

Aus der Medizinischen Klinik für Kardiologie (Campus Benjamin  
Franklin)  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Identifikation klinischer Faktoren zur optimierten  
Patientenselektion bei interventioneller Therapie der  
Mitralklappeninsuffizienz mittels MitraClip Device

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Jonathan Felix Alexander Curio  
aus Berlin

Datum der Promotion: 3.3.2023

## Inhaltsverzeichnis

<b>Abstract Deutsch</b>	4
<b>Abstract Englisch</b>	6
<b>1. Einführung</b>	
1.1. Mitralklappeninsuffizienz	
1.1.1. Pathophysiologie, Epidemiologie und Prognose	8
1.1.2. Etablierte Therapieoptionen	9
1.1.3. Neue katheterbasierte Behandlungsmöglichkeit mittels MitraClip	9
1.2. Aktuelle Studienlage zur MitraClip Therapie	10
1.3. Fragestellungen	
1.3.1. Können mittels Stressechokardiographie Patienten identifiziert werden, die sich in einem noch weniger fortgeschrittenen Erkrankungsstadium befinden und ggf. von einer frühzeitigen MitraClip Intervention profitieren? (Publikation 1)	11
1.3.2. Welchen Einfluss haben koexistierende moderate Aortenklappenerkrankungen auf das Outcome einer MitraClip Therapie? (Publikation 2)	12
1.3.3. Welche interventionellen Möglichkeiten bestehen bei einer nach erster MitraClip Therapie wiederkehrenden Mitralklappeninsuffizienz? (Publikation 3)	12
<b>2. Material und Methodik</b>	
2.1. Patientenpopulation	13
2.2. Patientenselektion	13
2.3. Präprozedurale Echokardiographie	13
2.4. MitraClip Prozedur	15
2.5. Endpunkt Definitionen und Follow-Up	16
2.6. Statistische Methoden	16
<b>3. Ergebnisse</b>	
3.1. Publikation 1: MitraClip bei Patienten mit mittelgradiger Mitralklappeninsuffizienz in Ruhe, aber hochgradiger Insuffizienz unter Belastung	
3.1.1. Demographische Daten zu Studienbeginn	17
3.1.2. Prozedurdetails und technischer Prozedurerfolg	17
3.1.3. Outcome in Bezug auf den primären Endpunkt	18

3.2. Publikation 2: Einfluss mittelgradiger Aortenklappenerkrankungen auf das Outcome einer MitraClip Therapie	
3.2.1. Demographische Daten zu Studienbeginn	19
3.2.2. Prozedurcharakteristika und Outcome	19
3.3. Publikation 3: Re-MitraClip Implantation bei Patienten mit wiederkehrender Mitralklappeninsuffizienz nach erfolgreicher erster Prozedur	
3.3.1. Patientencharakteristika vor erster und zweiter MitraClip Prozedur	20
3.3.2. Prozedurcharakteristika und Outcome der ersten und zweiten Prozedur	20
3.3.3. Faktoren mit Einfluss auf das technische Outcome der ReClip Prozedur	21
3.3.4. Verlust der Segelinsertion (LLI)	21
<b>4. Diskussion</b>	
4.1. Verbesserte Patientenselektion und Identifikation des optimalen Zeitpunkts für eine MitraClip Therapie	22
4.2. Potential und mögliche Rolle der MitraClip Therapie bei gleichzeitiger Aortenklappenerkrankung	24
4.3. Therapieoptionen bei wiederkehrender Mitralklappeninsuffizienz nach einer initial erfolgreichen MitraClip Therapie	26
4.4. Limitationen	28
4.5. Schlussfolgerungen	29
<b>5. Literaturverzeichnis</b>	30
<b>Eidesstattliche Versicherung / Anteilserklärung</b>	36
<b>Druckexemplare der ausgewählten Publikationen</b>	
Publikation 1	38
Publikation 2	47
Publikation 3	57
<b>Lebenslauf</b>	66
<b>Publikationsliste</b>	68
<b>Danksagung</b>	70

