signifikant häufiger durchgeführt als in der Endoclamp Gruppe, während die Rekonstruktion des posterioren Mitralklappensegels in der Endoclamp Gruppe häufiger durchgeführt wurde (76,2% vs. 55,6%, $p = 0,015$). Der

Verschluss des linken Vorhofohres (33,3% vs. 1,6%, $p < 0,001$) und ein ASD-Verschluss (22,2% vs. 1,6%, $p < 0,001$) erfolgte hingegen signifikant häufiger in der Gruppe mit direkter Aortenklammung. Andere Studien bestätigen solche Unterschiede zwischen den beiden Gruppen in der Art der durchgeführten Operation nicht [66, 67].

Bezüglich medianer Herz-Lungenmaschinenzzeit (145 vs. 156 Minuten, $p = 0,707$) und Operationsdauer (203 vs. 211 Minuten, $p = 0,648$) unterschieden sich beide Gruppen nicht. Die mediane Aortenokklusionsdauer hingegen war in der Endoclamp Gruppe signifikant kürzer (88 vs. 99 Minuten, $p = 0,042$). Die Literatur ist bezüglich der Prozedurzeiten ausgesprochen heterogen. Während einige Studien keinen signifikanten Unterschied in den Prozedurzeiten zwischen beiden Gruppen gefunden haben [66-69], zeigen andere Studien wiederum eine längere Herz-Lungenmaschinen- und Aortenklammzeit bei der Endoclamp Technik im Vergleich zur konventionellen Aortenklammung [57, 70, 71]. Mehrere Metanalysen zeigten keinen signifikanten Unterschied der Prozedurzeiten [72-74].

Die Konversion zur Sternotomie betrug 2,4% und war ohne signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen ($p = 1,000$).

In unserer Studie war in der Endoclamp Gruppe die Intensivaufenthaltsdauer um zwei Tage und die Krankenhausaufenthaltsdauer um einen Tag länger als in der Gruppe mit konventioneller Aortenklammung, ohne dass hierbei ein Signifikanzniveau $< 0,05$ erreicht wurde. Dies steht im Einklang mit den meisten früheren Studien, die ebenfalls keinen signifikanten Unterschied in der Länge des Intensiv- oder Krankenhausaufenthalts beschrieben [67-69]. Modi et al. berichten jedoch einen um zwei Tage längeren Krankenhausaufenthalt nach Endoclamp [70] und Bentala et al. berichten einen um einen Tag längeren Krankenhausaufenthalt nach externer Aortenklammung [67].

Die 30-Tages-Mortalität betrug 3,2% in der Endoclamp Gruppe im Vergleich zu 6,3% in der Gruppe mit konventioneller Aortenklammung ($p = 0,680$). Schlaganfälle traten bei 9,5% der Patienten in der Endoclamp Gruppe im Vergleich zu 1,6% der Patienten in der Gruppe mit konventioneller Aortenklammung auf ($p = 0,115$).

Das Langzeitüberleben der Patienten nach Aortenokklusion mit Endoclamp und nach konventioneller, externer Aortenklammung wird in der Kaplan Meyer Kurve in

Abbildung 9 dargestellt. Die 7-Jahres-Überlebensrate betrug in der Endoclamp Gruppe 89,9% im Vergleich zu 84,0% in der Gruppe mit konventioneller, externer Aortenklammung ohne signifikanten Unterschied.

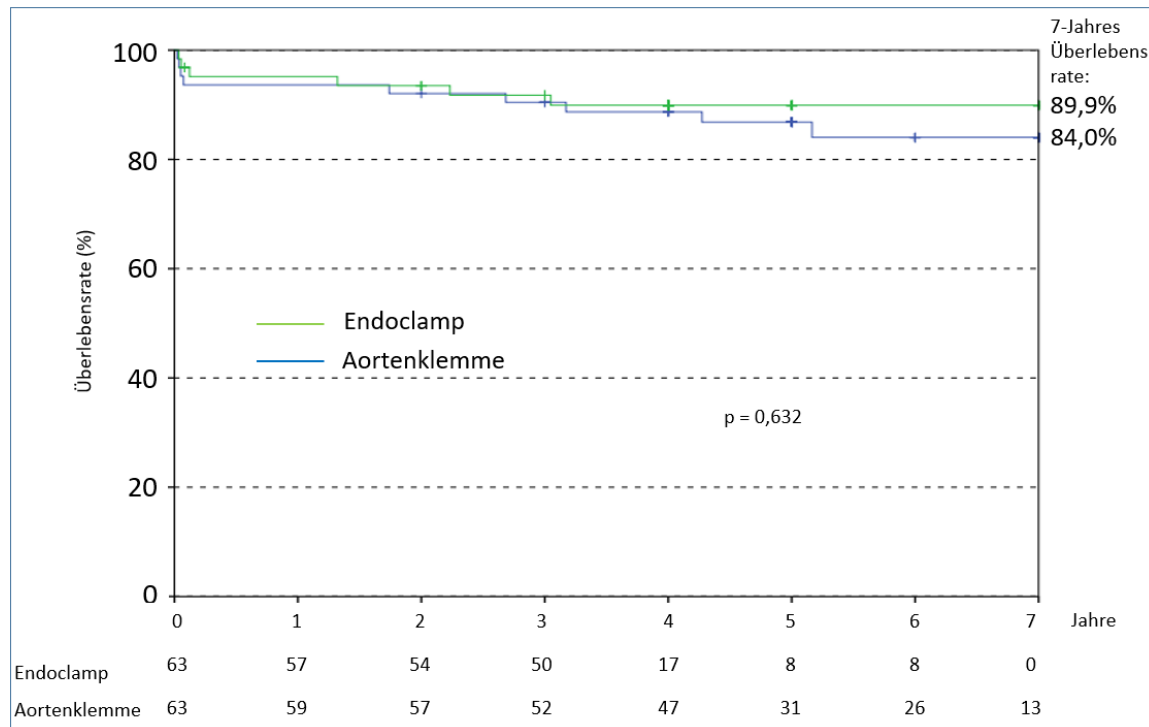


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für das Langzeitüberleben nach Endoclamp versus konventioneller, externer Aortenklammung [62].

In der vorliegenden Analyse hatten die Patienten in beiden Gruppen einen vergleichbaren und guten Rekonstruktionserfolg der Mitralklappe in der Langzeituntersuchung. Dies deckt sich mit den Ergebnissen anderer Studien, die ebenfalls keinen signifikanten Unterschied in der primären Mitralklappenkompetenz fanden [57, 67, 69]. Allerdings gibt es bisher nur wenige Langzeituntersuchungen zu diesem Thema. In dieser Arbeit zeigt sich kein signifikanter Unterschied in der 30-Tages-Mortalität in Übereinstimmung zu Ergebnissen früherer Studien und Metaanalysen [57, 58, 62, 66, 67, 72-75].

In der Literatur ist ein erhöhtes Risiko für neurologische Komplikationen bei der Verwendung von Endoclamp im Vergleich zur konventionellen Aortenklammung beschrieben [66, 76]. Neuere Metaanalysen fanden jedoch keinen signifikanten Unterschied in der Schlaganfallsrate zwischen den beiden Verfahren [73, 74].

Mögliche Gründe für ein erhöhtes Schlaganfallrisiko bei der Endoclamp Technik sind das Risiko einer Mobilisierung eines intraaortalen Plaque durch den Führungsdraht sowie die Notwendigkeit einer Neupositionierung des Endoclamp-Ballons in der Aorta ohne partielle Deflation bei Dislokation während der Prozedur [73]. Eine Meta-Analyse ergab, dass das relative Risiko neurologischer Ereignisse mit Endoclamp im Vergleich zur konventionellen, externen Aortenklammung in neueren Publikationen niedriger war als in älteren Berichten. Dies beruht möglicherweise auf verbesserten Endoclamp Kathetern, einer größeren Erfahrung der Chirurgen mit der Endoclamp Technik und einer verbesserten Echokardiographie [73].

Die präoperative Bildgebung mittels Computertomographie kann durch die Darstellung der Aortenmorphologie und gegebenen Falls vorhandener intraaortaler Plaques zur Evaluation einer sicheren Durchführbarkeit der Endoclamp Technik beitragen [55].

Eine transösophageal echokardiographische Überwachung perioperativ ist unerlässlich, um das sichere Einführen des Führungsdrahts zu kontrollieren und die korrekte Positionierung des Endoclamp-Ballons in der Aorta ascendens während der Operation sicherzustellen [55, 65, 77].

Die vorliegende Arbeit bestätigt die Machbarkeit und Sicherheit der Endoclamp Technik bei minimal-invasiven Mitralklappeneingriffen. Die Literatur zu Kosten und Operationszeiten bei der Nutzung des Endoclamp Katheters im Vergleich zur konventionellen Aortenklammung ist heterogen, sowohl höhere [68, 69] als auch niedrigere Kosten sind beschrieben [63].

Limitationen der vorliegenden Studie:

Die Haupteinschränkung dieser Studie ist das retrospektive Studiendesign.

Trotz sorgfältigem „Propensity Score Matching“ kann es hierdurch zu einem Bias bei der Gruppenzuordnung kommen.

Die Stichprobengröße dieser monozentrischen Untersuchung war zu klein um weitere klinisch relevante Fragen wie zum Beispiel die Inzidenz von zerebralen Insulten zu beantworten.

4.3.1. Schlussfolgerung

Für die Aortenokklusion können verschiedene Techniken wie die konventionelle Aortenklammung oder Endoclip angewendet werden. In Fällen, bei denen eine konventionelle Aortenklammung aufgrund von Verwachsungen nicht durchführbar ist, kann die Verwendung der Endoclip Technik eine geeignete und sichere Alternative zur konventionellen Aortenklammung darstellen.

4.4. Der Vergleich von offenen (flexiblen) mit geschlossenen (semi-rigiden) Anuloplastierungen bei der Mitralklappenrekonstruktion

Eine Komponente der Mitralklappeninsuffizienz ist die verminderte oder fehlende Koaptation des anterioren und posterioren Mitralklappensegels auf Grund einer Dilatation des Mitralklappenanulus. Ein wichtiger Teilaspekt der Mitralklappenrekonstruktion ist daher die Raffung und/oder Stabilisierung des Mitralklappenanulus durch Implantation eines standardisierten Anuloplastierings, um eine bessere Koaptation der Mitralklappensegel zu erreichen und dadurch die Abdichtung der Mitralklappe wiederherzustellen [78, 79]. Einige Studien belegen, dass die Anuloplastie der Mitralklappe und vor allem die Stabilisierung des posterioren Mitralklappenanulus die Rekonstruktionsergebnisse langfristig verbessern [80, 81]. Obwohl verschiedene Anuloplastieringe verfügbar sind, darunter offene (flexible), geschlossene (semi-rigide), planare und sattelförmige, gibt es wenige Daten zu Charakteristika verschiedener Ringtypen [78, 79, 82, 83].

Inhalt der vierten vorliegenden Publikation (*Comparison of flexible, open with semi-rigid, closed annuloplasty-rings for mitral valve repair*) ist daher eine retrospektive Analyse zum Vergleich der Implantation von offenen (flexiblen) versus geschlossenen (semirigiden) Anuloplastierungen bei der Mitralklappenrekonstruktion in unserem Zentrum. Da nahezu ausschließlich zwei unterschiedliche Ringtypen verwendet wurden, konzentrierten wir unsere Analyse auf die flexiblen, C-förmig offenen, Cosgrove Edwards- und die geschlossenen, semirigiden Carpentier-Edwards Physio/Physio II Anuloplastieringe. Ziel dieser Analyse war es die Langzeitergebnisse beider Ringtypen nach einem medianen Beobachtungszeitraum von 6,1 Jahren zu vergleichen[84].

In die Studie wurden Patienten eingeschlossen, die sich in unserem Zentrum im Zeitraum von 2005 bis 2015 einer Anuloplastie der Mitralklappe entweder mit einem offenen (flexiblen) Cosgrove Edwards Ring („offener Anuloplastierung oder OA-Gruppe“) oder dem geschlossenen (semirigiden) Carpentier-Edwards Physio/Physio II-Ring („geschlossener Anuloplastierung oder GA-Gruppe“) unterzogen haben.

Beide Ringtypen (die offenen und geschlossenen Anuloplastieringe) wurden je nach klinischer Situation eingesetzt. Mögliche Begleitprozeduren waren eine

Trikuspidalklappenrekonstruktion, Ablation von Vorhofflimmern, Verschluss des linken Vorhofohres und ASD-Verschluss. Patienten mit primärer Indikation zum Mitralklappenersatz und Patienten, die sich einer begleitenden Aortokoronaren Bypass- oder Aortenklappenoperation unterzogen, wurden aus der Studie ausgeschlossen. Komplikationen und echokardiographische Parameter wurden bei der letzten Kontrolluntersuchung der Patienten erhoben.

Für diese Analyse definierten wir die folgenden Endpunkte: 1) Überleben, 2) Freiheit von Reoperation, 3) Grad der postoperativen Mitralklappeninsuffizienz, 4) postoperativer funktioneller Status basierend auf der NYHA-Klassifikation, 5) postoperative linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) und 6) postoperativer linksventrikulär enddiastolischer Durchmesser (LVEDD) und linksventrikulär endsystolischer Durchmesser (LVESD).

Von insgesamt 1357 Patienten, die sich in unserem Zentrum einer Mitralklappenrekonstruktion unterzogen haben, konnten 1120 Patienten in die Studie eingeschlossen werden, wobei 528 Patienten der OA-Gruppe und 592 Patienten der GA-Gruppe zugeordnet wurden.

Die Patienten hatten ein Durchschnittsalter von 64 Jahren, 41,1 % der Patienten waren weiblich. Häufige Risikofaktoren waren Bluthochdruck (53,1%), Diabetes mellitus (7,1%) und COPD (11,1%). Begleiterkrankungen mit einem kausalen Zusammenhang mit der Mitralklappenerkrankung waren pulmonale Hypertonie (10,0%) und Vorhofflimmern (29,7%). Insgesamt hatten 73,6% der Patienten Symptome der NYHA Klasse III/IV. Der mediane logistische Euro-Score I betrug 3,3%.

In der OA-Gruppe hatten zuvor mehr Patienten einen Aortenklappenersatz erhalten (2,5% vs. 0,8%, $p = 0,032$) und einen höheren logistischen Euro Score I (3,5% vs. 3,0%; $p = 0,032$). Eine degenerative Mitralklappenerkrankung der Patienten (92,6% in der OA vs. 93,5% in der GA-Gruppe, $p = 0,523$) war die häufigste Ursache für eine Mitralklappenrekonstruktion. Im Vergleich zur GA-Gruppe hatten die Patienten in der OA-Gruppe einen niedrigen linksatrialen (Median: 52,0 mm vs. 55,0 mm, $p = 0,002$) und einen niedrigen rechtsatrialen Durchmesser (45,0 mm vs. 47,0 mm, $p = 0,016$) sowie eine geringere Mitralklappenöffnungsfläche (Median: 3,7 mm vs. 4,1 mm, $p = 0,021$).

In der OA-Gruppe fanden sich weniger Patienten die minimal-invasiv operiert wurden ($p < 0,001$) oder eine Rekonstruktion des anterioren Mitralklappensegels ($p < 0,001$) benötigt haben. Die Größe der implantierten Anuloplastieringe war in der OA-Gruppe durchschnittlich geringer. Eine tri-/quadranguläre Resektion des posterioren Mitralklappensegels erfolgte häufiger in der OA-Gruppe (23,3% vs. 12,3%, $p < 0,001$), während eine Neo-Chordae Implantation am anterioren Mitralklappensegel sowie eine Cleft-Plikatur (28,2% vs. 14,2%, $p < 0,001$) häufiger in der GA-Gruppe erfolgte (15,2% vs. 8,9%, $p = 0,001$).

Die Herz-Lungenmaschinen- sowie die Operationsdauer war in der OA-Gruppe kürzer. Die Rekonstruktionsrate der Mitralklappe war mit 88,4% in der OA und 90,5% in der GA-Gruppe, $p = 0,253$ sehr hoch. Nur 8 Patienten, die sich in beiden Gruppen einer minimal-invasiven Operation unterzogen, benötigten eine Konversion zur Sternotomie (2,2%).

Der mittlere Gradient über der Mitralklappe war in der GA-Gruppe bei der mittleren Kontrolluntersuchung nach 6,1 Jahren (3,1 vs. 4,0 mmHg, $p = 0,048$) etwas niedriger, was auf die häufigere Auswahl eines größeren Ringdurchmessers von 34 - 36 mm (39,1% vs. 20,9%, $p < 0,001$) zurückzuführen ist. Das primär gute Rekonstruktionsergebnis der Mitralklappe war auch in der Kontrolluntersuchung nach 6,1 Jahren ohne signifikanten Unterschied zwischen der OA- und GA-Gruppe.

Die präoperative, mediane linksventrikuläre Pumpfunktion betrug in beiden Gruppen 60% und verschlechterte sich direkt nach der Operation auf 55% ohne einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen. In der Kontrolluntersuchung nach 5,8 Jahren erholte sich die linksventrikuläre Pumpfunktion in beiden Gruppen wieder auf 60% ($p = 0,906$).

In Übereinstimmung mit der Abnahme der Mitralklappeninsuffizienz wurde eine erhebliche Verbesserung der Symptome der Patienten, wie in **Abbildung 10** dargestellt, beobachtet. Entsprechend befanden sich die Mehrheit der Patienten nach 6,3 Jahren in der NYHA Klasse I oder II, ohne signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($p = 0,133$).

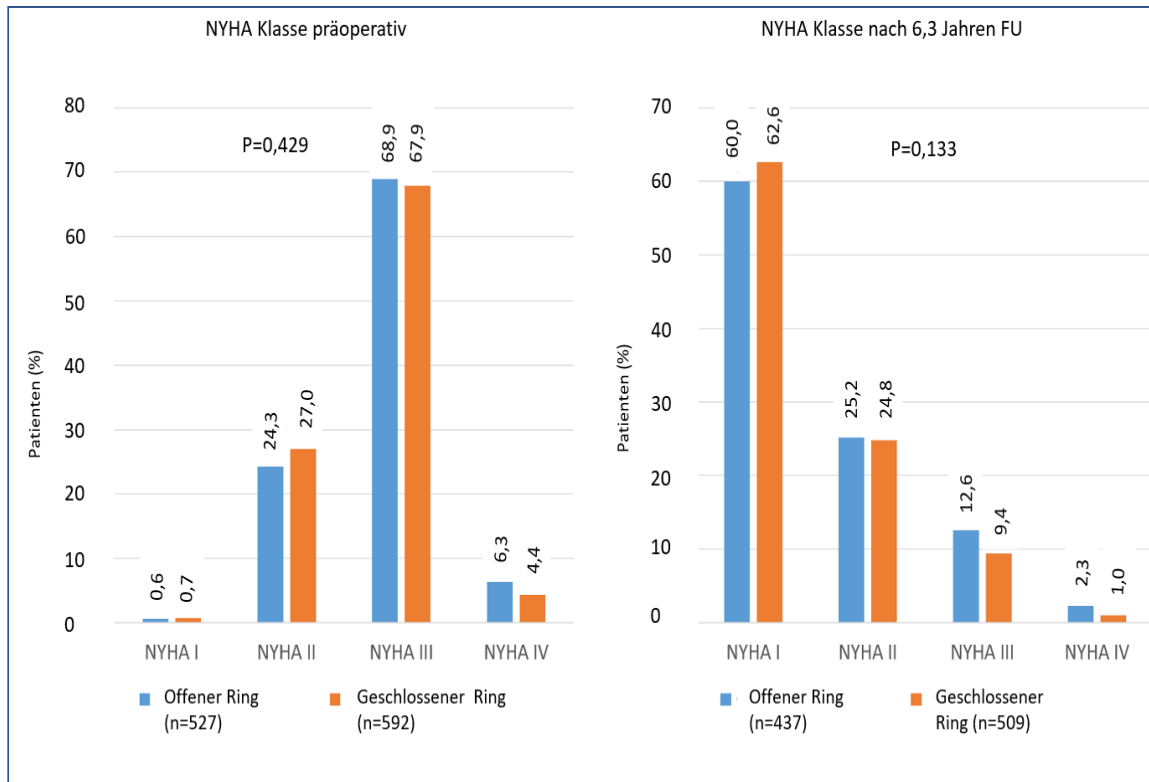


Abbildung 10: Darstellung des funktionellen Outcomes der Patienten nach der New York Heart Association Klassifikation (NYHA) nach offener versus geschlossener Anuloplastie [84].

Die Ergebnisse nach 30 Tagen zeigten vergleichbare Raten für Mortalität, Schlaganfall, akutes Nierenversagen, Myokardinfarkt und für einen atrioventrikulären Block III° mit der Notwendigkeit einer Schrittmacherimplantation ohne signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen.

Wie in der **Abbildung 11** dargestellt, war das Langzeitüberleben der Patienten in der OA- und GA-Gruppe mit einem 10-Jahres-Überleben von 77,7% bzw. 74,4% für die Patienten in beiden Gruppen vergleichbar.

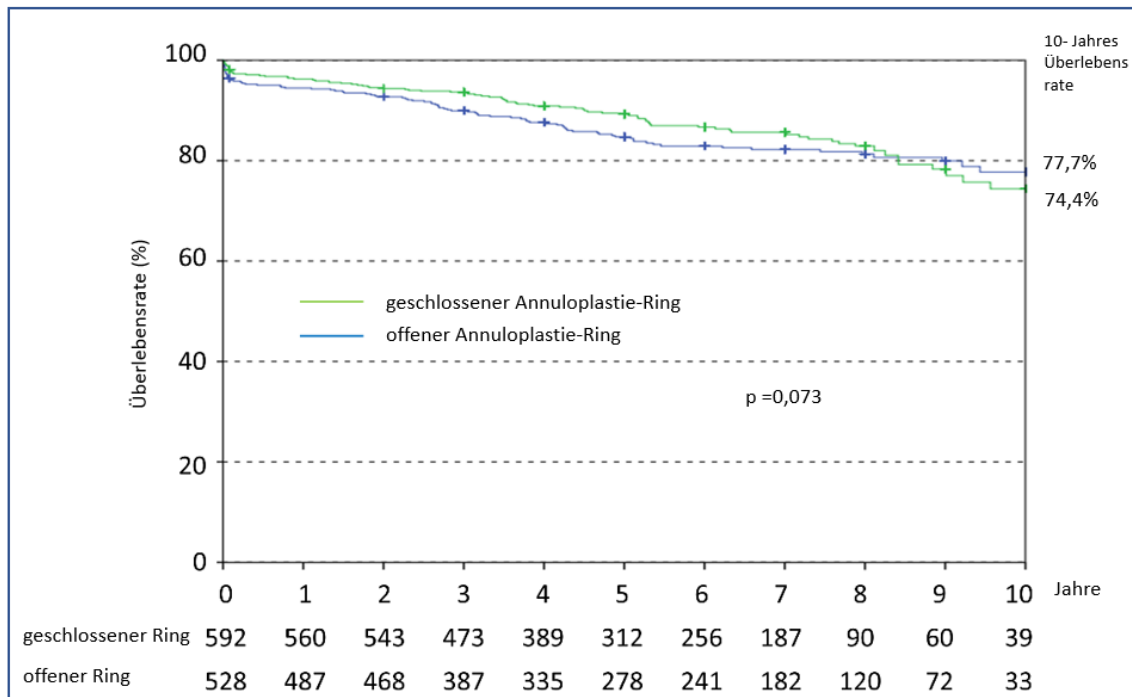


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve für das Langzeitüberleben nach Mitralklappenrekonstruktion mit offenem versus geschlossenem Annuloplastie-Ring [84].

Bei allen 1.156 Patienten, die in unserem Zentrum eine Mitralklappenrekonstruktion aufgrund einer degenerativen Mitralklappenerkrankung erhielten, wurden fast ausschließlich entweder der offene, flexible Cosgrove-Edwards oder der geschlossene, semirigide Carpentier-Edwards Physio/Physio II Ring implantiert. Die Rekonstruktionsrate der Mitralklappe war 90%, die Mortalität 0,6% und die Reoperationsrate betrug 0,6% innerhalb der ersten 30 Tage. Auch die funktionellen Ergebnisse waren nach 30 Tagen in beiden Gruppen vergleichbar.

In der Literatur ist bisher wenig zum direkten Vergleich von offenen mit geschlossenen Annuloplastierungen berichtet worden. Laut aktuellem Kenntnisstand umfasst die vorliegende Analyse ein sehr großes Patientenkollektiv mit der längsten publizierten Nachbeobachtung, in der offene und geschlossene Annuloplastieringe zur Raffung und/oder Stabilisierung des Mitralklappenannulus direkt verglichen wurden.

Die Mehrheit der Patienten zeigte auch in einem Beobachtungszeitraum nach 6,1 Jahren eine erhebliche Verbesserung ihres Symptomstatus, entsprechend der guten langfristigen Rekonstruktionsrate der Mitralklappe.

Khamooshian et al. Führen eine sekundäre Datenanalyse durch, um mögliche Unterschiede zwischen den verschiedenen Anuloplastierungen zu quantifizieren. Sie gruppierten die große Anzahl von mehr als 37 verfügbaren Ringen in 3 Gruppen flexibler, halbstarrer und starrer Ringe und konzentrierten sich auf Patienten mit degenerativer Ätiologie oder Patienten mit ischämischer/dilatativer Kardiomyopathie. Sie fanden heraus, dass unabhängig vom verwendeten Ring der LVEF nach dem Eingriff unverändert blieb, der LVESD nach der Verwendung aller Ringtypen abnahm und der LVEDD nur nach der Verwendung flexibler und starrer Ringe abnahm, während bei semirigiden Ringen kein Rückgang zu verzeichnen war [85]. Wir beobachteten in beiden Gruppen eine Abnahme der linksventrikulären Funktion direkt nach der Operation welches sich in der Kontrolluntersuchung nach 6,8 Jahren ohne signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen wieder erholte. Anders als in der Arbeit von Khamooshian et. al. blieb der LVESD in unserer Analyse bei der Nachbeobachtung im Wesentlichen unverändert.

Eine Pubmed-Recherche der verfügbaren Literatur der letzten 10 Jahre im Juni 2019 mit den Stichworten "Anuloplastie, Mitral, Ring, Vergleich" ergab insgesamt 41 Referenzen. Sieben Studien berichteten über den Vergleich von mindestens zwei verschiedenen Ringen, davon war eine Studie mit Tiermodell [86]. Drei Studien beschränkten sich auf die ischämische Mitralklappeninsuffizienz [87-89] und zwei Studien waren ohne Spezifizierung der Ätiologie [90, 91]. Eine computergestützte Studie berichtete über den Vergleich verschiedener Sizing-Methoden (Größenbestimmungen) der verschiedenen Ringtypen [92]. Die Mehrheit dieser Studien konzentrierte sich auf kurzfristige hämodynamische Ergebnisse.

Nishi et al. fanden heraus, dass nach Implantation von Cosgrove- (n = 10), Sorin-Memo 3D- (n = 17) und CE Physio II (n = 7) Anuloplastierungen bei allen Ringtypen ein gutes Ergebnis bezüglich der Mitralklappenrekonstruktion erreicht werden konnte. Allerdings zeigte sich, bei Cosgrove mehr als bei Sorin-Memo 3D und mehr als bei CE Physio II, eine dynamische Veränderung im Durchmesser des Mitralklappenanulus während des Herzzyklus in der Diastole und Systole [90].

Tsuneto et al. berichteten in einer Studie mit 31 Patienten, dass der Cosgrove Ring flexibler war, während der Sorin-Memo 3D Ring die elliptische Form effizienter beibehält [91]. Bouchez et al. berichteten in einem Vergleich des CE Physio II Ringes

(n = 17) mit dem Memo 3D Ring (n = 16), dass die Dynamik des Mitralklappenanulus nach Anuloplastie mit den Physio II- und Memo 3D Ringen eine bessere systolische Wiederherstellung der Sattelform mit dem Physio II Ring zeigte, während sich die sattelförmige Geometrie mit dem Memo 3D Ring als dynamisches Phänomen deutlich verbesserte. Der Memo 3D Ring zeigte auch eine erhöhte antero-posteriore Mobilität während des gesamten Herzzyklus [93].

Limitationen der vorliegenden Studie:

Bei der Interpretation dieser Untersuchung ist zu beachten, dass es sich um eine monozentrische Studie mit retrospektiver Datenanalyse handelt. Dies hat unter anderem zur Folge, dass im Langzeitverlauf vermehrt „drop outs“ beobachtet wurden.

4.4.1. Schlussfolgerung

Die Analyse dieser Studie zeigte vergleichbar gute Rekonstruktionsergebnisse nach Implantation offener und geschlossener Anuloplastieringe zur Korrektur der Mitralklappeninsuffizienz mit entsprechender Verbesserung der Symptomatik (NYHA-Klasse) unmittelbar nach der Behandlung sowie nach 30 Tagen und ~ 6 Jahren nach der chirurgischen Therapie. Ob daraus geschlossen werden kann, dass diese Ringe austauschbar sind oder ob eine sorgfältige Auswahl der jeweiligen Ringtypen für den einzelnen Patienten Vorteile hat, wird Gegenstand zukünftiger Untersuchungen sein.

4.5. Die Analyse der Rekonstruktionstechniken des posterioren Mitralklappensegels durch Loopimplantation im Vergleich zur tri-/quadrangulären Resektion

Der Prolaps des posterioren Mitralklappensegels kann entweder durch die Resektion von prolabierenden Segelanteilen oder durch die Implantation von Loops (Neochordae) korrigiert werden [94]. Die tri-/quadranguläre Resektion zusätzlich zur Ringanuloplastie wurde seit vielen Jahren bei degenerativer Mitralklappeninsuffizienz mit Prolaps des posterioren Mitralklappensegels mit günstigen Langzeitergebnissen eingesetzt [95]. Lapenna, E., et al. konnten in einer Studie gute Langzeitergebnisse 19 Jahre nach quadrangulärer Resektion des posterioren Mitralklappensegels mit geringer Reoperationsrate und einer geringen Rate rezidivierender Mitralklappeninsuffizienz aufzeigen [96]. Trotz guter Rekonstruktionsergebnisse wurde in einigen Fällen die Bewegung des vorderen Mitralklappensegels nach anterior in der Systole („systolic anterior motion“, SAM) beobachtet. Die Inzidenz eines SAM nach Rekonstruktion des posterioren Mitralklappensegels durch tri-/quadrangulärer Resektion oder Loopimplantation wird auf bis zu 15% geschätzt [97]. Die Butterfly-Technik wurde 2011 zur Vermeidung eines SAM bei Prolaps des posterioren Mitralklappensegels eingeführt, die mittels Kombination zweier triangulärer Resektionen am posterioren Mitralklappensegel das SAM Risiko vermindert [97, 98]. Die Technik der Loopimplantation wurde zur Wiederherstellung der normalen Anatomie und Physiologie der Mitralklappe entwickelt, wobei durch das definierte Herunterziehen der prolabierenden Segelanteile eine bessere Koaptation der Mitralklappensegel erreicht wird [95, 99]. Bislang gibt es nur wenige Untersuchungen mit dem direkten Vergleich der verschiedenen Techniken zur Therapie eines Prolapses des posterioren Mitralklappensegels.

Inhalt der fünften vorliegenden Publikation (***Mitral valve repair for posterior leaflet prolapse: Long-term comparison of loop implantation vs resection***) ist es daher, die Ergebnisse der chirurgischen Therapie des posterioren Mitralklappenprolaps durch Loopimplantation im Vergleich zur tri-/quadrangulären Resektion zu analysieren[100].

In die Studie wurden Patienten eingeschlossen, die sich in unserem Zentrum im Zeitraum von 2005 bis 2015 einer Mitralklappenrekonstruktion unterzogen haben. Von den 1.274 Patienten, die eine Mitralklappenoperation erhielten, konnten 721 in die

Studie eingeschlossen werden. Nach der Propensity Match Analyse wurden mittels 1:1 Matching 363 Patienten der Resektions-Gruppe und 358 Patienten der Loop-Gruppe zugeordnet, die hinsichtlich der präoperativen Charakteristika vergleichbar waren.

Wie in [Abbildung 12](#) visualisiert, wurde zwischen 2005 bis 2009 eine Rekonstruktion des posterioren Mitralklappensegels überwiegend durch tri-/quadranguläre Resektion und ab 2013 meistens durch Loopimplantation durchgeführt. Dieser sich in den letzten Jahren grundsätzlich wandelnde Trend bei der Therapie der Mitralklappenerkrankung, weg von umfangreichen chirurgischen Eingriffen in Form einer konventionellen Sternotomie hin zu einem bevorzugten Ansatz der minimal-invasiven Chirurgie und von Resektion hin zum Ersatz der gerissenen Sehnenfäden durch Loopimplantation (Neo-Chordae), folgt dem Konzept „Respect rather than resect“ [101, 102].

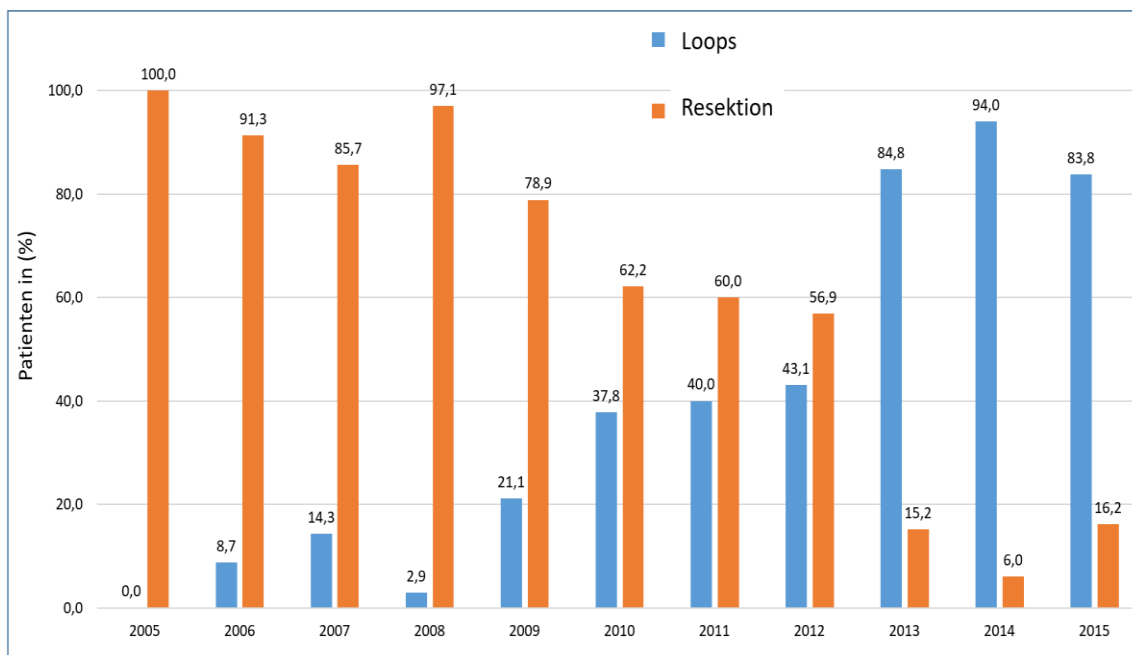


Abbildung 12: Verteilung der Rekonstruktion des posterioren Mitralklappensegels durch Resektion und Loopimplantation im zeitlichen Verlauf: Loop, Loop-Gruppe; Resektion, Resektionsgruppe [100].

Vor dem Propensity-Score-Matching hatten die Patienten ein Durchschnittsalter von 62 Jahren und 33,0% der Patienten waren weiblich. Die mediane Kreatinin-Serumkonzentration (1,0 mg/dl vs. 0,9 mg/dl; $p = 0,004$) und der mediane log Euro Score I Wert (3,1 vs. 2,1; $p < 0,001$) waren in der Resektions-Gruppe höher. In der

Resektions-Gruppe hatten mehr Patienten Symptome einer Herzinsuffizienz NYHA Klasse III/IV (75,2% vs. 62,3%; $p < 0,001$), während Lungenhochdruck häufiger bei Patienten auftrat, die sich einer Loopimplantation (12,6% vs. 6,9%; $p = 0,012$) unterzogen. Nach der Risikoadjustierung war in der Resektionsgruppe nur der mediane log Euro Score I signifikant höher (2,4 vs. 2,1; $p = 0,008$).

Eine Mitralklappeninsuffizienz größer Grad II hatten 98,9% der Patienten und 97,0% hatten einen erweiterten Anulus der Mitralklappe ohne signifikanten Unterschied in beiden Gruppen. In der Loopimplantations-Gruppe hatten die Patienten signifikant häufiger eine Elongation/Verlängerung der Chordae (31,9% vs. 24,3%; $p = 0,052$). Patienten der Resektions-Gruppe hatten signifikant größere links- und rechtsatriale Durchmesser ($p < 0,002$, bzw. $p < 0,004$).

Eine Übersicht der durchgeführten prozeduralen Details gibt **Abbildung 13**. Einen minimal-invasiven Eingriff hatten signifikant häufiger Patienten in der Loopimplantation-Gruppe im Vergleich zu Patienten in der Resektions-Gruppe erhalten (93,2% vs. 52,9%; $p < 0,001$). Mehr Patienten in der Resektions-Gruppe erhielten gleichzeitig einen Verschluss des linken Vorhofes ($p < 0,001$) und zahlenmäßig mehr Patienten erhielten eine Trikuspidalklappenrekonstruktion (7,6% vs. 3,8%; $p = 0,059$).

Die Operations-, Herz-Lungenmaschinen- und Aortenklemmzeiten waren in der Loopimplantations-Gruppe signifikant länger. Die Intubationsdauer hingegen war bei der Loopimplantations-Gruppe mit 9 versus 10 Stunden kürzer. Fast alle Patienten (99,6%) erhielten einen Anuloplastierung ohne signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Ein zusätzlicher Cleft-Verschluss am posterioren Mitralklappensegel erhielten mehr Patienten in der Gruppe der Loopimplantation (26,6% vs. 11,4%; $p < 0,001$). Eine zusätzliche Rekonstruktion des anterioren Mitralklappen-segels (AML) wurde bei 6,3% der Patienten ohne Unterschiede zwischen beiden Gruppen durchgeführt.

Die Rekonstruktionsrate der Mitralklappe war signifikant höher in der Loopimplantations-Gruppe (95,8% vs. 86,7%, $p < 0,001$). Weniger Patienten in dieser Gruppe benötigten einen Mitralklappenersatz nach nicht erfolgreicher Rekonstruktion (4,2% vs. 12,5%, $p = 0,001$). Die Konversionsrate zur Sternotomie bei den minimal-invasiv durchgeführten Operationen war in beiden Gruppen vergleichbar ($p = 0,497$).

Prozedurale Details					
	Loops (n= 263)		Resektion (n = 263)		p-Wert
	n	% / Mittelwert ± SD	n	% / Mittelwert ± SD	
OP Technik					< 0,001
MIC, %	245/263	93,2	139/263	52,9	
CS, %	18/263	6,8	124/263	47,1	
MK-Rekonstruktion					
Annuloplastie-Ring, %	262/263	99,6	262/263	99,6	1,000
PML Rekonstruktion, %	262/263	99,6	254/263	96,6	0,011
Cleft Plikatur PML, %	70/263	26,6	30/263	11,4	< 0,001
Begleitprozeduren					
LAA-Verschluss, %	25/263	9,5	72/263	27,4	< 0,001
+ TKR, %	10/263	3,8	20/262	7,6	0,059
ASD Verschluss, %	2/263	0,8	1/263	0,4	1,000
Prozedurzeiten					
Operationsdauer (Min)	263	192 [168-222]	263	184 [163-211]	0,006
HLM-Dauer (Min)	263	130 [113-155]	263	115 [93-139]	< 0,001
Dauer Aortenklammung (Min)	263	80 [69-98]	263	74 [64-93]	0,002
Intubationsdauer (Stunden)	263	9 [7-11]	263	10 [8-13]	< 0,001
Intensiv Aufenthalts-Dauer (Stunden)	263	24 [21-29]	263	23 [19-41]	0,008
Krankenhaus Aufenthalts Dauer (Tage)	263	9 [8-12]	263	10 [8-13]	0,860
MK Rekonstruktion**, %	252/263	95,8	228/263	86,7	< 0,001
Konversion zur Sternotomie, %	7/245	2,9	2/139	1,4	0,497

Abbildung 13: Prozedurale Details und primärer Outcome nach Loopimplantation versus Resektion des posterioren Mitralklappensegels; MIC, minimal-invasive Mitralklappenchirurgie; CS, Konventionelle, mediane Sternotomie; ; MK-Rekonstruktion, Mitralklappenrekonstruktion PML, posteriore Mitralklappensegel; AML, anteriore Mitralklappensegel; LAA-Verschluss, linkes Herzohr Verschluss; ASD-Verschluss, Atrium Septum Defekt-Verschluss; HLM-Dauer, Herzlungen-Maschinen Dauer; PISA, Proximal Isovelocity Surface Area; SD, Standarddeviation.

*Drei Patienten erhielten danach einen Mitralklappenersatz; **Zwei Patienten starben innerhalb 72 Stunden nach der Operation (elektromechanische Entkopplung, biventrikuläres Versagen [100].

Die 30-Tages-Mortalität betrug 0,4% ohne signifikanten Unterschied in den beiden Gruppen. Bei Patienten der Resektions-Gruppe traten signifikant häufiger Perikardtamponade (0,4% vs. 3,8%; $p = 0,006$) und Lungenentzündung (0,4% vs. 3,0% $p = 0,037$) auf. Eine Schrittmacherimplantation war signifikant seltener bei Patienten in der Loopimplantations-Gruppe erforderlich (2,3% vs. 8,4%; $p = 0,002$).

Die funktionellen Ergebnisse der Patienten gibt **Abbildung 14** wieder. Vor der Behandlung hatten 97,5% der Patienten eine Mitralklappeninsuffizienz III/IV (97,0% der Patienten in der der Loopimplantations-Gruppe vs. 98,1% der Patienten in der Resektions-Gruppe).

Ein Rekonstruktionsergebnis ohne Mitralklappeninsuffizienz hatten 45,8% der Patienten. 49,8% der Patienten wiesen nach der Rekonstruktion eine Mitralklappeninsuffizienz I Grades ohne signifikante Unterschiede den beiden Gruppen auf. Bei der mittleren Kontrolluntersuchung von 4,8 Jahren in der Loopimplantations-Gruppe und 7,3 Jahren in der Resektions-Gruppe hatten 95,6% der Patienten insgesamt keine oder nur eine leichtgradige Mitralklappeninsuffizienz. Außerdem verringerte sich im Langzeitverlauf der Gradient über der Mitralklappe aller Patienten von durchschnittlich 4,0 mmHg nach der Operation auf 3,9 mmHg. Bei Patienten der Loopimplantations-Gruppe verringerte sich der Gradient (mittlere Kontrolluntersuchung nach 4,7 Jahre) auf 3,5 mmHg. Bei Patienten der Resektions-Gruppe erhöhte sich der Gradient (mittlere Kontrolluntersuchung nach 7,3 Jahre) auf 4,2 mmHg ($p = 0,0025$).

Nach einer mittleren Verlaufsduer bis zur Kontrolluntersuchung von 4,9 Jahren bei der Loopimplantations-Gruppe und 7,7 Jahren in der Resektions-Gruppe, hatten 8,3% der Patienten Symptome einer Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse III/IV (7,1% der Loopimplantations-Gruppe vs. 9,6% der Resektions-Gruppe).

Die mittlere postoperative linksventrikuläre Pumpfunktion (LVEF) betrug 54,6% für alle Patienten, die sich nach einer mittleren Kontrolluntersuchungsdauer (4,8 Jahre in der Loopimplantations-Gruppe und 7,3 Jahren in der Resektions-Gruppe) auf 60,6% verbesserten.

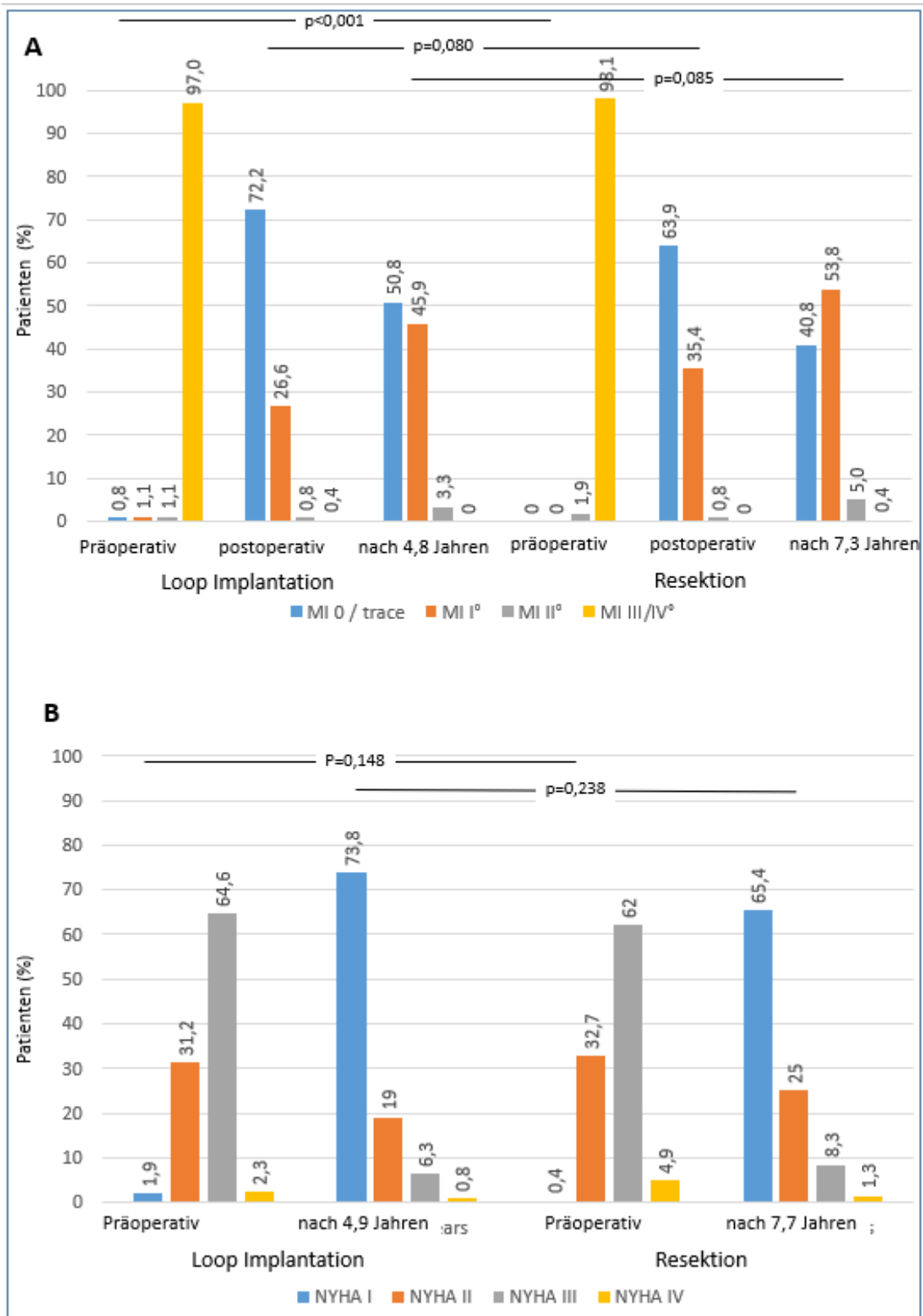


Abbildung 14: Funktionelle Ergebnisse nach Mitralklappenrekonstruktion (A) Mitralklappeninsuffizienz; MI, Mitralklappeninsuffizienz und (B) Einteilung der Symptome der Herzinsuffizienz nach der NYHA-Klassifikation; NYHA, New York Heart Association [100].

In der Mortalität, Schlaganfalls- und Reoperationsrate gab es nach 30 Tagen keinen signifikanten Unterschied in den beiden Gruppen.

Das Langzeitüberleben der Patienten nach Rekonstruktion des posterioren Mitralklappensegels durch Loopimplantation und Resektion ist in **Abbildung 15** wiedergegeben. Das 10-Jahres-Überleben war 88,0% für Patienten in der Resektions-Gruppe und 89,3% für Patienten in der Loopimplantations-Gruppe.

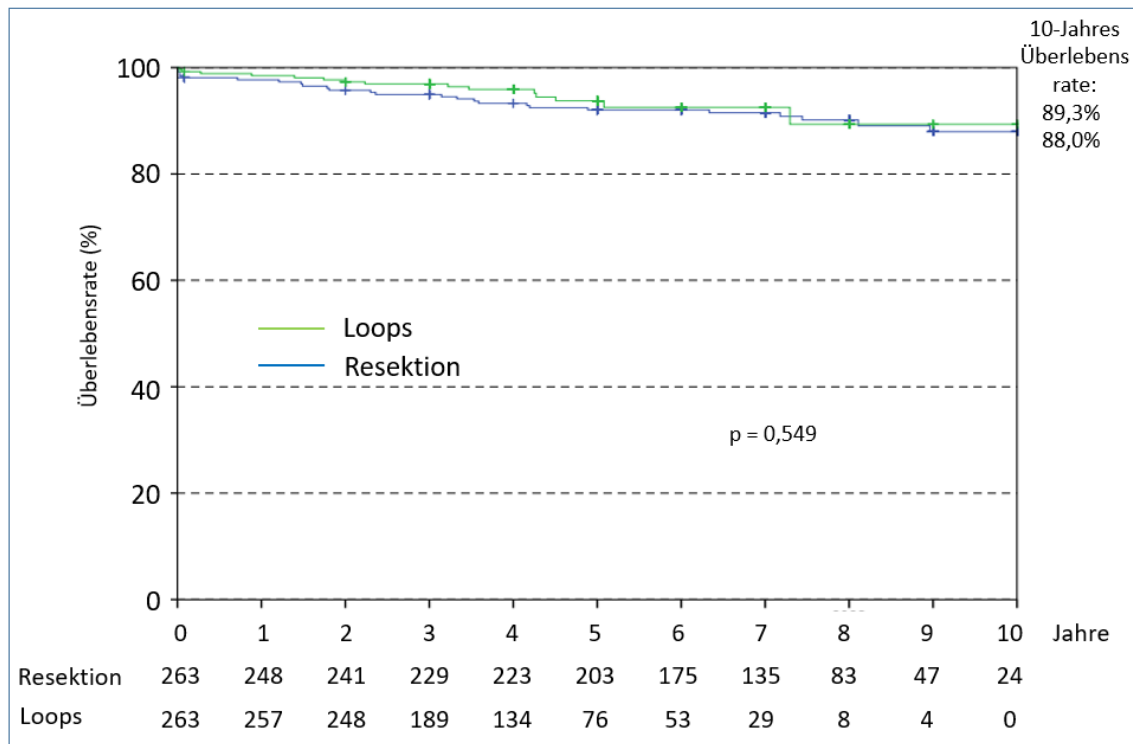


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve für das Langzeitüberleben der Patienten nach Mitralklappenrekonstruktion durch Loopimplantation versus Resektion des posterioren Mitralklappensegels [100].

Die vorliegenden Daten zeigen ein gutes Langzeitüberleben sowohl für die Patienten nach Loopimplantation als auch nach Resektion des posterioren Mitralklappensegels. Die Loopimplantation ist jedoch mit einer deutlich höheren Rekonstruktionsrate der Mitralklappe und deutlich geringeren Raten an Mitralklappenersatz nach frustraner Rekonstruktion der Mitralklappe und mit weniger operationsbedingten Komplikationen verbunden.

Wenn die Langzeitergebnisse nach Loopimplantation und Resektion des posterioren Mitralklappensegels vergleichbar sind, stellt sich die Frage, warum eine viel zeitaufwendigere Technik der Loopimplantation von den Chirurgen bevorzugt wird?

Diese Arbeit zeigt, dass die Loopimplantation die bevorzugte Behandlung ist, da mit dieser Technik im Vergleich zur Resektionstechnik eine deutlich höhere Rekonstruktionsrate der Mitralklappe verbunden ist (95,4% vs. 86,7%; $p < 0,001$).

Postoperative Komplikationsraten wie Perikardtamponade ($p = 0,006$), AV-Blockierung III° ($p = 0,016$) und Lungenentzündung ($p = 0,037$) traten signifikant häufiger bei Patienten der Resektions-Gruppe im Vergleich zu Patienten in der Loopimplantations-Gruppe auf. Die 30-Tages-Ergebnisse legen nahe, dass bei mehr Patienten in der Resektions-Gruppe Schrittmacherimplantationen erforderlich sind.

Unter Berücksichtigung dieser Faktoren ist es offensichtlich, warum die Loopimplantation die bevorzugtere Behandlung beim Prolaps des posterioren Mitralklappensegels ist. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit werden auch durch andere Studien unterstützt, die gezeigt haben, dass bei degenerativer Mitralklappenerkrankung die Mitralklappenrekonstruktion zu einer deutlichen Verbesserung der klinischen und funktionellen Parameter führt [78, 80, 103].

Tourmousoglou et al. führten eine retrospektive Übersichtsarbeit durch, um Determinanten für die beste Technik (Loopimplantation vs. Resektion) zur Behandlung eines Prolapses des posterioren Mitralklappensegels zu finden. Da die Ergebnisse beider Techniken vergleichbar waren, wurde die Entscheidung zur jeweiligen Technik dem behandelnden Chirurgen überlassen[94].

Ein In-vitro-Modell zum Vergleich der Funktion und Hämodynamik nach Mitralklappenrekonstruktion mittels Loopimplantation und tri-/quadrangulärer Resektion bei akutem Sehnenfadenabriss zeigte, dass die Hämodynamik nach allen drei Rekonstruktionstechniken vergleichbar war. Die Funktion und Klappenkinetik waren jedoch nach der Loopimplantation signifikant besser [104]. Eine weitere Modell-Studie zum Vergleich der Loopimplantation versus Resektion bestätigte, dass mit beiden Rekonstruktionstechniken der Prolaps des posterioren Mitralklappensegels vermindert und die Koaptation der Segel wieder hergestellt wird. Die Technik der Loopimplantation war hier mit einer besseren Koaptationsfläche und einer besseren Beweglichkeit des posterioren Mitralklappensegels verbunden [105]. Beide Modell-Studien kamen zu dem Schluss, dass die Implantation von Loops effektiver ist, weil sie die Anatomie der Klappe respektiert. Die Ergebnisse der hier vorgestellten Studie unterstützen diese Erkenntnisse.

Es gibt mehrere Einschränkungen, die bei dieser retrospektiven Studie zu berücksichtigen sind.

Die Technik der Rekonstruktion des posterioren Mitralklappensegels hat sich über die Zeit geändert, wobei die Loopimplantation die Resektionstechnik abgelöst hat. Aufgrund der Erfahrung der Chirurgen mit der jeweiligen Technik und der sich im Laufe der Zeit ändernden Patientenprofile ergeben sich hieraus möglicherweise Verzerrungen.

Darüber hinaus unterschied sich hierdurch auch der Nachbeobachtungszeitraum beider Untersuchungsgruppen.

4.5.1. Schlussfolgerung

Der Prolaps des posterioren Mitralklappensegels ist eine häufige Ursache der primären Mitralklappeninsuffizienz, welche entweder durch eine tri-/quadranguläre Resektion oder durch die Implantation von Loops korrigiert werden kann. Die vorliegende Studie zeigte ein vergleichbar gutes Langzeitüberleben sowohl für die Patienten nach Loopimplantation als auch für die Patienten nach Resektion des prolabierenden Anteils des posterioren Mitralklappensegels. Die Loopimplantation ist jedoch mit einer deutlich höheren Rekonstruktionsrate der Mitralklappe und somit mit einer niedrigeren Rate an Mitralklappenersatz bei frustanem Rekonstruktionsergebnis verbunden. Die Loopimplantation geht im Vergleich zur Resektionstechnik mit weniger verfahrensbedingten Komplikationen und geringfügig besseren 30-Tages-Ergebnissen einher.

4.6. Die Langzeitergebnisse nach mechanischem versus biologischem

Mitralklappenersatz

Nach Empfehlung der aktuellen gemeinsamen Leitlinien der europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) und der europäischen Gesellschaft für Herz- und Thoraxchirurgie (EACTS) „2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease“ ist bei einer primären Mitralklappeninsuffizienz eine Rekonstruktion der Mitralklappe dem Klappenersatz vorzuziehen [12]. Diese Empfehlung beruht unter anderem auf einer prospektiven multi-zentrischen Studie mit 20-Jahres-Ergebnissen nach Mitralklappenrekonstruktion (n = 1,709) versus Mitralklappenersatz (n = 213) bei primärer Mitralklappeninsuffizienz. Nach Mitralklappenrekonstruktion war im Vergleich zum Ersatz der Mitralklappe sowohl die operative Mortalität signifikant niedriger (0,2% vs. 4,4%; $p < 0,001$) als auch das 20-Jahres-Überleben signifikant besser (41% vs. 24%, $p < 0,001$). Auch war eine Mitralklappenrekonstruktion mit einer geringeren Inzidenz von Reoperationen und klappenbedingten Komplikationen verbunden. Lazam und Kollegen kamen zu dem Schluss, dass bei primärer Mitralklappeninsuffizienz die Rekonstruktion im Vergleich zum Ersatz der Mitralklappe mit einer geringeren operativen Mortalität und einem besseren Langzeitüberleben sowie mit weniger klappenbedingten Komplikationen verbunden ist [106].

Seit mehreren Jahrzehnten stehen zum Ersatz der Mitralklappe biologische und mechanische Klappenprothesen zur Verfügung, jeweils mit spezifischen Vor- und Nachteilen: Biologische Klappenprothesen sind im Vergleich zu mechanischen Klappenprothesen mit geringeren Blutungskomplikationen verbunden, da nach Implantation von biologischen Klappenprothesen keine langfristige Einnahme von Antikoagulation (Phenprocoumon) notwendig ist. Mechanische Klappenprothesen sind mit häufigeren Thromboembolien und Blutungskomplikationen verbunden, hauptsächlich aufgrund der unvermeidlichen lebenslangen Antikoagulation. Mechanische Klappenprothesen sind allerdings im Vergleich zu biologischen Klappenprothesen kaum degenerativen Veränderungen unterworfen und daher langlebiger [17, 107-111]. Auch Komorbiditäten wie Vorhofflimmern, Nierenversagen und Diabetes mellitus sowie Begleitprozeduren wie die Notwendigkeit einer gleichzeitig erforderlichen Aortenwurzelersatzes beeinflussen die Klappenprothesenauswahl [109, 112].

In einer von Yao et al. veröffentlichten Studie mit 279 Patienten, die sich einem Mitralklappenersatz unterzogen (154 Patienten mit biologischen Klappenprothesen versus 125 Patienten mit mechanischen Klappenprothesen), waren die klinischen Ergebnisse in beiden Gruppen vergleichbar. Nach 15 Jahren waren weniger Patienten in der Gruppe mit einer mechanischen Klappenprothese als in der Gruppe mit einer biologischen Klappenprothese frei von Blutungsereignissen (92,5% vs. 100 %; $p < 0,05$). Patienten in der Gruppe der biologischen Klappenprothesen hatten eine geringere Freiheit von Thromboembolien (72,2% vs. 93,5%), Klappenprothesenversagen (22,0% vs. 87,0%) und kardiale Ereignisse (16,5% vs. 47,2%). Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass beim Mitralklappenersatz bevorzugt mechanische Klappenprothesen implantiert werden sollten. Biologische Klappenprothesen sollten für Patienten über 65 Jahren vorbehalten bleiben und nur mit begleitender gerinnungshemmender Therapie angewendet werden [107]. Im Gegensatz dazu zeigte die Studie von Demirag, M., et al nach einer Nachbeobachtungszeit von 10 Jahren keine signifikanten Unterschiede nach Implantation von biologischen und mechanischen Klappenprothesen [113]. Diese Analyse bestätigen die Ergebnisse einer von Hammond et al. durchgeführten Studie aus den 1980er Jahren [114].

In der sechsten vorliegenden Publikation (***Long-term outcome after mitral valve replacement using biological versus mechanical valves***) wurden die Langzeitergebnisse nach biologischem versus mechanischem Mitralklappenersatz (MKE) bei primärer Mitralklappeninsuffizienz am Herzzentrum der Kerckhoff-Klinik untersucht [115].

Alle Patienten mit einer primären Mitralklappeninsuffizienz, die sich zwischen 2005 und 2015 einem Mitralklappenersatz wegen nicht erfolgversprechender Mitralklappenrekonstruktion unterzogen haben, wurden in die Studie eingeschlossen. Die Studie umfasste auch Patienten, die einen Mitralklappenersatz in Kombination mit einer Trikuspidalklappenrekonstruktion, Ablationstherapie und/oder einem Verschluss eines Vorhofseptum Defektes (ASD) erhielten.

Zwischen 2005 und 2015 wurden 1.357 Patienten in der Kerckhoff-Klinik an der Mitralklappe operiert. Bei insgesamt 324 Patienten wurde ein Ersatz der Mitralklappe durchgeführt. Von diesen Patienten erhielten 265 Patienten eine biologische Mitralklappenprothese und 59 Patienten eine mechanische Mitralklappenprothese.

Bei der Klappenwahl der Patienten wurden das Alter, die Komorbiditäten und der Lebensstil mitberücksichtigt. Patienten mit einer Kontraindikation für Vitamin-K-Antagonisten (Frauen mit Kinderwunsch), bestimmte Berufe (zum Beispiel Pilot) und solche mit einem wahrscheinlichen Mangel an Zuverlässigkeit bei der Einstellung und der Einnahme der oralen Antikoagulation wurden auch für biologische Klappenprothesen in Betracht gezogen, selbst wenn sie jünger als 65 Jahre alt waren.

Patienten mit Endokarditis, die eine Resektion der entzündlich veränderten Klappenanteile benötigten, erhielten zur Rekonstruktion des subvalvulären Apparates Neochordae, die am Mitralklappenannulus implantiert wurden. Bei Patienten mit Mitralklappeninsuffizienz ohne Endokarditis, jedoch mit restriktiven Klappensegeln, die nach mehrmaligen Versuchen keine Aussicht auf eine erfolgreiche Rekonstruktion der Mitralklappe hatten, wurde das anteriore Mitralklappensegel reseziert und der posteriore Segel zur Rekonstruktion des subvalvulären Apparates erhalten.