## **Abstract Deutsch**

### **Einführung**

Der MitraClip (Abbott-Laboratories) ist eine katheterbasierte Therapieoption bei schwerer Mitralklappeninsuffizienz (MI) und hohem OP-Risiko. Die progrediente Klinik der MI erschwert jedoch die Identifikation des optimalen Interventionszeitpunktes. Publikation 1 untersuchte daher, ob symptomatische Patienten mit in Ruhe moderater, unter Handgrip-Stressechokardiographie jedoch schwerer MI (MI2+) gegenüber Patienten mit bereits in Ruhe schwerer MI (MI3) bessere MitraClip-Ergebnisse zeigten. Ein weiteres wichtiges klinisches Szenario sind koinzidente moderate Aortenklappenerkrankungen. Publikation 2 untersuchte deren Beeinflussung des MitraClip-Outcomes.

Trotz erfolgreichem MitraClip erleiden einige Patienten ein MI-Rezidiv, weshalb Publikation 3 Machbarkeit und Ergebnisse eines Re-MitraClip (ReClip) untersuchte.

### **Material und Methodik**

Publikation 1 verglich retrospektiv 55 MI2+ Patienten mit 166 MI3 Patienten bezüglich eines kombinierten Endpunktes (Mortalität, Herzinsuffizienz-Hospitalisationen) 2 Jahre nach MitraClip, Publikation 2 verglich 21 Patienten mit koinzidenter moderater Aortenklappenstenose (AS), 28 Patienten mit moderater Aortenklappeninsuffizienz (AI) und 237 Patienten ohne relevante Aortenklappenerkrankung 1 Jahr nach MitraClip und Publikation 3 untersuchte das Outcome 1 Jahr nach 15 ReClip-Prozeduren.

### **Ergebnisse**

MI3 Patienten zeigten gegenüber MI2+ Patienten signifikant höhere STS-Scores, mehr präprozedurale Herzinsuffizienz-Hospitalisationen, schlechtere linksventrikuläre (LV) Ejektionsfraktionen und verstärkte LV-Dilatation (Publikation 1). MI3 Patienten erlitten nach 2 Jahren signifikant häufiger den kombinierten Endpunkt ( $p=0,010$ ). Herzinsuffizienz-Hospitalisationen waren jedoch in beiden Gruppen gegenüber den 2 präprozeduralen Jahren reduziert (MI3:  $p<0,001$ ; MI2+:  $p=0,030$ ). Präprozedurale Herzinsuffizienz-Hospitalisationen (Hazard-Ratio[HR]: 1,813;  $p=0,040$ ) sowie verstärkte LV-Dilatation (HR: 1,035;  $p=0,020$ ) prädizierten schlechteres Outcome.

Patienten mit koinzidenter moderater AS/AI zeigten bezüglich des kombinierten Endpunkts nach 1 Jahr keinen signifikanten Unterschied (Publikation 2). Allerdings zeigten AI-Patienten signifikant erhöhte Mortalitätsraten (17,9% vs. 5,0% bei AS vs. 3,8% ohne

Aortenklappenerkrankung,  $p=0,006$ ). AS-Patienten zeigten gegenüber Patienten ohne relevante Aortenklappenerkrankung signifikant häufiger residuelle  $MI>2$  (14,3% vs. 8,9%,  $p=0,001$ ).

11 der 15 ReClips (73%) waren erfolgreich ( $MI\text{-Reduktion}\geq 1$ , Mitralklappengradient  $<5\text{mmHg}$ ), wobei keinerlei Komplikationen auftraten (Publikation 3). 1 Jahr nach ReClip zeigten 2 Patienten erneute MI-Rekurrenz (Erfolgsrate nun 60%). Tendenziell schlechteres Outcome hatten Patienten mit geringerer Koaptationstiefe und höherem Klappengradienten vor ReClip.