Ausschlusskriterien waren eine gleichzeitige Aortokoronare Bypassoperation (CABG) oder ein Aortenklappenersatz. Alle Patienten mit biologischem Klappenprothesenersatz ohne Vorhofflimmern erhielten routinemäßig Acetylsalicylsäure (ASS) 100 mg täglich. Patienten mit mechanischen Klappenprothesenersatz und/oder Vorhofflimmern erhielten Phenprocoumon (Marcumar) zur Antikoagulation.

Insgesamt waren 49,7% der Patienten weiblich. 38,9% der Patienten hatten Vorhofflimmern ohne einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Untersuchungsgruppen.

Eine degenerative Mitralklappenerkrankung bestand bei insgesamt 96,0% der Patienten, einen erweiterten Mitralklappenannulus hatten 71,3% der Patienten und eine Mitralklappeninsuffizienz Grad $\geq$ II wurde bei 96,6% der Patienten ohne einen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen festgestellt. Eine Mitralklappenstenose hatten 28,7% der Patienten und 14,5% der Patienten litten an akuter Endokarditis. Auch hierbei fand sich kein signifikanter Gruppenunterschied. Patienten, die eine biologische Mitralklappenprothese erhielten, waren älter (71 vs. 56 Jahre; $p < 0,001$) und hatten einen deutlich höheren medianen log Euro Score I (8,4% vs. 4,5%; $p < 0,001$).

In der Patientengruppe mit biologischem Mitralklappenprothesen wurde die Operation signifikant seltener in minimal-invasiver Technik durchgeführt (37,4% vs. 61,0%; $p = 0,001$). Während die Operationszeiten in beiden Gruppen vergleichbar waren, gab es in der biologischen Klappenprothesenersatz-Gruppe eine kürzere Herz-Lungenmaschinenzzeit ($p = 0,030$). Die Krankenhausaufenthaltsdauer war in dieser Gruppe ebenfalls kürzer ($p = 0,012$). In der Gruppe mit mechanischem Mitralklappenprothesenersatz wurden häufiger Rekonstruktionsversuche vor dem Klappenersatz durchgeführt (11,9% vs. 0,8%; $p < 0,001$).

Häufige Komplikationen nach einem Mitralklappenprothesenersatz waren Vorhofflimmern (21,0%) und Lungenentzündung (9,9%) ohne signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen. Eine perioperative Mortalität (1,9%) wurde nur bei Patienten beobachtet, die sich einem biologischen Mitralklappenprothesenersatz unterzogen.

Nach 30 Tagen waren 9,0% aller Patienten gestorben, 4,0% erlitten einen Schlaganfall, 10,5% ein akutes Nierenversagen, 8,0% erhielten einen Herzschrittmacher bei AV-Block III° und 14,2% mussten sich einer Re-Thorakotomie unterziehen. Die oben aufgeführten Komplikationen nach 30 Tagen waren ohne einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

Der postoperativ gemessene maximale Mitralklappen-Gradient betrug im Median 5,0 mmHg für alle Patienten und war in der biologischen Klappenprothesenersatz-Gruppe (5,0 mmHg vs. 4,0 mmHg; $p = 0,833$) höher ohne einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Bei der mittleren Nachuntersuchung nach 5,7 Jahren war der maximale Mitralklappen-Gradient in der biologischen Mitralklappenprothesenersatz-Gruppe im Vergleich zum gemessenen Gradienten in der mechanischen Klappenprothesenersatz-Gruppe ohne einen Unterschied (13,0 mmHg vs. 9,5 mmHg; $p = 0,117$).

Schwerwiegende Komplikationen wie Embolien und Apoplex traten häufiger bei Patienten nach einem biologischen Klappenprothesenersatz auf (9,2% vs. 4,4%; $p = 0,381$). Blutungskomplikationen hingegen waren bei Patienten in der Gruppe mit mechanischen Klappenprothesenersatz (13,3% vs. 2,7%; $p = 0,009$) signifikant höher.

Das Langzeitüberleben der Patienten nach biologischem und mechanischem Mitralklappenprothesenersatz ist in **Abbildung 16** zusammengefasst. Das 10-Jahres-Überleben der Patienten betrug 62,4% nach biologischem und 77,1% nach mechanischen Mitralklappenprothesenersatz ($p = 0,769$). Die Unterschiede waren mit einer HR = 1,264 (95%-KI 0,687 - 2,325; $p = 0,451$) zu keinem Zeitpunkt statistisch signifikant.

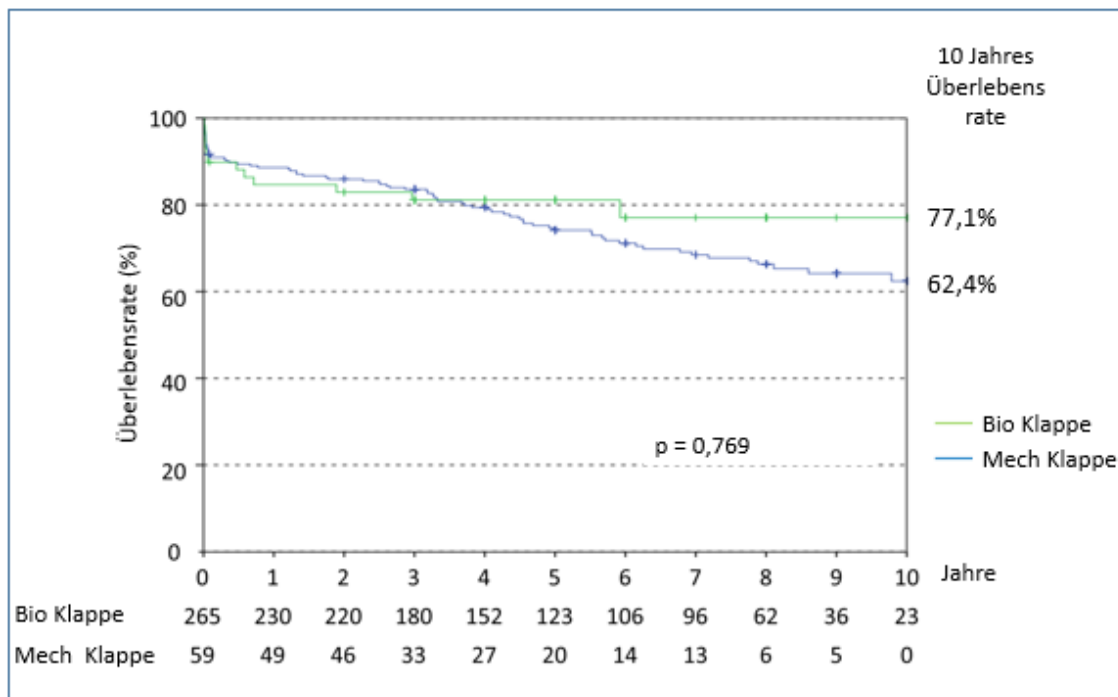


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve für das Langzeitüberleben der Patienten nach biologischem und mechanischem Mitralklappenprothesenersatz; Bio MKE, biologischer Mitralklappenprothesenersatz; Mech. MKE, mechanischer Mitralklappenprothesenersatz [115].

Diese Analyse zeigt, dass sowohl ein biologischer als auch ein mechanischer Mitralklappenprothesenersatz ein sicheres und wirksames Verfahren darstellt.

In der vorliegenden Studie war das Ergebnis nach biologischem und mechanischem Mitralklappenprothesenersatz vergleichbar. Ältere Patienten erhielten in unserem Zentrum häufiger einen biologischen und jüngere Patienten eher einen mechanischen Mitralklappenprothesenersatz. Beide Klappentypen haben Vor- und Nachteile. Patientenspezifische Faktoren sollten bei der Entscheidung für einen Klappenprothesentyp berücksichtigt werden [109, 116]. In der Literatur werden biologische Mitralklappenprothesen allgemein mit überlegeneren antithrombotischen

Eigenschaften, aber mit einer kürzeren Haltbarkeit beschrieben. Im Gegensatz dazu weisen Patienten mit mechanischen Klappenprothesen eine deutlich längere operationsfreie Zeit, dafür jedoch häufiger Thromboembolien und Blutungsereignisse auf [17, 107-109]. Die Daten der vorliegenden Studie bestätigen die Beobachtung, dass die Notwendigkeit einer lebenslangen Antikoagulation nach Implantation von mechanischen Mitralklappenprothesen mit einem erhöhten Blutungsrisiko verbunden ist.

In dieser Analyse war das Überleben der Patienten nach 10 Jahren mit einer mechanischen Mitralklappenprothese höher als bei Patienten mit einer biologischen Mitralklappenprothese (77,1% bzw. 62,4%; $p = 0,769$), jedoch ohne eine statistische Signifikanz. Weitere Untersuchungen sind erforderlich, um festzustellen, ob die Langzeit-Haltbarkeit der mechanischen und biologischen Mitralklappenprothesen das Überleben der Patienten beeinflusst, da in der hier vorliegenden Studie die Patienten nach biologischem Mitralklappenprothesenersatz im Vergleich zu den Patienten nach mechanischem Mitralklappenprothesenersatz 15 Jahre älter waren.

Darüber hinaus wurden biologische Mitralklappenprothesen mit einem erhöhten Risiko für Reoperationen aufgrund struktureller Klappendegenerationen in Verbindung gebracht, die schon nach 5 Jahren auftreten können [110]. Andererseits wurde nach Implantation von biologischen Klappenprothesen auch eine operationsfreie Zeit von mehr als 12 Jahren beschrieben [117-121].

Zukünftige Weiterentwicklungen und Verbesserungen der mechanischen Mitralklappenprothesen, die das Risiko einer Thromboembolie senken und damit die Intensität der lebenslangen Antikoagulation reduzieren, könnten zu einer Bevorzugung dieser Klappentypen führen [122].

Limitationen dieser Studie:

Auch hier handelt es sich um ein mit retrospektives Studiendesign.

4.6.1. Schlussfolgerung

Die vorliegende Studie bestätigt, dass die Implantation einer mechanischen Mitralklappenprothese mit einem erhöhten Blutungsrisiko verbunden ist. Ein vergleichbares Langzeitüberleben zeigte sich sowohl nach der Implantation einer mechanischen als auch nach der Implantation einer biologischen Mitralklappenprothese. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit deuten darauf hin, dass der Klappentyp für das Überleben des Patienten nicht so entscheidend ist, wie frühere Daten nahelegten. Vielmehr ist bei der Klappenwahl der Lebensstil des Patienten (Pilot als Beruf, Kinderwunsch bei Frauen) oder Begleiterkrankungen wie Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, bei denen eine Kontraindikation für eine lebenslange Antikoagulation mit Phenprocoumon (Marcumar) besteht, zu berücksichtigen.

4.7. Die Langzeitergebnisse nach gleichzeitiger Trikuspidalklappenrekonstruktion bei der Mitralklappenoperation im Vergleich zur isolierten Mitralklappenchirurgie

Patienten, die eine Mitralklappenoperation benötigen, haben häufig auch eine Insuffizienz der Trikuspidalklappe. Ob die begleitende Trikuspidalklappeninsuffizienz - insbesondere die leichte oder mittelschwere - zum Zeitpunkt der Mitralklappenoperation zu behandeln ist oder nicht, wird kontrovers diskutiert. Die Häufigkeit der begleitenden Trikuspidalklappenrekonstruktion bei erforderlicher Mitralklappenchirurgie schwankt daher in den verschiedenen Zentren weltweit zwischen 7% und 65% [123]. Eine begleitende Trikuspidalklappenrekonstruktion im Rahmen einer erforderlichen Mitralklappenchirurgie bedeutet eine längere Operationsdauer mit möglicher Zunahme des Operationsrisikos. Die kombinierte Operation ist trotzdem in der Regel ein sicheres Verfahren [17, 45, 124, 125]. Während es eine klare Indikation zur gleichzeitigen operativen Versorgung der schweren Trikuspidalklappeninsuffizienz gibt, besteht noch Uneinigkeit bei der mittelschweren oder leichten Trikuspidalklappeninsuffizienz [17, 124].

Bei einem konservativen Ansatz erfolgt eine gleichzeitige Trikuspidalklappenrekonstruktion begleitend zur erforderlichen Mitralklappenchirurgie nur bei einer hochgradigen Trikuspidalklappeninsuffizienz. Alternativ erfolgt die simultane Korrektur auch bei einer milden bis mittelgradigen Trikuspidalklappeninsuffizienz, da eine Reoperation an der Trikuspidalklappe nach einer Mitralklappenchirurgie mit einer erhöhten Mortalität und Morbidität verbunden ist und die gleichzeitige Trikuspidalklappenrekonstruktion im Allgemeinen ein sicheres Verfahren darstellt [125, 126]. Eine kürzlich durchgeführte Meta-Analyse von 17 Studien verglich die Ergebnisse nach gleichzeitiger Trikuspidalklappenrekonstruktion begleitend zur Mitralklappenchirurgie mit der isolierten Mitralklappenchirurgie nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 6,0 Jahren. Die Autoren fanden keinen Unterschied in der 30 Tages- oder Spätmortalität. Bei Patienten mit einer begleitenden Trikuspidalklappenrekonstruktion trat eine spätere mittelschwere und schwere Trikuspidalklappeninsuffizienz seltener auf. Andererseits war der Bedarf an postoperativer Herzschrittmacherimplantationen bei Patienten, die sich einer gleichzeitigen Trikuspidalklappenrekonstruktion unterzogen, höher [45]. Gammie und

Kollegen verglichen in einer weiteren aktuellen Multi Center Studie die 2 Jahres Ergebnisse nach einer Mitralklappenoperation mit und ohne Trikuspidalklappenrekonstruktion. Der primäre 2-Jahres-Endpunkt war eine Zusammensetzung aus Mortalität, Reoperation bei Trikuspidalklappeninsuffizienz, eine Progression der Trikuspidalklappeninsuffizienz um zwei Schweregrade ab dem Ausgangswert und das Vorhandensein einer schweren Trikuspidalklappeninsuffizienz. Die Autoren fanden eine geringere Inzidenz eines primären-Endpunkt-Ereignisses bei Patienten mit zusätzlicher Trikuspidalklappenrekonstruktion. Nach einer Trikuspidalklappenrekonstruktion war die Indikation einer dauerhaften Schrittmacherimplantation häufiger. Den langfristigen klinischen Nutzen einer reduzierten Trikuspidalklappeninsuffizienz kann nur mit längerer Nachbeobachtung bestimmt werden[127].

Ziel der siebten vorliegenden Publikation (***Long-term outcomes of concomitant tricuspid valve repair in patients undergoing mitral valve surgery***) war es daher, die Ergebnisse nach isolierter Mitralklappenchirurgie im Vergleich zur Mitralklappenoperation in Kombination mit einer Trikuspidalklappenrekonstruktion aus unserem Zentrum zu untersuchen[128].

Zwischen 2005 und 2015 unterzogen sich 1.357 Patienten in unserer Klinik einer Mitralklappenoperation. Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 63 Jahre, 43,3% davon waren weiblich. Begleiterkrankungen wie Vorhofflimmern (32,4%) und pulmonale Hypertonie (12,0%) waren häufig und potenziell mit der Mitralklappenerkrankung assoziiert. Die Mehrheit der Patienten (75,5%) klagte über Symptome einer Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse III/IV.

Eine Mitralklappenoperation mit begleitender Trikuspidalklappenrekonstruktion wurde bei 192 Patienten durchgeführt und eine isolierte Mitralklappenchirurgie bei 1.165 Patienten. Nach der Risikoadjustierung gab es keinen Unterschied in den präoperativen Charakteristika der Patienten. Die Mitralklappenpathologie war nach der Risikoadjustierung auch in beiden Gruppen vergleichbar. Jeweils 182 Patienten wurden in die beiden Gruppen eingeteilt.

Eine Trikuspidalklappeninsuffizienz Grad II hatten 88,9% der Patienten in der kombinierten Gruppe Mitralklappenchirurgie (MKC) + Trikuspidalklappen-

rekonstruktion (TKR), während 79,2% der Patienten mit isolierter Mitralklappenchirurgie eine Trikuspidalklappeninsuffizienz Grad I zeigten. Darüber hinaus hatten die Patienten in der kombinierten Gruppe eine erhöhte rechtsventrikuläre TAPSE ($18,8 \pm 3,9$ mm). Diese Daten waren für Patienten, die sich einer isolierten Mitralklappenchirurgie (MKC) unterzogen, nicht verfügbar.

Es gab Unterschiede in den prozeduralen Details zwischen den beiden Gruppen. In der kombinierten Gruppe waren die Aortenklammzeit (Median 90 vs. 66 Minuten; $p < 0,001$), die Herz-Lungenmaschinendauer (Median 136 vs. 95 Minuten; $p < 0,001$) und die Gesamtoperationsdauer (Median 224 vs. 176 Minuten; $p < 0,001$) signifikant länger. Die Beatmungsdauer war in der kombinierten Gruppe ebenfalls signifikant länger (Median 13 vs. 11 Stunden; $p < 0,001$). Die Intensiv- und Krankenhausverweildauer waren in der kombinierten Gruppe (MKC + TKR) tendenziell länger. Unterschiede bestanden bezüglich der angewendeten Techniken zur Mitralklappenrekonstruktion: die Rekonstruktion des posterioren Mitralklappensegels (49,5% vs. 35,2%; $p = 0,006$) und die Anwendung der Resektionstechnik zur Rekonstruktion des posterioren Mitralklappensegels (37,4% vs. 21,4%; $p = 0,001$) waren häufiger bei Patienten, die sich einer isolierten Mitralklappenchirurgie unterzogen. Eine zusätzliche Kryoablation wurde in der kombinierten Gruppe (MKC + TKR) signifikant häufiger durchgeführt (34,6% vs. 22,5%; $p = 0,011$).

Abbildung 17 gibt die echokardiographischen Ergebnisse der Mitralklappeninsuffizienz wieder. Die Mitralklappenkompetenz und der mittlere Gradient über der Mitralklappe waren im Langzeitverlauf in beiden Gruppen vergleichbar.

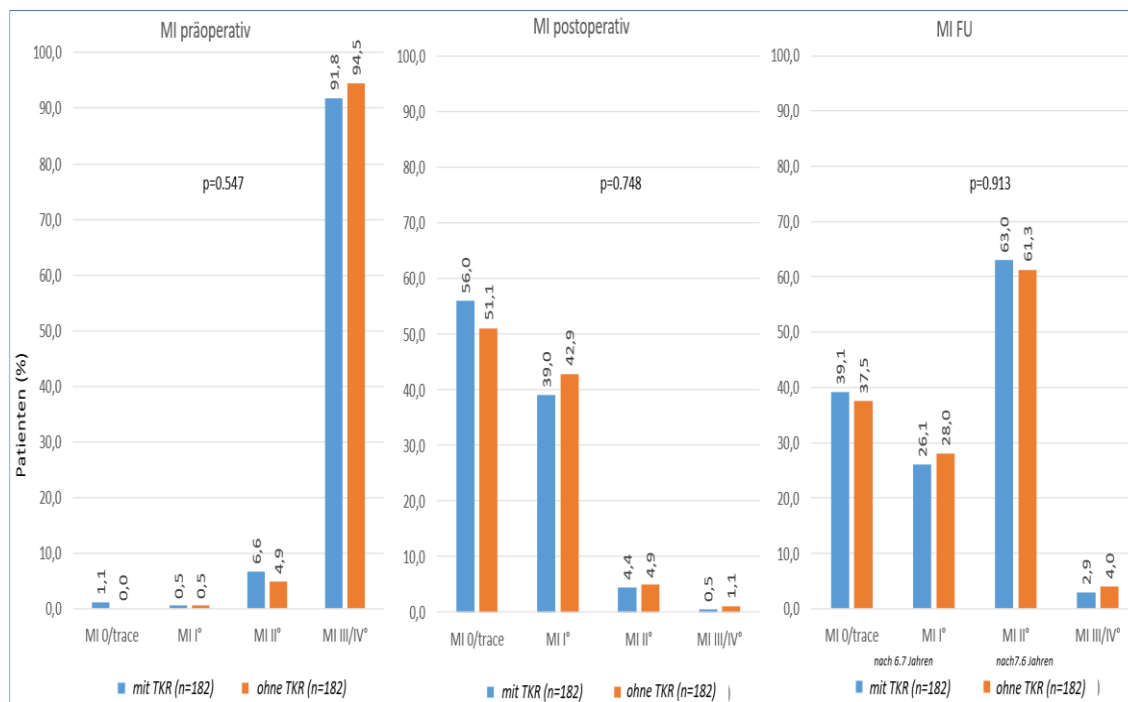


Abbildung 17: Mitralklappeninsuffizienz prä-, postoperativ und im Langzeitverlauf nach isolierter Mitralklappenoperation versus Mitralklappenoperation in Kombination mit einer Trikuspidalklappenrekonstruktion; MI, Mitralklappeninsuffizienz; mit TKR, mit gleichzeitiger Trikuspidalklappenrekonstruktion; FU, Kontrolluntersuchung [128].

Der Schweregrad der Trikuspidalklappeninsuffizienz im Verlauf ist in **Abbildung 18** dargestellt. Eine deutliche Verringerung der schweren Trikuspidalklappeninsuffizienz von 42,8% der Patienten vor der Operation auf 1,7% der Patienten postoperativ und 3,4% der Patienten im Langzeitverlauf konnte bei Patienten der kombinierten Gruppe (MKC + TKR) aufgezeigt werden. Patienten mit isolierter Mitralklappenchirurgie (MKC) hatten prä- und postoperativ ähnliche Schweregrade der Trikuspidalklappeninsuffizienz mit einer leichten Verschlechterung im Langzeitverlauf.

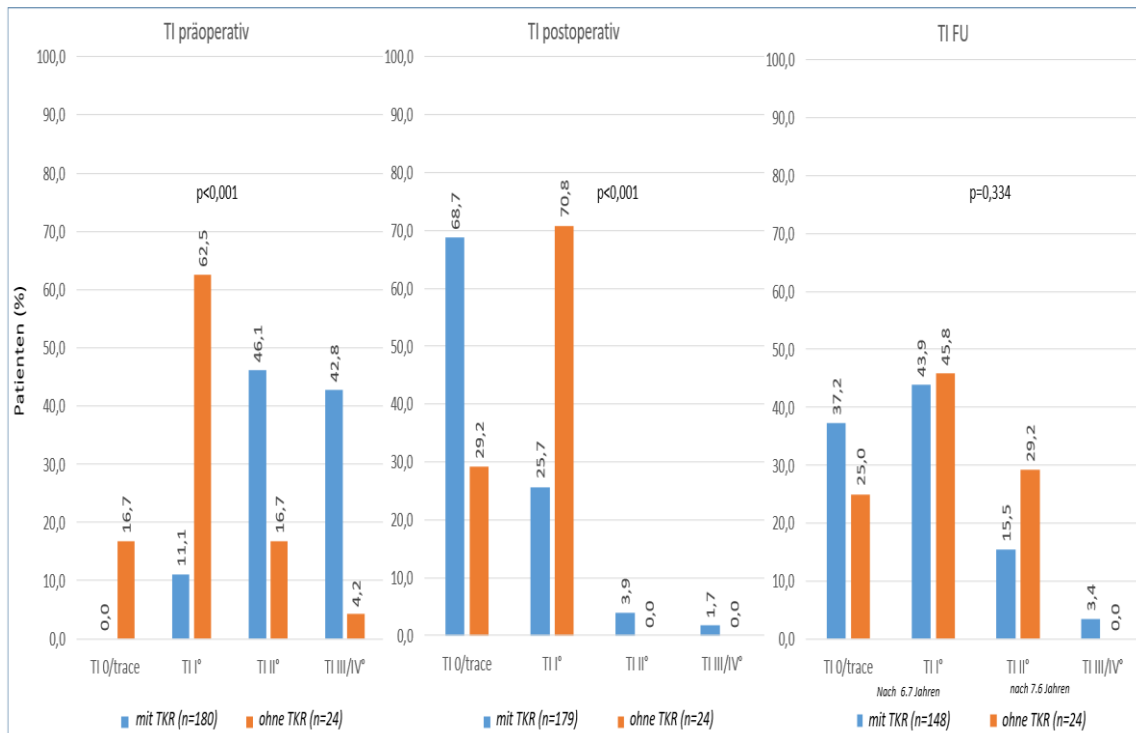


Abbildung 18: Trikuspidalklappeninsuffizienz prä-, postoperativ und im Langzeitverlauf nach isolierter Mitralklappenoperation versus Mitralklappenoperation in Kombination mit einer Trikuspidalklappenrekonstruktion; TI, Trikuspidalklappeninsuffizienz; mit TKR, mit gleichzeitiger Trikuspidalklappenrekonstruktion, FU, Kontrolluntersuchung [128].

Unmittelbar nach dem Eingriff nahm die linksventrikuläre Funktion (LVEF) im Median in beiden Gruppen von 55% auf 50% ab, erholte sich aber in der Langzeituntersuchung wieder.

Präoperativ hatten 81,3% der Patienten in der kombinierten Gruppe und 86,8% der Patienten in der isolierten Gruppe Symptome einer Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse III/IV. Symptome der NYHA-Klasse I hatten 50,4% der Patienten in der MKC + TKR-Gruppe und 48,2% der Patienten in der isolierten MKC-Gruppe (nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 7,2 Jahren in der kombinierten Gruppe und 8,9 Jahren in der isolierten Gruppe).

Die Implantation eines Schrittmachers bei AV Blockierung III° war nach dem kombinierten Verfahren signifikant häufiger erforderlich als nach isolierter Mitralklappenchirurgie (16,0% vs. 8,8%; $p = 0,037$). Weitere postoperative Komplikationen wie Schlaganfall oder Myokardinfarkt traten in den beiden Gruppen gleich häufig auf.

Das Langzeitüberleben der Patienten nach begleitender Trikuspidalklappenrekonstruktion im Vergleich zur isolierten Mitralklappenoperation ist in **Abbildung 19** wiedergegeben. Die 10-Jahres-Überlebensrate war für beide Gruppen praktisch identisch mit 60,8% in der kombinierten Gruppe (MKC + TKR) im Vergleich zu 57,5% in der isolierten Gruppe ($p = 0,859$).

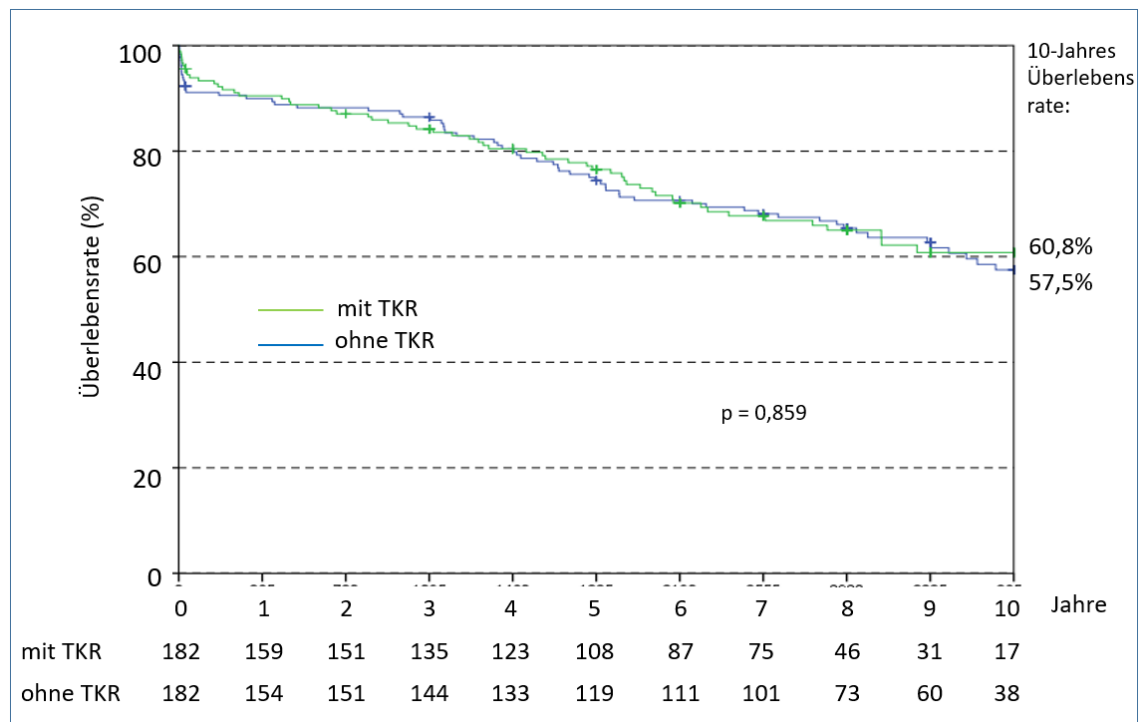


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve für das Langzeitüberleben nach isolierter Mitralklappenoperation versus in Mitralklappenoperation in Kombination mit einer Trikuspidalklappenrekonstruktion [128].

In der vorliegenden Studie zeigte sich weder in der 30-Tages-Mortalität noch im 10-Jahres-Überleben einen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen. Dies steht im Einklang mit einer kürzlich publizierten Metaanalyse zum Vergleich von Mitralklappenchirurgie mit oder ohne begleitender Trikuspidalklappenrekonstruktion, die mit einer HR = 0,87 (95 %-KI 0,63 - 1,24; $p = 0,43$) ebenfalls keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen in der 30-Tages-Mortalität und der Mortalität im Langzeitverlauf aufzeigte [45].

Ein vergleichbares Ergebnis zeigte eine weitere Metaanalyse bei der die Mitralklappenchirurgie mit oder ohne Trikuspidalklappenrekonstruktion speziell bei Patienten mit präoperativ leichter bis mittelschwerer Trikuspidalklappeninsuffizienz

verglichen wurde [129]. Eine größere Analyse von Tam et al. stellte fest, dass es in randomisierten Studien einen Trend zu geringerer Spätmortalität nach gleichzeitiger Trikuspidalklappenrekonstruktion gab (Inzident Rate Ratio, IRR 0,62, 95%-KI 0,38-1,01; $p=0,06$), jedoch konnte dies in anderen, nicht randomisierten Studien nicht bestätigt werden [45].

Zur Risikoadjustierung der präoperativen Charakteristika wurde in dieser Studie eine Propensity Score Analyse verwendet. Die Ergebnisse stimmen gut mit den meisten anderen nach Propensity Score Analyse durchgeführten Studien überein, die ebenfalls keinen Unterschied im Überleben der Patienten mit oder ohne begleitender Trikuspidalklappenrekonstruktion fanden [130-132]. Eine Studie stellte bei Patienten mit präoperativ moderater bis schwerer Trikuspidalklappeninsuffizienz ein besseres 5-Jahres-Überleben in der kombinierten Gruppe (MKC und TKR) fest [133]. De Meester et al. zeigten bei Patienten mit präoperativer Trikuspidalklappeninsuffizienz Grad ≥ 2 ein verringertes Risiko eines kombinierten Endpunkts aus kardialer Mortalität und erneuter Krankenhauseinweisung wegen Herzinsuffizienz zugunsten der kombinierten Gruppe [134].

Einer der Hauptbeweggründe für die Durchführung einer begleitenden Trikuspidalklappenrekonstruktion zum Zeitpunkt der Mitralklappenchirurgie besteht darin das Fortschreiten der Trikuspidalklappeninsuffizienz zu verhindern und somit das Risiko für eine später notwendige Reoperation der Trikuspidalklappe zu verringern [17, 45, 135, 136].

Eine moderate Trikuspidalklappeninsuffizienz ist ein Risikofaktor für eine schwere postoperative Trikuspidalklappeninsuffizienz bei Patienten, die sich zum Zeitpunkt der Mitralklappenchirurgie keiner begleitenden Trikuspidalklappenrekonstruktion unterziehen. Eine Reoperation bei schwerer Trikuspidalklappeninsuffizienz hingegen stellt ein hohes Risiko für Morbidität und Mortalität dar [124, 126, 137].

Die Meta-Analyse von Tam et al. bestätigte, dass eine begleitende Trikuspidalklappenrekonstruktion zum Zeitpunkt der Mitralklappenchirurgie vor späterer rezidivierender Trikuspidalklappeninsuffizienz schützt [45]. Die Meta-Analyse der Studien mit leichter bis mittelschwerer Trikuspidalklappeninsuffizienz ergab eine signifikant höhere Freiheitsrate von mittelschwerer bis schwerer Trikuspidalklappeninsuffizienz bei gleichzeitiger Trikuspidalklappenrekonstruktion [129].

Da die Evidenz zur gleichzeitigen Trikuspidalklappenrekonstruktion zum Zeitpunkt der Mitralklappenoperation bei degenerativer Mitralklappenerkrankung und leicht bis mittelschwerer Trikuspidalklappeninsuffizienz noch gering ist, verglich eine aktuell publizierte multizentrische, randomisierte Studie den Nutzen und die Risiken einer gleichzeitigen Trikuspidalklappenrekonstruktion zum Zeitpunkt der Mitralklappenoperation mit isolierten Mitralklappenoperationen. Es konnten 203 Patienten in die Gruppe der isolierte Mitralklappenoperation (MKC-Gruppe) und 198 Patienten in die Gruppe der Mitralklappenoperation mit gleichzeitiger Trikuspidalklappenrekonstruktion (MKC + TKR-Gruppe) eingeteilt werden. Eine mittelschweren oder schweren Trikuspidalklappeninsuffizienz zeigte sich nach 2 Jahren bei 3,4% Patienten in der MKC + TKR-Gruppe bei 25,1% Patienten in der isolierten MKS-Gruppe [138].

In der vorliegenden Analyse war die linksventrikuläre Funktion direkt postoperativ und in der Kontrolluntersuchung in beiden Gruppen vergleichbar. Dies steht im Einklang mit den Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien [139, 140], die ebenfalls festgestellt haben, dass eine begleitende Trikuspidalklappenrekonstruktion die Symptome der Herzinsuffizienz lindert [141]. In einigen Studien wurde bereits gezeigt, dass eine Trikuspidalklappenrekonstruktion zum Zeitpunkt der Mitralklappenchirurgie das rechtsventrikuläre Remodeling unterstützen und den funktionellen Status verbessern kann [17, 139, 142].

Diese Studie zeigt, dass eine begleitende Trikuspidalklappenrekonstruktion zum Zeitpunkt der Mitralklappenchirurgie die Aortenklamm- und Herz-Lungenmaschinenzeit und letztendlich die gesamte Operationszeit um fast 50 Minuten (Median) verlängert. Bei Patienten dieser Studie war die Verlängerung der Herz-Lungenmaschinenzeit 40 Minuten (Median) etwas größer als der in einer Meta-Analyse berichtete mittlere Unterschied (21 Minuten). Die Verlängerung der Aortenklammzeit 24 Minuten (Median) war vergleichbar zu dem Mittelwert in der Meta-Analyse (21 Minuten) [45]. In dieser Arbeit zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Länge der Intensiv- oder Krankenhausverweildauer zwischen den beiden Gruppen.

Limitationen dieser Studie:

Bei der Studie handelt es sich um eine monozentrische Studie mit retrospektiver Datenanalyse.

Die ausgewertete Datenbank umfasst den Zeitraum von 2005 bis 2015. In dieser Zeit gab es sowohl Weiterentwicklungen der chirurgischen Techniken und ab 2012 auch eine Änderung der Indikation für eine begleitende Trikuspidalklappenrekonstruktion bei der Operation der linksseitigen Herzklappen.

Beide Faktoren können Auswirkungen auf die vorgestellten Ergebnisse haben und sollten bei der Interpretation berücksichtigt werden.

4.7.1. Schlussfolgerung

Diese Studie zeigt, dass eine gleichzeitige Trikuspidalklappenrekonstruktion bei Patienten, die sich einer Mitralklappenchirurgie unterziehen, ein sicheres und wirksames Verfahren mit guten Langzeitergebnissen ist. Eine kombinierte Trikuspidalklappenrekonstruktion, begleitend zur Mitralklappenchirurgie, ist mittlerweile mit vergleichbar guten Ergebnissen wie nach einer isolierten Mitralklappenchirurgie durchführbar.

5. Zusammenfassende wissenschaftliche Diskussion

Die Mitralklappeninsuffizienz ist die zweithäufigste Klappenerkrankung in Europa[143, 144]. Wichtig für die Prognose und für den therapeutischen Ansatzes ist der zugrundeliegende pathogene Mechanismus (primäre oder sekundäre Mitralklappeninsuffizienz).

Die Läsion eines oder mehrere Komponenten der Mitralklappe kennzeichnet die primäre Mitralklappeninsuffizienz. Neben der Elongation oder dem Abriss von Sehnenfäden der Mitralklappe ist die Barlow Erkrankung die häufigste Ursache einer primären Mitralklappeninsuffizienz in den westlichen Ländern. In Entwicklungsländern ist rheumatisches Fieber häufig als Ursache zu finden[144-146].

Der Goldstandard zur Beurteilung von Schweregrad und Mechanismus der Mitralklappenerkrankung sowie ihrer Auswirkungen auf den linken Ventrikel einschließlich dessen Funktion und Remodeling ist die transthorakale- (TTE) bzw. transösophageale Echokardiographie (TEE)[147, 148]. Die genaue Darstellung der Mitralklappenpathologie ist von grundlegender Bedeutung und hat prognostische Auswirkungen insbesondere hinsichtlich der Wahl einer interventionellen Therapie oder chirurgischen Mitralklappenrekonstruktion[99, 146, 149, 150]. Der linksventrikuläre Diameter und der LVEF haben eine prognostische Bedeutung und gelten als Richtwerte für die Behandlung von Patienten mit schwerer Mitralklappeninsuffizienz[151, 152].

Zur Abschätzung des Risikos bei Patienten mit schwerer Mitralklappeninsuffizienz aufgrund eines Prolaps eines oder beider Mitralklappensegel wurde eine Mitral Regurgitation International Database (MIDA) Mortalität Score vorgeschlagen[153]. In den aktuellen Leitlinien zur Evaluation der Mitralklappenpathologie sind der LA-Durchmesser ≥ 55 mm und LVESD ≥ 40 mm als neue Schwellenwerte mit aufgenommen worden[154].

Sollte die Mitralklappeninsuffizienz echokardiographisch nicht eindeutig beurteilbar sein, kann ein Cardio MRT zur besseren Quantifizierung des Regurgitationsvolumens sowie des linksatrialen und linksventrikulären Volumens eine weitere diagnostische Option darstellen. Zusätzlich ermöglicht das Cardio MRT eine Beurteilung der Fibrosierung des Myokardes und somit eine zusätzliche prognostische Aussage, da das

Vorkommen von Fibrosierungen häufig mit ventrikulären Arrhythmien und einem plötzlichem Herztod assoziiert sind[155, 156].

Die gemeinsamen aktuellen Leitlinien („2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease“) der europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) und der europäischen Gesellschaft für Herz- und Thoraxchirurgie (EACTS) geben eine Klasse Ib Empfehlung zur chirurgischen Therapie bei Patienten mit einer schweren, primären Mitralklappeninsuffizienz, wenn nach einer Heart Team Entscheidung durch die chirurgische Therapie ein gutes Rekonstruktionsergebnis erzielt werden kann. Dies gilt für symptomatische Patienten ohne ein hohes Operationsrisiko und für asymptomatische Patienten mit einer linksventrikulären Dysfunktion (LVESD ≥ 40 mm und/oder LVEF $\leq 60\%$) [106, 157-162].

Patienten mit einer LVEF von $\leq 60\%$, einem LVESD von ≥ 40 mm, LA-Volumen von ≥ 60 ml/m² oder LA-Durchmesser ≥ 55 mm, systolischer Druck in der Lungenarterie (SPAP) > 50 mmHg, und Vorhofflimmern haben aufgrund eines schlechten Outcomes unabhängig von den Symptomen eine II a Indikation zur operativen Versorgung[153, 163, 164].

Für symptomatische Patienten mit einer echokardiographisch nachgewiesenen schweren Mitralklappeninsuffizienz, die nach einer Heart Team Entscheidung als inoperabel eingestuft wurden besteht eine IIb Indikation zur Transcatheter Edge-to-Edge Repair (TEER)[165, 166].

Bislang war die Therapie der Wahl bei der primären Mitralklappeninsuffizienz eindeutig die chirurgische Mitralklappenrekonstruktion und bei der sekundären Mitralklappeninsuffizienz die interventionelle Therapie mittels TEER[167]. Im klinischen Alltag gewinnt die Mitralklappen Heart Team Entscheidung für das weitere Prozedere bei der Behandlung der Patienten mit primärer schwerer Mitralklappeninsuffizienz immer mehr an Bedeutung. Entgegen den aktuellen gemeinsamen Empfehlungen der Leitlinien („2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease“) der europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) und der europäischen Gesellschaft für Herz- und Thoraxchirurgie (EACTS) lässt sich eine stetige Zunahme der interventionellen Verfahren auch bei der Therapie einer schweren primären Mitralklappeninsuffizienz die operativ versorgt werden könnte beobachten[168].

Die Auswahl der Patienten für eine interventionelle Therapie oder für eine chirurgische Mitralklappenrekonstruktion unterliegen aktuell einem größeren Wandel[169]. Peyman et. al. haben die Bedeutung eines speziellen Mitralklappen Heart Teams im Vergleich zu einem allgemeinen Heart Team in einer 2021 veröffentlichten Arbeit aufgezeigt. Unabhängig von der zugewiesenen Behandlung hatten die Patienten mit einer Mitralklappeninsuffizienz, die aufgrund einer Entscheidung des speziellen Mitralklappen Heart Teams therapiert wurden, ein deutlich höheres Überleben[170].

Wurde die Indikation zur chirurgischen Therapie einer primären Mitralklappeninsuffizienz getroffen, so ist aufgrund einer signifikant besseren Überlebensrate der Patienten nach einer Mitralklappenrekonstruktion im Vergleich zu Patienten nach einem Mitralklappenersatz die Rekonstruktion wann immer möglich vorzuziehen[106, 157].

In der vorliegenden kumulativen Arbeit werden die unterschiedlichen Operationstechniken im Rahmen der Therapie der degenerativen Mitralklappenerkrankung analysiert.

Seit über 50 Jahren ist der operative Standardzugang für Patienten, die eine Mitralklappenoperationen benötigen, die vollständige mediane Sternotomie. Dabei erfolgte eine stetige Weiterentwicklung der verschiedenen Techniken zur Rekonstruktion und wenn erforderlich auch zum Ersatz der Mitralklappe[171].

Die minimal-invasive Mitralklappenchirurgie wurde Mitte der 90er Jahre entwickelt, um das Operationstrauma durch die komplette mediane Sternotomie zu reduzieren[19, 20]. Es gibt verschiedene minimal-invasive Techniken zur Operation der isolierten Mitralklappenerkrankung. Neben der partiellen Sternotomie, der roboterassistierten minimal-invasiven Mitralklappenoperation (zum Beispiel in der Cleveland Clinic, USA) hat sich in Deutschland die minimal-invasive Mitralklappenoperation über eine rechts-laterale Minithorakotomie durchgesetzt[172].

Eine Reduktion des chirurgischen Traumas und damit verbunden eine schnellere postoperative Erholung der Patienten nach einer minimal-invasiven Operation führte insbesondere in den letzten Dekaden zu einer großen Akzeptanz dieser Operationstechnik[173, 174]. Die minimal-invasive Mitralklappenchirurgie wurde seitdem kontinuierlich weiterentwickelt und ist mittlerweile als ein Routineverfahren in

vielen Zentren etabliert. Ein geringeres Risiko von Wundinfektionen, weniger postoperative Schmerzen, eine frühere Rückkehr zu normalen Aktivitäten und ein besseres kosmetisches Ergebnis sind weitere Vorteile der minimal-invasiven Operationstechnik über eine rechts-laterale Minithorakotomie im Vergleich zur Operation über eine komplette mediane Sternotomie[173, 175]. Aus diesem Grund bevorzugen immer mehr Patienten, die eine isolierte Mitralklappenoperation benötigen, bei entsprechender Durchführbarkeit, die minimal-invasive Operationstechnik.

In den Vereinigten Staaten ist der Anteil von minimal-invasiven Mitralklappeneingriffen von 11,9% im Jahr 2004 auf 20,1% im Jahr 2008 gestiegen und in Deutschland stieg die Anzahl der minimal-invasiven Mitralklappenoperationen von 13,1% im Jahr 2004 auf über 50% in 2019[176].

Dennoch werden Patienten mit einer isolierten, degenerativen Mitralklappenerkrankung nicht in allen herzchirurgischen Kliniken minimal-invasiv operiert, sondern meistens in Zentren mit ausreichender Fallzahl und somit auch Erfahrung in der minimal-invasiven Operationstechnik[177]. Dies mag verschiedene Ursachen haben. Zum einen erfordert die Etablierung eines minimal-invasiven Programmes zur Versorgung von Patienten mit einer degenerativen Mitralklappenerkrankung die Anschaffung eines dafür erforderlichen speziellen technischen Equipments und zum anderen benötigt es die Erfahrung der Chirurgen in der minimal-invasiven Operationstechnik. Bei der Initiierung und beim Aufbau von Kompetenzzentren für die minimal-invasive Mitralklappenchirurgie sind zum einen die Auswahl der für dieses Prozedere geeigneten Patienten und zum anderen gezielte Weiterbildungsprogramme erforderlich[178].

Eine weniger steile Lernkurve wird als nachteiliger Aspekt der minimal-invasiven Mitralklappenchirurgie diskutiert. Holzhey et. al führten eine Analyse durch und kamen zu der Schlussfolgerung, dass die Lernkurve für ein sicheres Umsetzen der minimal-invasiven Operationstechnik bei 75-125 Eingriffen liegt. Zum Erhalt und zur Weiterentwicklung der erlernten minimal-invasiven Operationstechniken sollte ein Eingriff pro Woche durchgeführt werden. Darüber hinaus machen unterschiedliche individuelle Lernkurven insbesondere in der Anfangsphase eine gute Anleitung und eine adäquate Weiterbildung der Chirurgen notwendig[179]. Die minimal-invasive Mitralklappenchirurgie ist in erfahrenen Zentren ein sicheres Verfahren und hat sich zum Goldstandard in der Mitralklappenchirurgie entwickelt[36, 171, 174].

Nissen et. al. haben in einer im Jahr 2021 veröffentlichten Untersuchung gezeigt, dass die minimal-invasive Mitralklappenoperation verglichen zur Mitralklappenoperation über eine komplette mediane Sternotomie, unabhängig von der Ätiologie der zu operierenden Mitralklappenerkrankung, mit einer geringeren Morbidität, einer kürzeren Krankenhausverweildauer und ohne einen Unterschied in der Mortalität assoziiert ist[177].

In einer Metaanalyse verglichen Moscarelli et. al. die Ergebnisse von Patienten mit einer komplexen Mitralklappenerkrankung (Prolaps beider Segel und Barlow Erkrankung), die eine minimal-invasive Mitralklappenrekonstruktion versus Mitralklappenrekonstruktion über eine komplette mediane Sternotomie erhielten. Dabei zeigte sich kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen hinsichtlich des Wiederauftretens von erneuter mittelschwerer Mitralklappeninsuffizienz[180].

Eine Arbeit von Kinsing et. al. beschäftigte sich systematisch mit den Komplikationen der minimal-invasiven Mitralklappenchirurgie und konnten aufzeigen das die minimal-invasive Mitralklappenoperation mit einer niedrigen 30-Tage Mortalität und Schlaganfallsrate verbunden ist[181].

In einer Metaanalyse von 119 eingeschlossenen Studien verglichen Adam et. al. die minimal-invasive Mitralklappenoperation mit Mitralklappenoperation über eine komplette mediane Sternotomie. Die Autoren kamen zu der Schlussfolgerung, dass die minimal-invasive Mitralklappenchirurgie mit einer kürzeren Krankenhausverweildauer bei vergleichbarer Morbidität und Mortalität assoziiert ist. Es gibt jedoch nur wenige qualitativ hochwertige Untersuchungen, die die Langzeitergebnisse nach minimal-invasiver im Vergleich zur konventionellen Sternotomie untersuchen[182].

Eine im Jahr 2019 veröffentlichte Übersichtsarbeit und im Jahr 2021 veröffentlichte Expertenmeinung bestätigen unsere Ergebnisse, dass die minimal-invasive Mitralklappenoperation in Zentren mit großer Erfahrung mit exzellenten Ergebnissen und einer hohen Rekonstruktionsrate der Mitralklappe verbunden ist[183, 184].

In der Literatur wird unabhängig von der zugewiesenen Behandlung für Patienten mit einer Mitralklappenerkrankung, die aufgrund einer Entscheidung eines speziellen Mitralklappen Heart Teams therapiert wurden, ein deutlich höheres Überleben beschrieben[170].

Feirer et. al. konnten in einer weiteren Untersuchung aufzeigen, dass die minimal-invasive Mitralklappenrekonstruktion bei Patienten mit einer degenerativen Mitralklappeninsuffizienz ein sicheres Verfahren ist, da die minimal-invasive Mitralklappenrekonstruktion mit einer geringeren Mortalität und hervorragenden funktionellen Langzeitergebnissen assoziiert ist[185].

Vor 2009 wurde im Herzzentrum der Kerckhoff-Klinik in Bad Nauheim die Operation der isolierten Mitralklappe ausschließlich durch eine komplette mediane Sternotomie durchgeführt. Das minimal-invasive Operationsprogramm für die Behandlung der Patienten mit einer isolierten Mitralklappenerkrankung wurde 2009 gestartet. Seit 2011 ist die minimal-invasive Operationstechnik zum Goldstandard geworden und die Patienten mit einer isolierten primären Mitralklappeninsuffizienz werden ausschließlich minimal-invasiv über eine rechts-laterale Minithorakotomie operiert.

In der vorliegenden ersten Analyse (siehe 4.1.) untersuchten wir die Langzeitergebnisse nach minimal-invasiver Mitralklappenchirurgie im Vergleich zur konventionellen Mitralklappenoperation über eine komplette mediane Sternotomie[29].

Diese Arbeit bestätigt, dass die minimal-invasive Mitralklappenchirurgie im Vergleich zur Mitralklappenoperation über eine komplette mediane Sternotomie neben den kosmetischen Vorteilen mit einer hohen Rekonstruktionsrate der Mitralklappe, einer niedrigen Operationsmortalität und einem besseren Langzeitüberleben verbunden ist. Die minimal-invasive Mitralklappenchirurgie ist somit das Verfahren der Wahl[29].

Am Standort Kerckhoff-Klinik werden die Patienten nach einem speziellen Mitralklappen Heart Team Beschluss entsprechend ihrer Komorbiditäten und der bestehenden Mitralklappenpathologie einer optimalen Therapieoption zugeordnet.

Wie viele Techniken benötigt auch insbesondere die minimal-invasive Methode Erfahrungen und Kenntnisse über die spezifischen Komplikationsmöglichkeiten während der einzelnen Operationsschritte.

Nach Etablierung eines minimal-invasiven Mitralklappen Programmes bedarf es einer strukturierten Weiterbildung unter Anleitung durch erfahrene Chirurgen in der minimal-invasiven Technik. Die Weitergabe von Kenntnissen und Fähigkeiten an den chirurgischen Nachwuchs ist ein wichtiger Faktor zum Erhalt und zur kontinuierlichen Verbesserung der minimal-invasiven Technik. Nur so können die Patienten fortlaufend

nach den aktuellen Standards mit modernen Methoden bei minimiertem Risiko behandelt werden. Etablierte Verfahren sollten weiterhin genutzt werden und neue Verfahren zur Verbesserung der Ergebnisse mit Augenmaß erfolgen.

Dennoch gibt es Limitationen für die minimal-invasive Technik und es können Prozedur bedingte Komplikationen nach einer minimal-invasiven Operation auftreten.

Die minimal-invasive Operationstechnik über eine rechts-laterale Minithorakotomie ermöglicht die Operation der Mitralklappe und die gleichzeitige Versorgung einer erforderlichen Trikuspidalklappenerkrankung, eines Vorhofseptum Defektes und eines Vorhofflimmerns. Eine gleichzeitig notwendige aortokoronare Bypassoperation oder eine Aortenklappenoperation sind über die rechts-laterale Minithorakotomie nicht durchführbar und gehören zu den wesentlichen Limitationen der minimal-invasiven Technik [29, 186].

Zusätzliche Limitationen der minimal-invasiven Operationstechnik sind neben Adhäsionen der Lungen, eine stark ausgeprägte Trichterbrust, eine ausgeprägte Verkalkung des Mitralklappenanulus, eine stark eingeschränkte linksventrikuläre Pumpfunktion sowie eine Abszess Bildung durch eine Endokarditis [29, 186].

Mögliche Komplikationen der minimal-invasiven Operationstechnik sind Gefäßverletzungen der Arteria und/oder Vena Femoralis oder die Entstehung von Lymphfisteln.

Darüber hinaus gibt es typische Komplikationen, die bei der minimal-invasiven Operation auftreten können. Seltene Ursachen wie eine Ventrikelperforation, eine Verletzung des linken Herzohres durch die externe Aortenklammung oder eine intraoperativ auftretende Aortendisektion machen eine Konversion zur kompletten medianen Sternotomie erforderlich[29, 43].

Das einseitige postoperative Lungenödem ist eine schwerwiegende Komplikation nach einer minimal-invasiven Mitralklappenoperation, die mit einer deutlich erhöhten Mortalität einhergeht. Wobei eine Assoziation mit einer präoperativ bestehenden chronisch obstruktiven Lungenerkrankung, einer pulmonalen Hypertonie, einer rechtsventrikulären Dysfunktion und einer langen Dauer des kardiopulmonalen Bypasses beschrieben wird[187]. Eine weitere Untersuchung von Renner et. al.

diskutieren die Möglichkeit einer entzündlichen Disposition als Ursache für das Auftreten eines einseitigen postoperativen Lungenödems[188].

Zu den seltenen Spätfolgen der minimal-invasiven Operationstechnik gehören Lungenhernien. In der Literatur ist darüber wenig beschrieben. Meana et. al. berichten über einen Fall, der erst zehn Jahre nach einer minimal-invasiven Prozedur klinisch auffällig und operativ versorgt wurde[189].

Die zweite eigene Arbeit (siehe 4.2.) befasste sich speziell mit dieser typischen Komplikation der minimal-invasiven Operationstechnik. Die Lungenhernie wird vor allem bei weiblichen Patienten häufig nicht frühzeitig erkannt. Bei unspezifischen Brustbeschwerden nach minimal-invasiver Mitralklappenchirurgie sollte eine diagnostische Abklärung zum Ausschluss von Lungenhernien erfolgen. Die Computertomographie des Thorax gilt hierbei als Goldstandard. Bei einer symptomatischen Lungenhernie ist eine Brustwandrekonstruktion erforderlich wobei diese in den meisten Fällen mit autologem Material durchgeführt werden kann[52].

Als Konsequenz aus der Untersuchung wurde am Standort Kerckhoff-Klinik ein besonderes Augenmerk auch auf den Wundverschluss nach einer rechts-lateralen Minithorakotomie gelegt. Außerdem wird bei Patienten, die unspezifische Beschwerden nach einem minimal-invasiven Eingriff haben, eine Computertomographie des Thorax zum Ausschluss einer Lungenhernie durchgeführt.

Die Technik zur intraoperativen Okklusion der Aorta ist ein weiterer wichtiger Diskussionspunkt in der minimal-invasiven Mitralklappenchirurgie – hierzu finden verschiedene Techniken wie die konventionelle, externe Aortenklemmung und der Endoclamp Katheter Anwendung.

Es gibt wenige, meistens retrospektive Daten, welche bei der minimal-invasiven Mitralklappenchirurgie die Technik der externen Aortenklemmung mit dem Endoclamp-Verfahren vergleichen. Kowalewski et. al. untersuchten in einer Metaanalyse die Komplikationen beider Verfahren. Es konnten keine Unterschiede beim Auftreten von zerebro-vaskulären Ereignissen und der Gesamtmortalität festgestellt werden. Die Lernkurve für die minimal-invasive Technik betrifft nicht nur den Chirurgen sondern das gesamte Operationsteam. Dies gilt für die Leistenkannülierung

zur Initiierung der Herz-Lungen-Maschine und auch bei der Platzierung und Lagekontrolle des Endo Ballons zur Aortenokklusion[61, 73, 190, 191].

In Kompetenzzentren mit einem etablierten minimal-invasiven Mitralklappenprogramm, die das Endoclamp Verfahren regelmäßig anwenden zeigen bei Patienten mit einer Reoperationen an der Mitralklappe klare Vorteile für das Endoclamp Verfahren bei einem geringeren Risiko für Nachblutungen. Die Endoclamp Methode bietet „in geübten Händen“ im Vergleich zur externen Aortenokklusion eine vergleichbar gute Myokardprotektion, niedrige Mortalität und gilt damit als ein sicheres Verfahren[67, 192-194].

Die dritte Analyse von Daten aus unserem Zentrum (siehe 4.3.) zeigt, dass die Anwendung des Endoclamp Verfahrens bei der minimal-invasiven Mitralklappenchirurgie eine geeignete und sichere Alternative zur konventionellen, externen Aortenklamme darstellt. Dies gilt insbesondere in Fällen, bei denen eine externe Aortenklammung aufgrund von Verwachsungen nicht durchführbar ist[62].

Am Standort Kerckhoff-Klinik wird bei der minimal-invasiven Mitralklappenchirurgie routinemäßig die externe Aortenklammung verwendet. Aufgrund zu seltener Anwendung wird das Endoclamp Verfahren nicht mehr routinemäßig angewendet.

Zur Reduzierung der Operationszeiten und insbesondere der Aortenklammzeit wurde statt des zeitaufwendigeren Knüpfen der einzelnen Ring- oder Klappennähte das Cor-Knot Devise eingeführt. Dadurch sind die Ring- oder Klappennähte insbesondere bei erschwertem Zugang deutlich schneller implantierbar. Ob die Titanclips das Risiko einer Endokarditis erhöhen bleibt abzuwarten.

Aufgrund von Lymphfisteln, die nach einer offen chirurgischen Leistenkannülierung zur Initiierung der Herz-Lungen-Maschine auftraten, erfolgte der Wechsel zur sonographisch gesteuerten Punktion der Leistengefäße. Die Punktion der Leistengefäße und der postoperative Gefäßverschluss mit dem Perclose ProGlide Verschlussystem unterliegen ebenfalls einer Lernkurve. Ob mit dieser Technik im Vergleich zur offenen, chirurgischen Kannülierung der Leistengefäße geringere Komplikationsraten für die Patienten erzielt werden können, ist noch unbeantwortet und wird Gegenstand zukünftiger Untersuchungen sein.

Die Therapie der Mitralklappenerkrankungen und insbesondere die Weiterentwicklung der Techniken zur Rekonstruktion der Mitralklappe bei Patienten mit einer degenerativen Mitralklappeninsuffizienz unterlag in den letzten beiden Dekaden auch unabhängig vom Zugangsweg (Mitralklappenoperation in minimal-invasiver Technik über eine rechts-laterale Minithorakotomie oder über eine komplette mediane Sternotomie) einem stetigen Wandel[195]. Wichtig ist dabei eine Stratifizierung je nach bestehender Komorbidität und Mitralklappenpathologie durch ein spezielles Mitralklappen Heart Team[170].

Die die „Global Burden of Disease Study 2017“ beschäftigt sich mit der Häufigkeit und den Folgen der nicht-rheumatischen Herzklappenerkrankung (Aortenklappenstenose und degenerative Mitralklappenerkrankung). Bedingt durch die zunehmende Alterung der Bevölkerung sind die degenerative Mitralklappenerkrankung neben der Aortenklappenstenose wichtige Ursachen einer steigenden Morbidität in der Bevölkerung. Dies stellt eine erhebliche Herausforderung für das Gesundheitswesen dar und erfordert eine rechtzeitige Investition in die Weiterentwicklung der diagnostischen und der therapeutischen Möglichkeiten[144].

Bei der degenerativen, schweren Mitralklappeninsuffizienz ist aufgrund einer besseren Überlebensrate der Patienten nach einer Mitralklappenrekonstruktion im Vergleich zum Mitralklappenersatz die Rekonstruktion dem Mitralklappenersatz wann immer möglich vorzuziehen[106, 157, 160].

Bei Patienten mit milder bis moderater degenerativer Mitralklappeninsuffizienz wird der optimale Zeitpunkt für die operative Therapie unterschiedlich gehandhabt und viele Patienten werden lange konservativ, medikamentös behandelt, obwohl Patienten nach einer frühzeitigen Mitralklappenrekonstruktion im Vergleich zur konservativen Therapie eine geringere Morbidität und Mortalität aufweisen[196]. Watt et. al. haben die Lebenserwartung von Patienten mit schwerer degenerativer Mitralklappeninsuffizienz, die sich im Vergleich zur konservativen Therapie einer operativen Mitralklappenrekonstruktion unterzogen haben, untersucht. Die Autoren kommen zu der Schlussfolgerung, dass nach einer operativen Mitralklappenrekonstruktion, unabhängig vom Lebensalter, eine vergleichbare Lebenserwartung wie in der Normalbevölkerung erreicht wird[197].

Eine gute präoperative Diagnostik sowie eine perioperative transösophageale Echokardiographie dienen der optimalen Operationsplanung und der direkt postoperativen Qualitätskontrolle[198].

Ziele der Mitralklappenrekonstruktion sind neben der Wiederherstellung der physiologischen Bewegung der Segel, die Etablierung einer angemessenen Koaptationslänge des anterioren und posterioren Mitralklappensegels und die Stabilisierung des Mitralklappenanulus[99].

Durch die Verwendung geeigneter Rekonstruktionsverfahren ist die Mitralklappenrekonstruktion ein sehr sicheres chirurgisches Verfahren geworden, welches zur Wiederherstellung einer normalen Lebenserwartung mit guter Lebensqualität führt[199].

Ein wichtiger Aspekt der Mitralklappenrekonstruktion ist die Stabilisierung des Mitralklappenanulus durch einen Anuloplastie-Ring. Im Allgemeinen werden offene (flexible) oder geschlossene (semirigide) Anuloplastie-Ringe verwendet.

Obwohl die Stabilisierung Mitralklappenanulus durch einen Anuloplastie-Ring ein wichtiger Bestandteil der chirurgischen Mitralklappenrekonstruktion darstellt, gibt es wenige Daten zu den Charakteristika der unterschiedlichen Ringtypen[195, 200, 201].

Baccelli et. al. untersuchten die Langzeitergebnisse bei Patienten mit einer degenerativen Mitralklappeninsuffizienz nach einer Mitralklappenrekonstruktion mit offenen und geschlossenen Anuloplastie-Ringen und kamen zu der Schlussfolgerung, dass die Wahl des Anuloplastierings keinen Einfluss auf die Inzidenz kardial bedingter Mortalität und auf das Wiederauftreten einer Mitralklappeninsuffizienz hat[200]. Auch bei Patienten mit einer komplexen Mitralklappenpathologie (Barlow-Krankheit) die sich einer Mitralklappenrekonstruktion unterzogen, hatte die Wahl des Anuloplastierings keinen Einfluss auf die Langzeitergebnisse. Die Autoren kamen zu der Schlussfolgerung, dass das Erreichen eines optimalen postoperativen Ergebnisses auch der Schlüssel zu einer langfristig guten Funktion ist[195, 202].

Unabhängig von der Wahl des Anuloplastierings zur Stabilisierung des Mitralklappenanulus ist die Auswahl der entsprechenden Ringgröße von entscheidender Bedeutung für das kurz- und langfristige Rekonstruktionsergebnis der Mitralklappe. Bei der Auswahl eines zu kleinen Anuloplastierings und damit verbundenem übermäßigen

„Downsizing“ des Mitralklappenanulus besteht das Risiko einer Insuffizienz der Mitralklappe durch einen SAM-Phänomen, das Risiko einer relativen Mitralklappenstenose oder das Risiko für einen späteren Ausrisses des Mitralklappen-Ringes. Daher ist bei jedem Patienten die Bestimmung der optimalen Ringgröße von entscheidender Bedeutung für ein gutes Rekonstruktionsergebnis der Mitralklappe[203].

Die Ergebnisse der vierten vorgelegten Studie (siehe 4.4.) belegen vergleichbar gute Ergebnisse nach der Implantation von offenen und geschlossenen Anuloplastie-Ringen bei der Korrektur der Mitralklappeninsuffizienz mit einer entsprechenden Verbesserung der Symptomatik der Patienten (NYHA-Klasse) unmittelbar nach der Behandlung sowie in der Langzeitbeobachtung von ~ 6 Jahren nach der Behandlung[84].

Am Standort Kerckhoff-Klinik stehen weiterhin die offenen und geschlossenen Anuloplastieringe in verschiedenen Größen zur Verfügung und beide Ringtypen werden je nach Mitralklappenpathologie und nach Präferenz des jeweiligen Chirurgen implantiert.

Ein weiterer wichtiger Bestandteil der Mitralklappenrekonstruktion nach Carpentier ist die Wiederherstellung der Beweglichkeit der Mitralklappensegel[99]. Ein Prolaps des posterioren Mitralklappensegels ist eine häufige Ursache der primären Mitralklappeninsuffizienz, welche entweder durch eine tri-/quadranguläre Resektion oder durch die Implantation von Loops korrigiert werden kann[204, 205].

Die Rekonstruktion eines oder beider prolabierenden Mitralklappensegel durch die Loop-Implantation beruht auf dem Grundsatz „Respect rather than Resect“ von Carpentier. Die Loops zur Rekonstruktion der abgerissenen Sehnenfäden wurden anfänglich noch bei geklemmter Aorta, durch den Chirurgen nach der Bestimmung der Länge der Sehnenfäden selbst geknotet und hergestellt. Seit einigen Jahren stehen vorgefertigte Loops in verschiedenen Längen zum Ersatz von abgerissenen oder elongierten Sehnenfäden zur Verfügung. Die Technik der Loop-Implantation wurde in den letzten zwei Dekaden vor allem durch Mohr et. al. und Perrier et al. weiterentwickelt[95, 206, 207].

Zusammenfassend zeigte die fünfte vorgelegte Studie (siehe 4.5.) ein vergleichbar gutes Langzeitüberleben sowohl für Patienten nach einer Loop-Implantation als auch für Patienten nach Resektion des posterioren Mitralklappensegels. Die Patienten nach einer

Loop-Implantation hatten jedoch eine deutlich höhere Rekonstruktionsrate der Mitralklappe und eine geringere Komplikationsrate im Vergleich zu Patienten nach Resektion des posterioren Mitralklappensegels[100].

Im klinischen Alltag hat sich am Standort Kerckhoff-Klinik zunehmend die „Respect rather than Resect-Technik“ durchgesetzt und bei Patienten mit einer Mitralklappeninsuffizienz mit elongierten oder abgerissenen Sehnenfäden am vorderen oder am hinteren Mitralklappensegel wird heutzutage von den meisten Chirurgen die Loop-Implantation zur Rekonstruktion Mitralklappe bevorzugt.

Aufgrund einer signifikant besseren Überlebensrate der Patienten mit einer degenerativen Mitralklappeninsuffizienz nach einer Mitralklappenrekonstruktion im Vergleich zum Ersatz der Mitralklappe ist eine Mitralklappenrekonstruktion wann immer möglich dem Mitralklappenersatz vorzuziehen[106, 157].

Bei Patienten mit einer symptomatischen Mitralklappenstenose besteht, laut der aktuellen Empfehlungen der gemeinsamen Leitlinien der europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) und der europäischen Gesellschaft für Herz- und Thoraxchirurgie (EACTS) „2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease“, eine Klasse IB-Empfehlung für eine perkutane Mitralklappenvalvuloplastie (MVP) wenn keine Kontraindikationen wie z.B. eine MÖF >1,5 cm², eine gleichzeitig bestehende höhergradige Mitralklappeninsuffizienz oder eine schwere bi-komissurale Kalzifikation vorliegen[208].

Patienten mit einer Endokarditis der Mitralklappe, mit zunehmenden Restriktionen und/oder bei Verkalkungen an der Mitralklappe oder Patienten mit einer Kontraindikation für eine Mitralklappenvalvuloplastie (MVP) geben die aktuellen gemeinsamen Leitlinien der europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) und der europäischen Gesellschaft für Herz- und Thoraxchirurgie (EACTS) „2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease“, eine Klasse IC-Empfehlung für einen chirurgischen Mitralklappenersatz. Neben der individuellen Klappenwahl für den einzelnen Patienten ist ein Ersatz der Mitralklappe bevorzugt unter Erhalt des subvalvulären Apparates durchzuführen[208].

Im klinischen Alltag sollte die Art der Behandlung (Mitralklappenvalvuloplastie oder chirurgischer Mitralklappenersatz) sowie deren Zeitpunkt auf der Grundlage der

klinischen Situation des Patienten, der zugrundeliegenden Anatomie der Mitralklappe und der lokalen Begebenheiten entschieden werden[209, 210].

Von der rheumatischen Mitralklappenstenose zu unterscheiden ist die Kalzifikation des Mitralklappenanulus (MAC). Patienten mit einer MAC sind meistens älter und haben erhebliche Komorbiditäten. Diese Patienten haben, aufgrund des hohen Risikoprofils und der intraoperativ anatomischen Herausforderungen, die sich aus dem Vorliegen einer ringförmigen Verkalkung des Mitralklappenanulus ergeben eine schlechte Prognose[211].

Für einen Mitralklappenersatz stehen sowohl biologische als auch mechanische Klappenprothesen zur Verfügung wobei die Lebenserwartung, der Lebensstil sowie das Risiko für Blutungen und Thromboembolien bei einer notwendigen lebenslangen Antikoagulation (bei mechanischen Mitralklappenprothesen) entscheidende Faktoren für die Klappen Auswahl darstellen[208]. Patienten nach einem mechanischen Herzklappenersatz benötigen die INR gesteuerte lebenslange Antikoagulation mit Phenprocoumon (Marcumar)[212].

Bei Patienten im mittleren Alter wird die Auswahl der Mitralklappenprothese immer noch kontrovers diskutiert. Leviner et. al. führten eine multizentrische, retrospektive Untersuchung von Patienten im Alter von 50–70 Jahren durch, die sich einem Mitralklappenersatz unterzogen. Dabei hatten die Patienten die jünger als 65 Jahre waren nach einem mechanischen Mitralklappenersatz im Vergleich zur Patienten nach einem biologischen Mitralklappenersatz eine geringere Mortalität, während sich die Ergebnisse bei Patienten in der Altersgruppe der 65- bis 70-Jährigen nicht unterschieden[213].

Veres et. al. untersuchten die Langzeitergebnisse bei Patienten nach einem mechanischen und biologischen Mitralklappenersatz mit der Schlussfolgerung, dass die Patienten nach einem mechanischen Mitralklappenersatz bei einem breiten Altersspektrum eine höhere Überlebensrate aufwiesen[214].

Malmberg et. al. führten eine retrospektive, landesweite, multizentrische Studie bei Patienten im Alter von ≤ 70 Jahren durch, die bei nativer infektiöser Mitralklappenendokarditis einen Mitralklappenersatz erhielten. Bei dieser Studie wurden ebenfalls die Langzeitergebnisse nach mechanischen und biologischen

Mitralklappenersatz untersucht. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass der Einsatz einer mechanischen Mitralklappenprothese bei Patienten jünger als 70 Jahren mit einer geringeren Langzeitmortalität im Vergleich zur biologischen Klappenprothese verbunden ist. Die routinemäßige Wahl biologischer Mitralklappenprothesen für diese Patientengruppe wird durch die Ergebnisse nicht unterstützt[215].

Einer besonderen Aufmerksamkeit bedarf es bei Frauen im gebärfähigen Alter, die eine Mitralklappenenerkrankung haben. Eine Herzklappenenerkrankung sollte am besten vor der Schwangerschaft untersucht und gegebenenfalls behandelt werden[216, 217]. Eine Schwangerschaft bei Frauen mit einem mechanischen Klappenersatz sollte sorgfältig mit der Patientin und der Familie besprochen werden da die Schwangerschaft, insbesondere bei mechanischen Klappenprothesen in der Mitralposition, mit einem hohen Risiko für mütterliche und fetale Komplikationen verbunden sind[217, 218].

Die vorliegende sechste Arbeit (siehe 4.6.) bestätigt ein erhöhtes Blutungsrisiko bei Patienten nach der Implantation von mechanischen Mitralklappenprothesen auf Grund der hierbei notwendigen lebenslangen Antikoagulation mit Phenprocoumon (Marcumar). Ein anfangs bestehender potenzieller Überlebensvorteil für Patienten, die einen biologischen Mitralklappenprothesenersatz erhielten, wird über einem Zeitraum von 10 Jahren nach dem Eingriff zunehmend unbedeutender[115]. Die Art des Klappenersatzes scheint daher für das Überleben des Patienten weniger entscheidend, als ältere Daten nahegelegt haben. Vielmehr sind bei der Wahl der Klappenprothesen Faktoren wie der Lebensstil des Patienten (zum Beispiel bestimmte Berufsgruppen, Frauen mit Kinderwunsch) oder Begleiterkrankungen wie Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, bei denen eine Kontraindikation für eine lebenslange Antikoagulation mit Phenprocoumon (Marcumar) besteht, zu berücksichtigen[115]. Die Ergebnisse der vorliegenden sechsten Studie unterstützen somit die aktuellen Empfehlungen der gemeinsamen Leitlinien der europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) und der europäischen Gesellschaft für Herz- und Thoraxchirurgie (EACTS „2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease“[115, 208].

Im klinischen Alltag stehen am Standort Kerckhoff-Klinik sowohl mechanische als auch biologische Klappenprothesen für einen Ersatz der Mitralklappe zur Verfügung. Den individuellen Faktoren (Begleiterkrankungen, Lebenserwartung, Lebensstil, das Risiko für Blutungen und Thromboembolien sowie Kinderwunsch bei Patientinnen)

wird eine größere Bedeutung bei der präoperativen Aufklärung und Beratung der Patienten beigemessen. Beim Ersatz der Mitralklappe wird unabhängig von der Wahl der Klappenprothese insbesondere auf den Erhalt des subvalvulären Apparates geachtet.

Eine mittelschwere oder schwere Trikuspidalklappeninsuffizienz wird bei 0,55% der Patienten mit einem Mitralklappenitium beobachtet. Die Prävalenz für eine Trikuspidalklappeninsuffizienz in der allgemeinen Bevölkerung nimmt mit dem Alter zu und betrifft etwa 4% der Patienten im Alter von ≥ 75 Jahren. Die Ätiologie ist in über 90% der Fälle sekundär, aufgrund einer durch Druck und/oder Volumenüberlastung verursachten RV-Dilatation oder einer Vergrößerung des rechten Vorhofs und des Trikuspidalklappenannulus[219]. Eine isolierte Trikuspidalklappeninsuffizienz findet sich lediglich bei 8,1% der Patienten wohingegen eine sekundäre Trikuspidalklappeninsuffizienz häufig als Folge einer unbehandelten linksseitigen Klappenerkrankung entsteht oder sich auch später nach einer linksseitigen Klappenoperation entwickeln kann[219-221].

Eine schwere Trikuspidalklappeninsuffizienz führt zu einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz und somit zu einer eingeschränkten Lebensqualität und ist mit einer geringeren Überlebensrate der Patienten verbunden[219, 222, 223].

Das operative Vorgehen bei Patienten mit einer begleitenden milden bis moderaten Trikuspidalklappeninsuffizienz zusätzlich zur primären Mitralklappenerkrankung wird aktuell noch unterschiedlich oder eher zurückhaltend behandelt, weil nach komplexeren Prozeduren mit einer gleichzeitigen Trikuspidalklappenrekonstruktion zusätzlich zu einem Mitralklappeneingriff höhere Komplikationsraten im Vergleich zu einer isolierten Mitralklappenoperation befürchtet werden[224, 225].

Olsthoorn et. al. untersuchten in einer Multicenter-Studie das Operationsrisiko nach minimal invasiven Mitralklappenoperationen und gleichzeitiger Operation der Trikuspidalklappe im Vergleich zu Mitralklappen- und Trikuspidalklappenoperation über eine komplette mediane Sternotomie. Die Autoren konnten keine Auswirkungen des operativen Zugangsweges auf die 30-Tage-Mortalität und auf das 5-Jahres-Überleben finden. Jedoch hatten Patienten mit einer gleichzeitigen Trikuspidalklappenrekonstruktion eine höhere Inzidenz für postoperative Re-Thorakotomie aufgrund einer Nachblutung und eine höhere Inzidenz für eine neu aufgetretene postoperative Arrhythmien[226].

Nach den Ergebnissen der vorhandenen Beobachtungsstudien zufolge empfehlen die gemeinsamen Leitlinien der europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) und der europäischen Gesellschaft für Herz- und Thoraxchirurgie (EACTS) „2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease“ zu einer großzügigen simultanen Trikuspidalklappenrekonstruktion bei bestehender Indikation zur Operation der linksseitigen Klappen, da das operative Risiko nach einer simultanen Trikuspidalklappenrekonstruktion nicht größer ist. Außerdem verbessert sich durch die simultane Trikuspidalklappenrekonstruktion das Remodeling des rechten Ventrikels und somit auch der Funktionsstatus des Patienten, auch bei Vorliegen einer schweren Trikuspidalklappeninsuffizienz [142, 227, 228].

Eine kürzlich veröffentlichte multizentrische Studie untersuchte ebenfalls die Rolle der Trikuspidalklappenrekonstruktion bei Patienten, die sich einer Operation bei primärer Mitralklappeninsuffizienz unterziehen mussten. Hierbei wurden Patienten mit geringer oder mäßiger Trikuspidalklappeninsuffizienz mit Dilatation des Trikuspidalklappenannulus >40 mm während einer erforderlichen Mitralklappenoperation untersucht. Der primäre 2-Jahres Endpunkt war zusammengesetzt aus Tod, erneuter Operation wegen einer schweren Trikuspidalklappeninsuffizienz und eine Progression der Trikuspidalklappeninsuffizienz um 2 Stufen vom Ausgangswert. Bei Patienten, die sich einer Mitralklappenchirurgie und einer simultanen Trikuspidalklappenrekonstruktion unterzogen, traten weniger primäre Endpunktereignisse auf als bei Patienten, die sich einer isolierten Mitralklappenchirurgie unterzogen (3,9% vs. 10,2%). Die Zwei-Jahres-Mortalität betrug 3,2% bei Patienten nach einem kombinierten Eingriff im Vergleich zu 4,5% bei Patienten nach einer isolierten Mitralklappenoperation. Außerdem war die 2-Jahres-Prävalenz einer schweren Trikuspidalklappeninsuffizienz bei Patienten nach einem kombinierten Eingriff (0,6% vs. 5,6%;) niedriger. Nach 2 Jahren gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich schwerwiegender kardiologischer und zerebrovaskulärer Ereignisse, dem Funktionsstatus oder der Lebensqualität der Patienten. Die Rate einer permanenten Herzschrittmacher-Implantation war bei der kombinierten Gruppe signifikant höher als bei der Gruppe nach einer isolierten Mitralklappenchirurgie (14,1% vs. 2,5%). Die Autoren kamen zu der Schlussfolgerung, dass eine simultane Trikuspidalklappenrekonstruktion zum Zeitpunkt der Mitralklappenchirurgie die Ereignisraten des primären 2-Jahres

Endpunktes (Tod, erneuter Operation wegen einer schweren Trikuspidalklappeninsuffizienz und eine Progression der Trikuspidalklappeninsuffizienz), bedingt durch das seltenere Fortschreiten der Trikuspidalklappeninsuffizienz zu einer schweren Trikuspidalklappeninsuffizienz, reduziert. Die zusätzliche Trikuspidalklappenrekonstruktion führte zu einer häufigeren Notwendigkeit einer permanenten Herzschrittmacher Implantation. Ob dies zu einem langfristigen klinischen Nutzen für die Patienten führt, erfordert eine längere Nachbeobachtung[127].

Die hier vorliegende siebte Studie (siehe 4.7.) zeigt, dass eine begleitende Trikuspidalklappenrekonstruktion bei der Mitralklappenchirurgie ein sicheres und wirksames Verfahren mit guten Langzeitergebnissen ist[128]. Damit stehen die Ergebnisse der hier vorliegenden Studie im Einklang mit der Klasse I C Empfehlung der gemeinsamen Leitlinien der europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) und der europäischen Gesellschaft für Herz- und Thoraxchirurgie „2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease“ zur simultanen Trikuspidalklappenrekonstruktion bei bestehender Indikation zur Operation der linksseitigen Klappen bei symptomatischen Patienten mit einem Durchmesser des Trikuspidalklappenannulus (TA) >40 mm[208].

Am Standort Kerckhoff-Klinik wird seit einigen Jahren ein besonderes Augenmerk auch auf eine begleitende Trikuspidalklappeninsuffizienz bei Patienten mit linksseitigen Herzklappenerkrankungen gelegt. Sowohl prä- als auch intraoperativ wird die Trikuspidalklappeninsuffizienz und die Größe des Trikuspidalklappenannulus echokardiographisch beurteilt. Bei einer Größe des Trikuspidalklappenannulus >40 mm wird auch bei Patienten mit einer moderaten Trikuspidalklappeninsuffizienz eher eine Trikuspidalklappenrekonstruktion erwogen.

Die vorliegenden Arbeiten unterstreichen den heutigen Stellenwert der Mitralklappenrekonstruktion und den Stellenwert der minimal-invasiven Mitralklappenchirurgie als Goldstandard der Operationstechnik. Auch komplexe Prozeduren wie eine gleichzeitige Trikuspidalklappenrekonstruktion zusätzlich zur Mitralklappenoperation sind in minimal-invasiver Technik leitliniengerecht mit guten Ergebnissen durchführbar.

Zentrumsübergreifende Studien, idealerweise in Form eines Mitralklappen-Registers, können zukünftig weitere Erkenntnisse zur Genese und Therapie der Mitralklappenvitien liefern.

6. Zusammenfassung

In der vorliegenden kumulativen Arbeit werden verschiedene Teilaspekte chirurgischer Operationstechniken bei der Therapie einer primären Mitralklappeninsuffizienz behandelt.

Vor 2009 wurde im Herzzentrum der Kerckhoff-Klinik in Bad Nauheim die Operation der isolierten Mitralklappe ausschließlich durch eine komplette mediane Sternotomie durchgeführt. Das minimal-invasive Operationsprogramm für die Mitralklappe wurde 2009 gestartet. Seit 2011 ist die minimal-invasive Operationstechnik zum Goldstandard geworden und die Patienten werden seitdem ausschließlich minimal-invasiv über eine rechts-laterale Mini-Thorakotomie operiert.

In der vorliegenden ersten Analyse untersuchten wir die Langzeitergebnisse nach minimal-invasiver Mitralklappenchirurgie im Vergleich zur konventionellen Mitralklappenoperation über eine komplette mediane Sternotomie. Diese Arbeit bestätigt, dass die minimal-invasive Mitralklappenchirurgie im Vergleich zur offenen Mitralklappenoperation neben den kosmetischen Vorteilen mit einer hohen Rekonstruktionsrate der Mitralklappe, einer niedrigen Operationsmortalität und einem besseren Langzeitüberleben der Patienten verbunden ist. Die minimal-invasive Mitralklappenchirurgie ist somit das Verfahren der Wahl. Lediglich eine ausgeprägte Trichterbrust, eine sehr starke Verkalkung des Mitralklappenanulus oder starke Lungenverwachsungen zählen zu den wenigen Limitationen der minimal-invasiven Operationstechnik, bei denen eine komplette mediane Sternotomie sinnvoll bleibt.

Die zweite Arbeit befasste sich speziell mit den prozedurbedingten Komplikationen der minimal-invasiven Operationstechnik. Die Lungenhernie ist eine mögliche Komplikation der minimal-invasiven Technik, welche insbesondere bei weiblichen Patienten häufig nicht frühzeitig erkannt wird. Bei unspezifischen Brustbeschwerden nach einer minimal-invasiven Mitralklappenoperation sollte eine diagnostische Abklärung zum Ausschluss von Lungenhernien erfolgen. Die Computertomographie des Thorax gilt hierbei als Goldstandard. Bei einer symptomatischen Lungenhernie ist eine Brustwand-rekonstruktion erforderlich; diese kann in den meisten Fällen mit autologem Material durchgeführt werden.

Die Technik zur intraoperativen Okklusion der Aorta ist ein weiterer wichtiger Diskussionspunkt in der minimal-invasiven Mitralklappenchirurgie – hierzu finden verschiedene Techniken wie die konventionelle, externe Aortenklammung und das Endoclamp Anwendung. Die dritte Analyse von Daten aus unserem Zentrum zeigt, dass die Verwendung der Endoclamp Technik bei der minimal-invasiven Mitralklappenchirurgie eine geeignete und sichere Alternative zur konventionellen, externen Aortenklamme darstellt. Dies gilt insbesondere in Fällen, bei denen eine externe Aortenklammung aufgrund von Verwachsungen nicht durchführbar ist.

In der Literatur ist eindrücklich belegt, dass bei der primären Mitralklappeninsuffizienz eine Mitralklappenrekonstruktion, wann immer möglich, einem Mitralklappenersatz vorzuziehen ist. Ein wichtiger Aspekt der Mitralklappenrekonstruktion ist die Stabilisierung des Mitralklappenanulus durch einen Anuloplastierung – hierbei werden im Allgemeinen offene, flexible oder geschlossene, semirigide Anuloplastierungen verwendet. Die Ergebnisse der vierten vorgelegten Studie belegen vergleichbar gute Rekonstruktionsergebnisse nach der Implantation von offenen und geschlossenen Anuloplastierungen bei der Korrektur der Mitralklappeninsuffizienz mit entsprechender Verbesserung der Symptomatik der Patienten (NYHA-Klasse) unmittelbar nach der Behandlung sowie in der Langzeitbeobachtung von ~ 6 Jahren nach der Behandlung.

Ein Prolaps des posterioren Mitralklappensegels ist eine häufige Ursache der primären Mitralklappeninsuffizienz, welche entweder durch eine tri-/quadranguläre Resektion oder durch die Implantation von Loops korrigiert werden kann. Zusammenfassend zeigte die fünfte vorgelegte Studie ein vergleichbar gutes Langzeitüberleben sowohl für Patienten nach einer Loop-Implantation als auch für Patienten nach Resektion des posterioren Mitralklappensegels. Patienten nach einer Loop-Implantation hatten jedoch eine deutlich höhere Rekonstruktionsraten der Mitralklappe und eine geringere Komplikationsrate im Vergleich zu Patienten nach Resektion des posterioren Mitralklappensegels.

Bei einer durch Endokarditis bedingten Veränderung oder bei zunehmenden Restriktionen und/oder bei Verkalkungen der Mitralklappe ist eine Mitralklappenrekonstruktion oft nicht vielversprechend, so dass ein Mitralklappenprothesenersatz erforderlich werden kann. Hierbei werden sowohl biologische als auch mechanische Klappenprothesen implantiert. Trotz jahrzehntelanger

Erfahrung wird die Wahl der Klappenprothesen weiterhin kontrovers diskutiert. Biologische Klappenprothesen werden in der Regel bei älteren Patienten, deren Lebenserwartung kürzer als die erwartete Haltbarkeit der Klappenprothesen eingeschätzt wird, implantiert. Mechanische Klappenprothesen werden aufgrund der längeren Haltbarkeit bei jüngeren Patienten bevorzugt eingesetzt. Die vorliegende sechste Arbeit bestätigt ein erhöhtes Blutungsrisiko nach der Implantation von mechanischen Klappenprothesen auf Grund der hierbei notwendigen Langzeitantikoagulation mit Phenprocoumon (Marcumar). Ein anfangs bestehender potenzieller Überlebensvorteil für Patienten, die einen biologischen Klappenprothesenersatz erhielten, wird über einem Zeitraum von 10 Jahren nach dem Eingriff zunehmend unbedeutend. Die Klappenwahl scheint daher für das Überleben des Patienten weniger entscheidend, als frühere Daten nahelegten. Vielmehr sind bei der Wahl der Klappenprothese Faktoren wie der Lebensstil des Patienten (zum Beispiel Pilot als Beruf, Kinderwunsch bei Frauen) oder Begleiterkrankungen wie Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, bei denen eine Kontraindikation für eine lebenslange Antikoagulation mit Phenprocoumon (Marcumar) besteht, zu berücksichtigen. Die Ergebnisse der vorliegenden sechsten Studie unterstützen somit die neu aufgenommenen und erweiterten Kriterien bei der Klappenprothesenwahl in den aktuellen Empfehlungen der gemeinsamen Leitlinien der europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) und der europäischen Gesellschaft für Herz- und Thoraxchirurgie (EACTS) „2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease“.

Eine Trikuspidalklappeninsuffizienz entsteht häufig als Folge einer unbehandelten linksseitigen Klappenerkrankung. Das operative Vorgehen bei Patienten mit einer begleitenden milden bis moderaten Trikuspidalklappeninsuffizienz zusätzlich zur primären Mitralklappenerkrankung wird aktuell noch unterschiedlich behandelt, weil nach komplexeren Prozeduren mit gleichzeitiger Trikuspidalklappenrekonstruktion zur Mitralklappenchirurgie höhere Komplikationsraten im Vergleich zur isolierten Mitralklappenoperation befürchtet werden. Die hier vorgestellte siebte Studie zeigt hingegen, dass eine begleitende Trikuspidalklappenrekonstruktion zusätzlich zu der Mitralklappenchirurgie ein sicheres und wirksames Verfahren mit guten Langzeitergebnissen ist. Damit stehen die Ergebnisse der hier vorliegenden Studie im Einklang mit der Klasse I C Empfehlung der gemeinsamen Leitlinien der europäischen

Gesellschaft für Kardiologie (ESC) und der europäischen Gesellschaft für Herz- und Thoraxchirurgie (EACTS) „2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease“ zur simultanen Trikuspidalklappen-rekonstruktion bei bestehender Indikation zur Operation der linksseitigen Klappen bei symptomatischen Patienten mit einem Durchmesser des Trikuspidalklappenannulus (TA) > 40 mm.

Die vorliegenden Arbeiten unterstreichen den heutigen Stellenwert der minimal-invasiven Mitralklappenchirurgie als Goldstandard der Operationstechnik. Auch komplexe Prozeduren wie eine gleichzeitige Trikuspidalklappenrekonstruktion zusätzlich zur Mitralklappenoperation sind in minimal-invasiver Technik leitliniengerecht mit guten Ergebnissen durchführbar.

Zentrumsübergreifende Studien, idealerweise in Form eines Mitralklappen-Registers, können zukünftig weitere Erkenntnisse zur Genese und Therapie der Mitralklappenvitien liefern.

7. Abstrakt

Primary (degenerative) mitral valve disease affects 2% - 3% of the population and is the second most common valve disease in western countries at 34.3%. The most common cause of mitral regurgitation is the degenerative form (61.3%), followed by rheumatic (14.2%) and ischemic (7.3%) pathogenesis. Endocarditis, on the other hand, affects 3.5% of the population.

Mitral valve regurgitation (MI) is divided into two different forms, which is relevant for therapeutic concepts and the postoperative prognosis. In contrast to primary (degenerative) mitral valve regurgitation (61.3%), secondary (functional) mitral valve regurgitation (7.3%) is significantly less common.

The gold standard for assessing the severity and mechanism of mitral valve regurgitation (MR) is transthoracic (TTE) or transesophageal echocardiography (TEE).

The current joint recommendations on indications for intervention in severe primary mitral regurgitation of the European Society for Cardiology (ESC) and the European Society for Thoracic Cardiovascular Surgery (EACTS) ("2021 ESC/EACTS Guidelines for the Management of Valvular Heart Disease"), provide a class I B recommendation for the surgical treatment of primary mitral regurgitation. Repair is preferable over replacement of the mitral valve whenever possible. Various surgical techniques are used to treat primary mitral regurgitation. However, there is little evidence on the pros and cons of these various surgical procedures.

With this cumulative work, the various surgical techniques in the treatment of primary mitral valve regurgitation are discussed.

At the beginning, the operation of the isolated mitral valve was performed exclusively in an open fashion through a complete median sternotomy in the Kerckhoff Heart Center of the Justus Liebig University. The minimally invasive program was started in 2009 and this strategy has been continued since 2011 and patients are operated on exclusively using minimally invasive technology through a right lateral mini thoracotomy. When starting with minimally invasive procedure there were great concerns about this new process. This was the real reason to begin the scientific evaluation of the mitral valve operation.

In our analysis, we examined the long-term results after minimally invasive mitral valve surgery in comparison to open mitral valve surgery through median sternotomy. Our data showed that compared to open mitral valve surgery by median sternotomy, minimally invasive mitral valve surgery is associated not only with cosmetic advantages but also with a high mitral valve reconstruction rate, low surgical mortality and better long-term survival. Minimally invasive mitral valve surgery is a suitable approach to avoid the complications of a sternotomy and is the procedure of choice. It is currently the gold standard for the treatment of primary mitral valve regurgitation. Nevertheless, pronounced funnel breasts or strong lung adhesions are among the few limitations of the minimally invasive technique and in these cases a complete sternotomy is useful.

An evaluation of our patients who received minimally invasive surgery in our center looked at the procedural complications of this technique. Compared to open surgery through median sternotomy, there are fewer procedural complications such as lymph fistula on the groin due to the connection to the heart-lung machine and lung hernias to the right lateral mini-thoracotomy. A clinically relevant pulmonary hernia is also possible with very small skin incisions (3 - 4 cm) because the incision in the intercostal space for a minimally invasive procedure is usually 7 - 10 cm in size. The pulmonary hernia is a possible complication of the minimally invasive technique, which is not recognized early, especially in female patients. In the case of unspecific breast complaints, diagnostic work-up should be carried out to rule out pulmonary hernias, with computed tomography of the thorax being the gold standard. A symptomatic pulmonary hernia requires chest wall reconstruction and in most cases, it can be performed with autologous material.

The occlusion of the aorta is another important point of discussion in minimally invasive mitral valve surgery, with various techniques such as direct aortic clamping and endoclamp being used.

The analysis of data from our center shows that the use of the endoclamp technique in minimally invasive mitral valve surgery is a suitable and safe alternative to the aortic clamp in cases where aortic clamp due to adhesions is not feasible.

The literature clearly shows that mitral valve repair is to be preferred over mitral valve replacement whenever possible in primary mitral regurgitation, but little has been described about the partial aspects of mitral valve repair. An important aspect of mitral

valve repair is the stabilization of the mitral valve annulus by means of an annuloplasty ring, with open (flexible) and closed (semi-rigid) annuloplasty rings generally being used. Our data show comparably good repair results after the implantation of open and closed annuloplasty rings in the correction of mitral valve regurgitation with a corresponding improvement in the patient's symptoms (NYHA class) immediately after treatment and after 30 days and ~ 6 years after treatment.

A prolapse of the posterior mitral valve leaflet is often a cause of primary mitral valve regurgitation, which can be corrected either by a tri-/quadrangular resection or by the implantation of loops. In summary, our study showed a comparably good long-term survival both for the patients after loop implantation and for the patients after resection of the posterior mitral valve leaflet. After loop implantation, however, the patients had significantly higher mitral valve repair rates and a lower complication rate compared to the patients after resection of the posterior mitral valve leaflet.

In the case of endocarditis-related changes or increasing restrictions and/or calcifications of the mitral valve, especially concerning older patients, mitral valve repair is not very promising, so that a mitral valve replacement is necessary. When replacing the mitral valve, biological and mechanical prostheses are available. Despite decades of experience after the first mitral valve replacement, the choice of valve is controversial. Biological valves are usually implanted for older patients, while mechanical valves, which are associated with a higher risk of bleeding, are preferably used for younger patients. Our data confirms that mechanical valve implantation is associated with an increased risk of bleeding. While there was a potential survival benefit for patients who received a biological valve in the first few years after surgery, the difference became insignificantly after 10 years of follow-up. It appears, therefore, that valve choice is not as critical to patient survival as previous data suggested. Rather, when choosing a valve, the patient's lifestyle (professional aircraft pilot, women wanting to have children) or concomitant diseases such as Crohn's disease, ulcerative colitis, for which there is a contraindication for lifelong anticoagulation with phenprocoumon, must be taken into account.

Tricuspid regurgitation often occurs as a result of untreated left-sided valve disease. The surgical procedure for patients with accompanying mild to moderate tricuspid regurgitation in addition to primary mitral valve disease is currently treated differently,

because after more complex procedures with simultaneous tricuspid valve repair for mitral valve surgery, higher complication rates compared to isolated mitral valve surgery are feared. Our data show that simultaneous tricuspid valve repair in patients undergoing mitral valve surgery is a safe and effective procedure with good long-term results. A combined tricuspid valve reconstruction accompanying the necessary mitral valve surgery can now be carried out with results that are comparable to those after isolated mitral valve surgery. Our data support the class I C recommendation for tricuspid valve surgery of the joint recommendations on indications for intervention in primary tricuspid regurgitation of the European Society for Cardiology (ESC) and the European Society for Thoracic Cardiovascular Surgery (EACTS) "2021 ESC/EACTS Guidelines for the Management of Valvular Heart Disease" for tricuspid valve repair when there is an existing indication for surgery of the left-sided valves in symptomatic patients with a tricuspid valve annulus diameter (TA) > 40 mm.

The results of the work carried out on the partial aspects of the surgical therapy of primary mitral valve disease can provide a building block for an expanded understanding of primary mitral valve disease and its accompanying diseases.

It also underscores the current status of minimally invasive mitral valve surgery as the gold standard. Even complex procedures such as a simultaneous tricuspid valve repair in addition to the mitral valve surgery can be carried out with good results using a minimally invasive technique.

Multi-center studies, ideally in the form of mitral valve registers, can provide more insights into the mechanism and therapy of mitral valve diseases in the future.

8. Abkürzungsverzeichnis

AC	anteriore Kommissur der Mitralklappe
AML	anteriore Mitralklappensegel
ASD	Atriumseptumdefektes
Cardio MRT	Cardio Magnetresonanztomographie
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
Coro-CT	Computertomogramm-Koronarangiographie
CT-Koronarangiographie	Computertomogramm-Koronarangiographie
EACTS	Europäische Gesellschaft für Thorax-, Herz und Gefäßchirurgie
ESC	Europäische Gesellschaft für Kardiologie
FU-Untersuchung	Follow up-Untersuchung
GA-Gruppe	Geschlossene Ringannuloplastie-Gruppe
HLM	Herz-Lungen-Maschine
HR	Hazard Ratio
ICR	Interkostalraum
INR	International Normalized Ratio
IQR	Interquartilsabstand
IRR	Inzident Rate Ratio
KHK	Koronare Herzkrankheit
LA	linker Vorhof
LAA	linkes Vorhofohr
LVEF	Linksventrikuläre Pumpfunktion

LVESD	Linksventrikulär enddiastolischer Diameter
MAC	Kalzifikation des Mitralklappenanulus
MI	Mitralklappeninsuffizienz
MIC	Minimal-invasive Mitralklappenchirurgie
MK	Mitralklappe
MKC	Mitralklappenchirurgie
MKE	Mitralklappenersatz
MKR	Mitralklappenrekonstruktion
MÖF	Mitralklappenöffnungsfläche
MS	Mitralklappenstenose
MVP	perkutane Mitralvalvuloplastie
OA-gruppe	Offene Ringannuloplastie-Gruppe
PC	posteriore Kommissur der Mitralklappe
PFO	offenes Foramen ovale
PISA	Proximal Isovelocity Surface Area
PMK	perkutane Mitralkommissurotomie
PML	posteriore Mitralklappensegel
SD	Standardabweichung
TA	Trikuspidalklappenanulus
TEE	Transthorakale Echokardiographie
TEER	Transcatheter Edge-to-Edge Reparatur
TI	Trikuspidalklappeninsuffizienz
TKR	Trikuspidalklappenrekonstruktion

TÖF	Trikuspidalklappenöffnungsfläche
TTE	Transösophageale Echokardiographie

9. Literaturverzeichnis

1. Klein, A.L., et al., *Age-related prevalence of valvular regurgitation in normal subjects: a comprehensive color flow examination of 118 volunteers*. J Am Soc Echocardiogr, 1990. **3**(1): p. 54-63.
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. Freed, L.A., et al., *Prevalence and clinical outcome of mitral-valve prolapse*. N Engl J Med, 1999. **341**(1): p. 1-7.
4. Cresti, A., et al., *Epidemiological and mortality trends in infective endocarditis, a 17-year population-based prospective study*. Cardiovasc Diagn Ther, 2017. **7**(1): p. 27-35.
5. Nishimura, R.A., et al., *2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2014. **148**(1): p. e1-e132.
6. 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.
7. Devereux, R.B., et al., *Prevalence and correlates of mitral valve prolapse in a population-based sample of American Indians: the Strong Heart Study*. Am J Med, 2001. **111**(9): p. 679-85.
8. Delling, F.N. and R.S. Vasan, *Epidemiology and pathophysiology of mitral valve prolapse: new insights into disease progression, genetics, and molecular basis*. Circulation, 2014. **129**(21): p. 2158-70.
9. Subki, A.H., et al., *Trends in mitral valve prolapse: a tertiary care center experience in Jeddah, Saudi Arabia*. Int J Gen Med, 2019. **12**: p. 55-61.
10. Lancellotti, P., et al., *European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 2: mitral and tricuspid regurgitation (native valve disease)*. Eur J Echocardiogr, 2010. **11**(4): p. 307-32.
11. Carpentier, A.F., et al., *The "physio-ring": an advanced concept in mitral valve annuloplasty*. Ann Thorac Surg, 1995. **60**(5): p. 1177-85; discussion 1185-6.
12. Vahanian, A., et al., *2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease*. Eur Heart J, 2021.
13. Tribouilloy, C.M., et al., *Impact of preoperative symptoms on survival after surgical correction of organic mitral regurgitation: rationale for optimizing surgical indications*. Circulation, 1999. **99**(3): p. 400-5.
14. 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.
15. Haan, C.K., et al., *Selecting patients with mitral regurgitation and left ventricular dysfunction for isolated mitral valve surgery*. Ann Thorac Surg, 2004. **78**(3): p. 820-5.
16. Bolling, S.F., et al., *Predictors of mitral valve repair: clinical and surgeon factors*. Ann Thorac Surg, 2010. **90**(6): p. 1904-11; discussion 1912.

17. Baumgartner, H., et al., *2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease*. Eur Heart J, 2017. **38**(36): p. 2739-2791.
18. Abramowitz, Y., et al., *Mitral Annulus Calcification*. J Am Coll Cardiol, 2015. **66**(17): p. 1934-41.
19. Carpentier, A., et al., *[Open heart operation under videosurgery and minithoracotomy. First case (mitral valvuloplasty) operated with success]*. C R Acad Sci III, 1996. **319**(3): p. 219-23.
20. 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.
21. Beckmann, A., et al., *German Heart Surgery Report 2018: The Annual Updated Registry of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery*. Thorac Cardiovasc Surg, 2019. **67**(5): p. 331-344.
22. Al Otaibi, A., et al., *Mini-thoracotomy vs. conventional sternotomy mitral valve surgery: a systematic review and meta-analysis*. J Cardiovasc Surg (Torino), 2017. **58**(3): p. 489-496.
23. Moscarelli, M., et al., *What Is the Role of Minimally Invasive Mitral Valve Surgery in High-Risk Patients? A Meta-Analysis of Observational Studies*. Ann Thorac Surg, 2016. **101**(3): p. 981-9.
24. Sündermann, S.H., M. Czerny, and V. Falk, *Open vs. Minimally Invasive Mitral Valve Surgery: Surgical Technique, Indications and Results*. Cardiovasc Eng Technol, 2015. **6**(2): p. 160-6.
25. Sündermann, S.H., et al., *Mitral valve surgery: right lateral minithoracotomy or sternotomy? A systematic review and meta-analysis*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2014. **148**(5): p. 1989-1995.e4.
26. Cao, C., et al., *A meta-analysis of minimally invasive versus conventional mitral valve repair for patients with degenerative mitral disease*. Ann Cardiothorac Surg, 2013. **2**(6): p. 693-703.
27. 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.
28. Modi, P., A. Hassan, and W.R. Chitwood, Jr., *Minimally invasive mitral valve surgery: a systematic review and meta-analysis*. Eur J Cardiothorac Surg, 2008. **34**(5): p. 943-52.
29. Cetinkaya, A., et al., *Long-term results after mitral valve surgery using minimally invasive versus sternotomy approach: a propensity matched comparison of a large single-center series*. BMC Cardiovasc Disord, 2021. **21**(1): p. 314.
30. Grant, S.W., et al., *Propensity-matched analysis of minimally invasive approach versus sternotomy for mitral valve surgery*. Heart, 2019. **105**(10): p. 783-789.
31. Kawamoto, N., et al., *Benefit and Risk of Minimally Invasive Mitral Valve Repair for Type II Dysfunction - Propensity Score-Matched Comparison*. Circ J, 2018. **83**(1): p. 224-231.
32. Qiu, Z., et al., *Does full sternotomy have more significant impact than the cardiopulmonary bypass time in patients of mitral valve surgery?* J Cardiothorac Surg, 2018. **13**(1): p. 29.
33. Mkalaluh, S., et al., *Early and long-term results of minimally invasive mitral valve surgery through a right mini-thoracotomy approach: a retrospective propensity-score matched analysis*. PeerJ, 2018. **6**: p. e4810.

34. Wang, Q., et al., *Short-term outcomes of minimally invasive mitral valve repair: a propensity-matched comparison*. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2018. **26**(5): p. 805-812.
35. Zhai, J., et al., *Minimally invasive mitral valve replacement is a safe and effective surgery for patients with rheumatic valve disease: A retrospective study*. Medicine (Baltimore), 2017. **96**(24): p. e7193.
36. Downs, E.A., et al., *Minimally Invasive Mitral Valve Surgery Provides Excellent Outcomes Without Increased Cost: A Multi-Institutional Analysis*. Ann Thorac Surg, 2016. **102**(1): p. 14-21.
37. Nishi, H., et al., *Propensity-matched analysis of minimally invasive mitral valve repair using a nationwide surgical database*. Surg Today, 2015. **45**(9): p. 1144-52.
38. Goldstone, A.B., et al., *Minimally invasive approach provides at least equivalent results for surgical correction of mitral regurgitation: a propensity-matched comparison*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2013. **145**(3): p. 748-56.
39. Svensson, L.G., et al., *Minimally invasive versus conventional mitral valve surgery: a propensity-matched comparison*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2010. **139**(4): p. 926-32.e1-2.
40. Iribarne, A., et al., *Minimally invasive versus sternotomy approach for mitral valve surgery: a propensity analysis*. Ann Thorac Surg, 2010. **90**(5): p. 1471-7; discussion 1477-8.
41. Borger, M.A., et al., *Minimally invasive mitral valve repair in Barlow's disease: early and long-term results*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2014. **148**(4): p. 1379-85.
42. Ding, C., et al., *Anterolateral minithoracotomy versus median sternotomy for mitral valve disease: a meta-analysis*. J Zhejiang Univ Sci B, 2014. **15**(6): p. 522-32.
43. Vollroth, M., et al., *Conversion rate and contraindications for minimally invasive mitral valve surgery*. Ann Cardiothorac Surg, 2013. **2**(6): p. 853-4.
44. Tabata, M., et al., *Conversion to full sternotomy during minimal-access cardiac surgery: reasons and results during a 9.5-year experience*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2007. **134**(1): p. 165-9.
45. Tam, D.Y., et al., *Tricuspid valve intervention at the time of mitral valve surgery: a meta-analysis*. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2019.
46. Jouan, J., et al., *Conduction disorders after tricuspid annuloplasty with mitral valve surgery: Implications for earlier tricuspid intervention*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2016. **151**(1): p. 99-103.
47. Cetinkaya, A., et al., *Atresia of the inferior vena cava in a patient undergoing mitral and tricuspid valve surgery*. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2019. **28**(2): p. 324-326.
48. Cetinkaya, A., et al., *Explantation and reimplantation of a breast implant to facilitate minimally invasive mitral valve surgery and cryoablation of atrial fibrillation*. Clin Case Rep, 2019. **7**(6): p. 1181-1184.
49. Hara, R., et al., *Two cases of lung herniation treated by surgery or observation*. Gen Thorac Cardiovasc Surg, 2016. **64**(10): p. 629-32.
50. Schroeter, T., et al., *Life-threatening hemothorax resulting from lung hernia after minimally invasive mitral valve surgery*. Thorac Cardiovasc Surg, 2011. **59**(4): p. 252-4.
51. Gouda, H., et al., *Lung hernia as a sequela to limited-access mitral valve surgery*. Tex Heart Inst J, 2002. **29**(3): p. 203-5.

52. Cetinkaya, A., et al., *Pulmonary herniation after minimally invasive cardiac surgery: review and implications from a series of 20 cases*. J Surg Case Rep, 2020. **2020**(11): p. rjaa415.
53. Koichi, Y., et al., *Manual repositioning of lung hernia after minimally invasive cardiac surgery*. J Surg Case Rep, 2019. **2019**(3): p. rjz056.
54. Kumar, N., et al., *Atraumatic Lung Hernia: A Rare Complication of Minimally Invasive Surgical Atrial Fibrillation Ablation*. J Atr Fibrillation, 2013. **6**(4): p. 1005.
55. Agnino, A., et al., *Versatility of endoaortic balloon occlusion device for less invasive management of complex and reoperative cardiac cases*. J Card Surg, 2019. **34**(7): p. 620-623.
56. Murzi, M., et al., *Minimally invasive right thoracotomy approach for mitral valve surgery in patients with previous sternotomy: a single institution experience with 173 patients*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2014. **148**(6): p. 2763-8.
57. Mazine, A., et al., *Minimally invasive mitral valve surgery: influence of aortic clamping technique on early outcomes*. Ann Thorac Surg, 2013. **96**(6): p. 2116-22.
58. Atluri, P., et al., *Port access cardiac operations can be safely performed with either endoaortic balloon or Chitwood clamp*. Ann Thorac Surg, 2014. **98**(5): p. 1579-83; discussion 1583-4.
59. Barbero, C., et al., *Right Minithoracotomy for Mitral Valve Surgery: Impact of Tailored Strategies on Early Outcome*. Ann Thorac Surg, 2016. **102**(6): p. 1989-1994.
60. van der Merwe, J., et al., *Endoscopic port access surgery for isolated atrioventricular valve endocarditis*. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2018. **27**(4): p. 487-493.
61. De Praetere, H., et al., *Starting minimally invasive valve surgery using endoclamp technology: safety and results of a starting surgeon*. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2015. **20**(3): p. 351-8.
62. Cetinkaya, A., et al., *Long-term results of endoclamping in patients undergoing minimally invasive mitral valve surgery where external aortic clamping cannot be used - a propensity matched analysis*. J Cardiothorac Surg, 2020. **15**(1): p. 313.
63. Ius, F., et al., *Clinical results of minimally invasive mitral valve surgery: endoaortic clamp versus external aortic clamp techniques*. Innovations (Phila), 2009. **4**(6): p. 311-8.
64. Glower, D.D. and B. Desai, *Transaortic endoclamp for mitral valve operation through right minithoracotomy in 369 patients*. Innovations (Phila), 2010. **5**(6): p. 394-9.
65. Falk, V., et al., *Echocardiographic monitoring of minimally invasive mitral valve surgery using an endoaortic clamp*. J Heart Valve Dis, 1996. **5**(6): p. 630-7.
66. Malvindi, P.G., et al., *External aortic cross-clamping and endoaortic balloon occlusion in minimally invasive mitral valve surgery*. Ann Cardiothorac Surg, 2018. **7**(6): p. 748-754.
67. Bentala, M., et al., *Comparing the endo-aortic balloon and the external aortic clamp in minimally invasive mitral valve surgery*. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2015. **21**(3): p. 359-65.

68. Dogan, S., et al., *Minimally invasive port access versus conventional mitral valve surgery: prospective randomized study*. Ann Thorac Surg, 2005. **79**(2): p. 492-8.
69. Reichenspurner, H., et al., *Video and robotic-assisted minimally invasive mitral valve surgery: a comparison of the Port-Access and transthoracic clamp techniques*. Ann Thorac Surg, 2005. **79**(2): p. 485-90; discussion 490-1.
70. Modi, P., et al., *Minimally invasive video-assisted mitral valve surgery: a 12-year, 2-center experience in 1178 patients*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2009. **137**(6): p. 1481-7.
71. Aybek, T., et al., *The micro-mitral operation comparing the Port-Access technique and the transthoracic clamp technique*. J Card Surg, 2000. **15**(1): p. 76-81.
72. Khan, H., et al., *External aortic clamping versus endoaortic balloon occlusion in minimally invasive cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis*. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2018. **27**(2): p. 208-214.
73. Kowalewski, M., et al., *Clinical Safety and Effectiveness of Endoaortic as Compared to Transthoracic Clamp for Small Thoracotomy Mitral Valve Surgery: Meta-Analysis of Observational Studies*. Ann Thorac Surg, 2017. **103**(2): p. 676-686.
74. Rival, P.M., et al., *Transthoracic clamp versus endoaortic balloon occlusion in minimally invasive mitral valve surgery: a systematic review and meta-analysis*. Eur J Cardiothorac Surg, 2019. **56**(4): p. 643-653.
75. Loforte, A., et al., *Video-assisted minimally invasive mitral valve surgery: external aortic clamp versus endoclamp techniques*. Innovations (Phila), 2010. **5**(6): p. 413-8.
76. Onnasch, J.F., et al., *Five years of less invasive mitral valve surgery: from experimental to routine approach*. Heart Surg Forum, 2002. **5**(2): p. 132-5.
77. van der Merwe, J., et al., *Reasons for conversion and adverse intraoperative events in Endoscopic Port Access atrioventricular valve surgery and minimally invasive aortic valve surgery*. Eur J Cardiothorac Surg, 2018. **54**(2): p. 288-293.
78. Spiegelstein, D., et al., *Midterm results of mitral valve repair: closed versus open annuloplasty ring*. Ann Thorac Surg, 2010. **90**(2): p. 489-95.
79. Vahanian, A., et al., *Mitral valve: repair/clips/cinching/chordae*. EuroIntervention, 2017. **13**(Aa): p. Aa22-aa30.
80. Milano, A., et al., *Mitral valve annuloplasty for degenerative disease: assessment of four different techniques*. J Heart Valve Dis, 2000. **9**(3): p. 321-6.
81. Gillinov, A.M., et al., *Durability of mitral valve repair for degenerative disease*. J Thorac Cardiovasc Surg, 1998. **116**(5): p. 734-43.
82. Chang, B.C., et al., *Long-term clinical results of mitral valvuloplasty using flexible and rigid rings: a prospective and randomized study*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2007. **133**(4): p. 995-1003.
83. Gatti, G. and P. Pugliese, *Preliminary experience in mitral valve repair using the Cosgrove-Edwards annuloplasty ring*. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2003. **2**(3): p. 256-61.
84. Cetinkaya, A., et al., *Comparison of flexible, open with semi-rigid, closed annuloplasty-rings for mitral valve repair*. J Cardiothorac Surg, 2021. **16**(1): p. 35.
85. Khamooshian, A., et al., *Mitral valve annuloplasty rings: review of literature and comparison of functional outcome and ventricular dimensions*. Innovations (Phila), 2014. **9**(6): p. 399-415.

86. Konerding, M.A., et al., *Comparison of the novel Medtentia double helix mitral annuloplasty system with the Carpentier-Edwards Physio annuloplasty ring: morphological and functional long-term outcome in a mitral valve insufficiency sheep model*. J Cardiothorac Surg, 2013. **8**: p. 70.
87. Fattouch, K., et al., *A Comparison of 2 Mitral Annuloplasty Rings for Severe Ischemic Mitral Regurgitation: Clinical and Echocardiographic Outcomes*. Semin Thorac Cardiovasc Surg, 2016. **28**(2): p. 261-268.
88. Silberman, S., et al., *Repair of ischemic mitral regurgitation: comparison between flexible and rigid annuloplasty rings*. Ann Thorac Surg, 2009. **87**(6): p. 1721-6; discussion 1726-7.
89. Suh, Y.J., et al., *Assessment of mitral annuloplasty ring by cardiac computed tomography: Correlation with echocardiographic parameters and comparison between two different ring types*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2015. **150**(5): p. 1082-90.
90. Nishi, H., et al., *Annular dynamics after mitral valve repair with different prosthetic rings: A real-time three-dimensional transesophageal echocardiography study*. Surg Today, 2016. **46**(9): p. 1083-90.
91. Tsuneto, A., et al., *Comparison of saddle-shape flexibility and elliptical-shape stability between Cosgrove-Edwards and Memo-3D annuloplasty rings using three-dimensional analysis software*. Gen Thorac Cardiovasc Surg, 2016. **64**(6): p. 325-32.
92. Al-Maisary, S., et al., *Computer-based comparison of different methods for selecting mitral annuloplasty ring size*. J Cardiothorac Surg, 2017. **12**(1): p. 8.
93. Bouchez, S., et al., *Comparison of the sustainability of mitral annular dynamics between two semi-rigid annuloplasty devices*. Eur J Cardiothorac Surg, 2019.
94. Tourmousoglou, C., S. Lalos, and D. Dougenis, *Mitral valve repair of isolated posterior leaflet prolapse: resect or respect?* Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2014. **19**(6): p. 1027-35.
95. Perier, P., et al., *Prolapse of the posterior leaflet: resect or respect*. Ann Cardiothorac Surg, 2015. **4**(3): p. 273-7.
96. Lapenna, E., et al., *Durability at 19 Years of Quadrangular Resection With Annular Plication for Mitral Regurgitation*. Ann Thorac Surg, 2018. **106**(3): p. 735-741.
97. Asai, T., et al., *A novel design of posterior leaflet butterfly resection for mitral valve repair*. Innovations (Phila), 2011. **6**(1): p. 54-6.
98. Asai, T., T. Suzuki, and T. Kinoshita, *The new butterfly technique-a sophisticated repair method for posterior leaflet prolapse*. Ann Cardiothorac Surg, 2015. **4**(4): p. 380-3.
99. Carpentier, A., *Cardiac valve surgery--the "French correction"*. J Thorac Cardiovasc Surg, 1983. **86**(3): p. 323-37.
100. Cetinkaya, A., et al., *Mitral valve repair for posterior leaflet prolapse: Long-term comparison of loop implantation vs resection*. J Card Surg, 2020. **35**(1): p. 11-20.
101. Galloway, A.C., et al., *Evolving techniques for mitral valve reconstruction*. Ann Surg, 2002. **236**(3): p. 288-93; discussion 293-4.
102. Holubec, T., et al., *Chordae replacement versus leaflet resection in minimally invasive mitral valve repair*. Ann Cardiothorac Surg, 2013. **2**(6): p. 809-13.
103. Jouan, J., *Mitral valve repair over five decades*. Ann Cardiothorac Surg, 2015. **4**(4): p. 322-34.

104. Padala, M., et al., *Mitral valve hemodynamics after repair of acute posterior leaflet prolapse: quadrangular resection versus triangular resection versus neochordoplasty*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2009. **138**(2): p. 309-15.
105. Choi, A., D.D. McPherson, and H. Kim, *Neochordoplasty versus leaflet resection for ruptured mitral chordae treatment: Virtual mitral valve repair*. Comput Biol Med, 2017. **90**: p. 50-58.
106. Lazam, S., et al., *Twenty-Year Outcome After Mitral Repair Versus Replacement for Severe Degenerative Mitral Regurgitation: Analysis of a Large, Prospective, Multicenter, International Registry*. Circulation, 2017. **135**(5): p. 410-422.
107. Yao, H., et al., *Long-term results of mitral valve replacement: biological xenograft versus mechanical valves*. J Artif Organs, 2003. **6**(1): p. 30-6.
108. Iung, B. and J. Rodés-Cabau, *The optimal management of anti-thrombotic therapy after valve replacement: certainties and uncertainties*. Eur Heart J, 2014. **35**(42): p. 2942-9.
109. Tillquist, M.N. and T.M. Maddox, *Cardiac crossroads: deciding between mechanical or bioprosthetic heart valve replacement*. Patient Prefer Adherence, 2011. **5**: p. 91-9.
110. Hammermeister, K., et al., *Outcomes 15 years after valve replacement with a mechanical versus a bioprosthetic valve: final report of the Veterans Affairs randomized trial*. J Am Coll Cardiol, 2000. **36**(4): p. 1152-8.
111. Rahimtoola, S.H., *Choice of prosthetic heart valve in adults an update*. J Am Coll Cardiol, 2010. **55**(22): p. 2413-26.
112. de Vincentiis, C., et al., *Aortic valve replacement in octogenarians: is biologic valve the unique solution?* Ann Thorac Surg, 2008. **85**(4): p. 1296-301.
113. Demirag, M., et al., *Mechanical versus biological valve prosthesis in the mitral position: a 10-year follow up of St. Jude Medical and Biocor valves*. J Heart Valve Dis, 2001. **10**(1): p. 78-83.
114. Hammond, G.L., et al., *Biological versus mechanical valves. Analysis of 1,116 valves inserted in 1,012 adult patients with a 4,818 patient-year and a 5,327 valve-year follow-up*. J Thorac Cardiovasc Surg, 1987. **93**(2): p. 182-98.
115. Cetinkaya, A., et al., *Long-term outcome after mitral valve replacement using biological versus mechanical valves*. J Cardiothorac Surg, 2019. **14**(1): p. 120.
116. Fino, C., et al., *Exercise Hemodynamic and Functional Capacity After Mitral Valve Replacement in Patients With Ischemic Mitral Regurgitation: A Comparison of Mechanical Versus Biological Prostheses*. Circ Heart Fail, 2018. **11**(1): p. e004056.
117. Kaneko, T., L.H. Cohn, and S.F. Aranki, *Tissue valve is the preferred option for patients aged 60 and older*. Circulation, 2013. **128**(12): p. 1365-71.
118. Poirer, N.C., et al., *15-year experience with the Carpentier-Edwards pericardial bioprosthesis*. Ann Thorac Surg, 1998. **66**(6 Suppl): p. S57-61.
119. Dellgren, G., et al., *Late hemodynamic and clinical outcomes of aortic valve replacement with the Carpentier-Edwards Perimount pericardial bioprosthesis*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2002. **124**(1): p. 146-54.
120. Banbury, M.K., et al., *Age and valve size effect on the long-term durability of the Carpentier-Edwards aortic pericardial bioprosthesis*. Ann Thorac Surg, 2001. **72**(3): p. 753-7.
121. McClure, R.S., et al., *Late outcomes for aortic valve replacement with the Carpentier-Edwards pericardial bioprosthesis: up to 17-year follow-up in 1,000 patients*. Ann Thorac Surg, 2010. **89**(5): p. 1410-6.

122. van Geldorp, M.W., et al., *Patient outcome after aortic valve replacement with a mechanical or biological prosthesis: weighing lifetime anticoagulant-related event risk against reoperation risk.* J Thorac Cardiovasc Surg, 2009. **137**(4): p. 881-6, 886e1-5.
123. Dion, R.A., *Is the air in Toronto, Rochester, and Cleveland different from that in London, Monaco, Leiden, Genk, Milan, and New York?* J Thorac Cardiovasc Surg, 2015. **150**(5): p. 1040-3.
124. Nishimura, R.A., et al., *2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines.* Circulation, 2014. **129**(23): p. e521-643.
125. Pfannmueller, B., et al., *Role of tricuspid valve repair for moderate tricuspid regurgitation during minimally invasive mitral valve surgery.* Thorac Cardiovasc Surg, 2013. **61**(5): p. 386-91.
126. Jeganathan, R., et al., *The risk and outcomes of reoperative tricuspid valve surgery.* Ann Thorac Surg, 2013. **95**(1): p. 119-24.
127. Gammie, J.S., et al., *Concomitant Tricuspid Repair in Patients with Degenerative Mitral Regurgitation.* N Engl J Med, 2022. **386**(4): p. 327-339.
128. Cetinkaya, A., et al., *Long-term outcomes of concomitant tricuspid valve repair in patients undergoing mitral valve surgery.* J Cardiothorac Surg, 2020. **15**(1): p. 210.
129. Kara, I., et al., *Outcomes of Mild to Moderate Functional Tricuspid Regurgitation in Patients Undergoing Mitral Valve Operations: A Meta-Analysis of 2,488 Patients.* Ann Thorac Surg, 2015. **100**(6): p. 2398-407.
130. Choi, J.W., et al., *Long-term results of annuloplasty in trivial-to-mild functional tricuspid regurgitation during mitral valve replacement: should we perform annuloplasty on the tricuspid valve or leave it alone?* Eur J Cardiothorac Surg, 2018. **53**(4): p. 756-763.
131. Lee, H., et al., *Clinical and hemodynamic influences of prophylactic tricuspid annuloplasty in mechanical mitral valve replacement.* J Thorac Cardiovasc Surg, 2016. **151**(3): p. 788-795.
132. Ro, S.K., et al., *Mild-to-moderate functional tricuspid regurgitation in patients undergoing mitral valve surgery.* J Thorac Cardiovasc Surg, 2013. **146**(5): p. 1092-7.
133. Calafiore, A.M., et al., *Mitral valve surgery for functional mitral regurgitation: should moderate-or-more tricuspid regurgitation be treated? a propensity score analysis.* Ann Thorac Surg, 2009. **87**(3): p. 698-703.
134. De Meester, P., et al., *Additional tricuspid annuloplasty in mitral valve surgery results in better clinical outcome.* Heart, 2015. **101**(9): p. 720-6.
135. Takano, H., et al., *Severe tricuspid regurgitation after mitral valve surgery: the risk factors and results of the aggressive application of prophylactic tricuspid valve repair.* Surg Today, 2017. **47**(4): p. 445-456.
136. Dreyfus, G.D., et al., *Secondary tricuspid regurgitation or dilatation: which should be the criteria for surgical repair?* Ann Thorac Surg, 2005. **79**(1): p. 127-32.
137. Pfannmüller, B., et al., *Isolated tricuspid valve surgery in patients with previous cardiac surgery.* J Thorac Cardiovasc Surg, 2013. **146**(4): p. 841-7.
138. Gammie, J.S., et al., *Concomitant Tricuspid Repair in Patients with Degenerative Mitral Regurgitation.* N Engl J Med, 2021.