### **Schlussfolgerungen**

Patienten mit symptomatischer MI, in Ruhe moderat, progredient unter Handgrip, sind wahrscheinlich an einem früheren Erkrankungszeitpunkt mit einem möglicherweise besseren MitraClip-Ansprechen (Publikation 1). Diese dynamische MI-Komponente, eventuell ein guter übergreifender Identifikator eines geeigneten Therapiezeitpunkts, sollte daher in die Patientenevaluation einfließen.

Patienten mit moderater-AS sollten eine genaue Mitralklappenpathologie Analyse erhalten, um technische Erfolgsaussichten (MI-Reduktion) abzuschätzen. Patienten mit moderater-AI sollten aufgrund des Mortalitätssignals eine präzise AI-Schweregrad Evaluation sowie eine kritische Diskussion der Therapiemöglichkeiten erfahren (Publikation 2).

ReClip erscheint als sichere Behandlungsoption mit guten Erfolgsaussichten, es sollte jedoch eine genaue Patientenauswahl (Koaptationstiefe und Klappengradient beachtend) erfolgen.

Aufgrund der retrospektiven Betrachtungsweise sowie teilweise geringer Patientenzahlen sollten größere Studien diese Ergebnisse validieren.

## **Abstract English**

### **Introduction**

MitraClip (Abbott-Laboratories) is a catheter-based treatment for high surgical-risk patients with severe mitral regurgitation (MR). During MR progression, identification of an ideal treatment-point is challenging. Thus, publication 1 studied whether patients with moderate resting MR, progressing to severe under handgrip-exercise (MR2+) showed better outcomes than patients with severe resting MR (MR3). As concomitant aortic-valve-diseases (AVD) are another field of concern, publication 2 studied how these influence MitraClip outcomes. Despite successful MitraClip some patients experience MR recurrence. Publication 3 evaluated feasibility and outcomes of Re-MitraClip (ReClip) in such patients.

### **Material and methods**

Publication 1 retrospectively compared 55 MR2+ with 166 MR3 patients, assessing a combined endpoint (mortality, heart-failure[HF]-hospitalisations) 2 years after MitraClip. Publication 2 compared 21 patients with concomitant moderate aortic-stenosis (AS), 28 patients with concomitant moderate aortic-regurgitation (AR) and 237 patients without AVD 1 year following MitraClip. Publication 3 studied outcomes in 15 patients 1 year after ReClip.

### **Results**

MR3 patients compared with MR2+ showed significantly higher STS-Scores, more pre-procedural HF-hospitalisations, worse leftventricular (LV) ejection fraction und more LV-dilatation (publication 1). MR3 patients after 2 years significantly more often experienced the combined endpoint ( $p=0,010$ ). HF-hospitalisations, compared to 2 years pre-procedure, were reduced in both groups (MR3:  $p<0,001$ ; MR2+:  $p=0,030$ ). Pre-procedural HF-hospitalisations (Hazard-Ratio [HR]: 1,813;  $p=0,040$ ) and LV-dilatation (HR: 1,035;  $p=0,020$ ) predicted worse outcome.

Concomitant AS/AR patients after 1 year showed no differences concerning the combined endpoint (publication 2). However, AR patients showed significantly higher mortality (7,9% vs. 5,0% in AS vs. 3,8% without AVD,  $p=0,006$ ). AS patients compared with no-AVD patients had more residual MR $>2$  (14,3% vs. 8,9%,  $p=0,001$ ).

11 of 15 ReClips (73%) were successful (MR-reduction $\geq 1$ , gradient $<5$ mmHg), without complications (publication 3). 1 year after ReClip, 2 patients again had MR recurrence (resulting success-rate 60%). Patients with less coaptation-depth and higher gradients before ReClip tended to worse outcomes.

## **Conclusions**

Patients with symptomatic MR, moderate at rest, progressing to severe under handgrip, probably are at an earlier disease-stage, promising better MitraClip response (publication 1). This exercise-increase in MR might be a good marker of an effective treatment point and should be assessed during patient evaluation.