139. Benedetto, U., et al., *Prophylactic tricuspid annuloplasty in patients with dilated tricuspid annulus undergoing mitral valve surgery*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2012. **143**(3): p. 632-8.
140. Pettinari, M., et al., *Mid-term results of a randomized trial of tricuspid annuloplasty for less-than-severe functional tricuspid regurgitation at the time of mitral valve surgery†*. Eur J Cardiothorac Surg, 2019. **55**(5): p. 851-858.
141. Chan, V., et al., *Clinical and echocardiographic impact of functional tricuspid regurgitation repair at the time of mitral valve replacement*. Ann Thorac Surg, 2009. **88**(4): p. 1209-15.
142. Chikwe, J., et al., *Impact of Concomitant Tricuspid Annuloplasty on Tricuspid Regurgitation, Right Ventricular Function, and Pulmonary Artery Hypertension After Repair of Mitral Valve Prolapse*. J Am Coll Cardiol, 2015. **65**(18): p. 1931-8.
143. Iung, B., et al., *Contemporary Presentation and Management of Valvular Heart Disease: The EURObservational Research Programme Valvular Heart Disease II Survey*. Circulation, 2019. **140**(14): p. 1156-1169.
144. Yadgir, S., et al., *Global, Regional, and National Burden of Calcific Aortic Valve and Degenerative Mitral Valve Diseases, 1990-2017*. Circulation, 2020. **141**(21): p. 1670-1680.
145. Kingué, S., et al., *The VALVAFRIC study: A registry of rheumatic heart disease in Western and Central Africa*. Arch Cardiovasc Dis, 2016. **109**(5): p. 321-9.
146. Dziadzko, V., et al., *Causes and mechanisms of isolated mitral regurgitation in the community: clinical context and outcome*. Eur Heart J, 2019. **40**(27): p. 2194-2202.
147. Lancellotti, P., et al., *Recommendations for the echocardiographic assessment of native valvular regurgitation: an executive summary from the European Association of Cardiovascular Imaging*. Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 2013. **14**(7): p. 611-44.
148. Zoghbi, W.A., et al., *Recommendations for Noninvasive Evaluation of Native Valvular Regurgitation: A Report from the American Society of Echocardiography Developed in Collaboration with the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance*. J Am Soc Echocardiogr, 2017. **30**(4): p. 303-371.
149. Samad, Z., et al., *Long-term outcomes of mitral regurgitation by type and severity*. Am Heart J, 2018. **203**: p. 39-48.
150. Gavazzoni, M., et al., *Conceiving MitraClip as a tool: percutaneous edge-to-edge repair in complex mitral valve anatomies*. Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 2020. **21**(10): p. 1059-1067.
151. Kim, H.M., et al., *Myocardial Strain in Prediction of Outcomes After Surgery for Severe Mitral Regurgitation*. JACC Cardiovasc Imaging, 2018. **11**(9): p. 1235-1244.
152. Hiemstra, Y.L., et al., *Prognostic Value of Global Longitudinal Strain and Etiology After Surgery for Primary Mitral Regurgitation*. JACC Cardiovasc Imaging, 2020. **13**(2 Pt 2): p. 577-585.
153. Grigioni, F., et al., *The MIDA Mortality Risk Score: development and external validation of a prognostic model for early and late death in degenerative mitral regurgitation*. Eur Heart J, 2018. **39**(15): p. 1281-1291.
154. Prendergast, B. and A. Vahanian, *The 2021 ESC/EACTS guidelines for the management of valvular heart disease: a new template for Heart Teams and their patients*. Cardiovasc Res, 2022. **118**(1): p. e11-e13.

155. Garg, P., et al., *Assessment of mitral valve regurgitation by cardiovascular magnetic resonance imaging*. *Nat Rev Cardiol*, 2020. **17**(5): p. 298-312.
156. Kitkungvan, D., et al., *Myocardial Fibrosis in Patients With Primary Mitral Regurgitation With and Without Prolapse*. *J Am Coll Cardiol*, 2018. **72**(8): p. 823-834.
157. Jung, J.C., M.J. Jang, and H.Y. Hwang, *Meta-Analysis Comparing Mitral Valve Repair Versus Replacement for Degenerative Mitral Regurgitation Across All Ages*. *Am J Cardiol*, 2019. **123**(3): p. 446-453.
158. Chikwe, J., et al., *Relation of Mitral Valve Surgery Volume to Repair Rate, Durability, and Survival*. *J Am Coll Cardiol*, 2017.
159. David, T.E., et al., *Long-Term Results of Mitral Valve Repair for Regurgitation Due to Leaflet Prolapse*. *J Am Coll Cardiol*, 2019. **74**(8): p. 1044-1053.
160. Vahanian, A., et al., *2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease*. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2021. **60**(4): p. 727-800.
161. Tribouilloy, C., et al., *Survival implication of left ventricular end-systolic diameter in mitral regurgitation due to flail leaflets a long-term follow-up multicenter study*. *J Am Coll Cardiol*, 2009. **54**(21): p. 1961-8.
162. Suri, R.M., et al., *Association between early surgical intervention vs watchful waiting and outcomes for mitral regurgitation due to flail mitral valve leaflets*. *Jama*, 2013. **310**(6): p. 609-16.
163. Barbieri, A., et al., *Prognostic and therapeutic implications of pulmonary hypertension complicating degenerative mitral regurgitation due to flail leaflet: a multicenter long-term international study*. *Eur Heart J*, 2011. **32**(6): p. 751-9.
164. Grigioni, F., et al., *Long-Term Implications of Atrial Fibrillation in Patients With Degenerative Mitral Regurgitation*. *J Am Coll Cardiol*, 2019. **73**(3): p. 264-274.
165. Buzzatti, N., et al., *Transcatheter or surgical repair for degenerative mitral regurgitation in elderly patients: A propensity-weighted analysis*. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2019. **158**(1): p. 86-94.e1.
166. 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.
167. Vahanian, A., et al., *2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease*. *EuroIntervention*, 2022. **17**(14): p. e1126-e1196.
168. McCarthy, P.M., et al., *Percutaneous MitraClip Device or Surgical Mitral Valve Repair in Patients With Primary Mitral Regurgitation Who Are Candidates for Surgery: Design and Rationale of the REPAIR MR Trial*. *J Am Heart Assoc*, 2023. **12**(4): p. e027504.
169. Heuts, S., et al., *Multidisciplinary decision-making in mitral valve disease: the mitral valve heart team*. *Neth Heart J*, 2019. **27**(4): p. 176-184.
170. Sardari Nia, P., et al., *Effect of a dedicated mitral heart team compared to a general heart team on survival: a retrospective, comparative, non-randomized interventional cohort study based on prospectively registered data*. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2021. **60**(2): p. 263-273.
171. Glauber, M. and A. Miceli, *State of the art for approaching the mitral valve: sternotomy, minimally invasive or total endoscopic robotic?* *Eur J Cardiothorac Surg*, 2015. **48**(5): p. 639-41.
172. Burns, D.J.P., P. Wierup, and M. Gillinov, *Minimally Invasive Mitral Surgery: Patient Selection and Technique*. *Cardiol Clin*, 2021. **39**(2): p. 211-220.

173. Van Praet, K.M., et al., *Minimally Invasive Surgical Mitral Valve Repair: State of the Art Review*. Interv Cardiol, 2018. **13**(1): p. 14-19.
174. Welp, H. and S. Martens, *Minimally invasive mitral valve repair*. Curr Opin Anaesthesiol, 2014. **27**(1): p. 65-71.
175. Speziale, G., et al., *Minimally invasive mitral valve reconstruction: Is it an "all-comers" procedure?* J Card Surg, 2022. **37**(10): p. 2958-2962.
176. Beckmann, A., et al., *German Heart Surgery Report 2019: The Annual Updated Registry of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery*. Thorac Cardiovasc Surg, 2020. **68**(4): p. 263-276.
177. Nissen, A.P., et al., *Less Invasive Mitral Surgery Versus Conventional Sternotomy Stratified by Mitral Pathology*. Ann Thorac Surg, 2021. **111**(3): p. 819-827.
178. Dokollari, A., et al., *Learning curve predictors for minimally invasive mitral valve surgery; how far should the rabbit hole go?* J Card Surg, 2020. **35**(11): p. 2934-2942.
179. Holzhey, D.M., et al., *Learning minimally invasive mitral valve surgery: a cumulative sum sequential probability analysis of 3895 operations from a single high-volume center*. Circulation, 2013. **128**(5): p. 483-91.
180. Moscarelli, M., et al., *Minimal Access Versus Sternotomy for Complex Mitral Valve Repair: A Meta-Analysis*. Ann Thorac Surg, 2020. **109**(3): p. 737-744.
181. Ko, K., et al., *Minimally invasive mitral valve surgery: a systematic safety analysis*. Open Heart, 2020. **7**(2).
182. Eqbal, A.J., et al., *Minimally invasive mitral valve surgery versus conventional sternotomy mitral valve surgery: A systematic review and meta-analysis of 119 studies*. J Card Surg, 2022. **37**(5): p. 1319-1327.
183. Van Praet, K.M., et al., *Mitral valve surgery: current status and future prospects of the minimally invasive approach*. Expert Rev Med Devices, 2021. **18**(3): p. 245-260.
184. Kastengren, M., et al., *Minimally invasive mitral valve surgery is associated with a low rate of complications*. J Intern Med, 2019. **286**(6): p. 614-626.
185. Feirer, N., et al., *Non-robotic minimally invasive mitral valve repair: a 20-year single-centre experience*. Eur J Cardiothorac Surg, 2022. **62**(5).
186. Doenst, T., et al., *The Opportunities and Limitations of Minimally Invasive Cardiac Surgery*. Dtsch Arztebl Int, 2017. **114**(46): p. 777-784.
187. Tutschka, M.P., et al., *Unilateral postoperative pulmonary edema after minimally invasive cardiac surgical procedures: a case-control study*. Ann Thorac Surg, 2015. **99**(1): p. 115-22.
188. Renner, J., et al., *Unilateral pulmonary oedema after minimally invasive mitral valve surgery: a single-centre experience*. Eur J Cardiothorac Surg, 2018. **53**(4): p. 764-770.
189. Meana, B., D. Hernandez-Vaquero, and J. Silva, *Giant Lung Herniation After Minimally Invasive Cardiac Surgery*. Arch Bronconeumol (Engl Ed), 2018. **54**(10): p. 527.
190. Barbero, C., et al., *Comparison of Endoaortic and Transthoracic Aortic Clamping in Less-Invasive Mitral Valve Surgery*. Ann Thorac Surg, 2018. **105**(3): p. 794-798.
191. Lamelas, J., et al., *Cannulation Strategies for Minimally Invasive Cardiac Surgery*. Innovations (Phila), 2020. **15**(3): p. 261-269.
192. Van Praet, K.M., et al., *Endoaortic balloon occlusion in minimally invasive mitral valve surgery*. Multimed Man Cardiothorac Surg, 2022. **2022**.

193. Grazioli, V., et al., *Comparative myocardial protection of endoaortic balloon versus external clamp in minimally invasive mitral valve surgery*. J Cardiovasc Med (Hagerstown), 2023. **24**(3): p. 184-190.
194. Balkhy, H.H., et al., *Cost and Clinical Outcomes Evaluation Between the Endoaortic Balloon and External Aortic Clamp in Cardiac Surgery*. Innovations (Phila), 2023: p. 15569845231185311.
195. Del Forno, B., et al., *Mitral Repair With Complete Rings or Posterior Bands in Barlow Disease: Long-term Results*. Ann Thorac Surg, 2023. **115**(2): p. 421-427.
196. Kang, D.H., et al., *Comparison of early surgery versus conventional treatment in asymptomatic severe mitral regurgitation*. Circulation, 2009. **119**(6): p. 797-804.
197. Watt, T.M.F., et al., *Degenerative Mitral Valve Repair Restores Life Expectancy*. Ann Thorac Surg, 2020. **109**(3): p. 794-801.
198. Cimino, S., et al., *Echocardiography and Correction of Mitral Regurgitation: An Unbreakable Link*. Cardiology, 2020. **145**(2): p. 110-120.
199. Del Forno, B., G. Ascione, and M. De Bonis, *Advances in Mitral Valve Repair for Degenerative Mitral Regurgitation: Philosophy, Technical Details, and Long-Term Results*. Cardiol Clin, 2021. **39**(2): p. 175-184.
200. Baccelli, A., et al., *Long-Term Results of Mitral Repair With Complete Semi-Rigid Rings vs Posterior Flexible Bands*. Ann Thorac Surg, 2021. **112**(3): p. 756-761.
201. Bogachev-Prokophiev, A.V., et al., *Mid-term results of mitral valve repair using flexible bands versus complete rings in patients with degenerative mitral valve disease: a prospective, randomized study*. J Cardiothorac Surg, 2017. **12**(1): p. 113.
202. Gillinov, M., D.J.P. Burns, and P. Wierup, *Rings and Things in Mitral Valve Repair*. Ann Thorac Surg, 2021. **112**(3): p. 762.
203. Ohno, N., et al., *A Novel Sizing Technique for Mitral Annuloplasty*. Ann Thorac Cardiovasc Surg, 2019. **25**(4): p. 222-224.
204. Kagiya, N., et al., *Prolapse Volume to Prolapse Height Ratio for Differentiating Barlow's Disease From Fibroelastic Deficiency*. Circ J, 2017. **81**(11): p. 1730-1735.
205. Angelini, A., et al., *A histological study of the atrioventricular junction in hearts with normal and prolapsed leaflets of the mitral valve*. Br Heart J, 1988. **59**(6): p. 712-6.
206. von Oppell, U.O. and F.W. Mohr, *Chordal replacement for both minimally invasive and conventional mitral valve surgery using premeasured Gore-Tex loops*. Ann Thorac Surg, 2000. **70**(6): p. 2166-8.
207. Perier, P., et al., *Toward a new paradigm for the reconstruction of posterior leaflet prolapse: midterm results of the "respect rather than resect" approach*. Ann Thorac Surg, 2008. **86**(3): p. 718-25; discussion 718-25.
208. Vahanian, A., et al., *2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease*. Eur Heart J, 2022. **43**(7): p. 561-632.
209. Badheka, A.O., et al., *Balloon mitral valvuloplasty in the United States: a 13-year perspective*. Am J Med, 2014. **127**(11): p. 1126.e1-1126.e12.
210. Bouleti, C., et al., *Relationship between valve calcification and long-term results of percutaneous mitral commissurotomy for rheumatic mitral stenosis*. Circ Cardiovasc Interv, 2014. **7**(3): p. 381-9.

211. Kato, N., et al., *The Natural History of Severe Calcific Mitral Stenosis*. J Am Coll Cardiol, 2020. **75**(24): p. 3048-3057.
212. Cannegieter, S.C., F.R. Rosendaal, and E. Briët, *Thromboembolic and bleeding complications in patients with mechanical heart valve prostheses*. Circulation, 1994. **89**(2): p. 635-41.
213. Leviner, D.B., et al., *Biological or mechanical mitral valve replacement in patients 50-70 years of age-a propensity-adjusted analysis*. Eur J Cardiothorac Surg, 2022. **62**(2).
214. Veres, G., et al., *Long-Term Outcomes Stratified by Age in Patients with a Mechanical versus Biological Mitral Valve Replacement*. J Cardiovasc Dev Dis, 2022. **9**(10).
215. Malmberg, M., et al., *Long-term outcomes of mechanical versus biological valve prosthesis in native mitral valve infective endocarditis*. Scand Cardiovasc J, 2022. **56**(1): p. 132-137.
216. Roos-Hesselink, J., et al., *Pregnancy outcomes in women with cardiovascular disease: evolving trends over 10 years in the ESC Registry Of Pregnancy And Cardiac disease (ROPAC)*. Eur Heart J, 2019. **40**(47): p. 3848-3855.
217. Regitz-Zagrosek, V., *'Ten Commandments' of the 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy*. Eur Heart J, 2018. **39**(35): p. 3269.
218. van Hagen, I.M., et al., *Pregnancy in Women With a Mechanical Heart Valve: Data of the European Society of Cardiology Registry of Pregnancy and Cardiac Disease (ROPAC)*. Circulation, 2015. **132**(2): p. 132-42.
219. Topilsky, Y., et al., *Burden of Tricuspid Regurgitation in Patients Diagnosed in the Community Setting*. JACC Cardiovasc Imaging, 2019. **12**(3): p. 433-442.
220. Song, H., et al., *Factors associated with development of late significant tricuspid regurgitation after successful left-sided valve surgery*. Heart, 2009. **95**(11): p. 931-6.
221. Kwak, J.J., et al., *Development of tricuspid regurgitation late after left-sided valve surgery: a single-center experience with long-term echocardiographic examinations*. Am Heart J, 2008. **155**(4): p. 732-7.
222. Topilsky, Y., et al., *Clinical outcome of isolated tricuspid regurgitation*. JACC Cardiovasc Imaging, 2014. **7**(12): p. 1185-94.
223. Chorin, E., et al., *Tricuspid regurgitation and long-term clinical outcomes*. Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 2020. **21**(2): p. 157-165.
224. Kilic, A., et al., *Trends and outcomes of tricuspid valve surgery in North America: an analysis of more than 50,000 patients from the Society of Thoracic Surgeons database*. Ann Thorac Surg, 2013. **96**(5): p. 1546-52; discussion 1552.
225. Kadri, A.N., et al., *Outcomes of patients with severe tricuspid regurgitation and congestive heart failure*. Heart, 2019. **105**(23): p. 1813-1817.
226. Olsthoorn, J.R., et al., *Does concomitant tricuspid valve surgery increase the risks of minimally invasive mitral valve surgery? A multicentre comparison based on data from The Netherlands Heart Registration*. J Card Surg, 2022. **37**(12): p. 4362-4370.
227. Badhwar, V., et al., *Performing Concomitant Tricuspid Valve Repair at the Time of Mitral Valve Operations Is Not Associated With Increased Operative Mortality*. Ann Thorac Surg, 2017. **103**(2): p. 587-593.
228. Brescia, A.A., et al., *Outcomes of Guideline-Directed Concomitant Annuloplasty for Functional Tricuspid Regurgitation*. Ann Thorac Surg, 2020. **109**(4): p. 1227-1232.

10. Verzeichnis der Publikationen des Verfassers

Cetinkaya A, Poggenpohl J, Bramlage K, Hein S, Doss M, Bramlage P, Schönburg M, Richter M. Long-term outcome after mitral valve replacement using biological versus mechanical valves. *J Cardiothorac Surg*. 2019 Jun 28;14(1):120. doi: 10.1186/s13019-019-0943-6.PMID: 31253187 Free PMC article.

Cetinkaya A, Bär S, Hein S, Bramlage K, Bramlage P, Schönburg M, Richter M. Mitral valve repair for posterior leaflet prolapse: Long-term comparison of loop implantation vs resection. *J Card Surg*. 2020 Jan;35(1):11-20. doi: 10.1111/jocs.14388. Epub 2019 Dec 3. PMID: 31794075

Kubin T*, **Cetinkaya A***, Kubin N*, Bramlage P, Sen-Hild B, Gajawada P, Akintürk H, Schönburg M, Schaper W, Choi YH, Barancik M, Richter M. The MEK/ERK Module Is Reprogrammed in Remodeling Adult Cardiomyocytes. *Int J Mol Sci*. 2020 Sep 1;21(17):6348. doi: 10.3390/ijms21176348.PMID: 32882982 Free PMC article.
*Both authors contributed equally.

Kubin N, Richter M, Sen-Hild B, Akintürk H, Schönburg M, Kubin T, **Cetinkaya A**. Macrophages represent the major pool of IL-7R α expressing cells in patients with myocarditis. *Cytokine*. 2020 Mar 20; 130:155053. doi: 10.1016/j.cyto.2020.155053. Online ahead of print. PMID: 32203694

Cetinkaya A, Ganceva N, Hein S, Bramlage K, Bramlage P, Schönburg M, Richter M. Long-term outcomes of concomitant tricuspid valve repair in patients undergoing mitral valve surgery. *J Cardiothorac Surg*. 2020 Aug 4;15(1):210. doi: 10.1186/s13019-020-01244-6.PMID: 32753053 Free PMC article.

Cetinkaya A, Zeriouh M, Liakopoulos OJ, Hein S, Siemons T, Bramlage P, Schönburg M, Choi YH, Richter M. Pulmonary herniation after minimally invasive cardiac surgery: review and implications from a series of 20 cases. *J Surg Case Rep*. 2020 Nov 10;2020(11):rjaa415. doi: 10.1093/jscr/rjaa415. eCollection 2020 Nov. PMID: 33214867 Free PMC article.

Cetinkaya A, Bramlage P, Schönburg M, Richter M. Atresia of the inferior vena cava in a patient undergoing mitral and tricuspid valve surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2019 Feb 1;28(2):324-326. doi: 10.1093/icvts/ivy240.PMID: 30084986

Sprenkel A, Skwara W, Ziegelh  ffer T, **Cetinkaya A**, Schönburg M, Richter M. Combined mitral valve repair and heart transplantation. Clin Case Rep. 2018 Feb 7;6(4):564-568. doi: 10.1002/ccr3.1342. eCollection 2018 Apr. PMID: 29636914 Free PMC article.

Cetinkaya A, Borsche A, Hein S, Bramlage P, Schoenburg M, Richter M. Explantation and reimplantation of a breast implant to facilitate minimally invasive mitral valve surgery and cryoablation of atrial fibrillation. Clin Case Rep. 2019 May 7;7(6):1181-1184. doi: 10.1002/ccr3.2185. eCollection 2019 Jun. PMID: 31183090 Free PMC article.

Cetinkaya A, Berge B, Sen-Hild B, Troidl K, Gajawada P, Kubin N, Valeske K, Schranz D, Akintürk H, Schönburg M, Kubin T, Choi YH, Richter M. Radixin Relocalization and Nonmuscle α -Actinin Expression Are Features of Remodeling Cardiomyocytes in Adult Patients with Dilated Cardiomyopathy. Dis Markers. 2020 Jul 22; 2020:9356738. doi: 10.1155/2020/9356738. eCollection 2020. PMID: 32774516 Free PMC article.

Cetinkaya A, Zeriuoh M, Liakopoulos OJ, Hein S, Siemons T, Bramlage P, Schönburg M, Choi YH, Richter M. Minimally invasive left atrial appendage (LAA) clip insertion after challenging LAA occluder implantation to minimize the risk of stroke. J Surg Case Rep. 2020 Nov 27;2020(11):rjaa432. doi: 10.1093/jscr/rjaa432. eCollection 2020 Nov. PMID: 33269069 Free PMC article.

Cetinkaya A, Ebraheem E, Bramlage K, Hein S, Bramlage P, Choi YH, Schönburg M, Richter M. Long-term results of endoclamping in patients undergoing minimally invasive mitral valve surgery where external aortic clamping cannot be used - a propensity matched analysis. J Cardiothorac Surg. 2020 Oct 14;15(1):313. doi: 10.1186/s13019-020-01363-0. PMID: 33054852 Free PMC article.

Cetinkaya A, Skwara W, Hein S, Bramlage P, Schönburg M, Richter M. Angiosarcoma of the right atrium with extension to the superior and inferior vena cavae. J Card Surg. 2018 Dec;33(12):806-807. doi: 10.1111/jocs.13964. Epub 2018 Dec 11. PMID: 30537242 No abstract available.

Kubin T*, **Cetinkaya A***, Schönburg M, Beiras-Fernandez A, Walther T, Richter M. The MEK1 inhibitors UO126 and PD98059 block PDGF-AB induced phosphorylation

of threonine 292 in porcine smooth muscle cells. *Cytokine*. 2017 Jul; 95:51-54. doi: 10.1016/j.cyto.2017.02.003. Epub 2017 Feb 21. PMID: 28235676, *Both authors contributed equally.

Gajawada P*, **Cetinkaya A***, von Gerlach S, Kubin N, Burger H, Näbauer M, Grinninger C, Rolf A, Schönburg M, Choi YH, Kubin T, Richter M. Myocardial Accumulations of Reg3A, Reg3 γ and Oncostatin M Are Associated with the Formation of Granulomata in Patients with Cardiac Sarcoidosis. *Int J Mol Sci*. 2021 Apr 16;22(8):4148. doi: 10.3390/ijms22084148.PMID: 33923774 Free PMC article. *Both authors contributed equally.

Cetinkaya A, Geier A, Bramlage K, Hein S, Bramlage P, Schönburg M, Choi YH, Richter M. Long-term results after mitral valve surgery using minimally invasive versus sternotomy approach: a propensity matched comparison of a large single-center series. *BMC Cardiovasc Disord*. 2021 Jun 26;21(1):314. doi: 10.1186/s12872-021-02121-3.PMID: 34174818 Free PMC article.

Cetinkaya A, Waheed M, Bramlage K, Liakopoulos OJ, Zeriouh M, Hein S, Bramlage P, Schönburg M, Choi YH, Richter M. Comparison of flexible, open with semi-rigid, closed annuloplasty-rings for mitral valve repair. *J Cardiothorac Surg*. 2021 Mar 20;16(1):35. doi: 10.1186/s13019-021-01405-1.PMID: 33743744 Free PMC article.

Cetinkaya A, Chirurgie der Trikuspidalklappe. med-search, herzmedizin, 2021, Heft 04, Mediengruppe Oberfranken - Fachverlage GmbH & Co. KG (ISSN 0171-9238)

Kubin T *, Gajawada P, Bramlage P, Hein S, Berge B, **Cetinkaya A**, Burger H, Schönburg M, Schaper W, Choi Y.-H.*, Richter M *. The role of Oncostatin M and Its Receptor Complexes in Cardiomyocyte Protection, Regeneration, and Failure. Dez 2021 bei International Journal of Molecular Sciences eingereicht

11. Danksagung

Meinem ersten Mentor und Vorbild Herrn Professor Dr. med. F. W. Hehrlein, Direktor der Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie, Justus-Liebig-Universität Gießen, möchte ich an allererster Stelle recht herzlich danken. Zu Beginn meiner Laufbahn gewann ich unter seiner Betreuung die ersten Einblicke in die Herz- und Gefäßchirurgie. Die Faszination für die Herzchirurgie und insbesondere für die Mitralklappenchirurgie entwickelte sich durch ihn seitdem für mich zu einer besonderen Herzensangelegenheit.

Herrn Professor Dr. med. H. Tillmanns und Herrn Professor Dr. med. Werner Haberbosch danke ich im Besonderen, da sie mir zu Beginn meiner wissenschaftlichen Laufbahn die Disputation ermöglichten und mich für die Wissenschaft begeisterten.

Herrn Professor Dr. med. W. P. Klövekorn, Herrn Dr. med. Mattias Roth und Herrn Professor Dr. med. Markus Schönburg danke ich für ihre Unterstützung dafür, dass ich meine chirurgischen Fähigkeiten weiterentwickeln konnte.

Herrn Professor Dr. med. T. Walther danke ich insbesondere für die Möglichkeit meine Erfahrungen in der minimal-invasiven Mitralklappen- und Trikuspidalklappenchirurgie zu erweitern und für die Unterstützung der daraus entstandenen wissenschaftlichen Projekte.

Dem Leiter der Arbeitsgruppe Grundlagenforschung Herrn Professor Dr. med. Manfred Richter, Herrn Dr. Thomas Kubin, Herrn Dr. Gajawada Praveen, Herrn Professor Dr. med. Peter Bramlage und Frau Brigitte Matzke gilt mein herzlichster Dank. Ohne das Engagement und der außergewöhnlichen Zusammenarbeit der Arbeitsgruppe wären die wichtigen wissenschaftlichen Arbeiten zu Herzerkrankungen im Kindesalter nicht möglich gewesen.

Herrn Professor Dr. med. Hakan Akintürk, Herrn Dr. med. Klaus Valeske, Herrn Professor Dr. med. Mattias Müller und Frau Dr. med. Bedriye Sen, mit denen ich seit dem Beginn meiner chirurgischen Tätigkeit freundschaftlich verbunden bin, danke ich ganz herzlich für die langjährige Unterstützung in verschiedenen Projekten in Zusammenarbeit mit dem Kinderherzzentrum der Justus-Liebig-Universität Gießen.

Herrn Professor Dr. med. Oliver J. Liakopoulos und Herrn PD Dr. med. Mohamed Zeriuoh danke ich für die konstruktive Kritik und für die Anregungen bei der Erstellung dieser Habilitationsschrift.

Frau Dr. med. Charlotte Haase, Herrn Markus Haase, Frau Dr. med. Esra Tas und Herrn Dr. med. Bernd Cornelius sowie Familie Henning gilt mein herzlicher Dank für die langjährige, freundschaftliche Unterstützung und für den Rückzugsort in Todtnauberg bei Freiburg.

Frau Doris Seher und Frau Diplom Sozialpädagogin Sabine Strauß gilt mein Dank für die freundschaftliche Unterstützung. Meinem Bruder Diplom Architekt Murat Cetinkaya gilt mein herzlicher Dank für die immerwährenden ermunternden Worte.

Ganz besonders möchte ich mich bei meiner Mutter Saniye und bei meinem Vater Ihsan Cetinkaya bedanken, die mich jederzeit darin bestärkt haben, meine Ziele zu verfolgen. Ausdrücklich widme ich diese Arbeit meinen Eltern.

Herrn Kai Helbig gilt nicht zuletzt mein besonderer Dank, da er mich jederzeit geduldig und liebevoll unterstützt hat. Ohne seinen Rückhalt wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen. Auch gilt mein Dank weit mehr Personen, als hier genannt wurden.

12. Zugrundeliegende Publikationen

RESEARCH ARTICLE

Open Access



Long-term results after mitral valve surgery using minimally invasive versus sternotomy approach: a propensity matched comparison of a large single-center series

Ayse Cetinkaya¹, Anna Geier¹, Karin Bramlage², Stefan Hein¹, Peter Bramlage² , Markus Schönborg¹, Yeong-Hoon Choi^{1*} and Manfred Richter¹

Abstract

Background: Mitral valve (MV) surgery has traditionally been performed by conventional sternotomy (CS), but more recently minimally invasive surgery (MIS) has become another treatment option. The aim of this study is to compare short- and long-term results of MV surgery after CS and MIS.

Methods: This study was a retrospective propensity-matched analysis of MV operations between January 2005 and December 2015.

Results: Among 1357 patients, 496 underwent CS and 861 MIS. Matching resulted in 422 patients per group. The procedure time was longer with MIS than CS (192 vs. 185 min; $p = 0.002$) as was cardiopulmonary bypass time (133 vs. 101 min; $p < 0.001$) and X-clamp time (80 vs. 71 min; $p < 0.001$). 'Short-term' successful valve repair was higher with MIS (96.0% vs. 76.0%, $p < 0.001$). Length of hospital stay was shorter in MIS than CS patients (10 vs. 11 days; $p = 0.001$). There was no difference in the overall 30-day mortality rate. Cardiovascular death was lower after MIS (1.2%) compared with CS (3.8%; OR 0.30; 95%CI 0.11–0.84). The difference did not remain significant after adjustment for procedural differences (aOR 0.40; 95%CI 0.13–1.25). Pacemaker was required less often after MIS (3.3%) than CS (11.2%; aOR 0.31; 95%CI 0.16–0.61), and acute renal failure was less common (2.1% vs. 11.9%; aOR 0.22; 95%CI 0.10–0.48). There were no significant differences with respect to rates of stroke, myocardial infarction or repeat MV surgery. The 7-year survival rate was significantly better after MIS (88.5%) than CS (74.8%; aHR 0.44, 95%CI 0.31–0.64).

Conclusion: This study demonstrates that good results for MV surgery can be obtained with MIS, achieving a high MV repair rate, low peri-procedural morbidity and mortality, and improved long-term survival.

Keywords: Mitral valve, Minimally invasive mitral valve surgery, Mitral valve repair, Sternotomy, Outcomes

Background

Minimally invasive surgery (MIS) has evolved as an alternative to conventional sternotomy (CS) when performing mitral valve (MV) surgery. In Germany, slightly more than half (55%) of patients undergoing MV surgery are treated using an MIS approach [1]. MIS techniques were introduced to reduce surgical trauma and post-operative recovery time [2]. Potential benefits of MIS

*Correspondence: ychoi@kerckhoff-klinik.de

¹ Department of Cardiac Surgery, Kerckhoff-Heart Center Bad Nauheim, Justus-Liebig University Giessen, Benekestraße 2-8, 61231 Bad Nauheim, Germany

Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s) 2021. **Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated in a credit line to the data.

techniques include less postoperative bleeding, fewer wound infections, faster postoperative recovery, shorter intensive care unit (ICU) and/or hospital stay, and the cosmetic benefits of a smaller scar [3–9]. Meta-analyses of the available evidence also suggest that perioperative mortality, repair and reoperation rates after MIS are at least similar to those seen after CS or better [3–9]. Few randomised controlled trials have been performed and meta-analysed [3] and most of the evidence comes from retrospective observational studies [6]. In addition, most of these studies evaluated only short- to mid-term outcomes [3–9].

The risk profiles of patients selected for MIS often differ from those treated via CS, with the latter approach favoured for higher risk patients, making it difficult to compare outcomes for the two approaches. Propensity score matching is usually performed to control for such differences. Analyses comparing MIS and CS that use this method generally support the findings of other studies and meta-analyses [10–20]. Only a few propensity-matched studies have evaluated long-term outcomes, with most finding similar long-term survival after MIS and CS [12, 18, 20], although one reported better 5- and 10-year survival rates with MIS among patients with degenerative MV regurgitation [13].

The purpose of our investigation, therefore, was to compare and corroborate the short- and long-term results of MV interventions after CS and MIS at our center.

Methods

This study, performed between January 2005 and December 2015, was a single-center, retrospective, propensity score matched analysis of MV surgeries. Approval for the study was obtained from the site's ethical committee and it complied with the Declaration of Helsinki and its amendments. Written informed consent from patients was not required because the study used anonymised data that had already been collected as part of routine diagnosis and treatment.

Patient population

Patients undergoing isolated MV surgery, or MV surgery combined with tricuspid valve repair and ablation therapy, patent foramen ovale (PFO) or atrial septal defect (ASD) closure, within the period January 2005–December 2015 were included in the study. Patients were excluded from the study if they underwent a concomitant coronary artery bypass graft (CABG), an aortic valve procedure, an intervention of the ascending aorta or if they had severe pulmonary adhesion or severe calcification of the mitral annulus.

Group assignment

The procedures were performed by a total of 5 surgeons over this time period with no particular preference for either intervention. All surgeons were qualified to perform both procedures and only some patient selection criteria as outlined above and the time of intervention (more CS in the first few years of the study starting 2005 and more MIS later on in the study) resulted in group assignment. MIS patients requiring conversion to open surgery remained assigned to the MIS group.

We propensity matched the available patients resulting in 422 matched patients per group. The propensity score for each patient was calculated by logistic regression and was adjusted for 15 key baseline variables. These comprised age, gender, hypertension, dyslipidemia, New York Heart Association (NYHA) score $\geq$ III, Canadian Cardiac Society (CCS) score $\geq$ III, log EuroScore I, pulmonary hypertension, prior aortic valve replacement, prior CABG, emergency indication, MV pathology, prior pacemaker implantation, renal insufficiency and left ventricular ejection fraction [LVEF]. When matching patients between the two groups, a difference in propensity score of 5% (0.05) was tolerated.

Surgical procedure

The CS approach was performed using full median sternotomy, cannulation of the ascending aorta and both vena cavae, and antegrade crystalloid (Bretschneiders) cardioplegia. MV exposure was obtained through the interatrial (Waterston) groove. MIS was performed with regular endotracheal intubation. Cardiopulmonary bypass (CPB) was accomplished by femoro-femoral cannulation, under transoesophageal echocardiographic (TEE) monitoring. In cases of femoral artery obstruction, cannulation of the right axillary artery was used. Patients with concomitant tricuspid valve disease and patients above 100 kg bodyweight received a second venous cannula inserted percutaneously into the right jugular vein. Vacuum assisted CPB and moderate hypothermia (34 °C) were used. Surgical access to the MV was obtained using right lateral minithoracotomy in the fourth intercostal space, a soft tissue retractor and eventually a metal spreader. Direct aortic cross-clamping was accomplished with the Chitwood clamp and video assistance was used. Carbon dioxide field flush was applied, antegrade crystalloid (Bretschneiders) cardioplegia was administered, left atriotomy was performed in the Waterston groove, and a specific left atrial retractor was used. In all patients TEE was used for immediate quality control.

Data, outcomes and definitions

A review of all electronic medical records for patients who had undergone an MV procedure was undertaken. Medical records detailed clinical variables including patient age, sex, comorbid diseases, prior cardiology procedures, echocardiographic procedures and other pertinent medical/surgical history. Mitral insufficiency was graded as grade I (mild regurgitation < 20%), grade II (moderate; 20–40%), grade III (moderate to severe; 40–60%) or grade IV (severe; > 60% regurgitant fraction). Pulmonary hypertension was based on a threshold of > 60 mmHg, as defined in the EuroSCORE I. Patient risk was determined using EuroSCORE, which incorporates a number of variables to define the patient's risk level. At the patient's last follow-up hospital visit, data was collected on complications and echocardiography parameters.

Statistics

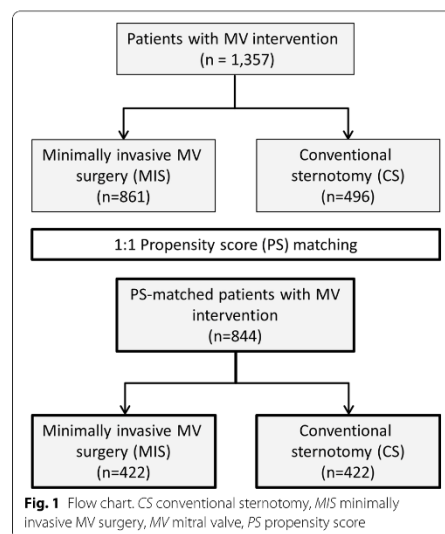
Data were analysed using descriptive statistics. Categorical variables are presented as absolute values and frequencies (%), while mean with standard deviation (SD) or median and interquartile range (IQR) were used for continuous variables. T-tests and Mann–Whitney U-tests were used for continuous variables to make comparisons between the MIS and CS groups, while Fisher's exact or Chi-square tests were used for comparisons of categorical variables. Kaplan–Meier curves were used for survival analyses. Hazard ratios (HR) were calculated using Cox regression. Odds ratios (OR) were calculated by logistic regression and adjusted for procedural differences between the two groups (MV repair, MV replacement, cryoablation, left atrial appendage closure [LAA] and concomitant tricuspid valve repair [TVR]). A two-tailed p-value of < 0.05 was considered to be statistically significant. We used IBM SPSS Statistics software version 24.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) for all statistical tests.

Results

The disposition of patients is summarised in Fig. 1. Among 1357 patients who received an MV intervention, 861 were treated using MIS and 496 underwent CS. Propensity score matching resulted in 422 MIS patients and 422 CS patients for analysis.

Patient characteristics

While there were a number of significant imbalances of baseline characteristics for the overall (unmatched) population (Table 1), the only difference between the matched groups was a slightly higher mean body mass



index ($p = 0.026$) in the CS group compared with the MIS group.

Mitral valve pathology

Table 2 summarises MV pathology and echocardiographic findings for the matched MIS and CS cohorts. Mean left and right atrial diameters were greater in the MIS group than in the CS group (both $p < 0.001$). The vena contracta diameter was also greater in the MIS group than the CS group ($p = 0.002$). The only significant differences in terms of MV pathology were higher rates of annulus dilatation ($p < 0.001$) and posterior mitral valve leaflet (PML) prolapse ($p < 0.001$) in the MIS group compared with the CS group. Severe (grade III/IV) mitral regurgitation was present in 95.7% of the MIS group and 93.4% of the CS group ($p = 0.417$; Fig. 2b).

Mitral valve surgery

MV repair was performed more often than valve replacement in both the MIS and CS groups. MV repair was performed in 89.6% of patients who underwent MIS compared with 83.9% of those who underwent CS ($p = 0.015$). Among specific procedures, PML reconstruction, annuloplasty ring implantation, loops and cleft plicature were more commonly performed using MIS than CS, while resection was more likely to be performed in CS than in MIS patients (Table 3). The overall rate of 'short-term'

Table 1 Patient characteristics

	Unmatched			<i>p</i> value	Matched		<i>p</i> value
	Total N = 1357	MIS N = 861	CS N = 496		MIS N = 422	CS N = 422	
	Mean ± SD or %	Mean ± SD or %	Mean ± SD or %		Mean ± SD or %	Mean ± SD or %	
Age in years	63.9 ± 12.3	63.2 ± 12.2	65.2 ± 12.6	0.003	63.7 ± 12.6	64.5 ± 12.8	0.383
Female gender	43.3	41.6	46.4	0.086	45.3	45.3	1.000
BMI (kg/m ²)	26.4 ± 4.7	26.2 ± 4.5	26.5 ± 4.9	0.315	25.8 ± 4.3	26.5 ± 4.8	0.026
CV risk factors							
Hypertension	53.7	56.4	49.0	0.008	48.8	50.2	0.680
Dyslipidemia	16.8	22.6	6.9	<0.001	8.8	7.6	0.530
Comorbidities general							
Diabetes mellitus	8.7	8.4	9.3	0.566	6.4	9.5	0.098
Kidney failure (Crea. > 2.26 mg/dL)	1.7	0.6	3.6	<0.001	0.9	1.7	0.363
Stroke	5.5	5.5	5.4	0.991	5.9	4.5	0.353
COPD	11.8	12.1	11.3	0.664	12.3	10.4	0.386
PAD	3.0	2.7	3.6	0.321	2.1	2.4	0.817
Comorbidities cardiac							
Atrial fibrillation	32.4	32.5	32.3	0.919	35.3	31.5	0.243
Coronary artery disease	10.2	9.6	11.3	0.334	6.9	8.5	0.366
Prior MI (≤ 90 days)	0.7	0.8	0.4	0.500	1.2	0.5	0.451
Prior Aortic Valve Replacement	2.1	1.5	3.0	0.059	2.1	1.7	0.614
Prior CABG	3.9	3.0	5.4	0.026	2.4	3.6	0.310
Prior Pacemaker	2.2	1.6	3.2	0.051	1.9	2.1	0.806
NYHA class III/IV	75.5	69.0	86.9	<0.001	85.1	84.6	0.848
CCS class III/IV	4.1	2.2	7.3	<0.001	4.0	3.8	0.859
Pulmonary hypertension	12.0	14.8	7.3	<0.001	9.0	8.1	0.622
Emergency indication for surgery	3.9	5.0	2.0	0.006	2.1	1.9	0.806
Log EuroSCORE I	7.8 ± 10.7	6.7 ± 10.2	9.7 ± 11.5	<0.001	7.3 ± 11.4	7.9 ± 9.1	0.422

p values that are statistically significant are highlighted in bold

BMI body mass index, CABG coronary artery bypass graft, CCS Canadian Cardiovascular society, COPD chronic obstructive pulmonary disease, CV cardiovascular, MI myocardial infarction, NYHA New York Heart Association, PAD peripheral artery disease, SD standard deviation

successful valve repair was significantly higher with MIS than CS ($p < 0.001$).

MV replacement was more common among CS patients than MIS patients. Planned (initial) valve replacement was performed in 16.1% of CS patients versus 10.4% of MIS patients ($p = 0.015$). MV replacement after a failed repair was substantially more likely to be performed via CS than MIS ($p < 0.001$). Biological valves were more common in valve replacement procedures performed via CS compared with those done using MIS ($p < 0.001$).

Among concomitant procedures, cryoablation was more common in patients treated via MIS compared with those treated with CS ($p < 0.001$), while LAA closure and tricuspid valve repair were more common in those treated via CS compared with MIS (both $p < 0.001$).

Median procedure time was 7.0 min longer with MIS than CS ($p = 0.002$), cardiopulmonary bypass time was longer by 32.0 min ($p < 0.001$) and x-clamp time was longer by 9.0 min ($p < 0.001$). However, median (IQR) intubation time was shorter with MIS than CS ($p < 0.001$). There was no significant difference in the length of ICU stay between the groups, but the length of hospital stay was 1.0 day shorter in the MIS group than the CS group ($p = 0.001$).

Among patients who underwent MIS, conversion to sternotomy was necessary in 12 cases (2.8%).

Procedure-related complications

Table 4 summarises procedure-related complications. The rates of atrioventricular block (grade III), atrial fibrillation (AF), pericardial tamponade, pneumonia, pleural

Table 2 MV pathology and echocardiographic parameters

	MIS (N = 422)		CS (N = 422)		p value
	n or n/N	% or Median (IQR)	n or n/N	% or Median (IQR)	
Echocardiographic parameters					
LVEF (%)	422	60.0 (55.0–63.0)	422	55.0 (53.0–62.0)	0.044
LVEDD (mm)	384	55.0 (50.3–58.0)	308	55.0 (51.0–60.0)	0.518
LVESD (mm)	368	35.0 (31.0–40.0)	303	35.0 (31.0–41.0)	0.363
Left atrial diameter (mm)	385	56.0 (48.0–64.0)	307	49.0 (44.0–58.0)	< 0.001
Right atrial diameter (mm)	384	47.0 (40.0–54.0)	306	41.5 (35.0–49.0)	< 0.001
Mitral opening (mm)	54	3.6 (2.8–4.6)	175	3.8 (3.1–4.8)	0.242
PISA radius (mm)	85	1.2 (1.0–1.4)	53	1.0 (1.0–1.3)	0.199
Vena contracta (mm)	168	7.0 (5.0–8.0)	114	6.0 (5.0–7.0)	0.002
MV pathologies					
Degenerative	399/422	94.5	393/422	93.1	0.390
Functional	23/422	5.5	29/422	6.9	0.390
Acute endocarditis	16/422	3.8	23/422	5.5	0.251
Annulus dilatation	400/422	94.8	366/422	86.7	< 0.001
Annulus calcification	29/422	6.9	43/422	10.2	0.085
AML prolapse	87/422	20.6	99/422	23.5	0.319
AML flail	27/422	6.4	29/422	6.9	0.782
PML prolapse	289/422	68.5	224/422	53.1	< 0.001
PML flail	182/422	43.1	184/422	43.6	0.890
Chordae elongation	107/422	25.4	90/422	21.3	0.167
Restrictive leaflet	45/422	10.7	56/422	13.3	0.243
MV stenosis	22/422	5.2	31/422	7.3	0.202
MV insuff. ≥ grade II	418/422	99.1	417/422	98.8	1.000

p values that are statistically significant are highlighted in bold

AML anterior mitral valve leaflet, LVEDD left ventricular end-diastolic pressure, LVEF left ventricular ejection fraction, LVESD left ventricular end-systolic pressure, MI myocardial infarction, MV mitral valve, PISA proximal isovelocity surface area, PML posterior mitral valve leaflet, SD standard deviation

effusion and wound infection were all significantly lower in the MIS group compared with the CS group reflected in the p-value and odds ratios (OR). The rates of pneumothorax, postoperative MV insufficiency (grade II or above) and death within 72 h did not differ between the groups. After multivariate analysis with adjustment for procedural differences between the two groups all significant differences remained except pleural effusion.

In 12 cases (n = 2.8%) a conversion to open sternotomy became necessary during MIS. Five patients were converted because of bleeding (aortic, right ventricle, and mediastinal). Four patients had lung adhesions, one patient a funnel breast, one patient aortic valve insufficiency and one patient a mitral valve annular dissection and required sternotomy.

Functional outcomes

Median MV gradient was significantly lower in the MIS group than the CS group immediately after surgery, and remained significantly lower over a mean of 5.3 years (MIS) and 7.7 years (CS) of follow-up (Fig. 2a). A

greater proportion of patients treated via MIS had no (or trace) mitral regurgitation postoperatively compared with those treated via CS (70.6% versus 50.3%, $p < 0.001$; Fig. 2b). The difference was smaller, but still significant, after a mean of 5.3 years (MIS) and 8.0 years (CS) of follow-up ($p = 0.047$).

Median LVEF was lower in the CS group than in the MIS group at baseline (Fig. 3a). In the CS group, median LVEF did not change postoperatively, and had increased above baseline at long-term follow-up (after 7.9 years). In the MIS group, median LVEF decreased postoperatively, but returned to baseline after a mean of 5.3 years of follow-up. The between-group comparison favoured MIS at both timepoints (Fig. 3a). Median left ventricular end diastolic diameter (LVEDD) and left ventricular end systolic diameter (LVESD) did not differ between the groups at baseline. After 5.2 years (MIS) and 8.3 years (CS-LVEDD) and 8.1 (CS-LVESD) of follow-up, median LVEDD had decreased and median LVESD had increased in both groups; the

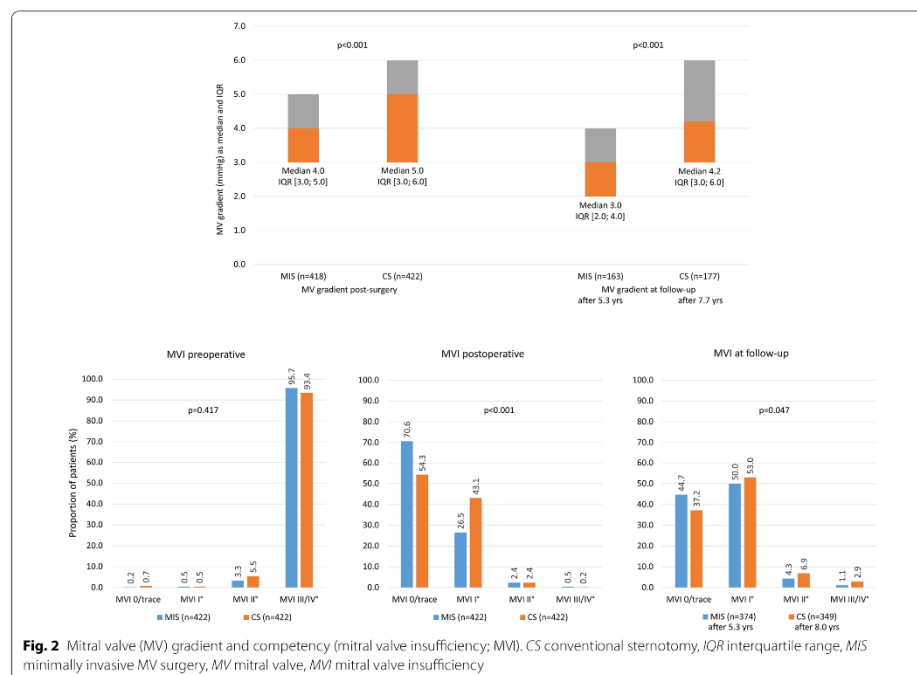


Fig. 2 Mitral valve (MV) gradient and competency (mitral valve insufficiency; MVI). CS conventional sternotomy, IQR interquartile range, MIS minimally invasive MV surgery, MV mitral valve, MVI mitral valve insufficiency

between-group comparison of LVEDD at this timepoint favoured MIS ($p=0.041$; Fig. 3b).

At baseline most patients were in NYHA class III. After a mean of 5.3 years (MIS) and 9.0 years (CS) of follow-up, most patients were in NYHA class I, with no significant difference in the distribution of classes between the MIS and CS groups (Fig. 4).

These values were collected at the last follow-up visit. Due to the fact that MIS was first performed in 2009 the follow-up time for these patients is shorter than for CS patients.

Hard outcomes

There was no difference between the groups in terms of the overall rate of death within 30 days (Table 5); however, the rate of cardiovascular death was significantly lower after MIS compared with CS ($p=0.015$). After multivariate analysis with adjustment for main procedural differences between the two groups this difference was no longer significant. Implantation of a pacemaker was required less often after MIS than CS ($p<0.001$), and

acute renal failure was less common after MIS ($p<0.001$). These differences between the groups remained significant in the multivariate analysis. There were no significant between-group differences with respect to rates of stroke, myocardial infarction or repeat MV surgery.

Long-term survival is summarised in Fig. 5. The estimated 7-year survival rate was significantly better after MIS compared with CS, HR=0.443 (95% CI 0.308–0.637) in favour of MIS and remaining after adjustment for procedural differences.

Discussion

The results show that at our center, a higher rate of 'short-term' successful MV repair, a lower rate of cardiovascular death within the first 30 days, and better long-term survival, was observed with MIS compared with CS. We also observed fewer procedure-related complications, better functional outcomes and a shorter length of hospital stay, as well as lower rates of pacemaker implantation and acute renal failure within 30 days, with MIS. MIS and CS did not differ with respect to the incidence of stroke, myocardial infarction and repeat MV surgery.

Table 3 Procedural details

	MIS (N = 422)		CS (N = 422)		<i>p</i> value
	n/N or n	% or Mean $\pm$ SD	n/N or n	% or Mean $\pm$ SD	
<i>Mitral valve repair</i>	378/422	89.6	354/422	83.9	0.015
AML reconstruction	60/378	15.9	75/354	21.2	0.064
PML reconstruction	280/378	74.1	244/354	68.9	0.123
Annuloplasty ring ^a	377/378	99.7	350/354	98.9	0.203
Open (Cosgrove)	156/377	41.4	190/349	54.4	< 0.001
Closed (CE Physio/Physio II)	219/377	58.1	150/349	43.0	< 0.001
Other types	2/377	0.5	9/349	2.5	
Resection	93/378	24.6	199/354	56.2	< 0.001
Loops	186/378	49.2	65/354	18.4	< 0.001
Cleft plicature	104/378	27.5	26/354	7.3	< 0.001
Rate of 'short-term' successful repair ^b	363/378	96.0	269/354	76.0	< 0.001
<i>Mitral valve replacement</i>	57/422	13.5	152/422	36.0	< 0.001
Planned	44/57	77.2	68/152	44.7	< 0.001
MV replacement after repair failure	13/57	22.8	84/152	55.3	< 0.001
Biological	41/57	71.9	131/152	86.2	0.016
Mechanical	16/57	28.1	21/152	13.8	
<i>Concomitant procedures</i>					
Cryoablation	143/422	33.9	80/422	19.0	< 0.001
LAA closure	84/422	19.9	167/422	39.6	< 0.001
Concomitant TVR	29/422	6.9	111/421	26.4	< 0.001
PFO closure	40/422	9.5	25/422	5.9	0.053
ASD closure	3/422	0.7	9/422	2.1	0.081
Myxom	1/422	0.2	3/422	0.7	0.624
<i>Times</i>					
Procedure time (min)	422	192.0 (171.0–225.0)	422	185.0 (161.0–218.3)	0.002
CPB time (min)	422	133.0 (114.0–159.3)	422	101.0 (86.0–125.3)	< 0.001
X-clamp time (min)	422	80.0 (66.0–98.0)	422	71.0 (59.0–90.3)	< 0.001
Length of intubation (h)	422	10.0 (8.0–13.0)	422	12.0 (9.0–16.0)	< 0.001
Length of ICU (h)	422	26.0 (22.0–48.0)	422	24.0 (21.0–64.0)	0.421
Length of hospital stay (d)	422	10.0 (9.0–12.0)	422	11.0 (8.0–17.0)	0.001

p values that are statistically significant are highlighted in bold

AML anterior mitral valve leaflet, ASD atrial septal defect, CPB cardiopulmonary bypass, ICU intensive care unit, LAA left atrial appendage, MV mitral valve, PFO patent foramen ovale, PML posterior mitral valve leaflet, SD standard deviation, TVR tricuspid valve repair

^a For one patient in the CS group no details for the ring were available. ^b Defined as MV repair without conversion to MV replacement and hospital survival

MIS has been shown to be associated with low mortality and good postoperative, mid-term and long-term results [8, 9, 12, 13, 18, 20–22]. The use of MIS instead of CS for MV surgery has increased in recent years. At our center, MIS was introduced in 2009, and the majority of patients undergoing MV procedures are now treated using this approach. CS is more likely than MIS to be used in high-risk patients and to compare outcomes after MV procedures performed using these two approaches we excluded patients that were not eligible in principle for MIS and incorporated propensity-score matching to

control for differences in preoperative patient and risk profiles.

MV repair was the most common procedure, performed in more than 80% of patients irrespective of the access route. The rate of 'short-term' successful repair, defined as MV repair without conversion to MV replacement and hospital survival, was 96.0% in the MIS group and 76% in the CS group ($p < 0.001$). This is in contrast to meta-analyses which found that repair rates were similar with MIS and CS [4, 5]. In our study, however, as there was no difference in the rate of immediate procedural death, the difference observed is because of the higher

Table 4 Procedure-related complications

	MIS (N = 422)		CS (N = 422)		<i>p</i> value	Unadjusted OR	Adjusted OR*
	n/N	%	n/N	%			
Conversion to open sternotomy	12/422	2.8	n.a	n.a	n.a	n.a	n.a
Immediate 72 h procedural mortality	3/422	0.7	3/422	0.7	1.000	1.000 (0.201–4.983)	2.553 (0.368–17.716)
Wound infection	0	0	16/422	3.8	< 0.001	n.a	n.a
Pericardial tamponade	2/422	0.5	35/422	8.3	< 0.001	0.053 (0.013–0.220)	0.049 (0.011–0.213)
AV block grade III	11/422	2.6	48/422	11.4	< 0.001	0.209 (0.107–0.408)	0.231 (0.111–0.482)
Pneumonia	8/422	1.9	36/422	8.5	< 0.001	0.207 (0.095–0.451)	0.279 (0.117–0.662)
Pneumothorax	6/422	1.4	4/422	0.9	0.525	1.507 (0.422–5.380)	1.408 (0.322–6.159)
Pleural effusion	5/421	1.2	18/422	4.3	0.006	0.270 (0.099–0.733)	0.478 (0.156–1.468)
AF ^a	63/422	14.9	106/422	25.1	< 0.001	0.523 (0.370–0.740)	0.589 (0.392–0.885)

p values and OR that are statistically significant are highlighted in bold

* Adjusted for procedural differences between the two groups: MV repair, MV replacement, Cryoablation, LAA closure, concomitant TVR

^a All patients with documented postoperative atrial fibrillation; AF atrial fibrillation, AV atrioventricular, MVI mitral valve insufficiency

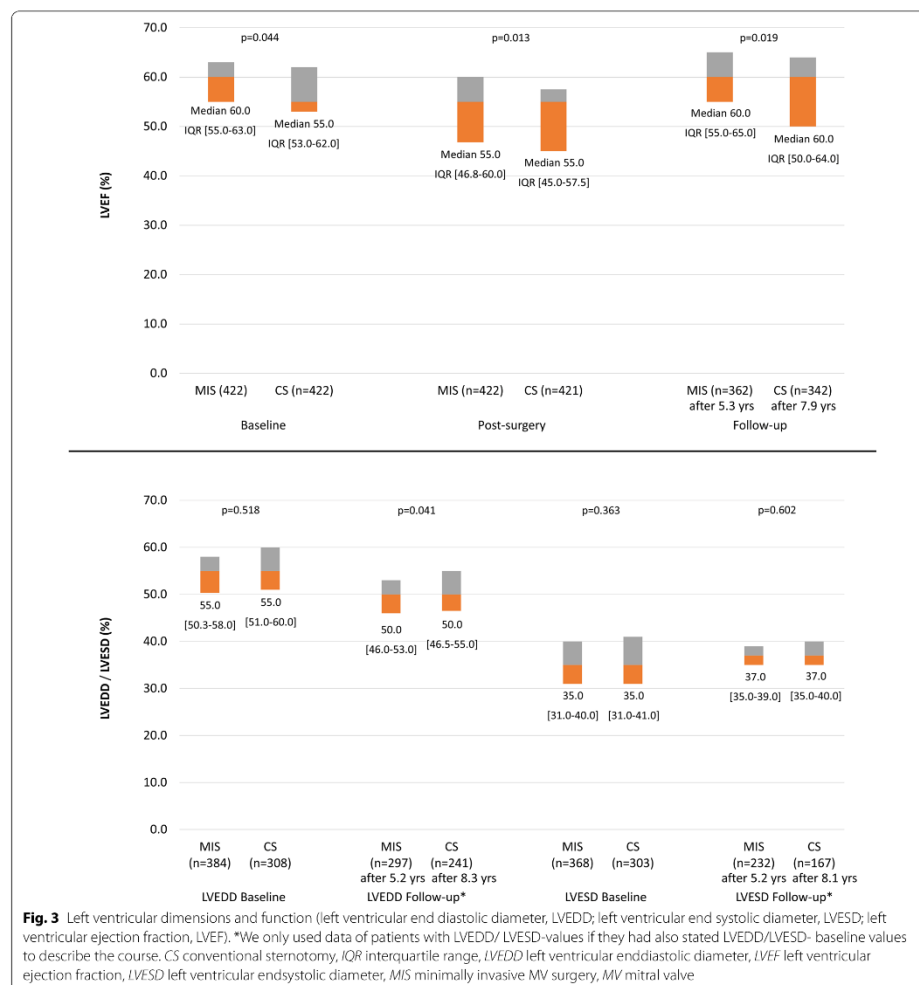
rate of conversion from repair to replacement in the MIS group. Interestingly, MV replacement was planned upfront in the CS group more often than in the MIS group and the difference (95 patients) accounts for this. It appears, therefore, as if repair was usually intended in MIS patients, but repair rates were quite similar between the two groups. The median gradient was higher in the CS at baseline compared to the MIS group and this difference largely persists after treatment, albeit at a lower level. The conversion rate to sternotomy from MIS was low (2.8%), which is consistent with previous studies (1–2.6%) [23, 24].