In moderate AS patients, MR-mechanism should be studied precisely to judge chances of technical success (MR-reduction). Moderate AR patients, given the mortality findings, should receive detailed grading of AR-severity and thorough discussion of treatment options.

ReClip appears as safe treatment with good success-rates, when patients are chosen carefully (respecting coaptation-depth and gradient).

Given the retrospective design and small numbers in some sub-groups, larger studies should validate these results.

## 1. Einführung

### 1.1. Mitralklappeninsuffizienz

#### 1.1.1. Pathophysiologie, Epidemiologie und Prognose

Der Mitralklappenapparat ist während der Systole für eine hämodynamische Abgrenzung des linken Ventrikels (LV) gegenüber dem linken Vorhof (LA) verantwortlich und besteht im Wesentlichen aus vier strukturellen Komponenten: Zwei Klappensegeln; einem ellipsenförmigen Klappenannulus; mehreren Chordae tendinae (Verbindung zwischen Segelspitzen und Papillarmuskeln); und zwei in der linksventrikulären Wand verankerten Papillarmuskeln<sup>1,2</sup>. Im Falle pathologischer Schädigungen oder funktioneller Beeinträchtigungen einer bzw. mehrerer dieser Strukturen kann es während der Systole zu einer Insuffizienz der Klappe mit Blutrückfluss in den LA kommen<sup>3</sup>.

Die primäre, degenerative Form der MI ist entweder Folge eines Verlusts fibroelastischer Eigenschaften mit möglichem Riss der Chordae oder sie ist bedingt durch einen diffusen myxomatösen Umbau im gesamten Segelbereich<sup>4-6</sup>. Des Weiteren kann eine primäre MI Folge einer rheumatischen Herzkrankheit, einer Endokarditis, einer Kalzifizierung der Klappenstrukturen oder einer fusionierenden Verwachsung der Chordae und Segel sein<sup>7,8</sup>.

Die sekundäre, funktionelle MI basiert zumeist auf einer LV Strukturveränderung, welche den ansonsten unveränderten, morphologisch gesunden Mitralklappenapparat auseinanderzieht<sup>9</sup>. Dies kann ischämischer Genese mit verminderter Wandbewegung und Verschiebung der Papillarmuskeln im Bereich stattgehabter Myokardinfarkte sowie nicht-ischämischer Genese als Folge einer länger bestehenden arteriellen Hypertonie oder einer idiopathischen dilatativen Kardiomyopathie sein<sup>4,10</sup>. Auch eine LA Dilatation, zumeist im Rahmen eines Vorhofflimmerns, bei ansonsten weitestgehend unverändertem LV kann einer funktionellen MI zugrunde liegen, wobei es dann vornehmlich zu einer Dilatation des Klappenannulus als MI Ursache kommt<sup>11</sup>.

Die aus der MI resultierende Volumenbelastung für LA und LV kann anfänglich durch exzentrische Hypertrophie kompensiert werden, im Verlauf kommt es jedoch zu massiv zunehmender LV Dilatation, erhöhten diastolischen LV Drücken, verstärkter systolischer Wandbelastung mit eingeschränkter Kontraktilität und im Endeffekt zu einem Abfall der Ejektionsfraktion auf teilweise deutlich unter 50%<sup>12</sup>. Eine MI wird häufig erst nach einem längeren symptomfreien Intervall durch zunehmende Belastungsdyspnoe, Ermüdbarkeit und gegebenenfalls durch Zeichen einer Linksherzinsuffizienz sowie eines möglicherweise durch die LA Überlastung hervorgerufenen Vorhofflimmerns klinisch auffällig<sup>4</sup>.

Eine im Mindesten moderate MI stellt in Europa die häufigste Herzklappenerkrankung dar und ist nach der Aortenklappenstenose (AS) die zweithäufigste Indikation für eine Herzklappenoperation

(2% der Allgemeinbevölkerung mit messbarer MI;  $\geq 65$  Jahre 2,3% und  $\geq 75$  Jahre 9,3% mit moderat bis hochgradiger MI) <sup>13-15</sup>. In Deutschland wird die Zahl der Patienten mit therapiebedürftiger MI auf bis zu 1 Million geschätzt, wobei hier aufgrund des demographischen Wandels noch vor 2050 mit einer Vordopplung gerechnet wird <sup>15, 16</sup>.

Die Prognose der MI ist allgemein als ungünstig anzusehen sobald ein signifikantes Niveau an Regurgitation erreicht ist. Bereits asymptomatische Patienten mit zumindest geringgradiger primärer MI, die rein medikamentös behandelt werden, erleiden mit einer Wahrscheinlichkeit von  $33 \pm 3 \%$  innerhalb von 5 Jahren ein kardiovaskuläres Ereignis (kardial bedingter Tod, Herzinsuffizienz [HI], neu aufgetretenes Vorhofflimmern) <sup>17</sup>.

### 1.1.2. Etablierte Therapieoptionen

Für Patienten mit schwerer primärer MI stellt eine OP den etablierten Therapiestandard dar. Laut aktuellen Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) in Zusammenarbeit mit der European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) aus dem Jahr 2017 bestehen folgende OP Indikationen <sup>18</sup>:

- Schwere symptomatische MI, LVEF  $> 30\%$  (Empfehlungsgrad I, Evidenzgrad B)
- Bei asymptomatischen Patienten Auftreten Prädiktoren schlechten OP Outcomes (LVEF  $\leq 60\%$ , LV endsystolischer Diameter  $\geq 45\text{mm}$ , neu aufgetretenes Vorhofflimmern, systolischer Pulmonalarteriendruck [PAP]  $> 50\text{mmHg}$ ) (Empfehlungsgrad IIa, Evidenzgrad B)

Bei sekundärer MI hingegen ist die Therapie aufgrund der begleitenden ventrikulären Erkrankung bzw. der häufig bestehenden gleichzeitigen HI deutlich komplexer und beinhaltet eine Intervention an der insuffizienten Klappe zumeist erst bei Versagen anderer therapeutischer Optionen (OP-Indikation bei weiter symptomatischer MI mit LVEF  $>30\%$  nach Gabe optimierter medikamentöser Therapie und ggf. Cardialer Resynchronisations Therapie [CRT] Implantation; Empfehlungsgrad IIb, Evidenzgrad C) <sup>18</sup>.

### 1.1.3. Neue katheterbasierte Behandlungsmöglichkeit mittels MitraClip

Da fast 50% der Patienten mit schwerer MI und OP Indikation ein zu hohes OP Risiko haben, wurden verschiedene schonendere katheterbasierte Therapieverfahren entwickelt <sup>19-21</sup>. So ist als minimalinvasive Imitation des „Alfieri-Stitch“, welcher die insuffizienten Mitralsegel mittig miteinander vernäht, das MitraClip Device (Abbott Laboratories) entworfen worden <sup>22, 23</sup>. Mit Hilfe eines steuerbaren Führungskatheters, eingebracht über eine venöse Leistenpunktion, wird nach Punktion des atrialen Septums ein Clip-Delivery-System (CDS) in den linken Vorhof in

anatomische Nähe zur Mitralklappe vorgebracht. Das Implantat selbst, ein mit Dacron überzogener Nitinol Clip, ermöglicht mittels zweier Greifer ein Einfangen und Zusammenführen der Mitralsegel im Sinne des Alfieri-Stitch (zu Details siehe 2.4.).