Operating time, cardiopulmonary bypass time and cross-clamp time were longer with MIS than with CS, as has been reported previously [6, 8, 10–12, 14, 18, 20]. Despite the longer procedural time, there was no difference in the length of ICU stay, and the overall length of hospital stay was shorter in the MIS group. Previous studies have also generally reported shorter ICU or hospital length of stay after MIS compared with CS [6, 8, 10–12, 14–17, 20]. The shorter hospital stay suggests postoperative recovery was quicker in MIS patients and is also consistent with the lower incidence of procedure-related complications seen after MIS compared with CS in our study. Overall, the length of hospital stay reported in this study appears to be quite high by today's standards, but this study captured data from 2005 until 2015, and a lower length of stay would currently be expected. In addition, some healthcare systems (e.g., German healthcare) dictate a minimum length of hospital stay post-treatment for reimbursement, while other healthcare systems discharge patients as early as it is safe to do so to reduce treatment costs.

In the current study, there was no difference between MIS and CS with respect to mortality within the first 72 h post-procedure, or the overall rate of mortality within 30 days. This is consistent with most other studies, all of which evaluated all-cause mortality [3, 4, 6–8, 12].

We also evaluated long-term mortality, and after a mean of 7 years found a better survival rate among patients treated via MIS compared with CS (88.5% versus 74.8%, $p < 0.001$). Previous studies have generally found no significant difference in mid-term (1–3 year) [11, 12, 20, 22] or long-term (4–9 years) [12, 15, 18, 20, 22] survival between patients treated via MIS or CS. However, one propensity-matched study involving patients with degenerative MV regurgitation reported better survival after MIS, with 5- and 10-year survival rates of 90% and 84% compared with 85% and 70% after CS ($p = 0.004$) [13]. Our results are consistent with these values.

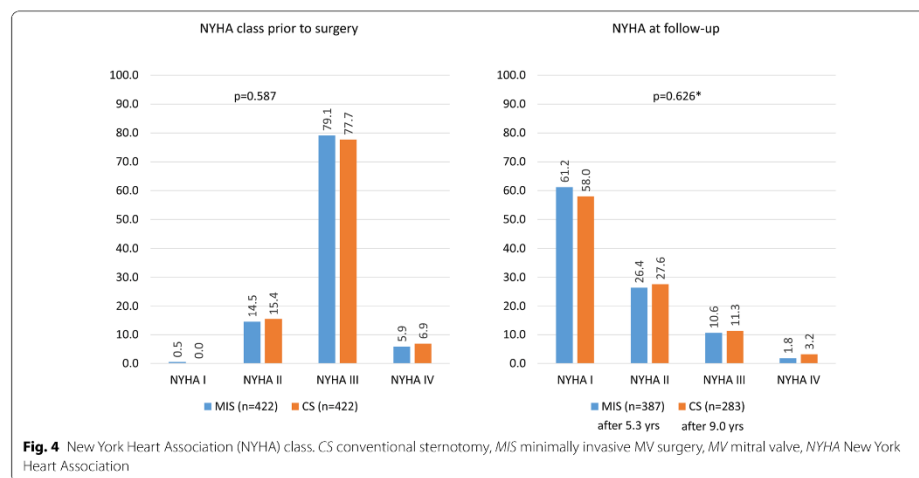
We did, however, find a lower rate of pacemaker implantations and less risk of acute renal failure in the MIS group. Pacemaker implantation is found to be more common in patients receiving concomitant tricuspid valve replacement [25, 26]. In our dataset, 16.0% of the patients with concomitant tricuspid valve repair versus (TVR) 8.0% of the patients with isolated MV surgery needed implantation of a pacemaker ($p = 0.037$). However, after adjustment for TVR amongst other variables in the present analysis the OR remained significant. Another propensity-matched study has reported a lower rate of dialysis for renal failure after MIS compared with CS [13], but most studies and meta-analyses have found no difference in these two outcomes between MIS and CS [4, 6, 14–16, 18–20]. Nonetheless MIS may be associated with a need for conversion to CS and we find patients with previous right lateral thoracotomy, lung



adhesions and peripheral artery disease are at increased risk. Furthermore, we observed a case where the inferior vena cava was interrupted and conversion to surgery needed [27]. Finally, we gathered experience in performing MIS in patients with prior surgery of the breast, such as mastopexy [28].

The study has several limitations. The principal ones were the retrospective nature of the analysis, the time

shift with more CS being performed in the initial years and more MIS later on, the potential for a skewed group assignment based on concomitant disease having an impact on access route selection, and the definition of 'short-term' successful repair on study outcome. As to the first point, we considered restricting the analysis to the time of the biggest overlap and/or the second part of the time window (2010–to 2015). This would, however,

**Table 5** 30-day outcomes

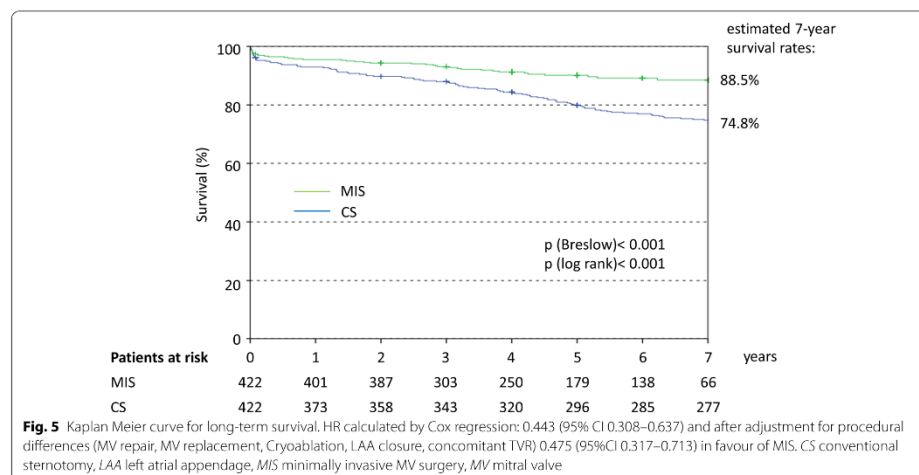
	MIC (N = 422)		CS (N = 422)		p value	Unadjusted OR	Adjusted OR*
	n/N	%	n/N	%			
Death	11/422	2.6	19/422	4.5	0.137	0.568 (0.267–1.208)	0.893 (0.370–2.156)
Cardiovascular death	5/422	1.2	16/422	3.8	0.015	0.304 (0.110–0.838)	0.402 (0.130–1.247)
Non-CV death	6/422	1.4	3/422	0.7	0.505	2.014 (0.500–8.108)	4.839 (0.952–24.595)
Stroke	9/422	2.1	16/422	3.8	0.155	0.553 (0.242–1.266)	0.524 (0.204–1.342)
Acute renal failure	9/422	2.1	50/422	11.9	< 0.001	0.162 (0.079–0.334)	0.221 (0.101–0.482)
Myocardial infarction	3/422	0.7	0	0	0.249	n.a	n.a
Pacemaker implantation	14/422	3.3	47/422	11.2	< 0.001	0.273 (0.148–0.504)	0.307 (0.155–0.608)
Repeat MV surgery	1/422	0.2	3/422	0.7	0.624	0.332 (0.034–3.202)	0.825 (0.059–11.464)

p values and OR that are statistically significant are highlighted in bold

* Adjusted for procedural differences between the two groups: MV repair, MV replacement, Cryoablation, LAA closure, concomitant TVR; CV cardiovascular, MV mitral valve

increase the potential bias arising from the experience of the surgeons with the intervention (plenty for CS, less so for MIS). In addition, this would shorten the length of the follow-up considerably. As to the second point, we excluded patients from the analysis who were not eligible for either approach in principle. Our clinical standard would exclude patients with concomitant interventions CABG and/or aortic valve intervention, intervention of the ascending aorta, severe pulmonary adhesion or severe calcification of the mitral annulus and we omitted these subjects from this analysis. Furthermore, propensity score matching helped mitigate this but may not eliminate it completely and our results should be considered

with this caveat. One of the 15 key baseline variable for propensity score matching was MV pathology. While the MV pathologies between the CS and MIS groups were well-matched overall, the MIS group had more patients with annulus dilatation and PML prolapse than the CS group. In an ideal scenario, patients would have been randomized for treatment and functional and mitral stenosis patients, which comprise approximately 10% of the patient populations, would have been excluded from the analysis but doing this would have limited the statistical power of the dataset. Our study defined 'short-term' successful repair as valve repair (without valve replacement) and hospital survival, which may introduce a bias in favor



of MIS. Patients being treated with MIS are less likely to undergo repair because it would prolong the operation time and, as a result, surgeons may be more prepared to accept a small level of valve leakage. In addition to these, the analysis was based on a single center, which may limit the generalisability of the results but is usually associated with increased internal consistency.

Conclusion

This study demonstrates that good results for MV surgery can be obtained using an MIS approach, with a high MV repair rate, low peri-procedural morbidity and mortality, and improved long-term survival. The results support the use of a minimally invasive approach as the standard therapeutic option for MV surgery.

Abbreviations

AF: atrial fibrillation; AML: anterior mitral valve leaflet; ASD: atrial septal defect; AV: atrioventricular; CABG: coronary artery bypass grafting; CCS: Canadian Cardiac Society; CPB: cardiopulmonary bypass; CS: conventional sternotomy; CV: cardiovascular; HR: hazard ratio; ICU: intensive care unit; IQR: interquartile range; LAA: left atrial appendage; LVDD: left ventricular end diastolic diameter; LVEF: left ventricular ejection fraction; LVESD: Left ventricular end systolic diameter; MI: myocardial infarction; MIS: minimally invasive surgery; MV: mitral valve; MV: mitral valve insufficiency; NYHA: New York Heart Association; OR: odds ratio; PFO: patent foramen ovale; PISA: proximal isovelocity surface area; PML: posterior mitral valve leaflet; SD: standard deviation; TEE: transoesophageal echocardiography; TVR: tricuspid valve repair.

Acknowledgements

None.

Authors' contributions

AC, AG, SH, MS and MR performed the surgery and collected the data. AC, KB, YC, and PB worked on the dataset, designed the analyses and developed the concept of the paper. AC and PB drafted the manuscript which was critically revised by AG, SH, KB, MS, YC, and MR. All authors read and approved the final version of the manuscript and can be held accountable for the integrity of the work.

Funding

Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

Availability of data and materials

The datasets used and/or analysed during this current study are available from the corresponding author on reasonable request.

Declarations

Ethics approval and consent to participate

The study was approved by the Kerckhoff-Heart Center's ethical committee (Ethik-Kommission bei der Länderärztekammer Hessen, Committee Reference Number FF156/2014) and complied with the Declaration of Helsinki and its amendments. Given the use of anonymised data already collected as part of routine diagnosis and treatment, written informed consent was neither feasible nor required.

Consent for publication

Not applicable.

Competing interests

Peter Bramlage received research funding from Edwards Lifesciences related and unrelated to the present work. The other authors have no conflict of interest to disclose.

Author details

¹Department of Cardiac Surgery, Kerckhoff-Heart Center Bad Nauheim, Justus-Liebig University Giessen, Benekestraße 2-8, 61231 Bad Nauheim, Germany.
²Institute for Pharmacology and Preventive Medicine, Cloppenburg, Germany.

Received: 18 August 2020 Accepted: 11 June 2021

Published online: 26 June 2021

References

- Beckmann A, Meyer R, Lewandowski J, Markewitz A, Harringer W. German heart surgery report 2018: the annual updated registry of the german society for thoracic and cardiovascular surgery. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2019;67(5):331–44.
- Mohr FW, Falk V, Diegeler A, Walther T, van Son JA, Autschbach R. Minimally invasive port-access mitral valve surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1998;115(3):567–74 (**discussion 74–6**).
- Al Otaibi A, Gupta S, Belley-Cote EP, Alsagheir A, Spence J, Parry D, et al. Mini-thoracotomy vs. conventional sternotomy mitral valve surgery: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2017;58(3):489–96.
- Moscarello M, Fattouch K, Casula R, Speziale G, Lancellotti P, Athanasiou T. What is the role of minimally invasive mitral valve surgery in high-risk patients? A meta-analysis of observational studies. *Ann Thorac Surg*. 2016;101(3):981–9.
- Sundermann SH, Czerny M, Falk V. Open vs. minimally invasive mitral valve surgery: surgical technique, indications and results. *Cardiovasc Eng Technol*. 2015;6(2):160–6.
- Sundermann SH, Sromicki J, Rodriguez Cetina Bieffer H, Seifert B, Holubec T, Falk V, et al. Mitral valve surgery: right lateral minithoracotomy or sternotomy? A systematic review and meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;148(5):1989–1995 e4.
- Cao C, Gupta S, Chandrakumar D, Nienaber TA, Indraratna P, Ang SC, et al. A meta-analysis of minimally invasive versus conventional mitral valve repair for patients with degenerative mitral disease. *Ann Cardiothorac Surg*. 2013;2(6):693–703.
- Cheng DC, Martin J, Lal A, Diegeler A, Folliquet TA, Nifong LW, et al. Minimally invasive versus conventional open mitral valve surgery: a meta-analysis and systematic review. *Innovations (Phila)*. 2011;6(2):84–103.
- Modi P, Hassan A, Chitwood WR Jr. Minimally invasive mitral valve surgery: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2008;34(5):943–52.
- Grant SW, Hickey GL, Modi P, Hunter S, Akowuah E, Zacharias J. Propensity-matched analysis of minimally invasive approach versus sternotomy for mitral valve surgery. *Heart*. 2019;105(10):783–9.
- Kawamoto N, Fukushima S, Shimahara Y, Yamasaki T, Matsumoto Y, Yamashita K, et al. Benefit and risk of minimally invasive mitral valve repair for type II dysfunction-propensity score-matched comparison. *Circ J*. 2018;83(1):224–31.
- Qiu Z, Chen X, Xu Y, Huang F, Xiao L, Yang T, et al. Does full sternotomy have more significant impact than the cardiopulmonary bypass time in patients of mitral valve surgery? *J Cardiothorac Surg*. 2018;13(1):29.
- Mkalaluh S, Szczechowicz M, Dib B, Sabashnikov A, Szabo G, Karck M, et al. Early and long-term results of minimally invasive mitral valve surgery through a right mini-thoracotomy approach: a retrospective propensity-score matched analysis. *PeerJ*. 2018;6:e4810.
- Wang Q, Xi W, Gao Y, Shen H, Min J, Yang J, et al. Short-term outcomes of minimally invasive mitral valve repair: a propensity-matched comparison. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2018;26(5):805–12.
- Zhai J, Wei L, Huang B, Wang C, Zhang H, Yin K. Minimally invasive mitral valve replacement is a safe and effective surgery for patients with rheumatic valve disease: a retrospective study. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(24):e7193.
- Downs EA, Johnston LE, LaPar DJ, Ghanta RK, Kron IL, Speir AM, et al. Minimally invasive mitral valve surgery provides excellent outcomes without increased cost: a multi-institutional analysis. *Ann Thorac Surg*. 2016;102(1):14–21.
- Nishi H, Miyata H, Motomura N, Toda K, Miyagawa S, Sawa Y, et al. Propensity-matched analysis of minimally invasive mitral valve repair using a nationwide surgical database. *Surg Today*. 2015;45(9):1144–52.
- Goldstone AB, Atluri P, Szeto WY, Trubelja A, Howard JL, MacArthur JW Jr, et al. Minimally invasive approach provides at least equivalent results for surgical correction of mitral regurgitation: a propensity-matched comparison. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013;145(3):748–56.
- Svensson LG, Atik FA, Cosgrove DM, Blackstone EH, Rajeswaran J, Krishnaswamy G, et al. Minimally invasive versus conventional mitral valve surgery: a propensity-matched comparison. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010;139(4):926–32 e1–2.
- Iribarne A, Russo MJ, Easterwood R, Hong KN, Yang J, Cheema FH, et al. Minimally invasive versus sternotomy approach for mitral valve surgery: a propensity analysis. *Ann Thorac Surg*. 2010;90(5):1471–7 (**discussion 7–8**).
- Borger MA, Kaeding AF, Seeburger J, Melnitchouk S, Hoebartner M, Winkfein M, et al. Minimally invasive mitral valve repair in Barlow's disease: early and long-term results. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;148(4):1379–85.
- Ding C, Jiang DM, Tao KY, Duan QJ, Li J, Kong MJ, et al. Anterolateral minithoracotomy versus median sternotomy for mitral valve disease: a meta-analysis. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2014;15(6):522–32.
- Vollroth M, Seeburger J, Garbade J, Borger MA, Miffield M, Mohr FW. Conversion rate and contraindications for minimally invasive mitral valve surgery. *Ann Cardiothorac Surg*. 2013;2(6):853–4.
- Tabata M, Umakanthan R, Khalpey Z, Aranki SF, Couper GS, Cohn LH, et al. Conversion to full sternotomy during minimal-access cardiac surgery: reasons and results during a 9.5-year experience. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2007;134(1):165–9.
- Tam DY, Tran A, Mazine A, Tang GHL, Gaudino MFL, Calafiore AM, Friedrich JO, Fremes SE. Tricuspid valve intervention at the time of mitral valve surgery: a meta-analysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2019;29:193–200.
- Jouan J, Mele A, Florens E, Chatellier G, Carpentier A, Achouh P, et al. Conduction disorders after tricuspid annuloplasty with mitral valve surgery: implications for earlier tricuspid intervention. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2016;151(1):99–103.
- Cetinkaya A, Bramlage P, Schonburg M, Richter M. Atresia of the inferior vena cava in a patient undergoing mitral and tricuspid valve surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2019;28(2):324–6.
- Cetinkaya A, Borsche A, Hein S, Bramlage P, Schoenburger M, Richter M. Explantation and reimplantation of a breast implant to facilitate minimally invasive mitral valve surgery and cryoablation of atrial fibrillation. *Clin Case Rep*. 2019;7(6):1181–4.

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Cite this article as: Cetinkaya A, Bramlage P, Schönburg M, Richter M. Atresia of the inferior vena cava in a patient undergoing mitral and tricuspid valve surgery. *Interact CardioVasc Thorac Surg* 2018; doi:10.1093/icvts/ivy240.

Atresia of the inferior vena cava in a patient undergoing mitral and tricuspid valve surgery

Ayşe Cetinkaya^{a,*}, Peter Bramlage^b, Markus Schönburg^a and Manfred Richter^a

^a Department of Cardiac Surgery, Kerckhoff Heart Center, Bad Nauheim, Germany
^b Institute for Pharmacology and Preventive Medicine, Cloppenburg, Germany

* Corresponding author. Department of Cardiac Surgery, Kerckhoff Heart Center, Benekestrasse 2-8, 623231 Bad Nauheim, Germany. Tel: +49-6032-9962502; fax: +49-6032-9962567; e-mail: a.cetinkaya@kerckhoff-klinik.de (A. Cetinkaya).

Received 16 April 2018; received in revised form 11 June 2018; accepted 27 June 2018

Abstract

We report on a 61-year-old man with a previously unknown interruption of the inferior vena cava who was scheduled to undergo minimally invasive mitral and tricuspid valve surgery. We aimed to establish a cardiopulmonary bypass using femorofemoral cannulation under transoesophageal echocardiography. In spite of multiple attempts, the positioning of the venous wire in the right atrium was not accomplished. The intervention was subsequently performed by an open sternotomy. Further to the intervention, the patient underwent thoraco-abdominal multislice computed tomography that excluded the presence of an abdominal tumour or vena cava thrombosis but revealed atresia of the inferior vena cava.

Keywords: Minimally invasive • Mitral valve surgery • Atresia • Inferior vena cava • Sternotomy

INTRODUCTION

The interrupted inferior vena cava (IVC) with azygos continuation is a rare congenital anomaly with a prevalence of approximately 0.3% in otherwise healthy individuals and 0.6–2% in patients with congenital cardiovascular defects. The anomaly is frequently associated with a recurrent deep venous thrombosis, sick sinus syndrome and/or the polysplenia syndrome and is typically detected in early adulthood.

The interrupted IVC is usually terminated above the renal vein and below the hepatic vein, and systemic venous flow is accomplished by the dilated azygos and hemiazygos veins that eventually drain into the superior vena cava (SVC), intrathoracic or anomalous intrahepatic veins.

The anomaly, if unknown, can cause procedural complications during interventional procedures. Therefore, it is of utmost importance to be aware of the IVC anomaly prior to the performance of any such procedure.

We report on a patient with the interrupted IVC during a minimally invasive intervention to replace a diseased mitral valve with concomitant tricuspid insufficiency. In the literature, there is no such case but one, in which a 22-year-old woman with severe mitral stenosis and severe tricuspid regurgitation in the presence of the interrupted IVC had successful retrograde non-transseptal balloon mitral valvotomy performed.

CASE REPORT

A 61-year-old man presented with dyspnoea New York Heart Association Class III–IV and oedema in both legs and episodes of

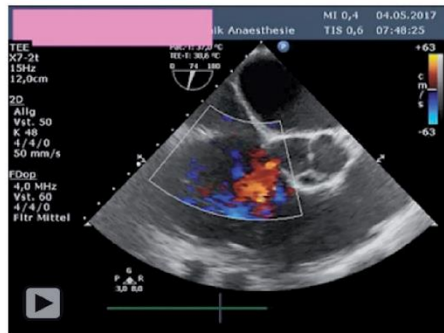
presyncope. Echocardiography revealed a degenerative disease with mitral valve regurgitation III° with annulus dilatation and a restrictive posterior mitral valve leaflet. There was a concomitant tricuspid valve regurgitation III° and a left ventricular ejection fraction of 35%.

The patient was scheduled to undergo minimally invasive surgery. For this purpose, we forwarded the venous wire through the femoral vein under transoesophageal echocardiography (TOE) control. At 20–25 cm, at the level of the diaphragm, we were not able to further advance the wire, failing to reach the right atrium or ventricle. We were not able to capture the reason for our inability to advance the catheter during the intraoperative TOE. Fluoroscopy with a mobile C-arm, which may prove useful in these cases, was not available.

Subsequently, we decided to proceed with an open sternotomy. Arterial cannulation was performed via the ascending aorta and venous cannulation via the SVC and the residual IVC (2–3 mm), which drained into the suprahepatic veins to establish cardiopulmonary bypass. Mitral valve disease together with a retraction of the anterior and posterior leaflets required a replacement with a 33-mm biological valve. Further, the annulus of the tricuspid valve was dilated, and an open annuloplasty ring (34 mm) was implanted. TOE demonstrated fully functional and competent mitral- and tricuspid valves (Video 1).

To further elucidate the reasons for our inability to advance the venous wire into the right atrium or ventricle, computed tomography (CT) was performed. It demonstrated atresia of the IVC (Fig. 1) but no signs of abdominal thrombosis or tumour. Multislice CT (Somatom force) of the thoraco-abdominal region

© The Author(s) 2018. Published by Oxford University Press on behalf of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery. All rights reserved.



Video 1: Intraoperative transesophageal echocardiography.



Figure 1: Computed tomography showing atresia of the inferior vena cava.

revealed atresia of the IVC at the diaphragm level with pronounced paravertebral venous collaterals with the no-persistent left-sided SVC and draining via enlarged azygos or hemiazygos veins into the SVC (Fig. 2). Reconstruction of the abdominal and thoracic venous system in a serial axial CT showed a normal infrarenal IVC with venous flow from the inferior body regions drained via large paravertebral collaterals into the dilated azygos and hemizygous veins and the SVC, while a segment connecting the IVC to the hepatic vein and right atrium was missing. The hepatic veins drained directly into the right atrium.

DISCUSSION

Although being infrequent, the asymptomatic interrupted IVC presents a serious obstacle to successful cardiac interventions, which, ideally, needs to be known prior to the intervention.

Non-invasive imaging, such as multislice CT and magnetic resonance imaging, is the most reliable technique for the identification of this anomaly; however, their routine use prior to cardiac intervention has not been established. Saito *et al.* [1] reported that, using a plain chest X-ray, an abnormal right paravertebral pleural line may be identified representing the dilated azygos

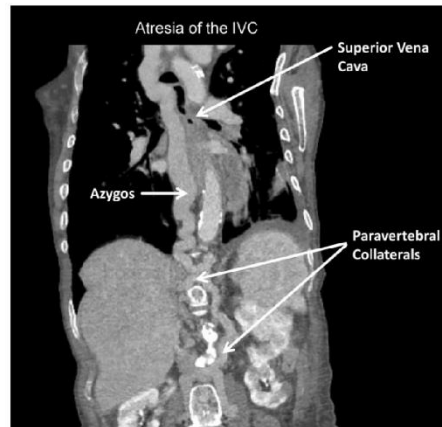


Figure 2: Thoraco-abdominal multislice computed tomography (Somatom force) showing atresia of the inferior vena cava. IVC: inferior vena cava.

vein. Others have described the identification of an interrupted IVC using echocardiography [2, 3]. Pantin *et al.* [2] reported that upon intraoperative TOE, a severely enlarged azygos vein, dilated hepatic veins draining via a common vein into the right atrium and an invisible IVC can be identified in patients with the interrupted IVC undergoing bypass surgery. Because of the close proximity of the enlarged azygos vein and the descending thoracic aorta, colour flow Doppler may help to reveal the vascular nature of the structure and to recognize the missing communication between the aorta and the azygos vein. Pulse-wave Doppler may, furthermore, allow to the detection of blood flow when it takes an opposite direction in the descending aorta versus the azygos vein and a lack of a connection between the hepatic veins and the distal IVC. These findings were also observed by Kuroda *et al.* [4] describing an abnormal connection of the IVC to the right atrium (RA) identified by TOE and Kuzumi *et al.* [5] who described an abnormal connection of the azygos vein to the SVC. Finally, Mihmanli *et al.* [3] were able to detect an interrupted IVC with azygos continuation by abdominal ultrasound.

CONCLUSION

In conclusion, we caution surgeons that, although rarely seen, an interrupted IVC may prohibit venous access to the right atrium or ventricle and suggest that a preoperative chest X-ray and the echocardiography may allow the timely detection of such cases.

Funding

The preparation of the first draft of the article was funded by Edwards Lifesciences.

Conflict of interest: Peter Bramlage declares to have received research funding and consultancy fees from Edwards Lifesciences.

REFERENCES

- [1] Saito T, Watanabe M, Kojima T, Matsumura T, Fujita H, Kiyosue A *et al.* Successful blood sampling through azygos continuation with interrupted inferior vena cava. A case report and review of the literature. *Int Heart J* 2011;52:327–30.
- [2] Pantin EJ, Naftalovich R, Denny J. Echocardiographic identification of an interrupted inferior vena cava with dilated azygos vein during coronary artery bypass graft surgery. *Anesth Analg* 2016;122:358–60.
- [3] Mihmanli I, Bulakbasi N, Kantarci F, Adaletli I, Pabuscü Y. The value of ultrasonography in interrupted inferior vena cava with azygos continuation. *Eur J Ultrasound* 2001;14:179–82.
- [4] Kuroda M, Tokue A, Miyoshi S, Kadoi Y, Saito S. Echo rounds: anomalous insertion of the inferior vena cava into the right atrium. *Anesth Analg* 2011;112:1296–9.
- [5] Kuzumi C, Frogel J, Applefield D. Aberrant azygos vein complicating postatrial septal defect repair intraoperative echocardiography examination. *Anesth Analg* 2011;112:800–2.

Explantation and reimplantation of a breast implant to facilitate minimally invasive mitral valve surgery and cryoablation of atrial fibrillation

Ayşe Cetinkaya¹ | André Borsche² | Stefan Hein¹ | Peter Bramlage³  | Markus Schoenburg¹ | Manfred Richter¹ 

¹Department of Cardiac Surgery, Kerckhoff-Heart Center, Bad Nauheim, Germany

²Plastic and Reconstructive Surgery, Diakonie Krankenhaus, Bad Kreuznach, Germany

³Institute for Pharmacology and Preventive Medicine, Cloppenburg, Germany

Correspondence

Ayşe Cetinkaya, Department of Cardiac Surgery, Kerckhoff-Heart Center Bad Nauheim, Benekestraße 2-8, 623231 Bad Nauheim, Germany.
Email: a.cetinkaya@kerckhoff-klinik.de

Funding information

Edwards Lifesciences

Abstract

Clinicians can feel confident about performing mitral repair/replacement in patients who have previously undergone mammoplasty. It may also have applications in performing atrial septal defect closure, Maze procedures for atrial fibrillation, and tricuspid valve surgery in patients with breast implants.

KEYWORDS

breast cancer, mammoplasty, minimally invasive, mitral valve surgery

1 | INTRODUCTION

There is currently limited data on the risk of performing cardiac surgery in patients with prior mammoplasty. The breast implant may interfere with the ability to access the fifth intercostal space required for minimal invasive mitral valve surgery. As the number of breast implants due to cosmetic reasons, prior breast cancer and other reasons increases, there is a need to routinely manage this clinical situation. Prior research suggests that an inframammary incision, removal, and reintroduction of the implant results in favorable clinical outcome.¹⁻³

We report on a 78-year-old female patient with severe mitral valve regurgitation and atrial fibrillation (AF), requiring surgical correction. The patient had previously received mammoplasty due to breast cancer. The breast implant was

removed prior to the procedures through an inframammary incision, preserved in an aseptic solution, and reintroduced without damage afterward.

2 | CASE HISTORY

Here, we report on a 78-year-old woman presenting to our cardiac surgery department with dyspnoea, NYHA class III-IV, and persistent AF. The patient had a history of breast cancer, with left- and right-sided breast implants which required surgical revision later on, but no radiation or chemotherapy performed. A detailed patient history and diagnostic workup excluded coronary artery disease. Preoperative transthoracic echocardiography (possible, but with limitations) revealed severe degenerative mitral valve regurgitation (III-IV°) with

This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial License, which permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited and is not used for commercial purposes.
© 2019 The Authors. *Clinical Case Reports* published by John Wiley & Sons Ltd.

a prolapse of the lateral (P1) and middle (P2) scallops for the posterior mitral valve leaflet. A small patent foramen ovale and macroangiopathy of the descending aorta were concomitant diagnoses. The left ventricular ejection fraction was 50%, while the right ventricular had a normal function. Tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) was 17 mm.

2.1 | Treatment

The patient was scheduled to undergo minimally invasive mitral valve surgery (MIMVS) and cryoablation of the AF. After a 1.5 cm skin incision, the right inguinal femoral artery and vein were prepared and, under appropriate anticoagulation and transesophageal echocardiographic (TEE) control, the venous and arterial cannula were inserted to establish a cardiopulmonary bypass. As the breast implant reached from the second to the seventh intercostal space, it precluded the use of a right lateral thoracotomy at the fifth intercostal space without injuring the breast implant. Therefore, following a 7 cm skin incision under the right breast, the dense capsule of the breast implant was opened, the implant was explanted and checked for leakages. As none were noted, the implant was preserved in an aseptic solution during the cardiac intervention (Figure 1).

Upon removal of the breast implant, the fifth intercostal space was opened, and a small incision was made at the third intercostal space for the camera and a further small incision for the atrial retractor for the MIMVS. The pericardium was opened, the aortic valve was clamped and Bretschneider's cardioplegia performed. After total bypass, the right atrium and interatrial septum were opened. Left atrial retraction provided excellent exposure of the mitral valve. As the patient had degenerative mitral valve disease with a retraction of the anterior and posterior leaflets and annular dilation, it required a replacement of the mitral valve with a 31 mm biological Epic Valve (Figure 2).

In the next step, cryoablation of the AF was performed, the interatrial septum closed, and the aortic clamp released.



FIGURE 1 Intraoperative explanted mammoplasty

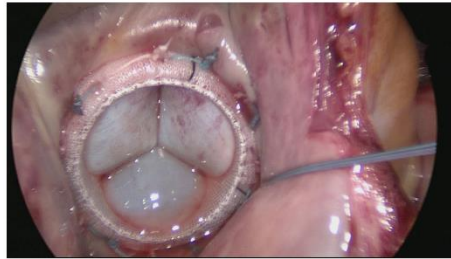


FIGURE 2 Minimally invasive mitral valve replacement

An adequate reperfusion was observed, and TEE demonstrated a fully functional and competent mitral valve. The patient was administered with protamine, an antidote for heparin, when the cardiopulmonary bypass was complete. The right lateral thoracotomy at the fifth intercostal space was closed with two single stitches. The aseptically preserved breast implant was reinserted and, to avoid injury to the implant, was closed with eight single stitches at the solid capsule of the implant. Finally, the subcutaneous wound of the right mini thoracotomy was closed (Figure 3, left).

2.2 | Outcome and follow-up

The patient spent 1 day in the intensive care unit before being transferred to a regular ward. Postoperative echocardiography revealed a competent mitral valve without regurgitation or paravalvular leak. The patient was discharged after 10 days to rehabilitation. At 6 and 18 months' of follow-up after the MIMVS, the patient was without wound infection and in a good general condition (Figure 3, left).

3 | DISCUSSION

Here, we described the case of a 78-year-old female patient with breast implants that needed to undergo MIMVS and cryoablation of the AF. Minimally invasive heart surgery using a limited thoracotomy offers many potential benefits including reduction in blood loss, shorter hospital stay, faster recovery time, decreased pain, and improved cosmesis but requires access to the intercostal space. Therefore, the breast implant needed to be temporarily removed to facilitate the cardiac surgery and reintroduced after the procedure. The case illustrates the feasibility and safety of performing MIMVS in this specific patient population and as such may help in the future clinical decisions.

Although there is an increasing need to perform cardiac surgery in patients with breast implants, there is little evidence reported so far in the literature on the approach and potential

FIGURE 3 Clinical situation after the intervention (left) and after 18 mo of follow-up (right)



outcomes: A 32 patient cohort study published in 2016 described the outcomes of patients with a history of breast cancer with a need to undergo cardiac bypass or combined CABG surgery.¹ No significant differences vs a 99 patient control group regarding duration of surgery, internal mammary artery (IMA) utilization, incidence of infections and postoperative complications or mortality were observed. The authors concluded that CABG surgery can safely be performed with good results over a mean follow-up of 67 years. Shafii et al reported on the outcomes of six patients undergoing surgery because of isolated degenerative mitral valve in 2009 where a prior breast implant was removed through an inframammary incision and reintroduced after performing the minimal invasive surgery.² This approach is comparable to the one we chose. The mitral valve was repaired in five patients and replaced in one patient. No conversion to median sternotomy, no bleeding complications, and no infections were reported, and the procedure had a satisfactory cosmetic result. Baker et al published a series of patients in 2012 with prior mammoplasty undergoing minimal invasive cardiac surgery of the aortic valve in one patient and mitral valve repair in four patients.³ The authors also chose an inframammary access for the removal and reinsertion of the breast implant. Two of the patients with mitral valve repair underwent a concomitant MAZE procedure for AF. Including a follow-up of 2–12 month, they reported no significant postoperative complications such as infections, hematoma, or need for reoperation. Long-term outcomes have been hardly presented and as such observation made by Fong (in 2011) and Songcharoen (in 2015) are noteworthy. Both groups reported on late complications of MIMVS in patients with breast implants with a delayed migration of the subpectoral implant into the chest cavity through an iatrogenic defect after the MIMVS.^{4,5}

4 | CONCLUSIONS

Both the number of patients with breast implants and the ones in need of valvular heart surgery are on the rise. Minimal invasive surgery is usually preferred as it has been associated with reduced blood loss, shorter postprocedural hospital stay, a faster recovery time and decreased pain for

the patient and improved cosmesis.³ The breast implant though prevents access to the second, third, fourth, or fifth intercostal space and therefore needs to be temporarily removed. Here, we report on a successful combined mitral valve replacement and cryoablation of concomitant AF in a patients with breast implants. As a wider acceptance of this approach is gained, clinicians can feel confident about performing mitral repair/replacement in patients who have previously undergone mammoplasty. It may also have applications in performing atrial septal defect closure, Maze procedures for AF, and tricuspid valve surgery in patients with breast implants.

ACKNOWLEDGMENT

None.

CONFLICT OF INTEREST

None of the authors has a conflict of interest with respect to the present article.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

AC, AB, SH, MR, and MS: treated the patient and recorded the information for the case report. AC and PB: developed the concept. PB: wrote the first draft of the manuscript. It was carefully revised by all authors and all agree with the submission.

ORCID

Peter Bramlage  <https://orcid.org/0000-0003-4970-2110>

Manfred Richter  <https://orcid.org/0000-0002-6239-3503>

REFERENCES

1. Leistner M, Sommer S, Aleksic I, et al. Cardiac surgery is safe in female patients with a history of breast cancer. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2016;22(3):168–173.
2. Shafii AE, Su JW, Hendrickson M, Mihaljevic T, Gillinov AM. Right inframammary mini-thoracotomy approach to the mitral

- valve in women with breast implants. *Innovations (Phila)*. 2009; 4(5):278-281.
3. Baker RY, Nguyen TJ, Hernandez AM, Wong AK, Baker CJ, Starnes VA. Breast implants and minimally invasive cardiac surgery: a case series. *Ann Plast Surg*. 2012;69(1):10-13.
 4. Songcharoen SJ, McClure M, Aru RG, Songcharoen S. Intrathoracic migration of a breast implant after minimally invasive cardiac surgery. *Ann Plast Surg*. 2015;74(3):274-276.
 5. Fong TC, Hoffmann B. Images in clinical medicine. Disappearance of a breast prosthesis during pilates. *N Engl J Med*. 2011;365(24):2305.

How to cite this article: Cetinkaya A, Borsche A, Hein S, Bramlage P, Schoenburg M, Richter M. Explantation and reimplantation of a breast implant to facilitate minimally invasive mitral valve surgery and cryoablation of atrial fibrillation. *Clin Case Rep*. 2019;00:1–4. <https://doi.org/10.1002/ccr3.2185>

CASE SERIES

Pulmonary herniation after minimally invasive cardiac surgery: review and implications from a series of 20 cases

Ayse Cetinkaya^{1,*}, Mohamed Zeriouh¹, Oliver-Joannis Liakopoulos¹, Stefan Hein¹, Tamor Siemons², Peter Bramlage³, Markus Schönburg¹, Yeong-Hoon Choi¹ and Manfred Richter¹

¹Department of Cardiac Surgery, Kerckhoff-Heart Center, Bad Nauheim, Germany, ²Department of Radiology, Kerckhoff-Heart Center, Bad Nauheim, Germany and ³Institute for Pharmacology and Preventive Medicine, Cloppenburg, Germany

*Correspondence address. Department of Cardiac Surgery, Kerckhoff-Heart Center Bad Nauheim, Benekestraße 2-8, 623231 Bad Nauheim, Germany. Tel: +49 6032 996 2502; Fax: +49 6032 996 2567; E-mail: a.cetinkaya@kerckhoff-klinik.de

Abstract

Minimally invasive cardiac surgery (MICS) via right lateral mini thoracotomy is the gold standard treatment approach for mitral and tricuspid valve disorders. Other selected procedures (e.g. transapical aortic valve implantation, MIDCAB) require a left lateral mini thoracotomy for surgical access. Advantages of MICS over complete sternotomy are well known, but access-related complications post MICS, such as pulmonary herniation, are often underestimated/overlooked. In males, a pulmonary herniation in the proximity of the former thoracotomy is often clinically visible, especially when the intrathoracic pressure rises (e.g. during coughing). In females, clinical symptoms may be hidden by the breast and patients often have unspecific complaints or occasional pain when coughing, making identification of a lung herniation more difficult. Chest computed tomography is the diagnostic tool of choice for pulmonary herniations. Using a series of 20 patients with pulmonary herniation post MICS, we report our findings in diagnosis and treatment of this condition.

INTRODUCTION

Minimally invasive cardiac surgery (MICS) was introduced in the mid-1990s to repair mitral valves [1]. Nowadays, the standard approach for treating mitral and tricuspid valve diseases is right lateral mini thoracotomy. The advantages of MICS over complete sternotomy are well established and include a reduced complication rate associated with wound healing disorders [2]. The complications associated with MICS, however, are poorly

described in the literature. Pulmonary herniation is a typical complication after MICS that is often misinterpreted.

The symptoms of pulmonary herniation present differently in male and female patients. In men, patients with pulmonary hernia complain of visible right thoracic herniation when coughing, which can occur several months after the primary operation. Female patients with pulmonary hernia, on the other hand, describe unspecific complaints and occasionally

Received: August 26, 2020. Accepted: September 11, 2020

Published by Oxford University Press and JSCR Publishing Ltd. All rights reserved. © The Author(s) 2020.

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>), which permits non-commercial re-use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited. For commercial re-use, please contact journals.permissions@oup.com

Table 1. Characteristics of the 20 patients with pulmonary herniation after MICS (2016–2019)

Patient	Gender	Age	BMI	Adipositas	COPD	Primary operation (MIS)	Date of primary operation	Time of CT chest/WA	Sym LH	CWRec
1	Male	62	27.2	Yes	Yes	MVR	January 2016	CT January 2016	No	No
2	Male	47	26.8	No	No	MVR	January 2016	Unknown	Yes	February 2016
3	Male	62	30.9	Yes	No	MVR	January 2016	CT October 2018	Yes	November 2018
4	Female	63	22.4	No	No	MVR	February 2016	WA December 2016	No	No
5	Male	73	28.1	Yes	Yes	MVRep	January 2017	WA June 17	No	No
6	Male	74	30.0	Yes	No	MVR	January 2017	CT March 2017	No	No
7	Female	60	22.8	No	No	MVRep	February 2017	OP February 2017	Yes	February 2017
8	Male	69	22.8	No	No	MVR	March 2017	WA December 2017	No	No
9	Male	58	28.4	Yes	No	MVR	March 2017	WA March 2018	Yes	March 2017
10	Female	81	37.5	Yes	No	MVRep	June 2017	CT June 2017	Yes	No*
11	Male	58	24.0	Yes	No	MVR	July 2017	CT July 2017	Yes	August 2017
12	Male	78	25.2	No	Yes	MVR	July 2017	CT July 2017	No	No
13	Male	70	27.1	Yes	No	MVR	September 2017	CT August 2018	Yes	September 2018
14	Male	63	30.2	Yes	No	MVR	November 2017	CT May 2018	Yes	May 2018
15	Male	70	28.7	Yes	No	MVR	December 2017	CT January 2018	Yes	January 2018
16	Male	55	31.7	Yes	No	MVR	January 2018	CT June 2018	Yes	June 2018
17	Male	54	22.4	No	No	MVR	February 2018	CT June 2019	Yes	June 2019
18	Male	37	26.8	No	No	ASDc	September 2018	CT September 2018	Yes	September 2019
19	Female	49	27.2	Yes	No	MVRep	April 2019	CT April 2019	Yes	April 2019
20	Female	61	19.0	No	No	MVR	April 2019	CT April 2019	No	No

Legend: *No, patient refuses surgery. ASDc, atrial septal defect closure; CWRec, chest wall reconstruction; MVR, mitral valve repair; MVRep, mitral valve replacement; sym LH, symptomatic lung hernia; WA, wound ambulation.

experience unspecific pain. Clinical examination and diagnosis in female patients, however, is more difficult because the typical site of herniation is hidden by the breast. Publication of a handful of case reports indicate that pulmonary hernias can be corrected with surgical intervention [3–5]. Here we report on a series of 20 patients with pulmonary hernias observed as a subset of 1381 minimally invasive operations performed over a 7-year period (Table 1). This study was approved by the local ethic committee (Nr.: EF 156/2014).

CASE SERIES REPORT

Diagnosis of lung hernias

The initial diagnostic step of lung herniation involves clinical examination of the patient and palpation while coughing to identify herniation on the right thoracic wall. Further diagnostic measures include a chest X-ray and thoracic computed tomography (CT) scan, with the latter being the diagnostic tool of choice. Thoracic CT should be performed in women with unspecific symptoms either to exclude or provide evidence of lung herniation. Even if a protrusion in the area of the chest wall is observed during coughing, a thoracic CT is essential for diagnosis and for surgical planning. CT scans help to identify the exact area where chest wall reconstruction is necessary and to detect or exclude the presence of a double pulmonary hernia involving two intercostal spaces (Fig. 1).

Only a few patients are symptomatic shortly after the MICS procedure. A protrusion on the right thoracic side that is visible

when coughing often first presents in the months following the primary operation. This symptom is easier to diagnose in male patients than in female patients. Patient complaints regarding respiratory pain and discomfort post MICS should be taken seriously and followed up with a chest CT (Fig. 1).

A pulmonary hernia results in constriction of the lungs at the level of the intercostal space and protrusion into the subcutaneous tissue outside the thoracic plain. Lung tissue is elastic and its extension is anatomically limited by the thoracic wall. If the integrity of the thoracic wall is compromised by an intercostal space, the lung tends to herniate through this lesion. The subcutis tissue gives only limited resistance to lung extension, so the pulmonary hernia tends to become larger over time.

It is essential that a right thoracic tumour or protrusion after MICS is not punctured for diagnosis as this would result in an iatrogenic pneumothorax. Patients with symptomatic pulmonary hernias should be treated with surgical chest wall reconstruction using autologous material.

Surgical care of the lung hernia by chest wall reconstruction with autologous tissue

Surgical correction of the pulmonary hernia is usually carried out using the pre-existing scar below the right nipple as surgical access site. However, if chest CT and clinical examination show the pulmonary hernia to be superior to the original access site, then a new skin incision above the existing incision may be necessary for better access to the hernia (Fig. 2, patient 3 + 17). Careful preparation of the subcutis and presentation of the

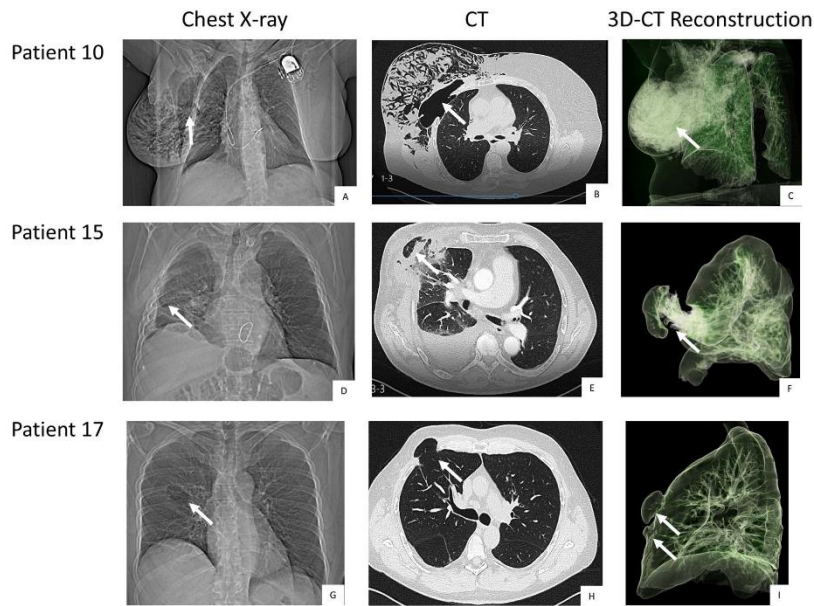


Figure 1: Pre-operative chest-X-ray, CT and thoracic CT reconstruction of patient 10 (A, B, C), 15 (D, E, F) and 17 (G, H, I). Legend: The white arrows point at the herniation. Patient 10 and 15 come with a single hernia. Patient 17 was diagnosed with double herniation.

hernial cavity should be carried out to avoid injury of the lungs. The extrathoracic hernial cavity, as a continuation or expansion of the parietal pleura, is covered with an epithelialized layer. The pulmonary hernia should be inspected under ventilation (Fig. 2, patient 16 + 17). If the chest CT reveals a double lung hernia then a targeted search for a second pulmonary hernia in the adjacent intercostal space should be performed (Fig. 2, patient 16 + 17).

After inspection of the hernia, the epithelialized lining of the hernial cavity is prepared and dissected down to the rib level. The excess tissue is then reduced leaving an ~1.5 cm wide margin to facilitate breast wall reconstruction with autologous tissue. Following excision of the excess tissue, a thoracic drainage should be placed two intercostal spaces below the site of lung herniation. After that, 2–3 rib adaptation sutures should be placed without knotting. To adapt the parietal pleura, the epithelialized layer is closed using a continuous suture at the level of the intrathoracic site of the ribs. The previously placed rib adaptation sutures are then knotted followed by typical adaptation of the muscle layer. The double lumen ventilation is then initiated. By inflating the lungs further hernial gaps are excluded and a lung atelectasis is avoided. This is followed by adaptation of the subcutis and skin with continuous suture. At the end of the operation a sterile wound dressing is applied (Fig. 3, patient 3 + 19).

The patient should be extubated in the operating room and then transferred to the regular ward. A post-operative chest X-ray should be performed to exclude pneumothorax and/or haemothorax. The thoracic drainage can be removed on the

first post-operative day, allowing the patient to be discharged home. It is recommended that the patient wears a chest strap for ~2–3 weeks after the surgical procedure.

The long-term examination of these patients showed no evidence of a recurrent pulmonary hernia after breast wall reconstruction with autologous tissue.

DISCUSSION

Lung herniation is usually classified by location (cervical, thoracic or diaphragmatic) and cause (either congenital or acquired, the latter can be further subdivided into traumatic, spontaneous or pathologic) [6]. For the majority of patients, pulmonary hernias are the result of either trauma (e.g. a car accident) or thoracic surgery. Pulmonary hernias after minimally invasive thoracotomies are observed relatively frequently. The clinical diagnosis of pulmonary herniation is often overlooked, especially in female patients who do not present with classical chest wall protrusion when coughing, but complain of unspecific symptoms or pain when coughing. With this in mind, pulmonary hernias should be considered in the evaluation of any persistent pain and/or swelling and/or unspecific complaints when coughing in patients after MICS. Our findings support previous case reports which suggest that, in these patients, a chest CT is the diagnostic tool of choice to display or exclude a pulmonary hernia or double pulmonary hernia [7]. After diagnosis, corrective surgery is the preferred treatment option for a pulmonary hernia post MICS.

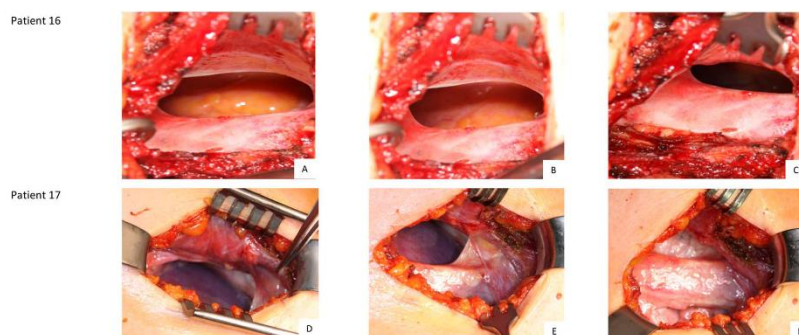


Figure 2: Intraoperative finding of patients 16 (A, B, C) and 17 (D, E, F): cavity of an extrathoracic epithelialized hernia Legend: Patient 16 has a single hernia. Patient 17 was diagnosed with double herniation.

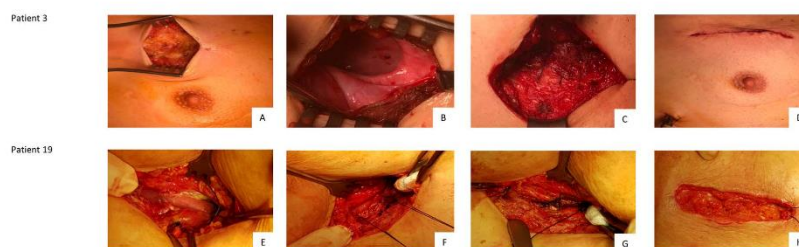


Figure 3: Chest wall reconstruction in Patient 3 (A, B, C, D) and Patient 19 (E, F, G, H) Legend: Patient 3: A: Opening of the skin. Hernia may be located substantially higher than the original skin incision; B: Display and opening of the epithelialized cavity. Preparation and excision; C: After thoracic drainage and 2-3 rib adapting sutures, the muscle is adapted; D: Closure of the subcutis followed by skin suture. Patient 19: E: Opening of the skin at the original incision. F: Placement of two rib adapting sutures after insertion of chest tubes. G: Continuous muscle adaption; H: Closure of the subcutis followed by skin suture.

A breast wall reconstruction with autologous material can easily be carried out and is therapy of choice.

(6) A chest wall reconstruction is required in the case of pulmonary herniation and can be performed with autologous material in the majority of cases.

CONCLUSIONS

- (1) MICS is an appropriate approach to avoid the complications of a sternotomy. However, meticulous closing of the lateral mini thoracotomy is mandatory to prevent lung herniation.
- (2) Relevant lung herniation is possible in very small skin incisions (3-4 cm); the incision in the intercostal space for an MICS procedure is usually ~5-7 cm incision wide.
- (3) Lung herniation after a lateral mini thoracotomy is observed relatively frequently and often not recognized early on (especially in female patients). In case of unspecific chest complaints, a diagnostic work-up to detect lung herniation is recommended.
- (4) Beyond the initial clinical examination (palpation of a 'balloon' on the chest when coughing), a CT chest is considered the gold standard.
- (5) Double pulmonary herniation may occur; it is not uncommon during the primary intervention to select a too-deep intercostal space to access the heart, which has to be corrected by choosing the intercostal space above.

CONFLICT OF INTEREST STATEMENT

None declared.

FUNDING

None.

REFERENCES

1. Ward AF, Grossi EA, Galloway AC. Minimally invasive mitral surgery through right mini-thoracotomy under direct vision. *J Thorac Dis* 2013;**5**:S673-9.
2. Doenst T, Diab M, Sponholz C, Bauer M, Farber G. The opportunities and limitations of minimally invasive cardiac surgery. *Dtsch Arztebl Int* 2017;**114**:777-84.
3. Hara R, Matsumoto K, Yamasaki N. Two cases of lung herniation treated by surgery or observation. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2016;**64**:629-32.

4. Schroeter T, Bittner H, Subramanian S, Hansig M, Mohr F, Borger M. Life-threatening hemothorax resulting from lung hernia after minimally invasive mitral valve surgery. *Thorac Cardiovasc Surg* 2011;**59**:252–4.
5. Gouda H, Multz AS, Khan A, Rossoff LJ, Green LM, Graver D. Lung hernia as a sequela to limited-access mitral valve surgery. *Tex Heart Inst J* 2002;**29**:203–5.
6. Koichi Y, Ise H, Ohira S, Kobayashi D, Nakanishi S, Ishikawa N, et al. Manual repositioning of lung hernia after minimally invasive cardiac surgery. *J Surg Case Rep* 2019;**2019**:rjz056.
7. Kumar N, Pison L, Meir La M, Maessen J. Atraumatic lung hernia: a rare complication of minimally invasive surgical atrial fibrillation ablation. *J Atr Fibrillation* 2013;**6**:1005.

RESEARCH ARTICLE

Open Access



Long-term results of endoclamping in patients undergoing minimally invasive mitral valve surgery where external aortic clamping cannot be used – a propensity matched analysis

Ayşe Cetinkaya^{1*}, Emad Ebraheem¹, Karin Bramlage², Stefan Hein¹, Peter Bramlage² , Yeong-Hoon Choi¹, Markus Schönburg¹ and Manfred Richter¹

Abstract

Background: Minimally invasive mitral valve surgery is standard of care in many centres and it is commonly associated with the need for cardiopulmonary bypass. Conventional external aortic clamping (exoclamping) is not always feasible, so endoaortic clamping (endoclamping) has evolved as a viable alternative. The aim of this study is to compare endoclamping (Intraclude™, Edwards Lifesciences) with exoclamping (Chitwood) during minimally invasive mitral valve procedures.

Methods: This single-centre study included 822 consecutive patients undergoing minimally invasive mitral valve procedures. The endoclamp was used in 64 patients and the exoclamp in 758. Propensity-score (PS) matching was performed resulting in 63 patients per group. Outcome measures included procedural variables, length of intensive care unit (ICU) and hospital stay, major adverse cardiac and cerebrovascular events (MACCE) and repeat surgery.

Results: The mean age was similar in the two groups (62.2 [endoclamp] vs. 63.5 [exoclamp] years; $p = 0.554$), as were the cardiopulmonary bypass (145 vs. 156 min; $p = 0.707$) and the procedure time (203 vs. 211 min; $p = 0.648$). The X-clamp time was significantly shorter in the endoclamp group (88 vs. 99 min; $p = 0.042$). Length of ICU stay (25.0 vs. 23.0 h) and length of hospital stay (10.0 vs. 9.0 days) were slightly longer in the endoclamp group, but without statistical significance. There were nominal but no statistically significant differences between the groups in the rates of stroke, vascular complications, myocardial infarction or repeat mitral valve surgery. The conversion rate to open sternotomy approach was 2.4% without difference between groups. The estimated 7-year survival rate was similar for both groups (89.9% [endoclamp]; 84.0% [exoclamp]) with a hazard ratio of 1.291 (95% CI 0.453–3.680).

Conclusions: Endoaortic clamping is an appropriate and reasonably safe alternative to the conventional Chitwood exoclamp for patients in which the exoclamp cannot be used because the ascending aorta cannot be safely mobilised.

Keywords: Mitral valve repair, Endoaortic clamping, Aortic clamping

* Correspondence: a.cetinkaya@kerckhoff-klinik.de

¹Department of Cardiac Surgery, Kerckhoff-Heart Center Bad Nauheim, Campus of the University Hospital Giessen, Benekestraße 2-8, 61231 Bad Nauheim, Germany

Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s). 2020 **Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated in a credit line to the data.

Background

Minimally invasive mitral valve surgery (MIMVS) is becoming the standard-of-care in suitable cases in many centres. It is commonly associated with the need for cardiopulmonary bypass, but conventional external aortic clamping ('exoclampping') is not always feasible or desirable. In this setting, endoaortic clamping ('endoclamping') has evolved into a viable alternative for providing aortic cross-clamping, antegrade cardioplegia and aortic root venting. In addition, a pressure lumen allows monitoring of the aortic root pressure.

Rates of endo- versus exoclampping in this setting range from 5% at our institution, to over 23% reported by Ius et al. [1], and up to 42% reported by Murzi et al. [2]. Endoclamping has been associated with less fibrillatory arrest than exoclampping, with no prolongation of clamp time or pump time, and similar in-hospital, as well as late, outcomes [3]. On the other hand, aortic dissections with conversion to sternotomy, problems exposing the aorta and instability of the endoclamp have been reported as complications associated with the endoclamp procedure [1, 4]. Finally, costs for the endoclamp are higher than for the standard exoclampp.

Common practice at our institution is to clamp the ascending aorta directly with a flexible transthoracic clamp if the aorta can be safely dissected and clamped and to deliver antegrade cold crystalloid cardioplegia. In cases where the ascending aorta cannot be safely mobilised, we use endoclamping with antegrade cardioplegia. To date, we have successfully used the endoclamping device in a total of 64 patients undergoing MIMVS at our institution. To explore the relative merits of endoclamping in those who cannot undergo exoclampping in the MIMVS setting, we conducted an analysis of patients treated via MIMVS at our centre in which we matched those undergoing exoclampping to those undergoing endoclamping using propensity scoring.

Materials and methods

This study was a single-centre, retrospective analysis of mitral valves surgeries performed at the Kerckhoff-Heart Center Bad Nauheim, Germany [5]. The study included patients undergoing MIMVS within the time period 2009–2015, involving either aortic endoclamping (Intraclose™, Edwards Lifesciences) or conventional aortic exoclampping. Interventions were performed by a group of five surgeons with no imbalance by approach. The study complied with the Declaration of Helsinki and its amendments. The study was assessed by the site's ethical committee (University of Giessen, Germany) which stated that no approval and no patient informed consent was necessary because of its retrospective nature and the use of anonymised data.

Patient and public involvement

Neither patients nor the public were involved in this analysis.

Data, outcomes and definitions

For patients who had undergone a mitral valve procedure, all electronic medical records (including inpatient and outpatient notes and the results of any diagnostic testing) were reviewed. Clinical variables, including patient age, sex, comorbid diseases, prior cardiology procedures, echocardiographic procedures and other pertinent medical/surgical history, were recorded. Follow-up data concerning complications and echocardiography parameters were collected at the patient's last follow-up hospital visit.

Statistics

Data were analysed using descriptive statistics, with categorical variables presented as mean values with standard deviation or as frequencies (%), and continuous variables presented as the median and interquartile range (IQR).

Propensity score matching was performed. The propensity score for each patient was calculated by logistic regression with adjustment for 6 key baseline variables (hypertension, diabetes, coronary artery disease, prior myocardial infarction within 90 days, prior aortic valve implantation and emergency indication). When matching patients 1:1 a difference in propensity score of 0.01% (0.0001) was tolerated.

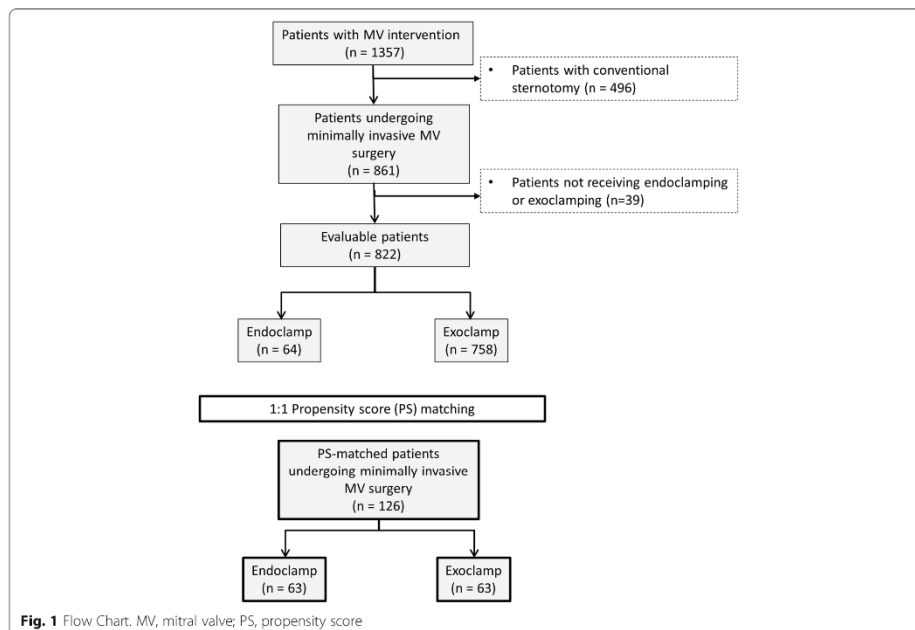
Comparisons between the endocamp and exocamp groups were carried out using t-test or Mann-Whitney U test for continuous variables and a Fisher's exact or Chi-square test for categorical variables. Survival analyses were presented as Kaplan-Meier curves. Hazard ratios (HRs) were calculated by Cox regression. In all cases, a two-tailed *p*-value of < 0.05 was considered statistically significant. All statistical tests were performed using IBM SPSS Statistics software version 24.0 (IBM Corporation, Armonk, New York, USA).

Results

Among 822 consecutive MIMVS procedures performed at our centre between 2009 and 2015, the endoclamp was used in 64 patients and the exoclampp in 758 patients (Fig. 1). Propensity score matching resulted in 63 patients per group.

Patient characteristics

In the overall (unmatched) population, patients had a mean age of 63 years and 42.3% were female. Patients tended to be highly symptomatic, with 68.5% being in New York Heart Association (NYHA) class III/IV (Table 1). Comorbidities were common, including



atrial fibrillation (31.5%) and pulmonary hypertension (14.0%). There were a few differences between the groups in the unmatched population; however, PS-matching resulted in two similar groups of patients without any significant differences in baseline characteristics (Table 1). In the PS-matched cohort, the mean age was 62.2 years in the endoclamp group and 63.5 years in the exoclamp group ($p = 0.554$). The two groups were generally similar in terms of mitral valve pathology and other echocardiographic parameters (Table 2).

Procedural details and outcomes

There were several differences between the groups with respect to the procedures that were performed. Anterior mitral valve leaflet reconstruction (74.6% vs. 19.0%; $p < 0.001$) and the use of loops (95.2% vs. 63.5%; $p < 0.001$) were significantly more common in the exoclamp group than the endoclamp group, whereas posterior mitral valve leaflet reconstruction was more common in the endoclamp group (76.2% vs. 55.6%; $p = 0.015$). Among concomitant procedures, left atrial appendage closure (33.3% vs. 1.6%; $p < 0.001$) and patent foramen ovale closure (22.2% vs. 1.6%; $p < 0.001$) were more common in the exoclamp group.

The median cardiopulmonary bypass time was similar in the endoclamp and exoclamp groups (145 vs. 156 min; $p = 0.707$), as was the median total procedure time (203 vs. 211 min; $p = 0.648$); Table 3. However, the median X-clamp time was significantly shorter in the endoclamp group (88 vs. 99 min; $p = 0.042$). Median length of ICU stay (25.0 vs. 23.0 h) and length of hospital stay (10.0 vs. 9.0 days) were slightly longer for patients in the endoclamp group than in the exoclamp group, but these differences did not achieve statistical significance.

The conversion rate to open sternotomy approach was 2.4% and did not differ between groups ($p = 1.000$) (Table 3). There were no significant differences in the rate of procedure-related complications between the two groups (Table 4). The most common complication in both groups was atrial fibrillation (11.1% in the endoclamp group vs. 17.5% in the exoclamp group; $p = 0.446$). There were no deaths in the immediate (72-h) post-procedural period in either group.

Functional outcomes

There were no significant differences in the median [IQR] mitral valve gradient between the endoclamp and exoclamp groups post-surgery (Fig. 2a).

Table 1 Patient characteristics

	Total patient population				PS-matched patient population		
	Total N = 822	ENDOCLAMP N = 64	EXOCLAMP N = 758	p-value	ENDOCLAMP N = 63	EXOCLAMP N = 63	p-value
Age in years	63.0 ± 12.1	62.3 ± 11.4	63.0 ± 12.2	0.675	62.2 ± 11.5	63.5 ± 13.1	0.554
Female gender, %	42.3	39.1	42.6	0.581	39.7	34.9	0.581
BMI (kg/m ²)	26.2 ± 4.5 (570)	27.2 ± 5.1 (41)	26.1 ± 4.4 (529)	0.133	27.3 ± 5.2 (40)	25.9 ± 4.7 (53)	0.179
CV risk factors							
Hypertension, %	55.7	65.6	54.9	0.097	65.1	65.1	1.000
Dyslipidemia, %	21.3	25.0	21.0	0.454	23.8	31.7	0.320
Diabetes mellitus, %	7.3	15.6	6.6	0.020	14.3	14.3	1.000
Comorbidities general							
Creatinine (mg/dL)	0.9 ± 0.3	0.9 ± 0.3	0.9 ± 0.3	0.977	0.9 ± 0.3	0.9 ± 0.5	0.114
Kidney failure ^a , %	0.5	0.0	0.5	1.000	0.0	3.2	0.496
Stroke, %	5.1	1.6	5.4	0.244	1.6	6.3	0.365
COPD, %	11.9	14.1	11.7	0.582	14.3	19.0	0.473
PAD, %	2.4	0.0	2.6	0.393	0.0	3.2	0.496
Comorbidity cardiac							
Atrial fibrillation, %	31.5	32.8	31.4	0.815	31.7	38.1	0.455
Coronary artery disease, %	7.7	18.8	6.7	0.002	17.5	19.0	0.818
Prior MI (≤ 90 days), %	0.9	3.1	0.7	0.097	3.2	1.6	1.000
Prior AVR, %	0.6	3.1	0.4	0.051	1.6	1.6	1.000
Prior CABG, %	0.7	0.0	0.8	1.000	0.0	1.6	1.000
Prior pacemaker, %	1.1	0.0	1.2	1.000	0.0	3.2	0.496
NYHA class III / IV, %	68.5	65.6	68.7	0.612	65.1	66.7	0.851
CCS class III / IV, %	2.2	0.0	2.4	0.388	0.0	6.3	0.119
Pulmonary hypertension, %	14.0	10.9	14.2	0.463	11.1	17.5	0.309
Emergency indication, %	4.5	9.4	4.1	0.061	7.9	7.9	1.000
LogEuroSCORE I, %	3.1 [1.5–6.4]	2.8 [1.5–5.5]	3.1 [1.5–6.4]	0.489	2.8 [1.5–5.5]	3.5 [1.6–9.2]	0.115

Legend: values are reported as percent or mean ± SD; AVR Aortic valve replacement, BMI Body mass index, CABG Coronary artery bypass graft, CCS Canadian Cardiovascular society, COPD Chronic obstructive pulmonary disease, CV Cardiovascular, MI Myocardial infarction, NYHA New York Heart Association, PAD Peripheral artery disease, SD Standard deviation; ^aCreatinine > 2.26 mg/dL

Before surgery, there was no between-group difference in the severity of mitral insufficiency. Long-term mitral valve competency was good in both groups. However, there was trend towards a better outcome (in terms of severity of mitral insufficiency) in the endoclamp group, which achieved statistical significance during long-term follow-up (Fig. 2b).

Clinical follow up

There were no statistically significant differences between the groups in the rates of death, stroke, vascular complications, myocardial infarction, pacemaker implantation or repeat mitral valve surgery at day 30 post-procedure (Table 5). However, event rates were low and potential differences in vascular complications and stroke may have been affected by the sample size. There were 2 deaths among the 63 patients in the endoclamp

group (3.2%) compared with 4/63 (6.3%) in the exoclamp group ($p = 0.680$). Stroke occurred in 6/63 (9.5%) patients in the endoclamp group compared with 1/63 (1.6%) in the exoclamp group ($p = 0.115$).

The estimated 7-year survival rate was similar for both groups (89.9% with endoclamp and 84.0% with exoclamp), with an HR of 1.291 (95% CI 0.453–3.680); Fig. 3.

Discussion

Two different techniques for aortic occlusion can be used during minimally invasive cardiac surgery – external (transthoracic) aortic clamping or endoaortic balloon occlusion. Data on the use of these aortic occlusion techniques comes mainly from retrospective observational studies, and few direct comparisons have been reported [6]. We performed a PS-matched analysis of

Table 2 MV pathology and echocardiographic parameters

	ENDOCAMP (N = 63)	EXOCAMP (N = 63)	p-value
Echocardiographic parameters			
LVEF, %	57.8 ± 9.3	58.7 ± 10.1	0.607
LVEDD (mm)	55.2 ± 6.5	57.1 ± 12.3	0.293
LVESD (mm)	35.9 ± 6.8	35.3 ± 8.5	0.702
MV pathologies			
Degenerative, %	98.4	100	1.000
Functional, %	1.6	0	1.000
Acute endocarditis, %	6.3	1.6	0.365
Annulus dilatation, %	90.5	100	0.028
Annulus calcification, %	4.8	7.9	0.717
MV stenosis, %	3.2	3.2	1.000
MVI ≥ grade II, %	100	96.8	0.496

Legend: values are reported as percent or mean ± SD; AML Anterior mitral valve leaflet, LVEDD Left ventricular end-diastolic pressure, LVEF Left ventricular ejection fraction, LVESD Left ventricular end-systolic pressure, MV Mitral valve, MVI Mitral valve insufficiency, SD Standard deviation

patients undergoing MIMVS at our centre to describe the outcomes of endoclampping in patients where exoclampping could not be used. Key findings included high primary MV reconstruction rates and good long-term MV competency in both groups; no significant between-group differences in complication rates or survival, which may need to be interpreted with caution because of the low absolute number with events; and shorter X-clamp and total procedure times with endoclampping.

At our institution, transthoracic clamping is more commonly performed, provided the aorta can be safely dissected and clamped; endoclampping is used in cases where the ascending aorta cannot be safely mobilised. A similar approach is used at other centres [2]. An endoclampp may also be preferred for re-operative procedures, where scarring around the aortic root can make it difficult to apply an external clamp [7–9]. There is a learning curve for the technique associated with using an endoaortic balloon, with outcomes generally improving as the number of completed procedures increases [10]. However, with good patient selection, a highly competent team, use of an appropriate insertion technique and imaging, and careful monitoring, the risk of adverse outcomes can be minimised [8, 11].

We compared outcomes after endoclampping and exoclampping using PS-matched groups to take account of baseline characteristics. We found some differences between the PS-matched groups in terms of the specific procedures that were performed: anterior mitral valve leaflet reconstruction, left atrial appendage closure and patent foramen ovale closure were all more common in the exoclampp group, whereas posterior mitral valve leaflet reconstruction was more common in the endoclampp group.

The reasons for this difference are not clear, but it is possible that surgeons did not consider the endoclampp procedure to be appropriate in some patients undergoing more complex procedures. Other studies have not reported differences in the type of operation performed between endoclampp and exoclampp groups [12, 13].

Our analysis found no significant difference in the overall procedure time or in cardiopulmonary bypass time between the two groups, but the median X-clamp time was shorter (by 11 min) in the endoclampp group. Some previous studies have found no significant difference in cardiopulmonary bypass and X-clamp times between exoclampping and endoclampping groups [12–15], whereas others have reported longer operating, cardiopulmonary bypass and X-clamp times with endoclampping [7, 16, 17]. Meta-analyses have generally found no significant difference in X-clamp or cardiopulmonary bypass times between endoclampping and exoclampping [6, 18, 19]. However, a subgroup analysis found some differences depending on the cannulation used for endoclampping: X-clamp and cardiopulmonary bypass times were shorter with exoclampping compared with endoclampping with femoral cannulation; however, X-clamp time was shorter with endoclampping with aortic cannulation compared with exoclampping, and cardiopulmonary bypass time did not differ between exoclampping and endoclampping with aortic cannulation [19].

In our study, ICU and hospital stays were slightly longer in the endoclampp group than the exoclampp group (by 2 and 1 days, respectively), but the differences were not statistically significant. This is consistent with most previous studies which have found no significant difference in the length of ICU stay [13–15] or hospital stay [6, 7, 14, 15, 17], although one study reported a significantly longer hospital stay (by 2 days) after endoclampping [16] and another a significantly longer hospital stay (by 1 day) after exoclampping [13].

Successful primary mitral valve reconstruction rates were high and long-term mitral valve competency was good in both groups in our study. However, there was trend towards a better outcome with respect to valve competency in the endoclampp group, which achieved statistical significance during long-term follow-up. This is a somewhat surprising finding. Other studies have found no significant difference in the severity of mitral insufficiency between endoclampp and exoclampp groups at the time of discharge from hospital [7, 13, 15], but comparative data for this parameter after long-term follow-up are scarce.

We found no significant difference in the rates of peri-procedural complications or adverse outcomes at 30 days post-procedure between the two groups. However, 30-day event rates were low, which precludes meaningful *p*-values for the comparison at this timepoint. The rate of

Table 3 Procedural details

	ENDOCLAMP (N = 63)	EXOCLAMP (N = 63)	p-value
Mitral valve repair			
AML reconstruction	19.0	74.6	< 0.001
PML reconstruction	76.2	55.6	0.015
Annuloplasty ring	90.5	96.8	0.273
Resection	6.3	0	0.119
Loops	63.5	95.2	< 0.001
Cleft Plicature	31.7	28.6	0.698
Rate of successful repair ^a	88.9	88.9	1.000
Mitral valve replacement			
Direct	9.5	3.2	0.273
MV replacement after repair failure	1.6	7.9	0.207
Biological	7.9	6.3	1.000
Mechanical	3.2	4.8	
Concomitant procedures			
Cryoablation	38.1	38.1	1.000
LAA closure	1.6	33.3	< 0.001
Concomitant TVR	4.8	7.9	0.717
PFO closure	1.6	22.2	< 0.001
ASD closure	0	0	n.a.
Myxom	0	0	n.a.
Times			
Procedure time (min)	203.0 [180.0–259.0]	211.0 [182.0–262.0]	0.648
CPB time (min)	145.0 [127.0–189.0]	156.0 [122.0–182.0]	0.707
X-clamp time (min)	88.0 [76.0–109.0]	99.0 [80.0–124.0]	0.042
Length of intubation (h)	11.0 [9.0–15.0]	10.0 [8.0–13.0]	0.277
Length of ICU (h)	25.0 [21.0–76.0]	23.0 [21.0–48.0]	0.246
Length of hospital stay (d)	10.0 [8.0–13.0]	9.0 [8.0–12.0]	0.411
Conversion to sternotomy	1.6	3.2	1.000

Legend: values are reported as percent or median [IQR]; ^a Three patients were excluded as they died within 72 h after the intervention (electromechanical decoupling n = 1, low cardiac output and rhythm disturbances n = 1, cardiogenic shock and kidney failure n = 1); AML Anterior mitral valve leaflet, ASD Atrial septal defect, CPB Cardiopulmonary bypass, ICU Intensive care unit, IQR Interquartile range, LAA Left atrial appendage, MV Mitral valve, n.a. Not applicable, PFO Patent foramen ovale, PML Posterior mitral valve leaflet, SD Standard deviation, TVR Tricuspid valve reconstruction

all-cause mortality at 30 days was numerically slightly higher in the exoclamp group (4/63; 6.3%) than in the endoclamp group (2/63; 3.2%). Previous studies and meta-analyses have not found a significant difference in 30-day all-cause mortality rates between endoclamping and exoclamping groups [6–8, 12, 13, 18–20].

Strokes occurred in numerically more patients in the endoclamp group (6/63; 9.5%) than in the exoclamp group (1/63; 1.6%) in our study, but this was not statistically significant. While further investigation is needed to better understand why the occurrence of stroke was higher in patients in the endoclamp group in this analysis, previously published reports have suggested a possible increased risk of neurological complications with

the use of endoaortic occlusion compared with external clamping [12, 21]. Conversely, other studies have not reported this finding [8]. Recent meta-analyses found no significant difference in the risk of cerebrovascular accidents between the two approaches [18, 19]. Potential reasons for an increased stroke risk with endoclamping include the risk of emboli mobilisation by the guidewire, occlusion of arteries by balloon catheters that have migrated, and repositioning of balloons without partial deflation [18]. One meta-analysis found that the relative risk of neurological events with endoclamping versus exoclamping was lower in more recent publications than in older reports, and the authors suggested this may be due to the availability of improved devices and cannulas, greater surgeon experience

Table 4 Procedure-related complications

	ENDOCLAMP (N = 63)	EXOCLAMP (N = 63)	p-value
	%	%	
Immediate 72 h procedural mortality	0	0	n.a.
Wound infection	0	0	n.a.
Vascular complication ^a	3.2	0	0.496
Pericardial tamponade	1.6	1.6	1.000
AV block grade III	3.2	4.8	1.000
Pneumonia	3.2	3.2	1.000
Pneumothorax	3.2	0.0	0.496
Pleural effusion	1.6	1.6	1.000
Atrial Fibrillation	11.1	17.5	0.446

Legend: values are reported as percent; ^avascular complications mean complications in the groin (vascular occlusion or lymphatic fistula); AV Atrioventricular, h Hours, MVI Mitral valve insufficiency, n.a. Not applicable

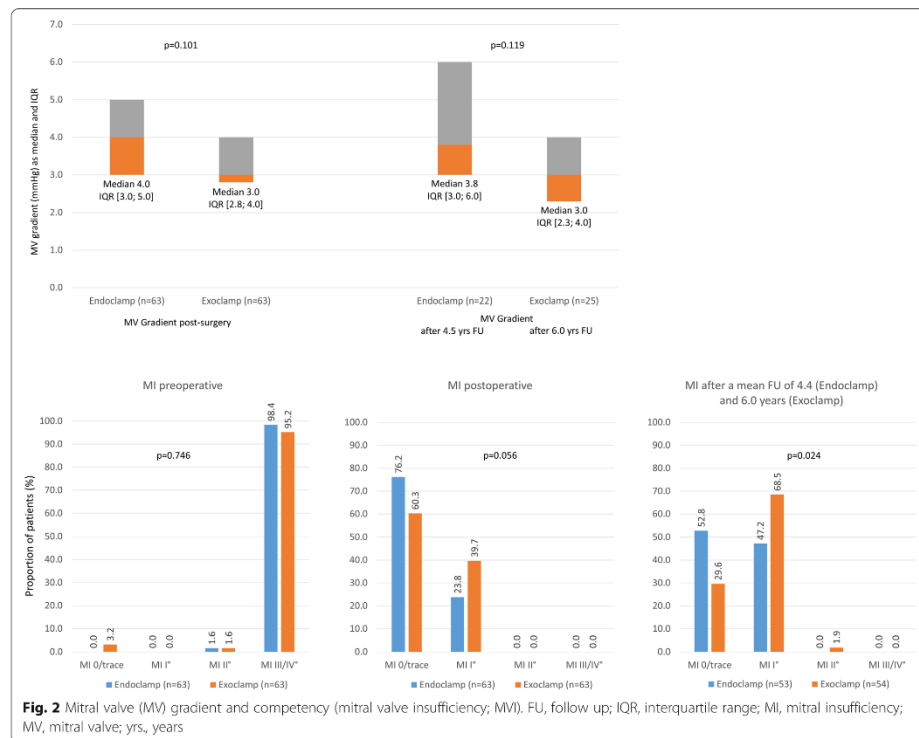


Fig. 2 Mitral valve (MV) gradient and competency (mitral valve insufficiency; MVI). FU, follow up; IQR, interquartile range; MI, mitral insufficiency; MV, mitral valve; yrs., years

Table 5 30-day outcomes

	ENDOCLAMP (N = 63)	EXOCLAMP (N = 63)	p-value
	%	%	
Death	3.2	6.3	0.680
CV death	3.2	1.6	1.000
Non-CV death	0	4.8	0.244
Stroke	9.5	1.6	0.115
Acute renal failure	6.3	3.2	0.680
Myocardial infarction	3.2	1.6	1.000
Pacemaker implantation	3.2	4.8	1.000
Repeat MV surgery	0	0	n.a.

Legend: Values are reported as percentages; CV Cardiovascular, MV Mitral valve, n.a. Not applicable

and improved echocardiography guidance [18]. Despite this, the long-term (7-year) survival rates for patients were similar in both groups at our centre.

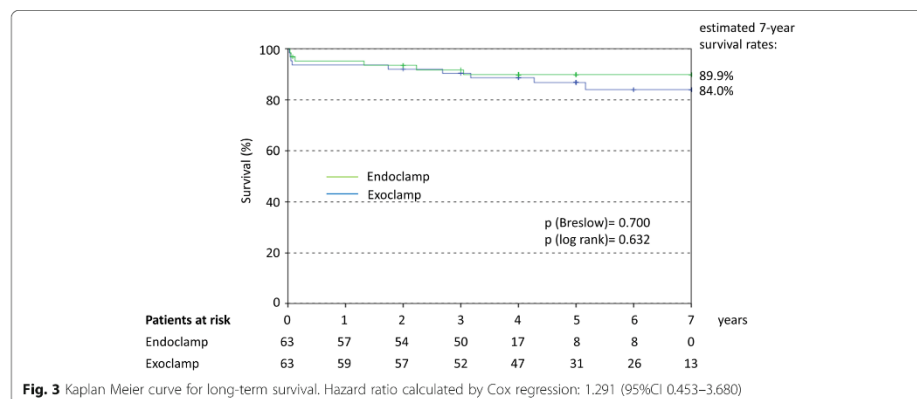
Endoaortic balloon occlusion is a versatile tool with applicability for a range of cardiac surgeries [22]. In general, certain measures are vital to ensure the safe performance of endoclamping. Viability should be confirmed using preoperative imaging [22]. Transoesophageal echocardiographic monitoring is vital to control guidewire advancement and ensure correct positioning of the endoclamp [4, 10, 22]. Changing the balloon position after the initial endoclamping has been undertaken is possible under echocardiographic surveillance and with partial deflation of the balloon to avoid damaging the aortic wall [22]. It has been shown that MIMVS using endoclamping is a safe procedure even during the initial learning curve

[11]. Our study confirms the feasibility and safety of endoclamping during MIMVS.

Some authors have suggested that endoclamping might be associated with higher costs than exoclamping at their centres, due to device costs, the technical complexity and a longer operative time [14, 15], whereas others have found that the endoclamping approach may be more economic [1]. However, no studies have reported specific cost data comparing the different approaches.

Limitations

The main limitation of this observational study is its retrospective nature, making it subject to potential selection bias. Propensity-score matching was used to mitigate this but did not eliminate it completely. For example, surgeon expertise, and the date at which surgery was performed during the 6-year study period, were not taken into account. The aim of the study was to report on the outcomes of patients receiving endoclamping during minimally invasive mitral surgery, but the use of propensity-score matching matched these patients to a control of patients receiving exoclamping to put the results into perspective. As a result, the data has become a comparison of endo- versus exoclamping rather than focusing on the outcomes of endoclamping alone. The relatively small number of patients in the endoclamp cohort meant that the study had a small overall sample size after propensity matching, and therefore lacked power to fully address some issues, such as whether there was a difference in the incidence of stroke. The final limitation of this study is that it was a single-centre study, which limits the generalisability of the results.



Additional studies, including randomized controlled trials and prospective observational studies with a larger sample size and adequate power are needed to address some issues further, such as the incidence of stroke with the endoclamp procedure. Such studies may also help to further define the subgroup of patients for whom endoaortic clamping is appropriate, and clarify the technical aspects of the procedure that are key for optimising patient outcomes.

Conclusions

Analysis of data from our centre indicates that endoaortic clamping (Intraclade™, Edwards Lifesciences) is an appropriate and reasonably safe alternative to the conventional Chitwood exoclamp for patients in which the exoclamp cannot be used because the ascending aorta cannot be safely mobilised.

Acknowledgements

Not applicable.

Authors' contributions

AC, EE, SH, MS and MR performed the surgery and collected the data. AC, KB, and PB worked on the dataset, designed the analyses and developed the concept of the paper. AC and PB drafted the manuscript which was critically revised by EE, SH, KB, YHC, MS, and MR. The authors approved the final version of the manuscript.

Funding

Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

Availability of data and materials

Data are available from the corresponding author upon reasonable request.

Ethics approval and consent to participate

The study was assessed by the site's ethical committee (University of Giessen, Germany) which stated that no approval and no patient informed consent was necessary because of the retrospective nature and the use of anonymised data.

Consent for publication

Not applicable.

Competing interests

Peter Bramlage received research funding from Edwards Lifesciences unrelated to the present work. The other authors have no conflict of interest to disclose.

Author details

¹Department of Cardiac Surgery, Kerckhoff-Heart Center Bad Nauheim, Campus of the University Hospital Giessen, Benekestraße 2-8, 61231 Bad Nauheim, Germany. ²Institute for Pharmacology and Preventive Medicine, Cloppenburg, Germany.

Received: 6 August 2020 Accepted: 5 October 2020

Published online: 14 October 2020

References

1. Ius F, Mazzaro E, Tursi V, Guzzi G, Spagna E, Vetrugno L, et al. Clinical results of minimally invasive mitral valve surgery: endoaortic clamp versus external aortic clamp techniques. *Innovations (Phila)*. 2009;4(6):311–8.
2. Murzi M, Miceli A, Di Stefano G, Cerillo AG, Farneti P, Solinas M, et al. Minimally invasive right thoracotomy approach for mitral valve surgery in patients with previous sternotomy: a single institution experience with 173 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;148(6):2763–8.

3. Glower DD, Desai B. Transaortic endoclamp for mitral valve operation through right minithoracotomy in 369 patients. *Innovations (Phila)*. 2010; 5(6):394–9.
4. Falk V, Walther T, Diegeler A, Wendler R, Autschbach R, van Son JA, et al. Echocardiographic monitoring of minimally invasive mitral valve surgery using an endoaortic clamp. *J Heart Valve Dis*. 1996;5(6):630–7.
5. Cetinkaya A, Poggenpohl J, Bramlage K, Hein S, Doss M, Bramlage P, et al. Long-term outcome after mitral valve replacement using biological versus mechanical valves. *J Cardiothorac Surg*. 2019;14(1):120.
6. Khan H, Hadjilifti C, Uzzaman M, Salhiyyah K, Garg S, Butt S, et al. External aortic clamping versus endoaortic balloon occlusion in minimally invasive cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2018;27(2):208–14.
7. Mazine A, Pellerin M, Lebon JS, Dionne PO, Jeanmart H, Bouchard D. Minimally invasive mitral valve surgery: influence of aortic clamping technique on early outcomes. *Ann Thorac Surg*. 2013;96(6):2116–22.
8. Atluri P, Goldstone AB, Fox J, Szeto WY, Hargrove WC. Port access cardiac operations can be safely performed with either endoaortic balloon or Chitwood clamp. *Ann Thorac Surg*. 2014;98(5):1579–83 discussion 1583–1574.
9. Barbero C, Marchetto G, Ricci D, El Qarra S, Attisani M, Filippini C, et al. Right Minithoracotomy for mitral valve surgery: impact of tailored strategies on early outcome. *Ann Thorac Surg*. 2016;102(6):1989–94.
10. van der Merwe J, Van Praet F, Vermeulen Y, Casselman F. Complications and pitfalls in minimally invasive atrioventricular valve surgery utilizing endo-aortic balloon occlusion technology. *J Vis Surg*. 2018;4:248.
11. De Praetere H, Verbrughe P, Rega F, Meuris B, Herijgers P. Starting minimally invasive valve surgery using endocamp technology: safety and results of a starting surgeon. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2015;20(3):351–8.
12. Malvindi PG, Margari V, Mastro F, Viscchio G, Kounakis G, Favale A, et al. External aortic cross-clamping and endoaortic balloon occlusion in minimally invasive mitral valve surgery. *Ann Cardiothorac Surg*. 2018;7(6):748–54.
13. Bentala M, Heuts S, Vos R, Maessen J, Schoy TV, Gerritse BM, et al. Comparing the endo-aortic balloon and the external aortic clamp in minimally invasive mitral valve surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2015;21(3):359–65.
14. Dogan S, Aybek T, Risteski PS, Detho F, Rapp A, Wimmer-Greinecker G, et al. Minimally invasive port access versus conventional mitral valve surgery: prospective randomized study. *Ann Thorac Surg*. 2005;79(2):492–8.
15. Reichenspurner H, Dettler C, Deuse T, Boehm DH, Treede H, Reichart B. Video and robotic-assisted minimally invasive mitral valve surgery: a comparison of the port-access and transthoracic clamp techniques. *Ann Thorac Surg*. 2005;79(2):485–90 discussion 490–481.
16. Modi P, Rodriguez E, Hargrove WC 3rd, Hassan A, Szeto WY, Chitwood WR Jr. Minimally invasive video-assisted mitral valve surgery: a 12-year, 2-center experience in 1178 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2009;137(6):1481–7.
17. Aybek T, Dogan S, Wimmer-Greinecker G, Westphal K, Mortiz A. The micro-mitral operation comparing the port-access technique and the transthoracic clamp technique. *J Card Surg*. 2000;15(1):76–81.
18. Kowalewski M, Malvindi PG, Suwalski P, Raffa GM, Pawliszak W, Perlinski D, et al. Clinical safety and effectiveness of Endoaortic as compared to transthoracic clamp for small thoracotomy mitral valve surgery: meta-analysis of observational studies. *Ann Thorac Surg*. 2017;103(2):676–86.
19. Rival PM, Moore THM, McAleenan A, Hamilton H, Du Toit Z, Akowuah E, et al. Transthoracic clamp versus endoaortic balloon occlusion in minimally invasive mitral valve surgery: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2019;56(4):643–53.
20. Loforte A, Luzzi G, Montalto A, Ranocchi F, Polizzi V, Sbaraglia F, et al. Video-assisted minimally invasive mitral valve surgery: external aortic clamp versus endocamp techniques. *Innovations (Phila)*. 2010;5(6):413–8.
21. Onnasch JF, Schneider F, Falk V, Mierzwa M, Bucerius J, Mohr FW. Five years of less invasive mitral valve surgery: from experimental to routine approach. *Heart Surg Forum*. 2002;5(2):132–5.
22. Agnino A, Albano G, Ruggieri VG, Roscitano C, Graniero A, Villari N, et al. Versatility of endoaortic balloon occlusion device for less invasive management of complex and reoperative cardiac cases. *J Card Surg*. 2019; 34(7):620–3.

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

RESEARCH ARTICLE

Open Access

Comparison of flexible, open with semi-rigid, closed annuloplasty-rings for mitral valve repair



Ayşe Cetinkaya¹, Maryam Waheed¹, Karin Bramlage², Oliver Johannes Liakopoulos¹, Mohamed Zerrouh¹, Stefan Hein¹, Peter Bramlage² , Markus Schönburg¹, Yeong-Hoon Choi^{1*} and Manfred Richter¹

Abstract

Background: Mitral regurgitation is a frequent valvular disease, with an increasing prevalence. We analysed the long-term outcomes of mitral valve repair procedures conducted over the last 10 years in our clinic using almost exclusively two different annuloplasty ring types.

Methods: A single-centre, retrospective analysis of mitral valve surgeries conducted between January 2005 and December 2015 for patients undergoing first-line mitral valve repair with either open (Cosgrove) or closed (CE Physio / Physio II) annuloplasty (OA or CA, respectively) rings.

Results: In total, 1120 patient documentations were available of which 528 underwent OA and 592 patients CA. The median age of patients was 64.0 years and 41.1% were female. The majority of these patients underwent the procedure because of degenerative valve disease. Rates of successful repair were about 90%, 72 h procedural mortality was 0.6% and the rate of re-intervention was 0.6% within the first 30 days. Functional (mitral regurgitation, left ventricular ejection fraction, left ventricular end-diastolic and systolic diameter and New York Heart Association class) as well as hard outcomes were comparable. 77.7 and 74.4% of patients were alive at the 10-year follow-up in the OA and CA groups, respectively. Upon multivariable adjustment, the hazard ratio was 0.926 (95% CI: 0.642–1.3135; $p = 0.681$).

Conclusions: The functional outcome and survival rates up to 10 years after mitral valve repair were comparable using open and closed annuloplasty rings. Whether this means these rings are interchangeable or a carefully selection of the best-for-the-patient devices will be subject of future investigations.

Keywords: Mitral valve repair, Mitral regurgitation, Annuloplasty, Open ring, Closed ring

* Correspondence: y.choi@kerckhoff-klinik.de

¹Department of Cardiac Surgery, Kerckhoff-Heart Center Bad Nauheim, Campus of the University Hospital Giessen, Justus-Liebig University Giessen, Benekestraße 2-8, 61231 Bad Nauheim, Germany
Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s). 2021 **Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated in a credit line to the data.

Background

Primary mitral regurgitation (MR) is the result of pathology affecting at least one component of the mitral valve apparatus and is usually the consequence of degenerative disease. Surgical intervention is associated with high repair rates and low operative morbidity and mortality [1]. Current international guidelines all advise mitral valve repair (MVR) for symptomatic patients with severe MR. [2, 3]

MR occurs because the two leaflets normally involved in sealing the mitral valve to retrograde flow may not coapt properly. MVR, therefore, comprises restoration of leaflet coaptation and the implantation of standardised annuloplasty rings [4, 5]. Annuloplasty has been shown to improve valve repair durability and stabilise the entire posterior mitral annulus [6, 7]. Although various annuloplasty devices are available including flexible vs. semi-rigid vs. rigid, incomplete vs. complete, planar vs. saddle-shaped and adjustable vs. non-adjustable, there is a lack of sufficiently powered data on the relative merits of each ring design [4, 5, 8, 9].

It was for this reason that we retrospectively gathered the patient and procedural characteristics of patients undergoing mitral valve repair in our clinic. As we almost exclusively use only two different ring types, we focused our analysis on the flexible, C-shaped open Cosgrove Edwards and the semi-rigid closed Carpentier-Edwards Physio / Physio II annuloplasty rings. The aim of this analysis was to compare the long-term outcomes.

Patients and methods

This study is a single-centre, retrospective analysis of mitral valve surgeries performed between January 2005 and December 2015. The study was approved by the site's ethical committee and complied with the Declaration of Helsinki. Written, informed consent was not required due to the use of anonymised data already collected as part of routine practice.

Patient population

Patients undergoing mitral valve repair were included. Patients had to undergo annuloplasty ring implantation using either the flexible, C-shaped open Cosgrove Edwards flexible band (termed open annuloplasty or OA group) or the semi-rigid closed Carpentier-Edwards Physio / Physio II device (termed closed annuloplasty or CA group). Both devices (OA vs. CA) were used by all surgeons involved depending on the clinical situation. While there is a potential preference of either device type by surgeon, the degree of which was not documented. Potential concomitant procedures were tricuspid valve reconstruction, ablation of AF, left atrial appendage closure and ASD or PFO closure. Patients undergoing first-

line mitral valve replacement, patients receiving other ring types and those undergoing concomitant coronary artery bypass graft or aortic valve surgery were excluded. Follow-up data concerning complications and echocardiographic parameters were collected at the patient's last FU visit.

Endpoints of interest

We defined the following endpoints of interest for our analysis: 1) Survival, 2) freedom from reoperation, 3) the degree of postoperative MR, 4) the postoperative functional status based on the NYHA class, 5) the postoperative left ventricular ejection fraction (LVEF), and 6) the postoperative left ventricular end-diastolic diameter (LVEDD) / left ventricular endsystolic diameter (LVESD).

Statistics

Data were analysed using descriptive statistics, with categorical variables presented as absolute values and frequencies (%) and the continuous variables presented as the median and interquartile range (IQR). Comparisons between the OA and CA groups were carried out using Mann-Whitney U-test for continuous variables and a Fisher's exact or Chi-square test for categorical variables. Odds ratios (OR) were calculated by logistic regression and adjusted for the key baseline variables age, pulmonary hypertension, prior aortic valve replacement (AVR), LVEDD, LVESD, left/right atrium (mm), chordae elongation and logistic EuroSCORE. Survival analysis data was presented as Kaplan-Meier curves. In addition, hazard ratios (HR) were calculated by COX-regression and again adjusted for differences in the key baseline variables named above. In all multivariable analyses, only data of patients with available values for all variables taken into account for adjustment were included.

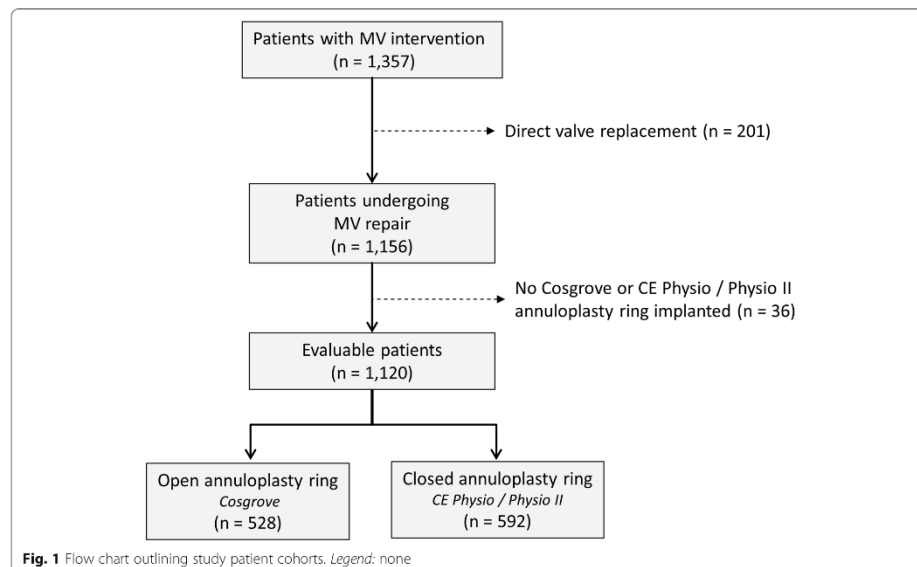
A two-tailed p -value of < 0.05 was considered statistically significant. All statistical tests were performed using IBM SPSS Statistics software version 24.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA).

Results

A total of 1357 patients were documented. Patients undergoing direct MVR ($n = 201$) and those receiving other annuloplasty rings than the Cosgrove-Edwards or the Carpentier-Edwards Physio/Physio II ($n = 36$) as part of their MVR were excluded. Of the remaining 1120 patients 528 were assigned to the OA group and 592 patients to the CA group (Fig. 1).

Patient characteristics

Patients had a median age of 64.0 years and 41.1% were female (Table 1). Hypertension was a frequent risk factor



(53.1%); diabetes (7.1%) and COPD (11.1%) were frequent comorbid conditions. Disease conditions associated with a causal relationship to mitral valve (MV) disease were pulmonary hypertension (10.0% of patients) and AF (29.7%). Overall, 73.6% of patient had NYHA III/IV defined symptoms. The median logistic EuroSCORE was 3.3%.

More patients in the OA group had prior aortic valve replacement (2.5 vs. 0.8%; $p = 0.032$) and a higher logistic EuroSCORE I (3.5 vs. 3.0%; $p = 0.032$) (Table 1).

Mitral valve surgery

The majority of patients in both groups underwent mitral valve repair because of a degenerated valve (92.6 in the OA vs. 93.5% in the CA groups; $p = 0.523$) (Table 2). There were echocardiographic differences between groups including a lower left (median 52.0 vs. 55.0 mm; $p = 0.002$), right atrial diameter (45.0 vs. 47.0 mm; $p = 0.016$) and a reduced mitral opening (median 3.7 vs. 4.1 mm; $p = 0.021$) in the OA group.

Fewer patients receiving OA had minimal invasive valve surgery ($p < 0.001$) and AML reconstruction ($p < 0.001$) and the inserted annuloplasty rings generally had a smaller size (Table 2). PML quadrangular resection was more common with OA (23.3% vs. 12.3%; $p < 0.001$), while neo-chordae AML were more common with CA

(15.2% vs. 8.9%; $p = 0.001$) as was cleft plicature (28.2% vs. 14.2%; $p < 0.001$). Concomitant procedures (including atrial fibrillation (AF) cryoablation, left atrial appendage (LAA) closure and tricuspid valve repair) were comparable in both groups. The number of patients requiring patent foramen ovale (PFO) closures, however, was higher in the OA group. The cardio-pulmonary bypass time as well as the overall procedure time was shorter in the OA group.

There was a high rate of successful repair reaching 88.4% in the OA and 90.5% in the CA group ($p = 0.253$). Only 8 patients undergoing minimal invasive surgery in either group were converted to median sternotomy (2.2%). Pleural effusion was 1.7% in the OA group and 2.7% in the CA group multivariable adjusted OR 0.34 (95%CI: 0.12–0.99).

Functional outcomes

The median MV gradient in patients receiving an OA was 4.0 at both the baseline and follow-up (FU) visit, whereas it was reduced from 4.0 to 3.1 at FU in patients with CA. Thus, the median gradient was significantly different between both groups at the mean 6.1 year FU ($p = 0.048$) (Fig. 2a) which was a potential result of greater ring sizes in the CA group ($p < 0.001$). The

Table 1 Patient characteristics

	Total N = 1120 ^a % or Median [IQR]	OA N = 528 ^a % or Median [IQR]	CA N = 592 ^a % or Median [IQR]	p-value OA vs. CA
Age in years	64.0 [54.0–73.0]	66.0 [55.0–74.0]	63.0 [54.0–72.0]	0.060
Female gender, %	41.1	42.2	40.0	0.455
BMI (kg/m ²) ^b	25.8 [23.1–28.7]	26.1 [23.5–29.0]	25.6 [22.9–28.4]	0.035
CV risk factors				
Hypertension, %	53.1	52.5	53.7	0.675
Dyslipidemia, %	16.0	15.0	16.9	0.386
Comorbidities general				
Diabetes mellitus, %	7.7	8.3	7.1	0.437
Creatinine (mg/dL)	0.9 [0.7–1.0]	0.9 [0.7–1.0]	0.9 [0.7–1.1]	0.773
Kidney failure (Crea. > 2.26 mg/dL), %	1.6	2.3	1.0	0.094
Stroke, %	4.2	4.9	3.5	0.251
COPD, %	11.1	11.0	11.1	0.931
PAD, %	2.4	3.0	1.9	0.202
Comorbidity cardiac				
AF, %	29.7	28.1	31.2	0.257
CAD, %	8.7	8.5	8.8	0.877
Prior MI (≤ 90 days), %	0.4	0.4	0.5	1.000
Prior CABG, %	2.9	2.8	2.9	0.975
Prior aortic valve replacement, %	1.6	2.5	0.8	0.032
Prior pacemaker, %	1.6	1.5	1.7	0.815
NYHA class III/IV, %	73.6	75.1	72.3	0.281
CCS class III/IV, %	3.8	4.7	3.0	0.141
Pulmonary hypertension, %	10.0	11.6	8.6	0.104
Emergency indication for surgery, %	1.8	2.1	1.5	0.482
Log EuroSCORE I, %	3.3 [1.6–7.1]	3.5 [1.7–8.0]	3.0 [1.5–6.6]	0.032

^aAs data are largely complete, e.g., maximum of 3 out of 1120 variables missing for single variables we omitted to name the number of patients available for each variable

^bFor BMI there is only data for 896 patients (418 with OA/ 478 with CA)

AF atrial fibrillation, BMI body mass index, CABG coronary artery bypass graft, CAD coronary artery disease, CCS Canadian Cardiovascular Society, COPD chronic obstructive pulmonary disease, Crea. Creatinine, CV cardiovascular, MI myocardial infarction, NYHA New York Heart Association

proportion of patients with II° or III°/IV° grade mitral insufficiency was strongly reduced after the intervention and at 6.1 years with no difference between the OA and CA patient groups (Fig. 2b). Postoperative Systolic Anterior Motion was observed in 52 out of 1120 patients with no statistically significant difference between groups (OA 4.4% vs. CA 4.9%; $p = 0.667$). There was, however, a noteworthy trend with higher rates of I° degree mitral insufficiency at 6.1 years FU compared with the immediate postoperative period.

The LVEF dropped from a median baseline value of 60% (e.g. pre-intervention) to a median LVEF of 55% post-procedurally. There were no differences in the LVEF at baseline ($p = 0.660$) or after the

intervention ($p = 0.316$) between groups. LVEF recovered later on (5.8 years) back to the baseline value of 60% which was identical in both groups ($p = 0.906$) (Fig. 3a). LVEDD was 55 mm in the OA group and 56 mm in the CA group at baseline and 50 mm in both groups at the follow-up. While their difference at baseline was statistically significant ($p = 0.003$), it was not at the follow-up (Fig. 3b). LVESD was 35 mm and 36 mm, respectively at baseline ($p = 0.001$) and 37 mm at the follow-up in either group ($p = 0.559$).

In agreement with the decrease in mitral valve insufficiency at a preserved LVEF, there was a considerable improvement of symptoms observed with the

Table 2 MV pathology and echocardiographic parameters and procedural details

	OA (n = 528)	CA (n = 592)	p-value
	%	%	
MV pathologies			
Functional	7.4	6.4	0.523
Degenerative	92.6	93.5	
Acute endocarditis	2.5	1.9	0.486
Annulus dilatation	94.9	96.6	0.148
Annulus calcification	3.6	4.1	0.692
AML prolapse	19.1	23.6	0.066
AML flail	5.1	6.8	0.247
PML prolapse	71.4	68.9	0.365
PML flail	51.7	46.6	0.089
Chordae elongation	22.5	28.4	0.025
Restrictive leaflet	3.0	3.4	0.742
MV stenosis	0.6	0.3	0.671
MV insufficiency $\geq$ grade II	99.6	99.3	0.690
Echocardiographic parameters			
	Median [IQR]	Median [IQR]	
LVEF, %	60.0 [55.0–63.0]	60.0 [55.0–64.0]	0.660
LVEDD (mm)	55.0 [51.0–59.0]	56.0 [52.0–60.0]	0.003
LVEDS (mm)	35.0 [31.0–39.0]	36.0 [32.0–41.0]	0.001
Left atrial diameter (mm)	52.0 [46.0–59.0]	55.0 [47.0–63.0]	0.002
Right atrial diameter (mm)	45.0 [38.0–52.0]	47.0 [39.0–53.0]	0.016
Mitral opening (mm)	3.7 [3.1–4.6]	4.1 [3.4–4.8]	0.021
PISA radius (mm)	1.0 [1.0–1.3]	1.2 [1.0–1.4]	0.128
Vena contracta (mm)	7.0 [5.0–8.0]	7.0 [5.0–7.0]	0.397
Procedural details			
	%	%	
Operative approach			< 0.001
MIC	59.1	71.3	
CS	40.9	28.7	
Mitral valve repair			
Triangular resection PML	16.7	15.7	0.664
Quadr. resection PML	23.3	12.3	< 0.001
AML reconstruction	12.3	22.6	< 0.001
PML reconstruction	75.4	72.1	0.218
Neo chordae AML	8.9	15.2	0.001
Neo chordae PML	29.9	35.3	0.056
Cleft plicatur	14.2	28.2	< 0.001
Annuloplasty ring size			< 0.001
26–28	36.4	15.4	
30–32	40.4	38.9	
34–36	20.9	39.1	
38–40	2.3	6.4	
Concomitant procedures			
Cryoablation	25.8	28.7	0.276
LAA closure	26.7	24.0	0.296

Table 2 MV pathology and echocardiographic parameters and procedural details (Continued)

	OA (n = 528)	CA (n = 592)	p-value
	%	%	
Concomitant TVR	14.8	12.0	0.168
PFO closure	12.5	6.4	< 0.001
ASD closure	0.9	1.0	0.910
Myxom	0.6	0.3	0.671
Times	Median [IQR]	Median [IQR]	
Procedure time (min)	185.0 [164.0–215.0]	195.0 [171.0–230.8]	< 0.001
CPB time (min)	116.0 [97.0–140.0]	128.0 [106.3–156.0]	< 0.001
x-clamp time (min)	75.0 [63.0–94.0]	79.0 [64.0–100.0]	0.074
Length of intubation (h)	10.0 [8.0–14.0]	10.0 [8.0–13.0]	0.905
Length of ICU (h)	24.0 [22.0–47.0]	24.0 [21.0–48.0]	0.686
Length of hospital stay (d)	10.0 [8.0–13.0]	10.0 [8.0–13.0]	0.903
	%	%	
Rate of successful repair ^a	88.4	90.5	0.253
MV replacement after repair failure	11.0	9.1	0.299
Conversion to sternotomy	2.6	1.9	0.537

AML anterior mitral valve leaflet, ASD atrial septal defect, CPB cardiopulmonary bypass, CS conventional sternotomy, ICU intensive care unit, IQR interquartile range, LAA left atrial appendage closure, LVEDD left ventricular enddiastolic diameter, LVEF left ventricular ejection fraction, LVESD left ventricular endsystolic diameter, MLC minimally invasive mitral valve surgery, MV mitral valve, PFO patent foramen ovale, PISA proximal isovelocity surface area, PML posterior mitral valve leaflet, TVR tricuspid valve repair

^a5 patients were removed as they died within 72 h after the intervention (electromechanical decoupling n = 1, right ventricular failure n = 1, low cardiac output n = 2, cardiogenic shock and kidney failure n = 1)

majority of patients being NYHA I or II at 6.3 years (Fig. 4) with no difference between groups ($p = 0.133$).

Hard outcomes

The rates of re-intervention following the immediate post-procedural phase and up to 30 days was 0.6% in the OA and 0.5% in the CA group (adjusted OR 0.97; 95%CI 0.17 to 5.47).

Immediate within 72 h procedural mortality affected 7 out of 1120 patients (0.6%). Outcomes at 30 days showed comparable rates for all-cause death, stroke, acute renal failure, MI and pacemaker between groups (Table 3). An initial significant difference in the rate of non-CV death disappeared upon adjustment for differences in baseline characteristics (adjusted OR 5.00; 95%CI 0.52–48.28). Long-term mortality was comparable between patients in the OA and CA groups, with an estimated 10-year survival of 77.7 and 74.4% for patients, respectively (log rank $p = 0.300$; adj. HR 0.926 (95%CI: 0.642–1.3135; $p = 0.681$) (Fig. 5).

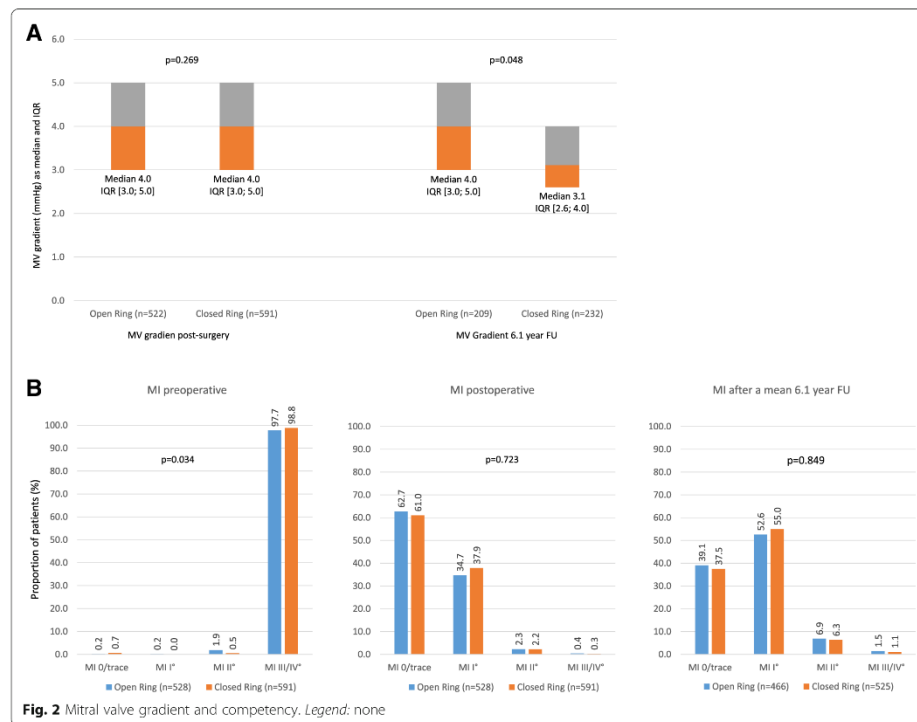
Discussion

In our dataset of 1156 MVR procedures, we almost exclusively used the open *Cosgrove-Edwards* and the

closed *Carpentier-Edwards Physio/Physio II* in patients with degenerative valve disease. Rates of successful repair were about 90%, 72 h procedural mortality was 0.6% and the rate of re-intervention was 0.6% within the first 30 days. Functional as well as hard outcomes with both ring types were largely comparable, with a slightly higher MV gradient seen with time in the CA group.

To the best of our knowledge, our dataset is the largest study with the longest follow-up so far comparing the use of open and closed annuloplasty rings for the treatment of MR. The majority of the patients experienced substantial improvement of their mitral insufficiency and symptom status. Interestingly, at 6.1 years, there was a slight worsening in the degree of mitral valve insufficiency with an increase in I° MR. It is reassuring though, that III° and IV° degree MR was not observed during our long-term follow-up giving confidence that the procedure achieved its clinical goals.

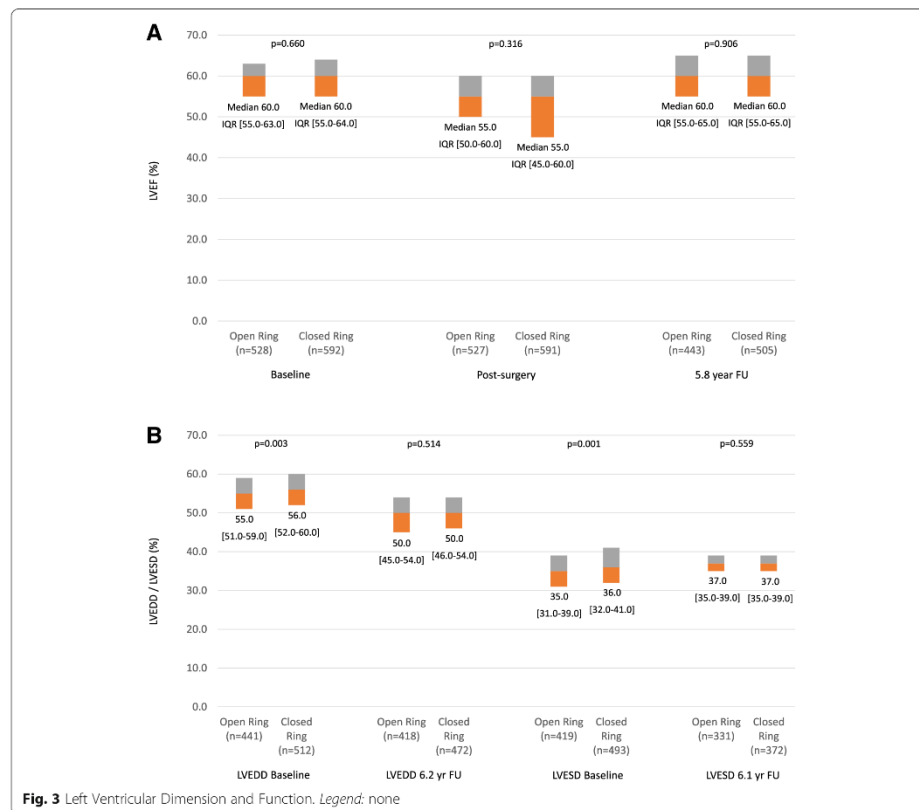
In an attempt to quantify potential differences between different annuloplasty rings, Khamooshian et al. performed a secondary data analysis [10]. They clustered the large number of more than 37 available rings into 3 groups of flexible, semi-rigid and rigid rings and focused on patients with either



degenerative etiology or those patients with ischemic / dilated cardiomyopathy. They found that irrespective of the ring used, the LVEF remained unchanged after the intervention (just as in our analysis), the LVESD decreased with the use of all ring types, and LVEDD only decreased with the use of flexible and rigid rings, while there was no decrease associated with semi-rigid rings. We observed a decrease in both OA (with the flexible ring) and CA groups (with the semi-rigid ring), with no nominal difference between groups. The drop is unlike as in the Khamooshian analysis. LVESD was essentially unchanged at the follow-up.

A Pubmed search of the available literature over the last 10 years in June 2019, the keywords “annuloplasty, mitral, ring, comparison” resulted in a total of 41 references, of which seven actually presented a comparison of at least two different rings (1 animal model [11], 2 restricted to ischemic etiology [12–14] and 4 which did not specify the etiology [15, 16] as

well as one computer-based modelling study [17]). The majority of these did not report on long-term functional and survival benefits, but focused on short-term hemodynamic results. Nishi [15] et al. found, that using the Cosgrove ($n=10$), Sorin-Memo 3D ($n=17$) and CE Physio II ($n=7$) implantation rings, all controlled mitral regurgitation well, the Cosgrove more than the Sorin-Memo more than the CE Physio II had a dynamic diastolic to systolic change in mitral annular diameter during the cardiac cycle. Tsuneto [16] et al. reported from 31 patients, that the Cosgrove was found to be more flexible, while the Sorin-Memo ring maintained the elliptical shape more efficiently. Bouchez [18] et al. reported in a comparison of the CE Physio II ($n=17$) with the Memo 3D ($n=16$) that the mitral annulus dynamics after annuloplasty with the Physio II and Memo 3D rings demonstrated a better systolic 3D restoration of the saddle shape with the Physio II ring, whereas the saddle-shaped geometry improved significantly with the



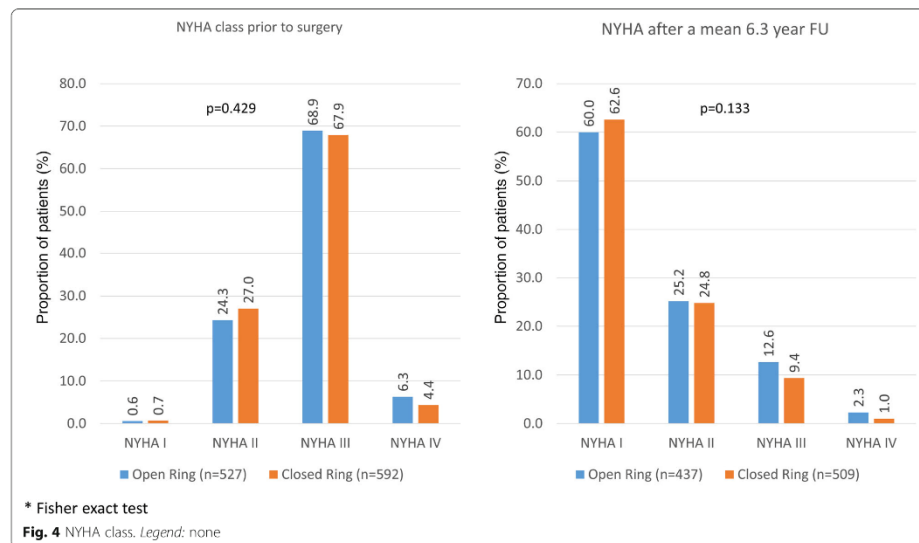
Memo 3D ring, as a dynamic phenomenon. The Memo 3D ring also showed increased anteroposterior annular mobility and folding dynamics throughout the cardiac cycle.

Silberman [13] et al. was the only to report on longer-term clinical outcomes in his report of 169 patients with ischemic MR. The symptom status (NYHA) was class III / IV in 33% with the flexible ring and 14% with the rigid ring ($p = 0.03$, MR grade was 1.15 and 0.7 ($p = 0.006$), respectively). There was no difference in LV function or dimensions. At follow-up, 29 patients (34%) in the flexible group had residual MR of moderate degree or greater compared with 6 (15%) in the rigid group ($p = 0.03$). Late mortality was observed in 32 out of 117 patients, which affected exclusively the flexible group (FU 58 months in the flexible and 14 months in the rigid

group). Although these data on ischemic MR are reported on the same outcome, their quantity is hard to compare to our results as our database was exclusively built on degenerative mitral disease.

Limitations

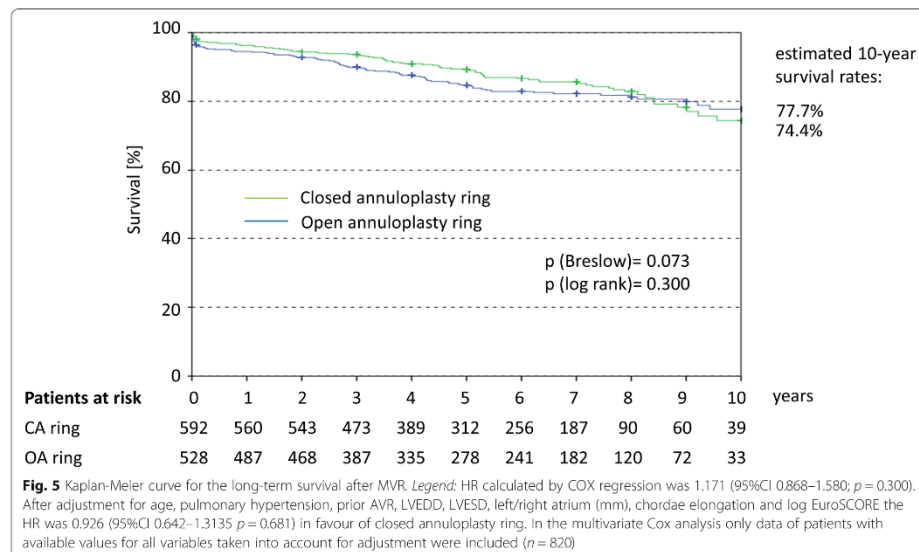
There were several limitations to this study. Firstly, due to its retrospective nature, data for certain fields may have been missing. Secondly, there were baseline differences between OA and CA groups, representing a possible source of bias. Thirdly, in the multivariate analyses, only data of patients with available values for all variables were taken into account for adjustment purposes (no imputation). Finally, major complications and echocardiography data were collected at the patient's last FU visit – this data was not available for some patients as

**Table 3** Procedure-related complications and 30-day outcomes

	OA (%) N = 528	CA (%) N = 592	Unadjusted OR 95% CI	Adjusted OR ^a 95% CI
Procedure related complications				
Immediate 72 h procedural mortality	0.9	0.3	2.82 (0.55–14.60)	1.42 (0.21–9.70)
MVI ≥ II post op	2.7	2.5	1.05 (0.50–2.19)	0.70 (0.28–1.73)
Wound infection	1.1	1.7	0.67 (0.24–1.85)	0.28 (0.06–1.38)
Pericardial tamponade	3.6	2.4	1.54 (0.77–3.11)	1.48 (0.58–3.77)
AV block grade III	6.3	5.4	1.17 (0.71–1.93)	0.98 (0.54–1.81)
Pneumonia	5.1	3.5	1.47 (0.82–2.62)	1.22 (0.59–2.54)
Pneumothorax	0.6	1.4	0.42 (0.11–1.58)	0.60 (0.15–2.48)
Pleural effusion	1.7	2.7	0.63 (0.27–1.43)	0.34 (0.12–0.99)
AF	16.9	15.7	1.01 (0.79–1.50)	1.05 (0.71–1.55)
30-day outcomes				
Death	3.6	2.0	1.80 (0.87–3.75)	1.16 (0.45–2.96)
Cardiovascular death	1.9	1.7	1.12 (0.46–2.72)	0.73 (0.24–2.24)
Non-CV death	1.7	0.3	5.12 (1.10–23.78)	5.00 (0.52–48.28)
Stroke	3.6	3.4	1.07 (0.56–2.02)	0.91 (0.43–1.89)
Acute renal failure	6.3	5.1	1.30 (0.78–2.17)	0.97 (0.49–1.91)
Myocardial infarction	0.4	0.7	0.56 (0.10–3.06)	0.66 (0.11–4.15)
Pacemaker implantation	6.8	6.3	1.10 (0.68–1.77)	0.91 (0.51–1.60)
Re- MV surgery	0.6	0.5	1.12 (0.22–5.58)	0.97 (0.17–5.47)

AF atrial fibrillation, AV atrioventricular, CV cardiovascular, MV mitral valve, MVI mitral valve insufficiency

^aORs were calculated by logistic regression and adjusted for age, pulmonary hypertension, prior AVR, LVEDD, LVESD, left/right atrium (mm), chordae elongation and log EuroScore. In the multivariate analysis only data of patients with available values for all variables taken into account for adjustment were included (n = 897). No BMI or mitral opening data were considered as there was a considerable degree of missing values



they only recently received their implant and it also excluded data for those patients lost to FU.

Conclusions

In summary, our study showed that the use of OA and CA rings for the treatment of patients undergoing mitral valve repair were comparable, with both types of rings reducing mitral insufficiency and improving NYHA scores immediately after treatment, as well as at 30-days and ~6 years after treatment. Whether this means these rings are interchangeable or a carefully selection of the best-for-the-patient devices will be subject of future investigations.

Abbreviations

AF: Atrial fibrillation; AML: Anterior mitral valve leaflet; ASD: Atrial septal defect; AV: Atrioventricular; CA: Closed annuloplasty; CABG: Coronary artery bypass graft; CAD: Coronary artery disease; CCS: Canadian Cardiovascular Society; COPD: Chronic obstructive pulmonary disease; CPB: Cardiopulmonary bypass; CS: Conventional sternotomy; CV: Cardiovascular; HR: Hazard Ratio; ICU: Intensive care unit; IQR: Interquartile range; LAA: Left atrial appendage; LVEDD: Left ventricular end-diastolic pressure; LVEF: Left ventricular ejection fraction; LVESD: Left ventricular end-systolic pressure; MIC: Minimally invasive mitral valve surgery; MV: Mitral valve; MVI: Mitral valve insufficiency; MVS: Mitral valve surgery; NYHA: New York Heart Association; OA: Open annuloplasty; OR: Odds Ratio; PAD: Peripheral artery disease; PISA: Proximal isovelocity surface area; PFO: Patent foramen ovale; PML: Posterior mitral valve leaflet; TVR: Tricuspid valve repair

Acknowledgements

Not applicable.

Authors' contributions

AC, MW, SH, MS and MR performed the surgery and collected the data. AC, KB, MZ, OJL, and PB worked on the dataset, designed the analyses and developed the concept. AC and PB drafted the manuscript which was critically revised by MW, OJL, MZ, SH, KB, YHC, MS, and MR. All authors approved the final version of the manuscript and can be held accountable for the integrity of the work.

Funding

Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

Availability of data and materials

Data are available from the corresponding author upon reasonable request.

Declarations

Ethics approval and consent to participate

The study was approved by the site's ethical committee and complied with the Declaration of Helsinki and its amendments. Given the use of anonymised data already collected as part of routine diagnosis and treatment, written informed consent was not required.

Consent for publication

Not applicable.

Competing interests

Peter Bramlage received research funding from Edwards Lifesciences related and unrelated to the present work. The other authors have no conflict of interest to disclose.

Author details

¹Department of Cardiac Surgery, Kerckhoff-Heart Center Bad Nauheim, Campus of the University Hospital Giessen, Justus-Liebig University Giessen, Benekestraße 2-8, 61231 Bad Nauheim, Germany. ²Institute for Pharmacology and Preventive Medicine, Cloppenburg, Germany.

Received: 7 August 2020 Accepted: 8 March 2021
Published online: 20 March 2021

References

- Vahanian A, Alferi O, Andreotti F, Antunes MJ, Baron-Esquivas G, Baumgartner H, Borger MA, Carrel TP, De Bonis M, Evangelista A, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J*. 2012;33(19):2451–96. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs109>.
- Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, Jung B, Lancellotti P, Lansac E, Rodriguez Munoz D, et al. 2017 ESC/EACTS guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2017; 38(36):2739–91. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx391>.
- Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Fleisher LA, Jneid H, Mack MJ, McLeod CJ, O’Gara PT, et al. 2017 AHA/ACC focused update of the 2014 AHA/ACC guideline for the Management of Patients with Valvular Heart Disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines. *Circulation*. 2017;135(25):e1159–95.
- Spiegelstein D, Moshkovitz Y, Sternik L, Fienberg MS, Kogan A, Malachy A, Raanani E. Midterm results of mitral valve repair: closed versus open annuloplasty ring. *Ann Thorac Surg*. 2010;90(2):489–95. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2010.03.070>.
- Vahanian A, Urena M, Ince H, Nickenig G. Mitral valve: repair/clips/cinching/chordae. *EuroIntervention*. 2017;13(Aa):Aa22–aa30.
- Milano A, Codecassa R, De Carlo M, Nardi C, Tartarini G, Verunelli F, Bortolotti U. Mitral valve annuloplasty for degenerative disease: assessment of four different techniques. *J Heart Valve Dis*. 2000;9(3):321–6.
- Gillinov AM, Cosgrove DM, Blackstone EH, Diaz R, Arnold JH, Lytle BW, Smedira NG, Sabik JF, McCarthy PM, Loop FD. Durability of mitral valve repair for degenerative disease. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1998;116(5):734–43. [https://doi.org/10.1016/S0022-5223\(98\)00450-4](https://doi.org/10.1016/S0022-5223(98)00450-4).
- Chang BC, Youn YN, Ha JW, Lim SH, Hong YS, Chung N. Long-term clinical results of mitral valvuloplasty using flexible and rigid rings: a prospective and randomized study. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2007;133(4):995–1003. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2006.10.023>.
- Gatti G, Pugliese P. Preliminary experience in mitral valve repair using the Cosgrove-Edwards annuloplasty ring. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2003; 2(3):256–61. [https://doi.org/10.1016/S1569-9293\(03\)00056-2](https://doi.org/10.1016/S1569-9293(03)00056-2).
- Khamooshian A, Buijsrogge MP, de Heer F, Grundeman PF. Mitral valve annuloplasty rings: review of literature and comparison of functional outcome and ventricular dimensions. *Innovations (Phila)*. 2014;9(6):399–415.
- Konerding MA, Simpanen J, Ihlberg L, Aittomäki J, Werkkala K, Delventhal V, Ackermann M. Comparison of the novel Medtentia double helix mitral annuloplasty system with the Carpentier-Edwards Physio annuloplasty ring: morphological and functional long-term outcome in a mitral valve insufficiency sheep model. *J Cardiothorac Surg*. 2013;8(1):70. <https://doi.org/10.1186/1749-8090-8-70>.
- Fattouch K, Moscarelli M, Castrovinci S, Guccione F, Dioguardi P, Speziale G, Lancellotti P. A comparison of 2 mitral Annuloplasty rings for severe ischemic mitral regurgitation: clinical and echocardiographic outcomes. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2016;28(2):261–8. <https://doi.org/10.1053/j.semtcvs.2016.04.007>.
- Silberman S, Klutstein MW, Sabag T, Oren A, Fink D, Merin O, Bitran D. Repair of ischemic mitral regurgitation: comparison between flexible and rigid annuloplasty rings. *Ann Thorac Surg*. 2009;87(6):1721–6; discussion 1726–1727. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2009.03.066>.
- Suh YJ, Chang BC, Im DJ, Kim YJ, Hong YJ, Hong GR, Kim YJ. Assessment of mitral annuloplasty ring by cardiac computed tomography: correlation with echocardiographic parameters and comparison between two different ring types. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2015;150(5):1082–90. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2015.07.019>.
- Nishi H, Toda K, Miyagawa S, Yoshikawa Y, Fukushima S, Kawamura M, Yoshioka D, Saito T, Ueno T, Kuratani T, Sawa Y. Annular dynamics after mitral valve repair with different prosthetic rings: a real-time three-dimensional transesophageal echocardiography study. *Surg Today*. 2016; 46(9):1083–90. <https://doi.org/10.1007/s00595-015-1279-z>.
- Tsuneto A, Eishi K, Miura T, Tanigawa K, Matsukuma S, Minami T, Koide Y, Ikeda S, Kawano H, Maemura K. Comparison of saddle-shape flexibility and elliptical-shape stability between Cosgrove-Edwards and memo-3D annuloplasty rings using three-dimensional analysis software. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2016;64(6):325–32. <https://doi.org/10.1007/s11748-016-0645-0>.
- Al-Maisany S, Engelhardt S, Graser B, Wolf I, Karck M, De Simone R. Computer-based comparison of different methods for selecting mitral annuloplasty ring size. *J Cardiothorac Surg*. 2017;12(1):8. <https://doi.org/10.1186/s13019-017-0571-y>.
- Bouchez S, Timmermans F, Philipsen T, Francois K, Bove T. Comparison of the sustainability of mitral annular dynamics between two semi-rigid annuloplasty devices. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2019. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezz035>.

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Ready to submit your research? Choose BMC and benefit from:

- fast, convenient online submission
- thorough peer review by experienced researchers in your field
- rapid publication on acceptance
- support for research data, including large and complex data types
- gold Open Access which fosters wider collaboration and increased citations
- maximum visibility for your research: over 100M website views per year

At BMC, research is always in progress.

Learn more biomedcentral.com/submissions



Mitral valve repair for posterior leaflet prolapse: Long-term comparison of loop implantation vs resection

Ayşe Cetinkaya MD¹ | Stephanie Bär MD¹ | Stefan Hein MD¹ | Karin Bramlage PhD² | Peter Bramlage MD² | Markus Schönburg MD¹ | Manfred Richter MD¹

¹Department of Cardiac Surgery, Kerckhoff-Heart Center, Bad Nauheim, Germany

²Institute for Pharmacology and Preventive Medicine, Cloppenburg, Germany

Correspondence

Peter Bramlage, MD, PhD, Institute for Pharmacology and Preventive Medicine, Bahnhofstrasse 20, 49661 Cloppenburg. Email: peter.bramlage@ippmed.de

Abstract

Background: Resection (triangular or quadrangular) is considered the gold standard for the treatment of posterior leaflet prolapse and loop implantation a more recent alternative. We aimed to compare the long-term outcomes of triangular or quadrangular resection vs loop implantation.

Methods: Single-centre, retrospective analysis of mitral valve (MV) surgeries conducted from January 2005 to December 2015. Propensity score matching was based on seven key baseline variables.

Results: Data from 721 patients were analyzed; 358 patients received loop implantation and 363 patients underwent resection. Patients had a mean age of 62 years, 33.0% were female and 50.6% had hypertension. Propensity score matching resulted in a matched group of 263 patients who received loop implantation or underwent resection, respectively. Postoperatively, the patients' mitral insufficiency was reduced from grade III/IV to either zero or trace (45.8%) or I (49.8%) and New York Heart Association class reduced from 66.9% in class III/IV preoperatively to 8.3% with no significant differences between groups. Fewer patients receiving loops had procedure-related complications. Fewer patients in the loop implantation group required permanent pacemaker implantation at 30 days (8.4% vs 2.3%; $P = .002$). The 10-year survival for patients in the resection (88.0%) and loop implantation (89.3%) groups had a hazard ratio of 1.224 (95% confidence interval, 0.633-2.367).

Conclusion: Our study showed that both loop implantation and resection were associated with comparable long-term survival in patients with posterior leaflet prolapse. Loop implantation is associated with a significantly higher rate of a successful repair, a significantly lower rate of MV replacement after repair failure, fewer procedure-related complications and better 30-day at comparable long-term outcomes.

KEYWORDS

artificial chords, loop implantation, mitral valve repair, posterior leaflet prolapse, resection

Abbreviations: AF, atrial fibrillation; AML, anterior mitral valve leaflet; ASD, atrial septum defect; AV, atrioventricular; CCS, Canadian Cardiovascular society; FU, follow-up; HR, hazard ratio; MI, mitral insufficiency; MIC, minimally invasive mitral valve surgery; MR, mitral regurgitation; MV, mitral valve; NYHA, New York Heart Association; PISA, proximal isovelocity surface area; PML, posterior mitral valve leaflet; SAM, systolic anterior motion.

1 | INTRODUCTION

Posterior leaflet prolapse is the most common lesion seen in patients with degenerative mitral valve (MV) disease and it affects 2% to 3%

of the general population or the equivalent of 176 million people worldwide.¹⁻³ MV prolapse can be associated with significant mitral regurgitation (MR), congestive heart failure, pulmonary hypertension, bacterial endocarditis, cerebral emboli, arrhythmias, and sudden death.^{3,4} MV repair is considered to be superior to surgical valve replacement because it offers improved operative and long-term survival, greater regression of left ventricular dimensions, maintenance of left ventricular function and freedom from long-term anticoagulation.⁵⁻⁷ Furthermore, repairing an MV is considered to be a low risk, durable procedure that is feasible in up to 95% of patients with MR of degenerative origin.^{8,9}

Over the last few decades, an improved understanding of the structure, function, and pathology of the MV has improved the surgical results associated with degenerative MV repair, resulting in excellent long-term survival and an operative mortality rate of less than 1%.^{6,10} There are currently a number of different approaches to repairing posterior leaflet prolapse, including both resectional and nonresectional techniques.¹¹ Posterior leaflet prolapse has been treated by tri- and quadrangular resection and ring annuloplasty for many years. Although this treatment has been very effective, it may predispose the patient to systolic anterior motion (SAM) of the anterior leaflet of the MV. The incidence of SAM is estimated to be up to 15% in patients receiving quadrangular and triangular resection along with artificial chordal implantation for posterior leaflet prolapse.¹² In 2011, the butterfly technique was introduced to overcome SAM and has been shown to be both safe and effective for the treatment of posterior leaflet prolapse.^{12,13} Artificial chordae are a more recent development and their implantation results in favorable outcomes. They can restore the normal anatomy and physiology of the MV with optimal coaptation.¹⁴

Although there are various techniques that can be used to manage posterior leaflet prolapse, there is no clear guidance as to the "best" or preferred treatment options.

The aim of this study, therefore, was to compare long-term outcomes of loop implantation vs triangular or quadrangular resection.

2 | METHODS

This study was a single-center, retrospective analysis of MV surgeries performed at the Kerckhoff-Heart Center Bad Nauheim, Germany between January 2005 and December 2015.¹⁵ The study was approved by the site's ethical committee and complied with the Declaration of Helsinki and its amendments. Given the use of anonymized data already collected as part of routine diagnosis and treatment, written informed consent was not required.

2.1 | Patient population

Patients undergoing isolated MV surgery at our site within the specific time period (January 2005-December 2015) were included in the study, as well as patients undergoing MV surgery combined with tricuspid valve repair and ablation therapy, patent foramen ovale or atrial septal defect (ASD) closure. Patients were excluded from the

study if they underwent a concomitant coronary artery bypass grafting or an aortic valve procedure.

2.2 | Data, outcomes, and definitions

For patients who had undergone an MV procedure, all electronic medical records (including inpatient and outpatient notes and the results of any diagnostic testing) were reviewed. Recorded clinical variables included patient age, sex, comorbid diseases, prior cardiology procedures, echocardiographic procedures, and other pertinent medical/surgical history. Mitral insufficiency (MI) was graded as grade I (mild regurgitation, <20%), grade II (moderate, 20%-40%), grade III (moderate to severe, 40%-60%) and grade IV (severe, >60% regurgitant fraction). Follow-up (FU) data concerning complications and echo parameters were collected at the patient's last FU hospital visit.

2.3 | Statistics

Propensity score matching was performed. The propensity score for each patient was calculated by logistic regression with adjustment for seven key baseline variables: hypertension, dyslipidemia, renal insufficiency, New York Heart Association (NYHA) score ≥ 3 , Canadian Cardiac Society score ≥ 3 , pulmonary hypertension and log EuroSCORE I. When matching patients 1:1, a difference in propensity score of 1% (0.01) was tolerated.

Data were analyzed using descriptive statistics, with categorical variables presented as absolute values and frequencies (%) and the continuous variables presented as mean with standard deviation or median and interquartile range. Comparisons between the resection and loop implantation groups were carried out using a *t* test or the Mann-Whitney *U* test for continuous variables and a Fisher's exact or the χ^2 test for categorical variables. Survival analyses were presented as Kaplan-Meier curves. In addition, hazard ratios (HRs) were calculated by Cox-regression. In all cases, a two-tailed *P* < .05 was considered statistically significant. All statistical tests were performed using IBM SPSS Statistics software version 24.0 (IBM Corporation, Armonk, NY).

3 | RESULTS

From our MV database, 1357 patients received MV surgery between January 2005 and December 2015. Patients with functional MV regurgitation (*n* = 83) and patients undergoing direct MV replacement (*n* = 199) were excluded from this analysis. In addition, patients who received no leaflet reconstruction and/or loop implantation as part of MV repair or patients who received both procedures (*n* = 261), as well as patients who underwent only loop implantation on the anterior mitral valve leaflet (AML) (*n* = 93), were excluded from this analysis. Overall, the data from 721 patients undergoing

posterior mitral valve leaflet (PML) surgery were analyzed. In total, 358 patients received loop implantation and 363 patients underwent triangular ($n = 151$) and/or quadrangular ($n = 117$) resection (Figure 1 and Supporting Information File 1). Propensity score matching resulted in 263 patients in the loop implantation and 263 patients in the resection group. Between 2005 and 2009 the vast majority of interventions were resections while starting from 2013 most were performed as loop implantations (Figure 2).

3.1 | Patient characteristics

Before propensity score matching, patients had a mean age of 62 years and 33.0% of patients were female (Table 1). Patient characteristics differed in some variables. Mean creatinine (1.0 vs 0.9; $P = .004$) and median log EuroSCORE I levels (3.1 vs 2.1; $P < .001$) were higher in the resection group. There was a higher rate of NYHA III/IV in the resection group (75.2% vs 62.3%; $P < .001$) whereas pulmonary hypertension was more common in patient undergoing loop implantation (12.6% vs 6.9%; $P = .012$). In the propensity score-matched dataset only median log EuroSCORE I remained significantly higher in the resection group (2.4 vs 2.1; $P = .008$). (Table 1). Disease conditions associated with a potential causal relationship to MV disease included atrial fibrillation (AF; 22.1%). Overall, 68.8% of patients had NYHA III/IV defined symptoms of heart failure.

98.9% of patients had at least grade II MV insufficiency and 97.0% had a dilated annulus (Table 2). More patients undergoing loop implantation had chordae elongation (31.9% vs 24.3%; $P = .052$). Left and right atrial diameters were different in both groups, with larger atria seen in patients undergoing loop implantation ($P \leq .004$, respectively).

3.2 | Procedural details and outcomes

The majority of patients in the loop implantation group (93.2%) underwent minimally invasive mitral valve surgery compared with 52.9% of patients in the resection group (Table 3). More patients in the resection group received concomitant left atrial appendage closure ($P < .001$) and numerically more patients received tricuspid valve reconstruction (7.6% vs 3.8%; $P = .059$). Procedure time, cardiopulmonary bypass time and x-clamp time were significantly longer in the loop implantation group. Length of intubation, length of stay on the intensive care unit postprocedure and length of hospital stay were shorter in the loop implantation group receiving significance level only for the length of intubation ($P < .001$).

Almost all patients (99.6%) received an annuloplasty ring with no difference between groups. The rate of PML cleft plicature was higher in the loop implantation group ($P < .001$). 6.3% of the patients

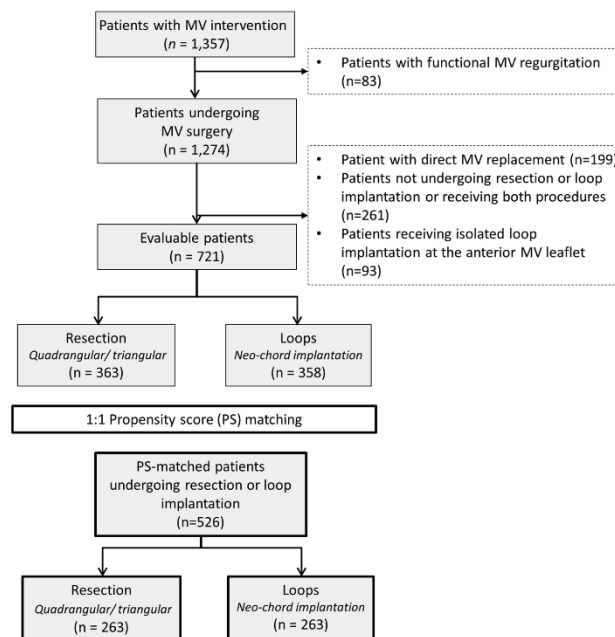


FIGURE 1 Flowchart. MV, mitral valve

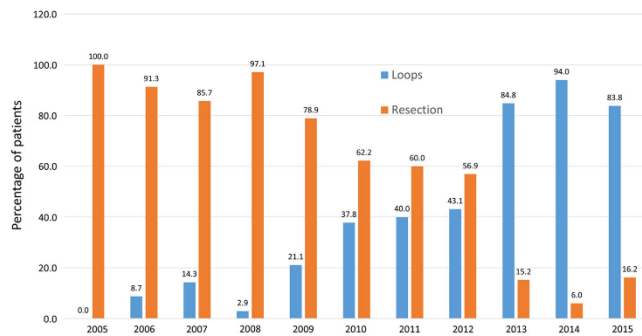


FIGURE 2 Performance of loop implantation and resection in MV repair over time. MV, mitral valve

received additional repair of the AML without differences between the two groups. For further procedural details see Supporting Information File 1. Success rates were generally high but more patients in the loop implantation group had a successful repair (95.8% vs 86.7%, $P < .001$) and fewer patients in this group needed MV replacement after repair failure (4.2% vs 12.5%, $P = .001$). Rates of conversion to surgery were comparable between groups.

Immediate procedural (72 hours) mortality was 0.4% with no difference between groups (Table 4). III rd degree AV block ($P = .016$), pericardial tamponade (.006), and pneumonia (.037) were all less common in the loop implantation group (Table 4).

3.3 | Functional outcome

Before treatment, 97.5% of patients had MI III/IV (97.0% and 98.1% of patients in the loop implantation and resection groups, respectively) (Figure 4). Mitral insufficiency was considerably reduced postoperatively, with the majority of patients having either 0/trace MI (45.8%) or I° MI (49.8%), with no significant differences between the loop implantation and resection groups. At a mean FU of 4.8 years for in the loop implantation group and 7.3 years in the

resection group, 45.8% and 49.8% of patients overall had 0/trace or I° MI, with levels of I° MI marginally higher in the resection group than in the loop implantation group (53.8% vs 45.9.8%, respectively) and levels of 0/trace MI marginally higher in the loop implantation group (50.8% vs 40.8%, respectively). In addition, the MV gradient improved across all groups from mean 4.0 postsurgery to 3.9 in all patients (3.5 loop implantation and 4.2 resections; ($P = .0025$) after a mean FU of 4.7 years in the loop implantation group and 7.3 years in the resection group. At FU (after 7.6 years in the resection and 5.1 years in the loop implantation group), the mean max. MV gradient was 11.1 for all patients (9.1 loop implantation; 12.4 resection; $P = .017$).

At baseline, the majority of patients presented with NYHA class III (63.3%) or IV (3.6%) with differences between groups (64.6% and 2.3% in the loop implantation group vs 62.0% and 4.9% in the resection group). At a mean FU of 4.9 years in the loop implantation group and 7.7 years in the resection group, overall 8.3% of patients were in NYHA class III/IV (7.1% in the loop implantation and 9.6% in the resection group) (Figure 4).

The mean postoperative left ventricular ejection fraction was 54.6% for all patients which improved to 60.6% after a mean FU of 4.8 years in the loop implantation group and 7.3 years in the resection group.

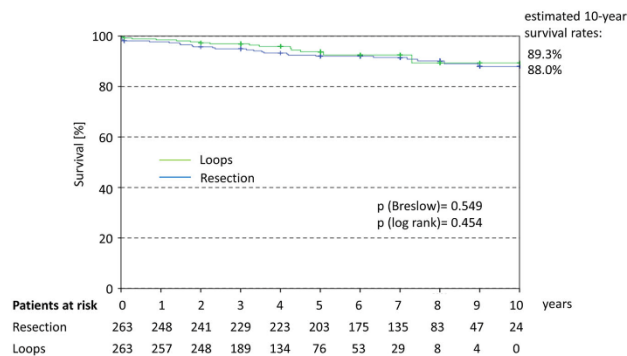
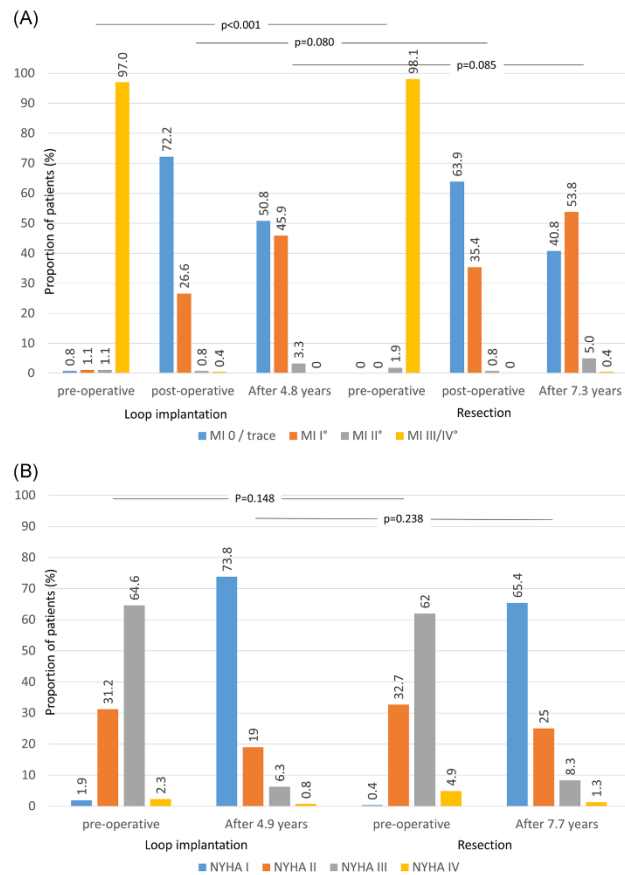


FIGURE 3 Kaplan Meier curve for long-term survival after mitral valve repair. Hazard ratio calculated by Cox regression was 1.224 (95% confidence interval, 0.633-2.367)

FIGURE 4 Functional outcomes after mitral valve repair for (A) mitral insufficiency and (B) New York Heart Association class



3.4 | Follow-up

There was no significant difference in outcomes between the loop implantation and resection groups for death (cardiovascular [CV] and non-CV), stroke, acute renal failure, myocardial infarction, and re-MV surgery at 30 days (Table 5). However, fewer patients in the loop implantation group required pacemaker implantation (2.3% vs 8.4%; $P = .002$). The estimated 10-year survival for patients in the resection group was 88.0% and 89.3% in the loop implantation group. The HR calculated by Cox regression was 1.224 (95% confidence interval, 0.633–2.367) in favor of loop implantation without significance (Figure 3).

4 | DISCUSSION

Posterior leaflet prolapse is the most common lesion seen in patients with degenerative MV disease and various techniques have been and

are being used to manage this condition, but there is no definitive guidance on the best treatment option(s).^{1–3} The aim of our study was to investigate the long-term outcomes of artificial-chord loop implantation versus triangular or quadrangular resection. Our data show that both loop implantation and resection were associated with comparable long-term survival. Loop implantation, however, is associated with a significantly higher rate of a successful repair, a significantly lower rate of MV replacement after repair failure, fewer procedure-related complications and better 30-day outcomes.

Quadrangular resection has become the gold standard modality to repair posterior leaflet prolapse and is considered to be safe, reproducible and offers favorable long-term results.¹⁴ In fact, quadrangular resection has been shown to be durable for at least two decades after operation and is associated with a very low probability of reoperation and recurrent MR.¹⁶ There are, however, some major drawbacks of this technique including leading to a reduced surface of coaptation, lack of respect for the anatomy of the MV, leading to a

TABLE 1 Patient characteristics

Unmatched cohort				Matched cohort		
	Total (N = 721) % or mean ± SD or median [IQR]	Loops (N = 358) % or mean ± SD or median [IQR]	Resection (N = 363) % or mean ± SD or median [IQR]	Loops (N = 263) % or mean ± SD or median [IQR]	Resection (N = 263) % or mean ± SD or median [IQR]	P value
Age, y	62.0 ± 12.2	61.8 ± 12.1	62.1 ± 12.4	61.9 ± 12.2	60.4 ± 12.3	.179
Female gender, %	33.0	32.4	33.6	33.1	31.6	.709
BMI, kg/m²	26.1 ± 4.1 (576)	25.7 ± 3.9 (227)	26.3 ± 4.2 (333)	25.5 ± 3.9	26.3 ± 4.4	.050
CV risk factors						
Hypertension, %	50.6	53.6	47.7	54.4	49.0	.222
Dyslipidaemia, %	14.2	19.3	9.1	11.8	11.8	1.000
Comorbidities general						
Diabetes mellitus, %	4.7	5.0	4.4	4.2	2.7	.337
Creatinine, mg/dL	0.9 ± 0.4	0.9 ± 0.3	1.0 ± 0.6	0.9 ± 0.3	0.9 ± 0.2	.598
Kidney failure	0.4	0.0	0.8	0	0	n.a.
(Crea > 2.26 mg/dL), %						
Stroke, %	3.5	3.4	3.7	3.8	3.0	.631
COPD, %	9.4	9.8	9.1	9.9	9.1	.766
PAD, %	1.7	2.2	1.1	1.9	0.4	.216
Comorbidity cardiac						
Atrial fibrillation, %	22.1	22.6	21.6	22.8	19.9	.420
Coronary artery disease, %	6.4	7.0	5.8	5.3	5.3	1.000
Prior MI (≤90 d), %	0.1	0.3	0.0	0.4	0.0	1.000
Prior aortic valve replacement, %	1.0	1.4	0.6	1.5	0.4	.373
Prior CABG, %	1.8	1.1	2.5	0.4	1.9	.216
Prior pacemaker, %	0.3	0.0	0.6	0.0	0.8	.248
NYHA class III/IV, %	68.8	62.3	75.2	66.9	66.9	1.000
CCS class III/IV, %	3.5	2.2	4.7	2.3	3.0	.588
Pulmonary hypertension, %	9.7	12.6	6.9	8.0	8.4	.874
Emergency indication for surgery, %	1.8	1.1	2.5	1.1	1.1	1.000
log EuroSCORE I, %	2.5 [1.5-5.3]	2.1 [1.5-5.0]	3.1 [1.5-5.8]	2.1 [1.5-4.4]	2.4 [1.5-4.5]	.008

Abbreviations: BMI, body mass index; CV, cardiovascular; CABG, coronary artery bypass graft; CCS, Canadian Cardiovascular society; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; IQR, interquartile range; MI, myocardial infarction; NYHA, New York Heart Association; PAD, peripheral artery disease; SD, standard deviation.

Bold values indicate $p < .05$.

TABLE 2 MV pathology and echocardiographic parameters

	Loops (N = 263)		Resection (N = 263)		p-value
	n or n/N	% or mean $\pm$ SD	n or n/N	% or mean $\pm$ SD	
MV pathologies					
Mitral valve insuff $\geq$ grade II, %	259/263	98.5	261/263	99.2	.412
MV stenosis, %	0/263	0	0/263	0	n.a.
Annulus dilatation, %	257/263	97.7	253/263	96.2	.310
Annulus calcification, %	7/263	2.7	7/263	2.7	1.000
PML prolapse, %	247/263	93.9	244/263	92.8	.600
PML flail, %	183/263	69.6	198/263	75.3	.143
Chordae elongation, %	84/263	31.9	64/263	24.3	.052
Restrictive leaflet, %	2/263	0.8	7/263	2.7	.176
Acute endocarditis, %	3/263	1.1	8/263	3.0	.222
Echocardiographic parameters					
LVEF, %	263	60.8 $\pm$ 7.0	263	61.5 $\pm$ 7.8	.624
LVEDD, mm	241	55.0 $\pm$ 8.2	244	55.7 $\pm$ 6.7	.244
LVESD, mm	223	34.3 $\pm$ 6.2	237	35.0 $\pm$ 6.2	.445
Left atrial diameter, mm	242	54.8 $\pm$ 10.0	245	52.4 $\pm$ 10.2	.002
Right atrial diameter, mm	238	46.3 $\pm$ 9.1	245	43.9 $\pm$ 9.1	.004

Abbreviations: AML, anterior mitral valve leaflet; LVEDD, left ventricular end diastolic diameter; LVEF, left ventricular ejection fraction; LVESD, left ventricular end systolic diameter; MI, myocardial infarction; MV, mitral valve; PISA, proximal isovelocity surface area; PML, posterior mitral valve leaflet; SD, standard deviation.

Bold values indicate $p < .05$.

deformation of the base of the ventricle and, finally, that MV degenerative disease is a spectrum of lesions depending on the amount of excess tissue and this approach cannot meet the absolute necessity to repair all MV patients. With this in mind, the use of artificial chordae to correct the leaflet prolapse can restore the normal anatomy and physiology of the MV, thus producing an optimal surface of coaptation. A clear strategy for treating posterior leaflet prolapse is needed to obtain a high, smooth and regular surface of coaptation located in the inflow of the left ventricle.¹⁴

Our data suggest that the long-term survival for patients receiving loop implantation and resection is comparable, but it is important to note that, at our center, cardiologists have switched from predominantly using resection (accounting for 100% of cases in 2005) to predominantly using loop implantation (93.5% of cases in 2014) for the treatment of posterior leaflet prolapse. This supports the changing trend to managing patients with posterior leaflet prolapse over the past couple of years, where treatment is moving away from extensive surgery in the form of conventional sternotomy to a preferred approach of minimally invasive surgery, and from resection and the currently used nonresection approaches that follow the concept of "respect rather than resect."^{17,18} If, as our data suggest, the long-term outcome between loop implantation and resection is the same then the question becomes why do cardiologists prefer to use loop implantation, especially when the operation times associated with this technique are significantly longer? Our data suggest loop implantation is the preferred treatment because it is associated with a significantly higher rate of successful repair compared with resection (95.4% vs 86.7%; $P < .001$) and that fewer patients require MV replacement after repair failure (4.6% vs 12.5%, $P = .001$). To explain these observations two factors should be considered. First, by the implantation of loops,

the posterior valve leaflet is pulled down and moves deeper into the ventricle. Usually, this results in a larger surface of coaptation, which leads to better reconstruction results. Second, the implantation of loops shifts the coaptation level of the AML and PML more towards PML. In our opinion, this reduces the risk of SAM of the AML in the loop group resulting in better success rates.

Furthermore, resection was associated with more procedure-related complications including a higher number of pericardial tamponade, AV block, pneumonia, and AF compared with loop implantation. Finally, the 30-day outcomes for the two treatment groups suggest that more patients in the resection group required pacemaker implantation. With these factors in mind, it becomes evident why loop implantation is the preferred treatment for posterior leaflet prolapse.

Our study also supports other studies that have shown that MV repair for patients with degenerative MV disease provides both clinical and functional improvement for the patient, as shown by the improvements in MI and NYHA grades.¹⁹⁻²¹ However, the most appropriate techniques used to achieve MV repair are the subject of much debate and good results have been achieved with several different approaches.^{19,21} Tourmousoglou et al¹¹ conducted a retrospective review to determine if the best treatment for a posterior leaflet prolapse was to resect the tissue or to preserve the leaflet tissue by only adding artificial-chord reconstruction, with the study concluding that both techniques were comparable and that surgeons could decide on which technique to use based on their own experience.

An in vitro model comparing MV function and haemodynamics in acute chordal rupture after valve repair with artificial chordoplasty (no resection), triangular resection and quadrangular resection with annular plication showed that the three repair procedures are haemodynamically comparable. Valve function and leaflet kinematics,

TABLE 3 Procedural details and outcomes

	Loops (N = 263)		Resection (N = 263)		P value
	n or n/N	% or mean $\pm$ SD or median [IQR]	n or n/N	% or mean $\pm$ SD or median [IQR]	
Operative approach					<.001
MIC, %	245/263	93.2	139/263	52.9	
CS, %	18/263	6.8	124/263	47.1	
Concomitant procedures					
LAA closure, %	25/263	9.5	72/263	27.4	<.001
Concomitant TVR, %	10/263	3.8	20/262	7.6	.059
PFO closure, %	32/263	12.2	24/263	9.1	.258
Myxom, %	0/263	0	2/263	0.8	.499
ASD closure, %	2/263	0.8	1/263	0.4	1.000
Mitral valve repair					
AML loop implantation, %	17/263	6.5	16/263	6.1	.857
Annuloplasty ring, %	262/263	99.6	262/263	99.6	1.000
AML reconstruction, %	23/263	8.7	34/263	12.9	.123
PML reconstruction, %	262/263	99.6	254/263	96.6	.011
Cleft plicature PML, %	70/263	26.6	30/263	11.4	<.001
Times					
Procedure time (min)	263	192.0 [168.0-222.0]	263	184.0 [163.0-211.0]	.006
CPB time (min)	263	130.0 [113.0-155.0]	263	115.0 [93.0-139.0]	<.001
x-clamp time (min)	263	80.0 [69.0-98.0]	263	74.0 [64.0-93.0]	.002
Length of intubation (h)	263	9.0 [7.0-11.0]	263	10.0 [8.0-13.0]	<.001
Length of ICU (h)	263	24.0 [21.0-29.0]	263	23.0 [19.0-41.0]	.008
Length of hospital stay (d)	263	9.0 [8.0-12.0]	263	10.0 [8.0-13.0]	.860
Outcomes					
Rate of successful repair ^a , %	252/263	95.8	228/263	86.7	<.001
Second MVRep ^b , %	10/263	3.8	4/263	1.5	.104
MV replacement after repair failure, %	11/263	4.2	33/263	12.5	.001
Conversion to sternotomy, %	7/245	2.9	2/139	1.4	.497

Abbreviations: ASD, atrial septum defect; CS, conventional sternotomy; ICU, intensive care unit; IQR, interquartile range; LAA, left atrial appendage; MIC, minimally invasive mitral valve surgery; MV, mitral valve; MVI, mitral valve insufficiency; MVRep, mitral valve repair; PFO, patent foramen ovale; PISA, proximal isovelocity surface area; SD, standard deviation; TEE, transoesophageal echocardiography.

Bold values indicate $p < .05$.

^aTwo patients were removed as they died within 72 h after the intervention (electromechanical decoupling $n = 1$, right ventricular failure $n = 1$).

^bThree patients received a mitral valve replacement later on.

however, were significantly better after a non-resection or limited resective correction of leaflet prolapse in this experimental model of acute chordal rupture with otherwise normal leaflet geometry.²² Quadrangular leaflet resection and artificial chordoplasty both demonstrate excellent clinical outcomes for the treatment of

posterior leaflet prolapse and MV modeling has shown that these techniques are also suitable for patients with chordal rupture. In this scenario, both repair techniques showed reduced leaflet prolapse, decreased stress concentration and restored leaflet coaptation. The use of artificial chordoplasty demonstrated further improved leaflet

TABLE 4 Procedure-related complications

	Loops (N = 263)		Resection (N = 263)		P value
	n/N	%	n/N	%	
Immediate 72 h mortality, %	0/263	0	2/263	0.8	.499
Nonlethal complications					
MVI $\geq$ II post OP, %	3/263	1.1	2/263	0.8	1.000
Atrial fibrillation, %	22/263	8.4	27/263	10.3	.453
AV block grade III, %	7/263	2.7	19/263	7.2	.016
Pericardial tamponade, %	1/263	0.4	10/263	3.8	.006
Pneumonia, %	1/263	0.4	8/263	3.0	.037
Pneumothorax, %	5/263	1.9	4/263	1.5	1.000
Pleural effusion, %	3/263	1.1	2/263	0.8	1.000
Wound infection, %	2/263	0.8	1/263	0.4	1.000

Abbreviations: AV, atrioventricular; MVI, mitral valve insufficiency.

Bold values indicate $p < .05$.

TABLE 5 30-d outcomes

	Loops (N = 263)		Resection (N = 263)		P value
	n/N	%	n/N	%	
Death, %	1/263	0.4	5/263	1.9	.216
Cardiovascular death, %	1/263	0.4	3/263	1.1	.624
Noncardiovascular death, %	0/263	0	2/263	0.8	.499
Stroke, %	5/263	1.9	9/263	3.4	.279
Acute renal failure, %	2/263	0.8	6/263	2.3	.176
Myocardial infarction, %	1/263	0.4	1/263	0.4	1.000
Pacemaker implantation, %	6/263	2.3	22/263	8.4	.002
Re-MV surgery, %	1/263	0.4	1/263	0.4	1.000

Abbreviation: MV, mitral valve.

Bold value indicate $p < .05$.

coaptation and superior posterior leaflet mobility, while leaflet resection showed more uniform leaflet stress distributions.²³ These modeling studies both concluded that artificial chordoplasty is more effective because it is more sympathetic to the biology of the valve and the findings of our study support this.

4.1 | Limitations

There are several limitations to this retrospective, observational, single-center study. First, although the standard protocol at our site means that patient medical records are kept largely up-to-date and complete, data for certain fields may have been missing or inaccurate. Second, there were some baseline differences between patients in the loop implantation and resection groups, which may represent a possible source of bias—we adjusted the principal outcomes for these variables to account for this known source of bias. Furthermore, as loop implantation gradually replaced resection over time (see Figure 2), this may have introduced not well-documented bias because of surgeon experience with the technique and changing patient profiles over time. Third, data on major complications and the echocardiography data were collected at the patient's last FU visit and were not available for some patients as they had only recently received their implant, and it also excluded data for those patients lost to FU. In addition, due to the fact that between 2005 and 2009 the vast majority of interventions were resections, while starting from 2013 most were performed as loop implantations, the FU period differs for the two groups. For patients receiving resection the FU, time is more than 2 years longer compared with patients in the loop implantation group.

These data do, however, provide a useful insight into postprocedural echocardiography data and condition if the patients.

5 | CONCLUSIONS

In summary, our study showed that both loop implantation and resection were associated with comparable long-term survival in patients with

posterior leaflet prolapse. However, loop implantation is the preferred technique for cardiologists, and the procedure is associated with a significantly higher rate of a successful repair, a significantly lower rate of MV replacement after repair failure, fewer procedure-related complications and marginally better 30-day outcomes.

CONFLICT OF INTERESTS

Peter Bramlage received research funding from Edwards Lifesciences related and unrelated to the present work. The other authors have no conflict of interest to declare.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

AC, SB, SH, MD, MS, and MR performed the surgery and collected the data. AC, KB, and PB worked on the dataset, designed the analyses and developed the concept of the paper. AC and PB drafted the manuscript which was critically revised by MW, SB, SH, KB, MD, MS, and MR. All authors approved the final version of the manuscript and can be held accountable for the integrity of the work.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

The datasets used and/or analyzed during this current study are available from the corresponding author on reasonable request.

ORCID

Peter Bramlage  <http://orcid.org/0000-0003-4970-2110>

REFERENCES

1. Freed LA, Levy D, Levine RA, et al. Prevalence and clinical outcome of mitral-valve prolapse. *N Engl J Med*. 1999;341(1):1-7.

2. Devereux RB, Jones EC, Roman MJ, et al. Prevalence and correlates of mitral valve prolapse in a population-based sample of American Indians: the Strong Heart Study. *Am J Med.* 2001;111(9):679-685.
3. Delling FN, Vasan RS. Epidemiology and pathophysiology of mitral valve prolapse: new insights into disease progression, genetics, and molecular basis. *Circulation.* 2014;129(21):2158-2170.
4. Subki AH, Bakhaider MG, Bakhaider MA, et al. Trends in mitral valve prolapse: a tertiary care center experience in Jeddah, Saudi Arabia. *Int J Gen Med.* 2019;12:55-61.
5. Gillinov AM, Cosgrove DM, Blackstone EH, et al. Durability of mitral valve repair for degenerative disease. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1998;116(5):734-743.
6. Mohty D, Orszulak TA, Schaff HV, Avierinos JF, Tajik JA, Enriquez-Sarano M. Very long-term survival and durability of mitral valve repair for mitral valve prolapse. *Circulation.* 2001;104(12 suppl 1):11-17.
7. Suri RM, Schaff HV, Dearani JA, et al. Survival advantage and improved durability of mitral repair for leaflet prolapse subsets in the current era. *Ann Thorac Surg.* 2006;82(3):819-826.
8. Carpentier A. Cardiac valve surgery—the "French correction". *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1983;86(3):323-337.
9. Johnston DR, Gillinov AM, Blackstone EH, et al. Surgical repair of posterior mitral valve prolapse: implications for guidelines and percutaneous repair. *Ann Thorac Surg.* 2010;89(5):1385-1394.
10. Enriquez-Sarano M, Orszulak TA, Schaff HV, Abel MD, Tajik AJ, Frye RL. Mitral regurgitation: a new clinical perspective. *Mayo Clin Proc.* 1997;72(11):1034-1043.
11. Tourmousoglou C, Lalos S, Dougenis D. Mitral valve repair of isolated posterior leaflet prolapse: resect or respect? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2014;19(6):1027-1035.
12. Asai T, Suzuki T, Kinoshita T. The new butterfly technique—a sophisticated repair method for posterior leaflet prolapse. *Ann Cardiothorac Surg.* 2015;4(4):380-383.
13. Asai T, Kinoshita T, Nishimura O, Kambara A, Suzuki T, Matsubayashi K. A novel design of posterior leaflet butterfly resection for mitral valve repair. *Innovations (Phila).* 2011;6(1):54-56.
14. Perier P, Hohenberger W, Lakew F, Diegeler A. Prolapse of the posterior leaflet: resect or respect. *Ann Cardiothorac Surg.* 2015;4(3):273-277.
15. Cetinkaya A, Poggenpohl J, Bramlage K, et al. Long-term outcome after mitral valve replacement using biological versus mechanical valves. *J Cardiothorac Surg.* 2019;14(1):120.
16. Lapenna E, Del Forno B, Amore L, et al. Durability at 19 years of quadrangular resection with annular plication for mitral regurgitation. *Ann Thorac Surg.* 2018;106(3):735-741.
17. Galloway AC, Grossi EA, Bizakis CS, et al. Evolving techniques for mitral valve reconstruction. *Ann Surg.* 2002;236(3):288-293.
18. Holubec T, Sundermann SH, Jacobs S, Falk V. Chordae replacement versus leaflet resection in minimally invasive mitral valve repair. *Ann Cardiothorac Surg.* 2013;2(6):809-813.
19. Milano A, Codecasa R, De Carlo M, et al. Mitral valve annuloplasty for degenerative disease: assessment of four different techniques. *J Heart Valve Dis.* 2000;9(3):321-326.
20. Jouan J. Mitral valve repair over five decades. *Ann Cardiothorac Surg.* 2015;4(4):322-334.
21. Spiegelstein D, Moshkovitz Y, Sternik L, et al. Midterm results of mitral valve repair: closed versus open annuloplasty ring. *Ann Thorac Surg.* 2010;90(2):489-495.
22. Padala M, Powell SN, Croft LR, Thourani VH, Yoganathan AP, Adams DH. Mitral valve hemodynamics after repair of acute posterior leaflet prolapse: quadrangular resection versus triangular resection versus neochordoplasty. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;138(2):309-315.
23. Choi A, McPherson DD, Kim H. Neochordoplasty versus leaflet resection for ruptured mitral chordae treatment: virtual mitral valve repair. *Comput Biol Med.* 2017;90:50-58.

SUPPORTING INFORMATION

Additional supporting information may be found online in the Supporting Information section.

How to cite this article: Cetinkaya A, Bär S, Hein S, et al. Mitral valve repair for posterior leaflet prolapse: Long-term comparison of loop implantation vs resection. *J Card Surg.* 2019;1–10. <https://doi.org/10.1111/jocs.14388>

RESEARCH ARTICLE

Open Access

Long-term outcome after mitral valve replacement using biological versus mechanical valves



Ayşe Cetinkaya¹, Julia Poggenpohl¹, Karin Bramlage², Stefan Hein¹, Mirko Doss¹, Peter Bramlage^{2*}, Markus Schönburg¹ and Manfred Richter¹

Abstract

Background: This study compared long-term outcomes of biological and mechanical mitral valve replacement (MVR) in patients requiring replacement of the mitral valve where repair was not feasible.

Methods: A single-centre registry of patients receiving MVR between 2005 and 2015 was established. Thirty-day mortality and long-term outcomes were analysed and compared.

Results: Three hundred twenty four patients underwent MVR (265 biological; 59 mechanical valves). Patients receiving biological valves were older ($p < 0.001$), had a higher log EuroSCORE ($p < 0.001$) and received less minimally invasive surgery ($p < 0.001$).

Immediate procedural mortality was 1.9%, which only occurred in the biological valve group. At 30 days, 9.0% of patients had died, 4.0% experienced stroke, 8.0% received a pacemaker and 10.5% suffered an acute renal failure. The rate of re-thoracotomy (14.2%) was lower in the biological (12.5%) than in the mechanical valve group (22.0%; adjOR 0.45 [0.20–1.00]; $p = 0.050$). Frequent long-term complications were stroke (9.2%) and bleeding (4.8%), with bleeding complications being higher in the mechanical valve group ($p = 0.009$). During the follow-up period biological valves showed a numerically higher survival rate during the first years, which shifted after 3 years in favour of mechanical valves. At 10 years, survival rates were 62.4% vs. 77.1% in the biological and mechanical valve groups ($p = 0.769$). Hazard ratio after adjustment was 0.833 (95% CI 0.430–1.615).

Conclusion: These data confirm that mechanical valve implantation is associated with an increased risk of bleeding. While there was a potential survival benefit during the first years after surgery for patients receiving a biological valves the difference became insignificant after a follow-up of 10 years.

Keywords: Mitral valve replacement, Biological valve, Mechanical valve

Background

In accordance with guidelines from the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), mitral valve replacement (MVR) is a surgical procedure that is used when the patient's heart valve is so severely compromised that mitral valve (MV) repair is no longer a viable option [1, 2]. The American Heart Association (AHA) guidelines recommend MV surgery for asymptomatic

patients with chronic severe primary mitral regurgitation (MR) and left ventricular (LV) dysfunction [3, 4]. Again, MV repair is preferred over MVR when possible [3, 4].

Data on the choice of biological versus mechanical MV is controversial. Biological MVs are generally considered to be associated with lower bleeding complications due to the need for less or no anticoagulation, but they lack of durability. Mechanical valves are durable, but are associated with thromboembolism and bleeding complications mostly because of inevitable life-long anticoagulation therapy [2, 5, 6].

In a study of 279 patients undergoing MVR (154 biological and 125 mechanical valves), clinically satisfactory

* Correspondence: peter.bramlage@ppmed.de

²Institute for Pharmacology and Preventive Medicine, Bahnhofstraße 20, 49661 Cloppenburg, Germany

Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s). 2019 **Open Access** This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.

results were obtained in both groups. After 15 years, fewer patients in the mechanical valve group were free of bleeding events (92.5% vs. 100%) and patients in the biological valve group had a lower freedom from thromboembolism (72.2% vs. 93.5%), valve failure (22.0% vs. 87.0%) and cardiac events (16.5% vs. 47.2%). The study concluded that the use of mechanical valves was preferential and biological valves should be reserved for patients older than 65 years and only be used with concomitant anticoagulant therapy [5]. Conversely, the results of a 10-year follow-up study published in 2001 showed no significant clinical differences between patient groups receiving biological and mechanical valves [7]. These results confirm the findings of a study from the 1980s [8].

This paper aims to compare the outcomes after biological versus mechanical MVR in patients who were not suitable or ineligible for MV repair.

Methods

This study is a single-centre registry analysis of MVR procedures performed at the Kerckhoff-Heart Center, in Bad Nauheim, Germany, between January 2005 and December 2015. It was approved by the site's Ethical Committee and complied with the Declaration of Helsinki and its amendments. Given the use of anonymised data already collected as part of routine diagnosis and treatment, written informed consent was neither feasible nor required.

Patient population

All patients undergoing MVR at our site within the specified time period (January 2005–December 2015) were included. The study also included patients receiving MVR combined with tricuspid valve repair and ablation therapy, patent foramen ovale (PFO) or atrial septal defect (ASD) closure.

Age, comorbidity and lifestyle were considered when recommending biological valves to patients. Patients with a contraindication for vitamin K antagonists (VKA), women with a desire to become pregnant, certain professions (e.g., pilots) and those with a likely lack of compliance were also considered for biological valves even if they were less than 65 years of age.

Patients with endocarditis had their infection carefully resected. Patients with severe calcification and some of those with endocarditis received neochordae implanted at the mitral annulus. Patients with mitral insufficiency without calcification and without endocarditis who received MVR after two failed attempts had their anterior mitral leaflet (AML) resected and the posterior leaflet (PML) preserved to protect the subvalvular apparatus.

Exclusion criteria were a simultaneous coronary artery bypass grafting (CABG) or an aortic valve replacement. Of note, all patients with biological valves routinely

receive acetylsalicylic acid (ASA) 100 mg daily and patients with mechanical valves and/or atrial fibrillation received VKA.

Data and outcomes

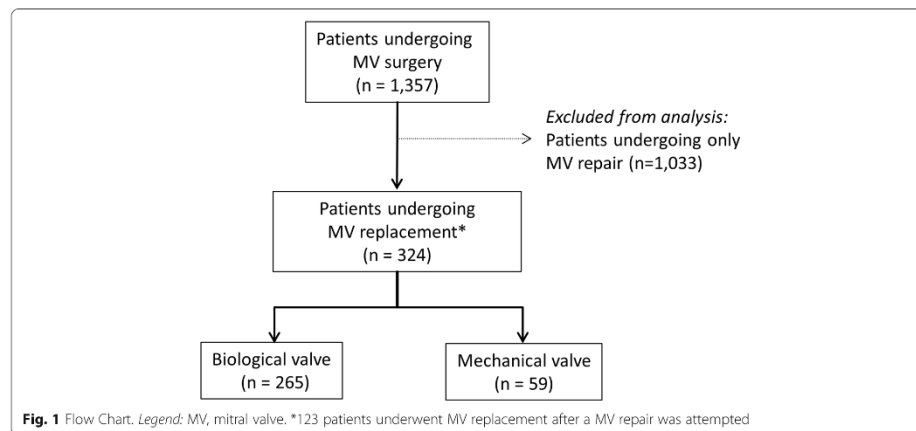
In patients who had undergone an MVR, we checked electronic medical records (inpatient and outpatient notes and the results of any diagnostic testing). Clinical variables of interest were patient age, sex, comorbidity, prior cardiovascular interventions, echocardiography (pre-operative transthoracic echocardiogram [TTE], perioperative transoesophageal echocardiogram, one-week post-operative and upon follow-up) and relevant medical/surgical history. Follow-up data collected at the patient's last follow-up hospital or outpatient visit were valve-related complications and echocardiography parameters.

Statistics

Data were analysed using descriptive statistics, with categorical variables presented as absolute values and frequencies (%) and normally distributed continuous variables as means with standard deviations (SDs). Non-normally distributed continuous variables are presented as the median and interquartile range (IQR with the borders for the first and third quartile). Comparisons between biological and mechanical valve groups were carried out using a Student's T-test with Levine's homogeneity of variance or the Mann-Whitney U-test for continuous variables, as appropriate, and a Fisher's exact or Chi-square test for categorical variables. For outcome analyses odds ratios (OR) were calculated by logistic regression. Survival analysis was presented as Kaplan-Meier (KM) curve. Hazard ratios (HR) were calculated by Cox-regression and adjusted for major baseline variables. Freedom from major complications (embolism/stroke and bleeding) were displayed as KM curves. For patients without a documented time-point for the documented event (embolism/stroke or bleeding), the time to death or the time of the last follow-up visit was used and divided by two for the KM curves. In all cases, a two-tailed *P*-value of < 0.05 was considered statistically significant. All statistical tests were performed using IBM SPSS Statistics software version 24.0 (Armonk, NY: IBM Corporation).

Results

Between 2005 and 2015, 1357 patients received MV surgery at the Kerckhoff-Heart Center, including 324 patients receiving MVR. Of these patients, 265 patients received a biological valve and 59 a mechanical valve (Fig. 1).



Patient characteristics

Patient characteristics, MV pathologies and echocardiographic parameters are presented in Tables 1 and 2. Overall, 49.7% of patients were female and 38.9% had atrial fibrillation. The majority of patients had degenerative MV disease (96.0%) with a dilated annulus (71.3%) and MV insufficiency grade $\geq$ II (96.6%). 28.7% of the patients presented with MV stenosis and 14.5% suffered from acute endocarditis. Patients receiving biological valves were older (71.0 vs. 56.0 years; $p < 0.001$) and had a significantly higher median log EuroSCORE I (8.4% vs. 4.5%; $p < 0.001$).

Procedural details and outcomes

Patients in the biological valve group received less minimally invasive MV surgery (MIC; 37.4% vs. 61.0%; $p = 0.001$) and more conventional sternotomy (CS) (Table 3). While the operating time was comparable between the two groups there was a shorter cardiopulmonary bypass (CPB) time in the biological valve group ($p = 0.030$). Hospital stay was lower in the biological valve group (Table 3) ($p = 0.012$). Noteworthy was a higher need for secondary MV repair (11.9 vs. 0.8%; $p < 0.001$) in the mechanical valve group.

Frequent procedure related complications after MVR were atrial fibrillation (21.0%) and pneumonia (9.9%) (Table 4). There were no statistically significant differences between groups. Immediate procedural mortality (1.9%) was only seen in patients undergoing biological valve replacement.

Echocardiography data

The mean post-operative diastolic MV gradient was 5.0 mmHg for all patients and patients receiving a biological

valve, but 4.0 mmHg for patients receiving mechanical valves ($p = 0.833$). After a mean follow-up of 6.4 years, the difference between the groups became significant ($p = 0.018$). The recorded peak diastolic MV gradient was 13.0 mmHg in the biological valve group and 9.5 mmHg in the mechanical valve group ($p = 0.117$), after a mean follow-up of 5.7 years.

Follow-up

At 30 days, 9.0% of all patients had died, 4.0% experienced stroke, 10.5% acute renal failure, 8.0% received a pacemaker and 14.2% had to undergo re-thoracotomy (Table 5). OR between groups were, however, not statistically different for either the unadjusted and adjusted analyses. Re-thoracotomies had the highest absolute difference of 9.5% (12.5% vs. 22.0%; adjusted OR 0.45, 95% CI 0.20–1.00; $p = 0.050$).

The most frequent major complication was embolism, which occurred in 9.2% (19/229) of patients (9.2% [17/184] vs. 4.4% [2/45] in the biological and mechanical valve groups, respectively; $p = 0.381$) and mostly affected the brain. Bleeding complications occurred in 4.8% (11/229) of patients, but were significantly higher in the mechanical valve group (13.3% [6/45] vs. 2.7% [5/184], respectively; $p = 0.009$) (Additional file 1: Table S1). In Additional file 2: Figure S1 the occurrences of these two complications over time are shown as KM curves.

In the overall follow-up period of up to 10 years, we found that during the first post-treatment years patients receiving a biological MV had a nominally better survival rate. 3 years post-treatment, this shifted nominally in favour of patients receiving mechanical valves. Survival rates were 62.4% for biological and 77.1% for

Table 1 Patient characteristics

	Total N = 324	Biological MVR N = 265	Mechanical MVR N = 59	p-value
Age in years	69.0 [58.0–76.0] [324]	71.0 [62.0–77.0] [265]	56.0 [50.0–62.0] [59]	< 0.001
≤ 65 years, %	133/324 (41.0)	86/265 (32.5)	47/59 (79.7)	< 0.001
Female gender, %	161/324 (49.7)	137/265 (51.7)	24/59 (40.7)	0.126
BMI (kg/m ²)	26.2 [23.2–29.0] [256]	26.2 [23.0–28.9] [214]	26.9 [23.2–31.7] [42]	0.337
CV risk factors				
Hypertension, %	173/324 (53.4)	147/265 (55.5)	26/59 (44.1)	0.112
Dyslipidemia, %	52/324 (16.0)	46/265 (17.4)	6/59 (10.2)	0.174
Comorbidity general				
Diabetes mellitus, %	35/324 (10.8)	31/265 (11.7)	4/59 (6.8)	0.271
Kidney failure (Crea. > 2.26 mg/dL)	8/324 (2.5)	7/265 (2.6)	1/59 (1.7)	1.000
Stroke, %	30/324 (9.3)	27/265 (10.2)	3/59 (5.1)	0.221
COPD, %	44/324 (13.6)	39/265 (14.7)	5/59 (8.5)	0.206
PAD, %	17/324 (5.2)	16/265 (6.0)	1/59 (1.7)	0.328
Comorbidity cardiac				
Atrial fibrillation, %	126/324 (38.9)	102/265 (38.5)	24/59 (40.7)	0.755
Coronary artery disease, %	45/324 (13.9)	41/265 (15.5)	4/59 (6.8)	0.081
Prior MI (≤90 days), %	4/324 (1.2)	3/265 (1.1)	1/59 (1.7)	0.554
Prior aortic valve replacement, %	15/324 (4.6)	11/265 (4.2)	4/59 (6.8)	0.489
Prior CABG, %	25/324 (7.7)	23/265 (8.7)	2/59 (3.4)	0.277
Prior pacemaker, %	13/324 (4.0)	11/265 (4.2)	2/59 (3.4)	1.000
NYHA class III/IV, %	273/324 (84.3)	225/265 (84.9)	48/59 (81.4)	0.498
CCS class III % ^a	16/324 (4.9)	12/265 (4.5)	4/59 (6.8)	0.505
Pulmonary hypertension, %	56/324 (17.3)	47/265 (17.7)	9/59 (15.3)	0.648
Emergency indication for surgery, %	31/324 (9.6)	23/265 (8.7)	8/59 (13.6)	0.249
Cardiac decompensation, %	112/324 (34.6)	95/265 (35.8)	17/59 (28.8)	0.304
Log EuroSCORE I (%)	7.2 [3.5–15.6] [322]	8.4 [3.6–17.5] [263]	4.5 [2.9–8.0] [59]	< 0.001

Legend: Values are patients applicable/patients with available information with percentage in brackets OR medians with IQR in brackets and available patient number in brackets; ^aNo patient presented with CCS class IV in this collective
 BMI body mass index, CV cardiovascular, CABG coronary artery bypass graft, CCS Canadian Cardiovascular Society, COPD chronic obstructive pulmonary disease, MI myocardial infarction, NYHA New York Heart Association, PAD peripheral artery disease, SD standard deviation

mechanical valves at 10 years ($p = 0.769$). Differences were not statistically significant at any time point (Fig. 2). The HR was 1.264 (95% CI 0.687–2.325; $p = 0.451$). After adjustment for key baseline variables (age, CAD, MV regurgitation grade $\geq$ II, logistic EuroScore-I) no significant statistical difference between biological and mechanical valves was found (HR 0.833 (95% CI 0.430–1.615); $p = 0.589$).

Discussion

This single centre study provides a contemporary picture of the safety and effectiveness of the two valve concepts. Event rates at 30 days may appear slightly high and we consider this the result of our clinic getting referrals of very complex cases that may result in longer procedural times and hazards. Furthermore our clinic is frequently chosen for re-interventions after failed procedures. Our

study revealed a success rate of MVR that is quite comparable between valves, but confirmed that biological valves were used in older patients, while mechanical valves were used in younger patients and associated with an increased risk of bleeding.

Both types of valves have advantages and disadvantages, but also specific patient factors need to be taken into consideration when making the decision on which valve type to use [9, 10]. Historically, biological MVs were generally considered to have superior antithrombotic properties but lacked durability, while mechanical valves were thought to be more durable but were associated with thromboembolism and bleeding events [2, 5, 6, 9]. The data from our study confirm the observation that the use of anticoagulation along with mechanical valve implantation is associated with an increased risk of bleeding and that there is a potential survival benefit for patients receiving a biological MV.

Table 2 MV pathologies and echocardiographic parameters

	Total N = 324	Biological MVR N = 265	Mechanical MVR N = 59	p-value
MV pathologies				0.712
Functional, %	13/324 (4.0)	10/265 (3.8)	3/59 (5.1)	
Degenerative, %	311/324 (96.0)	255/265 (96.2)	56/59 (94.9)	
Acute endocarditis, %	47/324 (14.5)	37/265 (14.0)	10/59 (16.9)	0.556
MV stenosis, %	93/324 (28.7)	71/265 (26.8)	22/59 (37.3)	0.107
Annulus dilatation, %	231/324 (71.3)	189/265 (71.3)	42/59 (71.2)	0.984
Annulus calcification, %	91/324 (28.1)	72/265 (27.2)	19/59 (32.2)	0.437
AML prolapse, %	78/324 (24.1)	69/265 (23.0)	17/59 (28.8)	0.346
AML flail, %	35/324 (10.8)	27/265 (10.2)	8/59 (13.6)	0.395
PML prolapse, %	119/324 (36.7)	99/265 (37.4)	20/59 (33.9)	0.618
PML flail, %	83/324 (25.6)	72/265 (27.2)	11/59 (18.6)	0.175
Chordae elongation, %	54/324 (16.7)	42/265 (15.8)	12/59 (20.3)	0.403
Restrictive leaflet, %	157/324 (48.5)	126/265 (47.5)	31/59 (52.5)	0.487
MV insuff. Grade $\geq$ II ^a , %	313/324 (96.6)	260/265 (98.1)	53/59 (89.8)	0.006
Echocardiographic parameters				
LVEF, %	56.0 [50.0–60.0] [324]	58.0 [50.0–60.0] [265]	55.0 [48.3–60.0] [59]	0.292
LVEDD (mm)	54.0 [49.0–59.0] [214]	54.0 [49.0–59.0] [200]	54.0 [50.0–57.0] [49]	0.950
LVESD (mm)	35.0 [31.0–40.5] [237]	35.0 [31.0–41.0] [191]	35.0 [32.0–40.0] [46]	0.444
Left atrium (mm)	55.0 $\pm$ 10.5 [251]	54.5 $\pm$ 10.2 [203]	57.2 $\pm$ 11.9 [48]	0.107
Right atrium (mm)	45.0 [38.0–53.0] [251]	45.0 [38.0–53.0] [203]	48.5 [39.3–54.5] [48]	0.318
Mitral opening (mm)	3.4 $\pm$ 1.8 [93]	3.4 $\pm$ 1.6 [79]	3.3 $\pm$ 2.6 [14]	0.966
PISA radius (mm)	1.0 [1.0–1.2] [56]	1.0 [1.0–1.2] [46]	1.0 [0.9–1.1] [10]	0.426
Vena contracta (mm)	6.0 [5.0–7.0] [90]	6.0 [4.0–7.0] [78]	6.0 [5.0–7.0] [12]	0.717

Legend: Values are patients applicable/patients with available information with percentage in brackets OR means $\pm$ SD with available patient numbers in brackets OR medians with IQR in brackets and available patient number in brackets; ^a patients with MR grade $<$ II initially underwent mitral valve repair and, in cases where the result was not satisfactory, underwent mitral valve replacement
 AML anterior mitral valve leaflet, LVEDD left ventricular end diastolic pressure, LVEF left ventricular ejection fraction, LVESD left ventricular end systolic pressure, MV mitral valve, PISA proximal isovelocity surface area, PML posterior mitral valve leaflet, SD standard deviation

Earlier studies report that mechanical valves were associated with increased durability [2, 5, 6]. The KM data confirm that at 10 years patient survival is higher with the mechanical valve than the biological valve (77.1% vs. 62.4%, respectively), despite survival being nominally higher with the biological valve within the first years of follow-up. Our Cox regression analysis revealed that after adjustment for key baseline variables there was no significant difference between the two valve types (HR 0.833; 95% CI 0.430–1.615; $p = 0.589$). Further information is needed to determine if the durability of the mechanical and biological valve affects patient survival because the biological valve recipients were 15 years older in our dataset. In addition, biological valves have been associated with an increased risk of re-operation and structural valve deterioration, which may start to occur at 3 years but, on the other hand, a durability of 12-plus years has also been reported [11–15].

Patient-specific factors, including age, surgical factors, comorbidities and patient preference, also influence the choice of valve type [9, 16]. With respect to the patient's age, the general recommendations are that patients younger than 65 years should receive a mechanical valve because of their increased durability, while patients older than 65 years should be considered for a biological valve, as they are less likely to outlive the valve's life expectancy [9, 17, 18]. Our study mirrors this approach, with the median age of patients in the mechanical valve group being 15 years lower. Comorbidities, such as atrial fibrillation, renal failure and diabetes, and surgical factors, such as the need for concurrent aortic root replacement, also affect valve selection [9, 19], although we did not observe any statistically significant difference in the rate of these comorbidities.

In the future, improvements in mechanical valve structure may lower the risk of thromboembolism

Table 3 Procedural details

	Total N = 324	Biological MVR N = 265	Mechanical MVR N = 59	p-value
Operative approach				0.001
MIC, %	135/324 (41.7)	99/265 (37.4)	36/59 (61.0)	
CS, %	189/324 (58.3)	166/265 (62.6)	23/59 (39.0)	
MV size				0.652
25 mm, %	2/324 (0.6)	2/265 (0.8)	–	
26 mm, %	1/324 (0.3)	1/265 (0.4)	–	
27 mm, %	45/324 (13.9)	40/265 (15.1)	5/59 (8.5)	
29 mm, %	99/324 (30.6)	82/265 (30.9)	17/59 (28.8)	
31 mm, %	128/324 (39.5)	100/265 (37.7)	28/59 (47.5)	
33 mm, %	49/324 (15.1)	40/265 (15.1)	9/59 (15.3)	
Times				
Procedure time (min)	196.5 [166.3–240.0] [324]	197.0 [165.5–239.0] [265]	192.0 [170.0–258.0] [59]	0.539
CPB time (min)	117.0 [166.3–146.8] [324]	114.0 [94.0–145.0] [265]	126.0 [105.0–154.0] [59]	0.030
x-clamp time (min)	72.0 [59.0–92.8] [324]	71.0 [58.0–91.0] [265]	74.0 [62.0–99.0] [59]	0.235
Length of intubation (h)	12.0 [9.0–18.0] [324]	12.0 [9.0–18.0] [265]	11.0 [8.0–17.0] [59]	0.230
Length of ICU (h)	34.5 [22.0–75.8] [324]	34.0 [22.0–72.0] [265]	47.0 [23.0–108.0] [59]	0.095
Length of hospital stay (d)	12.0 [9.0–17.0] [324]	11.0 [9.0–17.0] [265]	14.0 [11.0–19.0] [59]	0.012
Concomitant procedures				
Cryo ablation, %	82/323 (25.4)	65/265 (24.5)	17/58 (29.3)	0.448
LAA closure, %	88/324 (27.2)	74/265 (27.9)	14/59 (23.7)	0.512
Tricuspid valve repair, %	63/323 (19.5)	53/264 (20.1)	10/59 (16.9)	0.584
PFO closure, %	13/324 (4.0)	10/265 (3.8)	3/59 (5.1)	0.712
ASD closure, %	6/324 (1.9)	5/265 (1.9)	1/59 (1.7)	1.000
Second MV repair, %	9/324 (2.8)	2/265 (0.8)	7/59 (11.9)	< 0.001
Conversion to CS ^a , %	9/137 (6.6)	9/101 (8.9)	0/36 (0)	0.112

Legend: Values are patients applicable/patients with available information with percentage in brackets OR medians with IQR in brackets and available patient number in brackets; ^aReasons for conversion were severe forms of trichterbrust, severely elevated diaphragm or severe adhesion of the right pleura, as well as severe intraoperative bleeding

ASD atrial septum defect, CPB cardiopulmonary bypass, CS conventional sternotomy, ICU intensive care unit, LAA left atrial appendage, MIC minimally invasive mitral valve surgery, MV mitral valve, PFO patent foramen ovale, SD standard deviation

Table 4 Procedure-related complications

	Biological MVR N = 265	Mechanical MVR N = 59	Odds Ratio 95% CI	Adjusted Odds Ratio ^a 95% CI
Wound infection, %	9/265 (3.4)	1/59 (1.7)	2.04 (0.25–16.41)	1.01 (0.11–9.77)
Pericardial tamponade, %	21/265 (7.9)	5/59 (8.5)	0.93 (0.34–2.58)	0.67 (0.22–2.05)
AV block grade III, %	22/265 (8.3)	5/59 (8.5)	0.98 (0.35–2.70)	0.57 (0.18–1.75)
Pneumonia, %	27/265 (10.2)	5/59 (8.5)	1.23 (0.45–3.33)	1.02 (0.35–2.97)
Pneumothorax, %	2/265 (0.8)	2/59 (3.4)	0.22 (0.03–1.57)	0.22 (0.02–1.98)
Pleural effusion, %	12/265 (4.5)	1/59 (1.7)	1.59 (0.19–13.44)	1.62 (0.18–14.45)
Atrial fibrillation, %	59/265 (22.3)	9/59 (15.3)	1.60 (0.74–3.44)	1.09 (0.47–2.51)
MVI ≥ II post OP, %	6/264 (2.3)	1/59 (1.7)	1.35 (0.16–11.42)	1.86 (0.20–17.31)
Immediate 72 h procedural mortality, %	6/265 (2.3)	0/59 (0)	n.a.	n.a.

Legend: Values are patients applicable/patients with available information with percentage in brackets

AV atrioventricular, MVI mitral valve insufficiency, n.a. not applicable

^aOdds Ratios were calculated by logistic regression and adjusted for age, logistic EuroScore-I, CAD and MV insuff. Grade ≥ II (preOP)

Table 5 30-day Outcomes

	Biological MVR N = 265	Mechanical MVR N = 59	Odds Ratio 95% CI	Adjusted Odds Ratio ^a 95% CI
Death, %	23/265 (8.7)	6/59 (10.2)	0.84 (0.33–2.16)	0.50 (0.17–1.52)
Cardiac death, %	15/265 (5.7)	4/59 (6.8)	0.88 (0.28–2.75)	0.66 (0.18–2.42)
Non-cardiac death, %	8/265 (3.0)	2/59 (3.4)	0.89 (0.18–4.29)	0.37 (0.06–2.32)
Stroke, %	11/265 (4.2)	2/59 (3.4)	1.23 (0.27–5.72)	0.47 (0.08–2.66)
Acute renal failure, %	27/265 (10.2)	7/59 (11.9)	0.85 (0.35–2.05)	0.45 (0.16–1.24)
Myocardial infarction, %	0/265 (0)	2/59 (3.4)	n.a.	n.a.
Pacemaker implantation, %	20/264 (7.6)	6/59 (10.2)	0.45 (0.16–1.29)	0.72 (0.28–1.89)
Re-thoracotomy, %	33/265 (12.5)	13/59 (22.0)	0.50 (0.25–1.03)	0.45 (0.20–1.00)

Legend: Values are patients applicable/patients with available information with percentage in brackets

n.a. not applicable

^aOdds ratios were calculated by logistic regression and adjusted for age, logistic EuroScore-I, CAD and MV insuff. $\geq$ grade II (preOP)

thus potentially reducing the intensity of lifelong anticoagulation, which may result in a preference for these valve types [20]. Furthermore, newer oral anti-coagulants may also make mechanical valves more attractive from both the patient's perspective and from a medical standpoint [21].

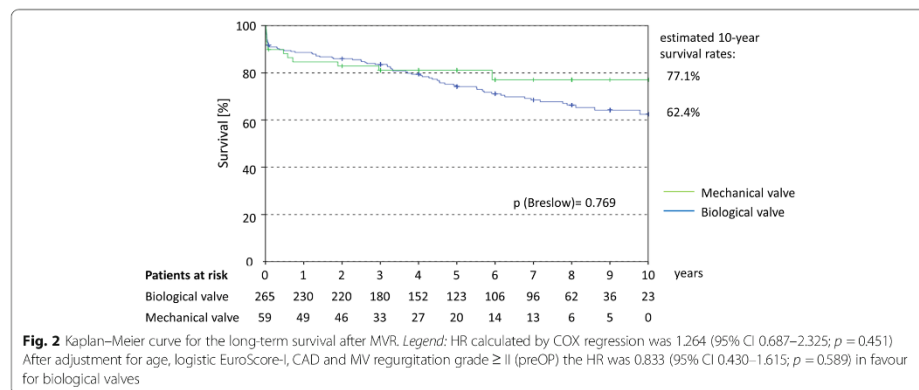
Limitations

Overall, 324 patients were included in this study. The majority of these study patients received a biological valve ($n = 265$) and only 59 patients received a mechanical valve. Furthermore, patients receiving mechanical valve were typically younger than those receiving biological valve. Finally, there is an evolution of surgical techniques over time. As such, we adjusted the outcomes for differences in baseline variables to overcome this limitation. Data on major complications and echo data, collected at the patient's last follow-up visit, were

not available for some patients as they only recently received their implant. The data, however, provide a useful insight into post-procedural major complications and echocardiographic data.

Conclusions

Despite a significant passage of time since MVR was first performed, many of the findings remain the same – biological valves tend to be implanted in older patients while mechanical valves are preferred in younger patients but associated with a higher risk of bleeding. The estimated 10-year survival rate tended to be higher in patients receiving mechanical valves; but adjusted Cox regression analysis showed no significant difference between the two valve types. It appears, therefore, as if valve selection may not be as important for patient survival as prior data suggested.



Additional files

Additional file 1: Table S1. Major complications (embolism/stroke and bleeding) and their localisation. Legend: Values are patients applicable/patients with available information with the percentage in brackets. MI, myocardial infarction. (DOCX 12 kb)

Additional file 2: Figure S1. Kaplan–Meier curves for embolism/stroke (A) and bleeding (B) complications. (TIF 1692 kb)

Abbreviations

adj: Adjusted; AHA: American Heart Association; AML: Anterior mitral valve leaflet; ASA: Acetylsalicylic acid; ASD: Atrial septal defect; BMI: Body mass index; CABG: Coronary artery bypass grafting; CAD: Coronary artery disease; CCS: Canadian Cardiovascular Society; COPD: Chronic obstructive pulmonary disease; CPB: Cardio-pulmonary bypass; CS: Conventional sternotomy; CV: Cardiovascular; EACTS: European Association for Cardio-Thoracic Surgery; ESC: European Society of Cardiology; HR: Hazard ratio; ICU: Intensive care unit; IQR: Interquartile range; KM: Kaplan–Meier; LAA: Left atrial appendage; LV: Left ventricular; LVEDD: Left ventricular enddiastolic pressure; LVEF: Left ventricular ejection fraction; LVESD: Left ventricular endsystolic pressure; MI: Myocardial infarction; MV: Mitral valve; MVI: Mitral valve insufficiency; MVR: Mitral valve replacement; MVRep: Mitral valve repair; NYHA: New York Heart Association; OR: Odds ratio; PAD: Peripheal artery disease; PFO: Patent foramen ovale; PISA: Proximal isovelocity surface area; PML: Posterior mitral valve leaflet; SD: Standard deviation; TEE: Transoesophageal echocardiography

Acknowledgements

Not applicable.

Authors' contributions

AC, SH, MS, MD and MR performed the surgery and collected the data. AC, KB, PB and JP worked on the dataset, designed the analyses and developed the concept of the paper. AC and PB drafted the manuscript which was critically revised by SH, KB, MS, MD, JP and MR. All authors approved the final version of the manuscript and can be held accountable for the integrity of the work.

Funding

This work was supported by funding from Edwards Lifesciences.

Availability of data and materials

The datasets used and analysed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

Ethics approval and consent to participate

This study was approved by the site's Ethical Committee and complied with the Declaration of Helsinki and its amendments. Given the use of anonymised data already collected as part of routine diagnosis and treatment, written informed consent was neither feasible nor required.

Consent for publication

Not applicable.

Competing interests

Peter Bramlage received research funding from Edwards Lifesciences related and unrelated to the present work. The other authors have no conflict of interest to disclose.

Author details

¹Department of Cardiac Surgery, Kerckhoff-Heart Center Bad Nauheim, 61231 Bad Nauheim, Germany. ²Institute for Pharmacology and Preventive Medicine, Bahnhofstraße 20, 49661 Cloppenburg, Germany.

Received: 27 March 2019 Accepted: 17 June 2019

Published online: 28 June 2019

References

- Ribeiro AH, Wender OC, de Almeida AS, Soares LE, Picon PD. Comparison of clinical outcomes in patients undergoing mitral valve replacement with mechanical or biological substitutes: a 20 years cohort. *BMC Cardiovasc Disord.* 2014;14:146.

- Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, et al. 2017 ESC/EACTS guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J.* 2017;38:2739–91.
- Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Guyton RA, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the Management of Patients with Valvular Heart Disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines. *Circulation.* 2014;129:e521–643.
- Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Fleisher LA, et al. AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2017;135:e1159–e95.
- Yao H, Miyamoto T, Mukai S, Yamamura M, Tanaka H, Nakagawa T, et al. Long-term results of mitral valve replacement: biological xenograft versus mechanical valves. *J Artif Organs.* 2003;6:30–6.
- lung B, Rodes-Cabau J. The optimal management of anti-thrombotic therapy after valve replacement: certainties and uncertainties. *Eur Heart J.* 2014;35:2942–9.
- Demirag M, Krali K, Omeroglu SN, Mansuroglu D, Akinci E, Ipek G, et al. Mechanical versus biological valve prosthesis in the mitral position: a 10-year follow up of St. Jude Medical and Biocor valves. *J Heart Valve Dis.* 2001;10:78–83.
- Hammond GL, Geha AS, Kopf GS, Hashim SW. Biological versus mechanical valves. Analysis of 1,116 valves inserted in 1,012 adult patients with a 4,818 patient-year and a 5,327 valve-year follow-up. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1987;93:182–98.
- Tillquist MN, Maddox TM. Cardiac crossroads: deciding between mechanical or bioprosthetic heart valve replacement. *Patient Prefer Adherence.* 2011;5:91–9.
- Fino C, Iacovoni A, Pilbarot P, Pepper JR, Ferrero P, Merlo M, et al. Exercise hemodynamic and functional capacity after mitral valve replacement in patients with ischemic mitral regurgitation: a comparison of mechanical versus biological prostheses. *Circ Heart Fail.* 2018;11:e004056.
- Kaneko T, Cohn LH, Aranki SF. Tissue valve is the preferred option for patients aged 60 and older. *Circulation.* 2013;128:1365–71.
- Poirer NC, Pelletier LC, Pellerin M, Carrier M. 15-year experience with the Carpentier-Edwards pericardial bioprosthesis. *Ann Thorac Surg.* 1998;66:557–61.
- Dellgren G, David TE, Raaen E, Armstrong S, Ivanov J, Rakowski H. Late hemodynamic and clinical outcomes of aortic valve replacement with the Carpentier-Edwards Perimount pericardial bioprosthesis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2002;124:146–54.
- Banbury MK, Cosgrove DM 3rd, White JA, Blackstone EH, Frater RW, Okies JE. Age and valve size effect on the long-term durability of the Carpentier-Edwards aortic pericardial bioprosthesis. *Ann Thorac Surg.* 2001;72:753–7.
- McClure RS, Narayanasamy N, Wiegand E, Lipsitz S, Maloney A, Byrne JG, et al. Late outcomes for aortic valve replacement with the Carpentier-Edwards pericardial bioprosthesis: up to 17-year follow-up in 1,000 patients. *Ann Thorac Surg.* 2010;89:1410–6.
- Manghelli JL, Carter DJ, Khabbazi AJ, Gauthier JM, Moon MR, Munfakh NA, et al. A 20-year multicenter analysis of dialysis-dependent patients who had aortic or mitral valve replacement: implications for valve selection. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2018. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2018.10.168>. Epub ahead of print.
- Hammermeister K, Sethi GK, Henderson WG, Grover FL, Oparin C, Rahimtoola SH. Outcomes 15 years after valve replacement with a mechanical versus a bioprosthetic valve: final report of the veterans affairs randomized trial. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36:1152–8.
- Rahimtoola SH. Choice of prosthetic heart valve in adults: an update. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:2413–26.
- de Vincentis C, Kunkl AB, Trimarchi S, Gagliardotto P, Frigiola A, Menicanti L, et al. Aortic valve replacement in octogenarians: is biologic valve the unique solution? *Ann Thorac Surg.* 2008;85:1296–301.
- van Geldorp MW, Eric Jamieson WR, Kappetein AP, Ye J, Fradet GJ, Eijkemans MJ, et al. Patient outcome after aortic valve replacement with a mechanical or biological prosthesis: weighing lifetime anticoagulant-related event risk against reoperation risk. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;137:881–6.
- Borris LC. Rivaroxaban and dabigatran etexilate: two new oral anticoagulants for extended postoperative prevention of venous thromboembolism after elective total hip arthroplasty. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2010;130:583–9.

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

RESEARCH ARTICLE

Open Access

Long-term outcomes of concomitant tricuspid valve repair in patients undergoing mitral valve surgery



Ayşe Cetinkaya^{1*}, Natalia Ganchewa², Stefan Hein¹, Karin Bramlage³, Peter Bramlage³ , Markus Schönburg¹ and Manfred Richter¹

Abstract

Background: We aimed to find out how the concomitant performance of tricuspid valve repair (TVR) affects outcomes of patients undergoing mitral valve surgery (MVS).

Methods: Single-centre, retrospective analysis of 1357 patients who underwent MVS between January 2005 and December 2015, including 1165 patients with isolated MVS and 192 patients with MVS plus TVR. We used propensity scores to match patients for baseline characteristics other than valve related parameters and arrived at a matched sample of 182 patients per group.

Results: The overall procedure duration was longer in the MVS + TVR (224 min) versus the MVS group (176 min; $p < 0.001$), as were the duration of mechanical ventilation (13 vs. 11 h; $p < 0.001$), X-clamp (90.5 vs. 66 min; $p < 0.001$) and cardiopulmonary bypass time (136 vs. 95.5 min; $p < 0.001$). Rates of procedural complications were not different between groups with the exception of pacemaker rates which were 16.0% in the MVS + TVR group and 8.8% in the isolated MVS group ($p = 0.037$).

There was no difference in death rates within 30 days, stroke, myocardial infarction or repeat MVS. The long-term survival rate was 60.8% in the MVS + TVR vs. 57.5% in the isolated MVS group (HR 1.048; 95%CI 0.737–1.492; $p = 0.794$). The rate of grade III/IV tricuspid regurgitation (TR) remained low after MVS + TVR during long-term follow-up while the rate of grade $\geq$ II TR increased slightly in the isolated MVS group.

Conclusion: The data show that the concomitant performance of TVR in patients undergoing MVS is a safe and effective procedure with good long-term outcomes. Patients can undergo MVS + TVR with confidence as it improves their prognosis up to the level of patients undergoing isolated MVS.

Keywords: Mitral valve surgery, Tricuspid valve repair, Survival, Complications

Introduction

Patients requiring mitral valve (MV) surgery (MVS) often suffer from concomitant tricuspid valve (TV) regurgitation (TR). Whether or not to manage concomitant TR at the time of mitral valve (MV) surgery (MVS)

is highly controversial. As a result, the frequency of concomitant TV repair (TVR) during MVS ranges from 7 to 65% at different centres around the world [1]. The dispute is mostly over patients with mild or moderate TR with or without annular dilation.

Clinically it is a difficult situation to explain patients that they need to undergo concomitant TVR as the procedure usually takes longer and the potential increase in complications may exceed the benefit.

* Correspondence: a.cetinkaya@kerckhoff-klinik.de

¹Department of Cardiac Surgery, Kerckhoff-Heart Center Bad Nauheim, Campus of the University Hospital Giessen, Benekestraße 2-8, 61231 Bad Nauheim, Germany

Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s). 2020 **Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated in a credit line to the data.

While there is less dispute in TR grade III/IV [2, 3], this usually applies to moderate and also mild TR patients. Physicians who take a conservative approach would only intervene on the tricuspid valve in parallel to MVS in cases with severe TR or risk factors for progression of TR, because they usually expect that MVS will also restore tricuspid valve function in less than severe cases. Physicians who manage TVR more aggressively usually do so because of the increased mortality and morbidity associated with repeat surgery for TVR performed after MVS, and because concomitant TVR is generally a safe procedure [4, 5]. A recent meta-analysis of 17 studies compared TVR to no intervention during MVS, with a mean follow-up of 6.0 years. The authors found no difference in 30-day/in-hospital or late mortality between patients with or without TVR [6]. TVR protected against late moderate and severe TR. On the other hand, the need for permanent pacemaker implantation (PPI) was higher in patients who underwent TVR.

In an attempt to validate these results in our own patient population, we performed a retrospective analysis of our 1357 patients intervened between January 2005 and December 2015 at the Kerckhoff-Heart Center Bad

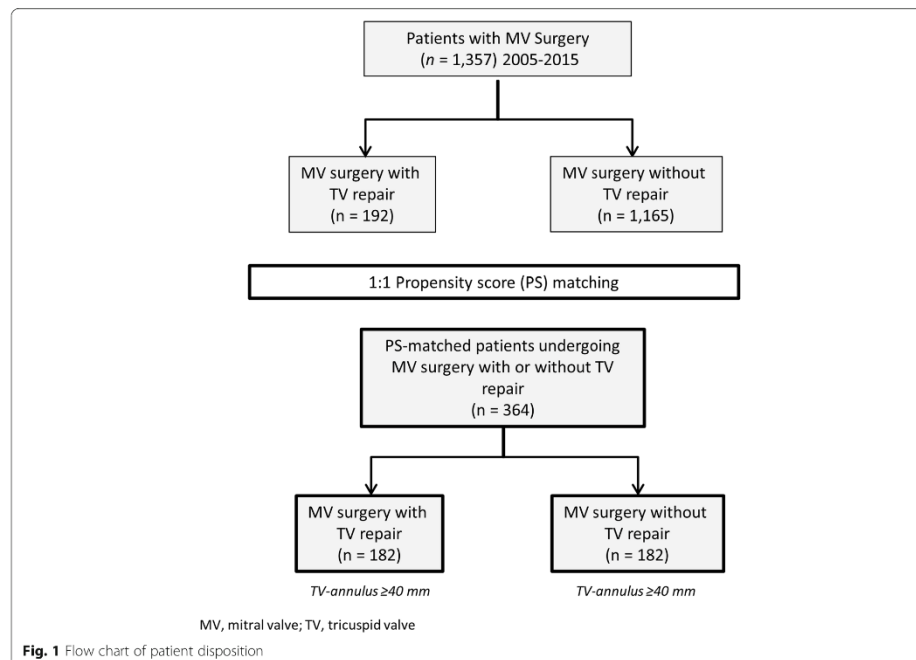
Nauheim, Germany. We aimed to explore the impact of concomitant TVR at the time of MVS on procedural parameters, procedure-related and 30-day complications, and long-term survival and to compare it with the outcomes of isolated MVR.

Materials and methods

This study was a single-centre, retrospective analysis of MVS [7]. Patients undergoing MVS at our site within the specific time period were included in the study. The analysis included patients who underwent isolated MVS or MVS combined with TVR (MVS + TVR). The study was approved by the site's ethical committee and complied with the Declaration of Helsinki and its amendments. Given that the study used anonymised data already collected as part of routine diagnosis and treatment, written informed consent was not required.

Data, outcomes and definitions

All electronic medical records for patients who had undergone MVS were reviewed (including inpatient and outpatient notes and the results of any diagnostic testing). Recorded clinical variables included patient age, sex, comorbid diseases, prior cardiology



procedures, echocardiographic procedures and other pertinent medical/surgical history. Follow-up data concerning complications and echocardiographic parameters were collected at the patient's last hospital follow-up visit.

Statistics

Propensity score (PS) matching was performed to account for differences in patient characteristics at baseline other than the valve disease itself. The propensity score for each patient was calculated by logistic regression with adjustment for 12 key baseline variables, including age, gender, diabetes, renal insufficiency, atrial fibrillation, prior aortic valve replacement, prior coronary artery bypass grafting, New York Heart Association (NYHA) score ≥ 3 , pulmonary hypertension, log Euro-Score I, emergency indication, and left ventricular

ejection fraction (LVEF). A difference in propensity score of 1% (0.01) was tolerated when matching patients 1:1.

Data were analysed using descriptive statistics, with categorical variables presented as absolute values and frequencies (%) and continuous variables presented as mean and standard deviation or median and interquartile range (IQR). Comparisons between the isolated MVS and MVS + TVR groups were carried out using a t-test or Mann-Whitney U test for continuous variables and a Fisher's exact or Chi-square test for categorical variables. Survival analyses were presented as Kaplan-Meier curves. In addition, hazard ratios (HR) were calculated by Cox-regression.

In all cases, a two-tailed *p*-value of < 0.05 was considered statistically significant. All statistical tests were performed using IBM SPSS Statistics software version 24.0 (IBM Corporation, Armonk, New York, USA).

Table 1 Patient characteristics

	All patients documented				PS matched cohort		
	Total N = 1357	Isolated MVS N = 1165	MVS + TVR N = 192	<i>p</i> -value	Isolated MVS N = 182	MVS + TVR N = 182	<i>p</i> -value
Age (years)	63.9 $\pm$ 12.3	63.0 $\pm$ 12.5	69.2 $\pm$ 10.1	< 0.001	69.4 $\pm$ 10.9	68.9 $\pm$ 10.2	0.623
Female gender, %	43.3	40.9	58.3	< 0.001	57.7	57.7	1.000
Body mass index (kg/m ²)	26.4 $\pm$ 4.7	26.4 $\pm$ 4.6	26.3 $\pm$ 5.1	0.807	26.1 $\pm$ 25.7	26.3 $\pm$ 5.1	0.716
Cardiovascular risk factors							
Hypertension, %	53.7	53.2	56.8	0.360	51.6	57.1	0.292
Dyslipidaemia, %	16.8	17.2	14.7	0.390	13.7	15.5	0.640
Diabetes mellitus, %	8.7	8.0	13.0	0.022	9.9	13.7	0.256
Comorbidities - general							
Creatinine (mg/dL)	1.0 $\pm$ 0.5	1.0 $\pm$ 0.4	1.1 $\pm$ 0.6	< 0.001	1.1 $\pm$ 0.4	1.1 $\pm$ 0.5	0.518
Kidney failure (Cr > 2.26 mg/dL), %	1.7	1.3	4.2	0.010	3.3	3.3	1.000
Stroke, %	5.5	5.3	6.3	0.600	4.9	6.0	0.645
COPD, %	11.8	11.7	12.5	0.742	11.0	12.6	0.626
PAD, %	3.0	2.7	4.7	0.145	4.4	4.4	1.000
Comorbidity - cardiac							
Atrial fibrillation, %	32.4	28.3	57.6	< 0.001	48.9	56.0	0.172
Coronary artery disease, %	10.2	9.9	12.5	0.266	12.6	12.6	1.000
Myocardial infarction (≤ 90 days), %	0.7	0.6	1.0	0.371	0.0	1.1	0.499
Prior aortic valve replacement, %	2.1	1.4	6.3	< 0.001	2.2	3.8	0.358
Prior CABG, %	3.9	3.5	6.3	0.070	7.1	5.5	0.518
Prior pacemaker, %	2.2	1.6	5.8	0.002	2.7	6.0	0.125
NYHA class III / IV, %	75.5	72.6	92.2	< 0.001	96.2	92.9	0.168
CCS class III / IV, %	4.1	3.9	5.2	0.381	5.5	5.5	1.000
Pulmonary hypertension, %	12.0	11.3	16.7	0.033	12.6	15.9	0.369
Emergency indication for surgery, %	3.9	4.3	1.6	0.070	1.1	1.6	1.000
Log EuroSCORE I, %	3.8 [1.9–9.0]	3.4 [1.6–7.8]	8.0 [4.0–14.3]	< 0.001	6.6 [3.3–14.3]	7.4 [3.9–12.4]	0.699

Legend: values represent percentage, mean $\pm$ SD or median [IQR]. CABG coronary artery bypass graft, CCS Canadian Cardiovascular Society, COPD chronic obstructive pulmonary disease, Cr creatinine, IQR interquartile range, NYHA New York Heart Association, PAD peripheral artery disease, SD standard deviation

Results

Our MV database comprised 1357 patients who underwent MVS in the indicated time period (Fig. 1). MVS + TVR was performed in 192 patients and isolated MVS in 1165 patients. Propensity score matching (as outlined above) resulted in 182 patients per group.

Patient characteristics

In the overall (unmatched) MV population, patients had a mean age of 63.9 years and 43.3% were female; atrial fibrillation (32.4%) and pulmonary hypertension (12.0%) were frequent and potentially associated with the MV disease (Table 1). The majority of patients were highly symptomatic, with 75.5% being in NYHA class III or IV. Between-group differences for the overall (unmatched) population were abundant, but propensity score matching resulted in two comparable patient groups with some numerical but without any statistically significant difference between them (Table 1).

In the PS-matched cohort, echocardiography revealed a largely comparable patient population in terms of MV pathology and further echocardiographic criteria (Table 2). There was a non-significant trend towards an increase in the left atrial diameter (56.3 vs. 53.7 mm; $p = 0.091$) and a significantly higher right atrial diameter (49.9% vs. 43.9%; $p < 0.001$) in the MVS + TVR group compared with the isolated MVS group.

Table 2 Mitral valve pathologies and echocardiographic parameters

	Isolated MVS (N = 182)	MVS + TVR (N = 182)	P- value
MV pathologies / echo parameters			
Degenerative MR, %	89.0	84.1	0.167
Functional MR, %	11.0	15.9	0.167
Acute endocarditis, %	3.3	3.8	0.778
Annulus dilatation, %	87.9	89.0	0.743
Annulus calcification, %	11.5	12.1	0.871
Mitral valve stenosis, %	8.2	9.3	0.711
Mitral valve insuff. grade $\geq$ II, %	99.5	98.4	0.623
General			
LVEF, %	51.8 $\pm$ 13.5	52.8 $\pm$ 12.7	0.486
LVEDD (mm)	55.5 $\pm$ 7.9	54.4 $\pm$ 8.8	0.248
LVEDS (mm)	38.8 $\pm$ 9.6	37.1 $\pm$ 10.0	0.138
Left atrial diameter (mm)	53.7 $\pm$ 12.2	56.3 $\pm$ 12.9	0.091
Right atrial diameter (mm)	43.9 $\pm$ 11.3	49.9 $\pm$ 12.7	< 0.001

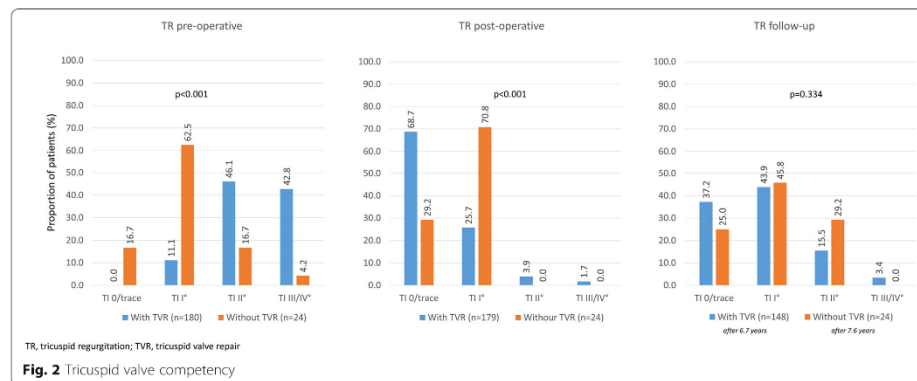
Legend: values are percentage or mean $\pm$ SD. LVEDD left ventricular end-diastolic pressure, LVEF left ventricular ejection fraction, LVEDS left ventricular end-systolic pressure, MV mitral valve, MVS mitral valve surgery, TVR tricuspid valve repair

Most patients (88.9%) in the MVS + TVR group had at least grade II tricuspid regurgitation (Table 3), while the majority of patients undergoing isolated MVS had either grade 0 or I regurgitation (79.2%) (Fig. 2, left panel) pointing at the principal reason for their consideration for MVS + TVR. Furthermore, MVS + TVR patients had increased right ventricular tricuspid annular plane systolic excursion (18.8 $\pm$ 3.9 mm) (Table 3); these data were not available for patients undergoing isolated MVR.

Table 3 Tricuspid valve-related parameters

	MVS + TVR (N = 182) % or mean $\pm$ SD
Preoperative	
TV regurgitation $\geq$ grade II, %	88.9
RV TAPSE (mm)	18.8 $\pm$ 3.9
RVSP (mmHg)	52.9 $\pm$ 16.2
Vmax (cm/s)	316.6 $\pm$ 62.8
Intraoperative repair method	
De Vega Annuloplasty, %	1.1
Annuloplasty ring, %	98.9
Cosgrove, %	12.5
CE classic, %	87.5
Annuloplasty ring size, %	
27 mm, %	0.6
28 mm, %	7.4
30 mm, %	26.7
32 mm, %	30.1
34 mm, %	29.0
36 mm, %	5.7
38 mm, %	0.6
Postoperative	
TV regurgitation $\geq$ grade II, %	5.6
Mean diastolic gradient (mm)	2.6 $\pm$ 1.7
RV TAPSE (mm)	16.9 $\pm$ 3.9
RVSP (mmHg)	57.6 $\pm$ 63.1
Vmax (cm/s)	272.5 $\pm$ 75.5
Follow-up	
TV regurgitation $\geq$ grade II, %	18.9
Mean diastolic gradient (mm)	2.7 $\pm$ 1.7
RV TAPSE (mm)	17.4 $\pm$ 3.4
RVSP (mmHg)	39.2 $\pm$ 15.3
Vmax (cm/s)	288.6 $\pm$ 83.8

Legend: values are percentage or mean $\pm$ SD. MVS mitral valve surgery, RV right ventricular, RVSP right ventricular systolic pressure, SD standard deviation, TAPSE tricuspid annular plane systolic excursion, TV tricuspid valve, TVR tricuspid valve repair, Vmax maximal velocity



Procedural details and outcomes

The principal differences between the groups (Table 4) were higher duration of mechanical ventilation in the MVS + TVR group compared with the isolated MVS group (median 13 vs. 11 h; $p < 0.001$), as well as longer X-clamp time (90.5 vs. 66 min; $p < 0.001$), cardiopulmonary bypass time (136 vs. 95.5 min; $p < 0.001$), and overall procedure time (224 vs. 176 min; $p < 0.001$). Slightly longer ICU and hospital stays occurred in the MVS + TVR group, but did not reach statistical significance.

There were no between-group differences with respect to the approach used for MV replacement. There were slight differences between the groups among those undergoing MV repair: posterior MV leaflet repair (49.5% vs. 35.2%; $p = 0.006$) and resection (37.4% vs. 21.4%; $p = 0.001$) were more common in patients undergoing isolated MV repair compared with those undergoing MV repair plus TVR. Concomitant procedures were more common in the MVS + TVR group, but only the difference in cryoablation reached statistical significance (34.6% vs. 22.5%; $p = 0.011$). Procedure-related complications differed slightly between the groups, but without statistical significance (Table 4).

Functional outcomes

Median MV gradients were similar in both groups post-surgery and remained so during long-term follow-up. While there was a substantial decrease in the proportion of patients with severe mitral insufficiency over time, differences between the groups were small and non-significant (Fig. 3).

Looking at the MVS + TVR group, there was a marked reduction in the rate of grade III/IV tricuspid insufficiency after the operation (from 42.8% before surgery to 1.7% postoperatively and 3.4% after long-term follow-up; Fig. 2). In patients not undergoing TVR, rates of

tricuspid insufficiency were similar at baseline and after MVS. A slight deterioration was seen after long-term follow-up in either group.

There was a temporary decline in LVEF immediately after the procedure in both groups (Fig. 4), which recovered during long-term follow-up. No differences were observed relating to the concomitant performance of TVR.

At baseline, most patients were in NYHA class III (81.3% MVS + TVR group and 86.8% isolated MVS group). After a mean follow-up of 7.2 years in the MVS + TVR group and 8.9 years in the isolated MVS group, most patients were in NYHA class I (50.4% MVS + TVR group and 48.2% isolated MVS group), with no significant difference in the distribution of classes between the MVS and MVS + TVR groups.

Post-procedure clinical outcomes

There was no difference between the groups in terms of the rate of death within 30 days (Table 5). Implantation of a pacemaker was required more often after the combined procedure than after MVS (16.0% versus 8.8%; $p = 0.037$). There were no significant between-group differences with respect to rates of stroke, myocardial infarction or repeat MVS.

Long-term survival is displayed in Fig. 5. The estimated 10-year survival rate was virtually identical for both groups (60.8% with MVS + TVR and 57.5% with isolated MVS; $p = 0.794$, log rank test) with an HR of 1.048 (95% confidence interval [CI] 0.737–1.492).

Discussion

The main finding of this study is that long-term survival of MVS patients who undergo concomitant TVR because of moderate to severe TR is as good as the outcome of isolated MVS in patients with no or up to grade

Table 4 Procedural details

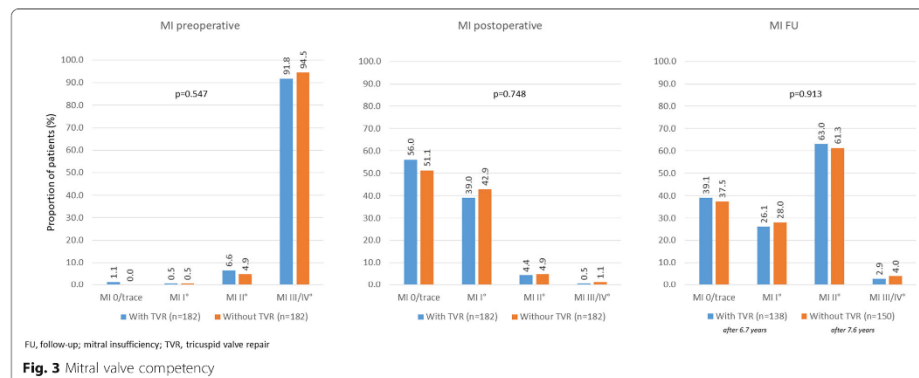
	Isolated MVS (N = 182)	MVS + TVR (N = 182)	P-value
Procedural details			
Times			
Procedure time (min)	176.0 [155.0–203.8]	224.0 [190.8–261.3]	< 0.001
CPB time (min)	95.5 [80.0–125]	136.0 [110.0–173.0]	< 0.001
X-clamp time (min)	66.0 [55.0–82.0]	90.5 [66.8–108.3]	< 0.001
Duration mechanical ventilation (h)	11.0 [9.0–16.0]	13.0 [10.0–20.3]	0.001
Length of ICU (h)	24.5 [22.0–69.0]	27.0 [21.0–92.3]	0.650
Length of hospital stay (d)	11.0 [9.0–18.3]	13.0 [10.0–19.0]	0.087
MIC	24.2	30.8	0.159
Mitral valve repair			
AML repair	13.7	15.4	0.656
PML repair	49.5	35.2	0.006
Annuloplasty ring	80.8	80.8	1.000
Resection	37.4	21.4	0.001
Loops	15.4	17.6	0.572
Cleft plicature	9.9	10.4	0.862
Rate of successful repair ^a	67.0	65.9	0.824
Mitral valve replacement			
Direct	19.2	18.7	0.894
MV replaced after failed repair	12.6	14.3	0.645
Biological	27.5	27.5	0.888
Mechanical	4.4	5.5	
Concomitant procedures			
Cryoablation	22.5	34.6	0.011
LAA closure	39.6	44.0	0.395
ASD closure	1.6	3.8	0.200
Myxom	0	0	n.a.

Legend: values are percentage or median [interquartile range]. ^aThree patients were excluded as they died within 72 h after the intervention (electromechanical decoupling $n = 1$, low cardiac output and rhythm disturbances $n = 1$, cardiogenic shock and kidney failure $n = 1$)
 AML anterior mitral valve leaflet, ASD atrial septal defect, CPB cardiopulmonary bypass, ICU intensive care unit, LAA left atrial appendage, MV mitral valve, MVS mitral valve surgery, PML posterior mitral valve leaflet, TVR tricuspid valve repair

I TVR. There were no differences in short-term mortality or other complications, with the exception that PPI was required more often after the combined procedure.

We found no significant difference in either 30-day mortality or long-term (10-year) survival. This is consistent with a recent meta-analysis of studies comparing MVS with or without concomitant TVR, which found no difference in 30-day/in-hospital mortality (risk ratio 1.19, 95% CI 0.70–2.02; $p = 0.52$) or late mortality (incident rate ratio 0.87; 95% CI 0.63–1.24; $p = 0.43$) between the groups [6]. A comparable outcome was also noted in a meta-analysis that compared MVS with or without TVR specifically in patients who had preoperative mild-to-moderate TR [8]. The larger analysis by Tam et al. noted that there was a trend towards lower late mortality

after concomitant TVR in randomized trials/adjusted studies (IRR 0.62, 95% CI 0.38–1.01; $p = 0.06$), but not in unadjusted studies [6]. Our study used PS matching adjusting for differences in patient characteristics, but not tricuspid valve parameters. The results are well aligned with most other PS-matched studies which also found no difference in survival between patients undergoing MVS with or without concomitant TVR [9–11], although one reported that the combined procedure produced better 5-year survival in patients with moderate-to-severe TR [12] and another found it reduced the risk of a combined endpoint of cardiac mortality/hospitalization for heart failure in patients with preoperative TR $\geq 2/4$ [13]. The results should be interpreted with confidence as they would allow a liberal use



of concomitant TV should disease characteristics mandate surgery.

One of the main rationales for performing concomitant TVR at the time of MVS is to prevent progression of TR and thus reduce the risk of a future need for reoperation to repair or replace the tricuspid valve [3, 6, 14, 15]. Moderate preoperative TR is a risk factor for severe postoperative TR in patients who do not undergo a concomitant TVR at the time of MVS. Repeat surgery for TR carries a high risk or morbidity and mortality [2, 4, 5]. The meta-analysis by Tam et al. confirmed that concomitant TVR at the time of MVS protected against future recurrent TR [6], and the meta-analysis of studies specifically involving patients with mild-to-moderate TR found that it led to a significantly higher rate of freedom from moderate-to-severe TR postoperatively [8]. Individual randomized trials and PS-matched analyses have

reported reduced TR progression in patients treated with concomitant TVR [10, 13, 16, 17], including patients with no -more-than-mild TR at the time of surgery [9]. In our study, the severity of TR decreased markedly after concomitant MVS + TVR, and the rate of grade II or higher TR remained low during long-term follow-up. In the group that underwent MVS alone, the rate of grade II or higher TR increased slightly during long-term follow-up.

We noted no significant differences between the groups with respect to left ventricular functional outcomes or heart failure status either in the postoperative period or during long-term follow-up. This is consistent with the findings of randomized controlled trials [16, 17] and other studies which have also found that concomitant TVR alleviated heart failure symptoms [18]. We did not measure right ventricular parameters, but it has been

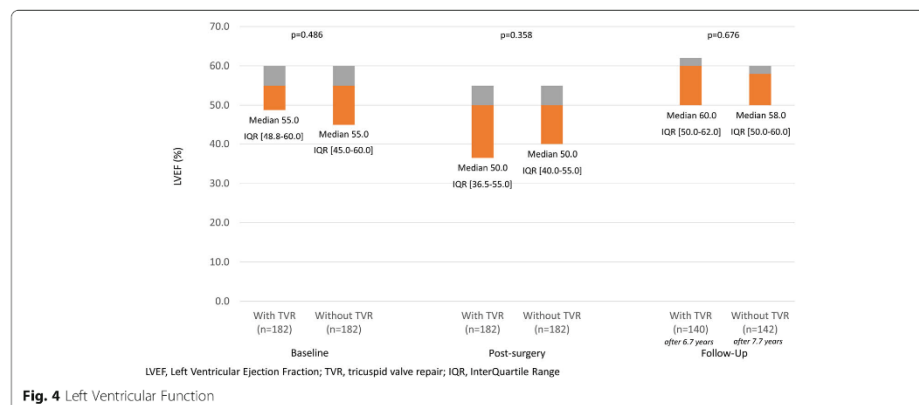


Table 5 Procedure-related complications and 30-day outcomes

	Isolated MVS (N = 182)	MVS + TVR (N = 182)	P-value
Procedure-related complications			
Postoperative mortality, %	1.6	1.1	1.000
Wound infection, %	3.3	3.3	1.000
Pericardial tamponade, %	6.6	8.2	0.548
AV block grade III, %	9.3	14.3	0.144
Pneumonia, %	8.2	11.0	0.374
Pneumothorax, %	0.5	0.5	1.000
Pleural effusion, %	3.3	6.0	0.214
Atrial Fibrillation, %	29.3	34.6	0.276
30-day complications			
Death, %	7.7	5.5	0.398
CV death, %	4.9	3.3	0.429
Non-CV death, %	2.7	2.2	1.000
Stroke, %	7.1	3.8	0.168
Acute renal failure, %	12.2	12.6	0.889
Myocardial infarction, %	0	0	n.a.
Pacemaker implantation, %	8.8	16.0	0.037
Repeat MV surgery, %	1.1	0.5	1.000

Legend: values are percentage or median [interquartile range]

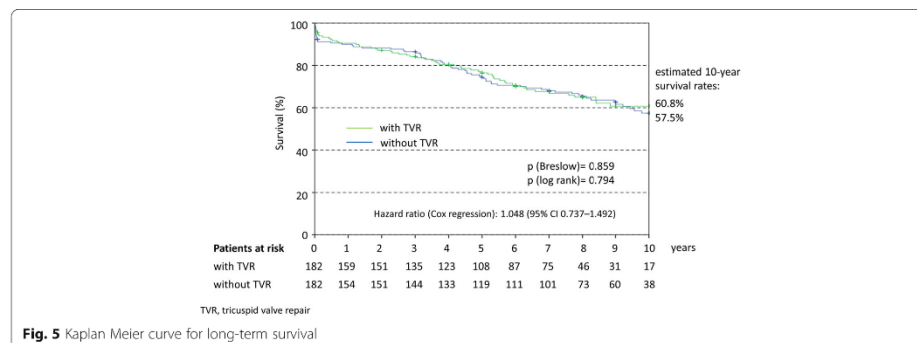
AV atrioventricular, CV cardiovascular, MV mitral valve, MVS mitral valve surgery, TVR tricuspid valve repair

shown previously that TVR at the time of MVS can reverse right ventricular remodelling and improve functional status, particularly in patients with annular dilatation [3, 16, 19].

Performing concomitant TVR at the time of MVS has implications for procedural times. We found a significant increase in the duration of mechanical ventilation, X-clamp and cardiopulmonary bypass times, which led to an increase in the overall procedure time of almost 50 min. The increase in cardiopulmonary bypass time (40.5 min) was somewhat greater than the mean

difference reported in a meta-analysis (21 min), whereas the increase in X-clamp time (24.5 min) was similar to the mean value in the meta-analysis (21 min) [6]. We found no significant difference in length of ICU or hospital stay between the groups.

Even with the longer procedural time, TVR performed at the time of MVS is generally a safe procedure [2, 3, 6, 20]. We found no difference in procedure-related complications, and the only difference in 30-day complications was an increase in the need for PPI among patients who received the combined procedure. This has been

**Fig. 5** Kaplan Meier curve for long-term survival

reported previously [6, 21]. In the meta-analysis by Tam et al. the risk ratio for a new PPI in the group who underwent concomitant TVR was 2.73 (95% CI 2.57–2.89; $p < 0.01$) [6]. In most patients, this risk will generally be outweighed by the benefit that the combined procedure provides in terms of avoiding late TR.

Limitations

This study had several limitations. 1) Patients in the current database had their surgery done in a long-time window between 2005 and 2015 which allows a very long follow-up, but as surgical techniques develop and indications for concomitant TVR may change, this may result in potential bias that was not documented. 2) Furthermore the analysis does not allow to tell whether concomitant TVR in patients undergoing MVS should be performed irrespective of the degree of TR, but it reassures us to recommend TVR in patients with moderate to severe TVR as outcomes of the concomitant procedure are as good as in those patients undergoing isolated MVR with none or trace TR. 3) There were no clear-cut and static criteria of when concomitant TVR was performed and surgeries were performed at the discretion of the treating surgeon. 4) Patients were documented from a large referral center where patients are referred to in complicated cases. As such we acknowledge the less than optimal outcome in some cases which we believe is due to this fact. 5) Non-randomized data analysis is potentially prone to bias. We matched two patients groups based on their patient characteristics at baseline to overcome this bias. On the other hand we admittedly did not adjust for valve disease characteristics as they were the subject of investigation.

Conclusions

The data show that the concomitant performance of TVR in patients undergoing MVS is a safe and effective procedure with good long-term outcomes. Patients can undergo MVS + TVR with confidence as it improves their prognosis up to the level of patients undergoing isolated MVS.

Abbreviations

AML: Anterior mitral valve leaflet; ASD: Atrial septal defect; AV: Atrioventricular; CABG: Coronary artery bypass graft; CCS: Canadian Cardiovascular Society; COPD: Chronic obstructive pulmonary disease; CPB: Cardiopulmonary bypass; Cr: Creatinine; CV: Cardiovascular; HR: Hazard Ratio; ICU: Intensive care unit; IQR: Interquartile range; LAA: Left atrial appendage; LVEDD: Left ventricular end-diastolic pressure; LVEF: Left ventricular ejection fraction; LVESD: Left ventricular end-systolic pressure; MV: Mitral valve; MVS: Mitral valve surgery; NYHA: New York Heart Association; PAD: Peripheral artery disease; PML: Posterior mitral valve leaflet; PPI: Permanent pacemaker implantation; PS: Propensity score; RV: Right ventricular; RVSP: Right ventricular systolic pressure; TAPSE: Tricuspid annular plane systolic excursion; TR: Tricuspid regurgitation; TVR: Tricuspid valve repair; TV: Tricuspid valve; Vmax: Maximal velocity

Acknowledgements

Not applicable.

Authors' contributions

AC, NG, SH, MS and MR performed the surgery and collected the data. AC, KB, and PB worked on the dataset, designed the analyses and developed the concept of the paper. AC and PB drafted the manuscript which was critically revised by NG, SH, KB, MS, and MR. All authors approved the final version of the manuscript and can be held accountable for the integrity of the work.

Funding

Peter Bramlage received research funding from Edwards Lifesciences related to the present work.

Availability of data and materials

Data are available from the corresponding author upon reasonable request.

Ethics approval and consent to participate

The study was approved by the site's ethical committee and complied with the Declaration of Helsinki and its amendments. Given the use of anonymised data already collected as part of routine diagnosis and treatment, written informed consent was not required.

Consent for publication

Not applicable.

Competing interests

Peter Bramlage received research funding from Edwards Lifesciences unrelated to the present work. The other authors have no conflict of interest to disclose.

Author details

¹Department of Cardiac Surgery, Kerckhoff-Heart Center Bad Nauheim, Campus of the University Hospital Giessen, Benekestraße 2-8, 61231 Bad Nauheim, Germany. ²Department of Anesthesiology, Kerckhoff-Heart Center Bad Nauheim, Bad Nauheim, Germany. ³Institute for Pharmacology and Preventive Medicine, Cloppenburg, Germany.

Received: 26 May 2020 Accepted: 20 July 2020

Published online: 04 August 2020

References

- Dion RA. Is the air in Toronto, Rochester, and Cleveland different from that in London, Monaco, Leiden, Genk, Milan, and New York? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2015;150(5):1040–3.
- Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Guyton RA, et al. AHA/ACC guideline for the Management of Patients with Valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines. *Circulation.* 2014;129(23):e521–643.
- Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, et al. 2017 ESC/EACTS guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J.* 2017;38(36):2739–91.
- Pfannmüller B, Moz M, Misfeld M, Borger MA, Funkat AK, Garbade J, et al. Isolated tricuspid valve surgery in patients with previous cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013;146(4):841–7.
- Jeganathan R, Armstrong S, Al-Alao B, David T. The risk and outcomes of reoperative tricuspid valve surgery. *Ann Thorac Surg.* 2013;95(1):119–24.
- Tam DY, Tran A, Mazine A, Tang GHL, Gaudino MFL, Calafiore AM, et al. Tricuspid valve intervention at the time of mitral valve surgery: a meta-analysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2019. <https://doi.org/10.1093/icvts/ivz036>. Epub Date 2019/03/09.
- Cetinkaya A, Poggenpohl J, Bramlage P, Hein S, Doss M, Bramlage P, et al. Long-term outcome after mitral valve replacement using biological versus mechanical valves. *J Cardiothorac Surg.* 2019;14(1):120.
- Kara I, Koksali C, Erkin A, Sacli H, Demirtas M, Percin B, et al. Outcomes of mild to moderate functional tricuspid regurgitation in patients undergoing mitral valve operations: a meta-analysis of 2,488 patients. *Ann Thorac Surg.* 2015;100(6):2398–407.
- Choi JW, Kim KH, Chang HW, Jang MJ, Kim SH, Yeom SY, et al. Long-term results of annuloplasty in trivial-to-mild functional tricuspid regurgitation

- during mitral valve replacement: should we perform annuloplasty on the tricuspid valve or leave it alone? *Eur J Cardiothorac Surg*. 2018;53(4):756–63.
10. Lee H, Sung K, Kim WS, Lee YT, Park SJ, Carriere KC, et al. Clinical and hemodynamic influences of prophylactic tricuspid annuloplasty in mechanical mitral valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2016;151(3):788–95.
 11. Ro SK, Kim JB, Jung SH, Choo SJ, Chung CH, Lee JW. Mild-to-moderate functional tricuspid regurgitation in patients undergoing mitral valve surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013;146(5):1092–7.
 12. Calafiore AM, Gallina S, Iaco AL, Contini M, Bivona A, Gagliardi M, et al. Mitral valve surgery for functional mitral regurgitation: should moderate or more tricuspid regurgitation be treated? A propensity score analysis. *Ann Thorac Surg*. 2009;87(3):698–703.
 13. De Meester P, De Cock D, Van De Bruene A, Gabriels C, Buys R, Helsen F, et al. Additional tricuspid annuloplasty in mitral valve surgery results in better clinical outcome. *Heart*. 2015;101(9):720–6.
 14. Takano H, Hiramatsu M, Kida H, Uenoyama M, Horiguchi K, Yamauchi T, et al. Severe tricuspid regurgitation after mitral valve surgery: the risk factors and results of the aggressive application of prophylactic tricuspid valve repair. *Surg Today*. 2017;47(4):445–56.
 15. Dreyfus GD, Corbi PJ, Chan KM, Bahrami T. Secondary tricuspid regurgitation or dilatation: which should be the criteria for surgical repair? *Ann Thorac Surg*. 2005;79(1):127–32.
 16. Benedetto U, Melina G, Angeloni E, Refice S, Roscitano A, Comito C, et al. Prophylactic tricuspid annuloplasty in patients with dilated tricuspid annulus undergoing mitral valve surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012;143(3):632–8.
 17. Pettinari M, De Kerchove L, Lazam S, Pasquet A, Gerber B, Vanoverschelde JL, et al. Mid-term results of a randomized trial of tricuspid annuloplasty for less-than-severe functional tricuspid regurgitation at the time of mitral valve surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2019;55(5):851–8.
 18. Chan V, Burwash IG, Lam BK, Auyeung T, Tran A, Mesana TG, et al. Clinical and echocardiographic impact of functional tricuspid regurgitation repair at the time of mitral valve replacement. *Ann Thorac Surg*. 2009;88(4):1209–15.
 19. Chikwe J, Itagaki S, Anyanwu A, Adams DH. Impact of concomitant tricuspid Annuloplasty on tricuspid regurgitation, right ventricular function, and pulmonary artery hypertension after repair of mitral valve prolapse. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(18):1931–8.
 20. Plannmueller B, Verevkin A, Borger MA, Mende M, Davierwala P, Garbade J, et al. Role of tricuspid valve repair for moderate tricuspid regurgitation during minimally invasive mitral valve surgery. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2013;61(5):386–91.
 21. Jouan J, Mele A, Florens E, Chatellier G, Carpentier A, Achouh P, et al. Conduction disorders after tricuspid annuloplasty with mitral valve surgery: implications for earlier tricuspid intervention. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2016;151(1):99–103.

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Ready to submit your research? Choose BMC and benefit from:

- fast, convenient online submission
- thorough peer review by experienced researchers in your field
- rapid publication on acceptance
- support for research data, including large and complex data types
- gold Open Access which fosters wider collaboration and increased citations
- maximum visibility for your research: over 100M website views per year

At BMC, research is always in progress.

Learn more biomedcentral.com/submissions