Die katheterbasierte edge-to-edge Therapie kann laut Leitlinien in der interdisziplinären Herz-Team Evaluation bei Patienten mit schwerer symptomatischer MI und erhöhtem OP Risiko erwogen werden. Bei primärer MI und hohem OP Risiko, wenn die echokardiographischen Machbarkeitskriterien erfüllt sind (Empfehlungsgrad IIb, Evidenzgrad C); bei sekundärer MI, wenn keine Indikation für eine Revaskularisation besteht, das operative Risiko nicht niedrig ist und trotz optimaler medikamentöser Therapie (ggf. inklusive CRT) weitere Symptome auftreten bzw. wenn bei einer LVEF < 30% bereits ein LV-Unterstützungssystem oder eine Herztransplantation evaluiert worden sind (Empfehlungsgrad IIb, Evidenzgrad C) <sup>18</sup>.

## 1.2. Aktuelle Studienlage zur MitraClip Therapie

Die erste randomisierte Studie zum MitraClip Verfahren war die EVEREST II Studie (279 Patienten; 73% primäre MI; 2:1 Randomisierung vs. OP) <sup>24</sup>. Die Rate an residueller MI > 2+ war 12 Monate nach MitraClip zwar höher (18% vs. 4%,  $p < 0,001$ ), das Sicherheitsprofil des MitraClip war jedoch signifikant besser (Rate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse: 15% vs. 48%,  $p < 0,001$ ) und das klinische Outcome zwischen beiden Gruppen unterschied sich nicht relevant (Mortalität in beiden Gruppen 6%; nach 5 Jahren 20,8% bei MitraClip vs. 26,8% nach OP,  $p = 0,360$ ) <sup>24, 25</sup>.

Zur MitraClip Therapie bei symptomatischer hochgradiger sekundärer MI sind zuletzt zwei randomisierte Studien mit divergierenden Ergebnissen publiziert worden. MITRA-FR randomisierte 304 Patienten mit schwerer MI in einen Interventionsarm (MitraClip) und einen Kontrollarm (medikamentöse Therapie) <sup>26</sup>. Nach 1 Jahr fand sich kein Unterschied bezüglich des kombinierten primären Endpunktes (Mortalität und ungeplante HI Hospitalisationen: 54,6% bei MitraClip vs. 51,3% in Kontrollgruppe,  $p = 0,530$ ). Als zweite Studie wurde die COAPT Studie veröffentlicht, welche 614 Patienten (mindestens moderat-bis-hochgradige MI, symptomatisch trotz optimierter Medikation) ebenfalls in eine Interventionsgruppe (MitraClip) und eine Kontrollgruppe (medikamentöse Therapie) randomisierte <sup>27</sup>. Nach 2 Jahren zeigte sich in der Interventionsgruppe eine signifikant geringere Rate an jährlichen HI Hospitalisationen (35,8% vs. 67,9%,  $p < 0,001$ ) und auch die Mortalität war mit 29,1% geringer als im Kontrollarm (46,1%,  $p < 0,001$ ). Die Anzahl notwendiger Behandlungen, um innerhalb von 2 Jahren ein Patientenleben zu retten betrug in COAPT 5,9 und lag somit unter der Anzahl aller anderen etablierten und in den

Leitlinien mit einem Empfehlungsgrad I versehenen Therapien der HI, wie ACE-Hemmer, Beta-Blocker, CRT oder auch Angiotensin-Rezeptor-Nepriylisin-Inhibitoren <sup>27, 28</sup>.

Mehrere Faktoren wurden als Erklärung für diese Unterschiede diskutiert: Geringere Erfahrung der Implanteure und eine höhere Rate residueller MI > 1 (beides erwiesene Prädiktoren schlechteren Outcomes) sowie eine noch nicht endgültig optimierte medikamentöse Therapie in MITRA-FR, die während des Follow-Up weiter angepasst wurde und so einen Vergleich erschwerte <sup>26, 27, 29, 30</sup>. Als zusätzlicher wichtiger Unterschied zwischen den beiden Studien wurden dann die echokardiographischen MI Charakteristika bei Studieneinschluss ausgemacht (COAPT: Effektive Regurgitationsöffnungsfläche [EROA] =  $41 \pm 15 \text{ mm}^2$ , linksventrikuläres enddiastolisches Volumen [LVEDV] =  $101 \pm 34 \text{ ml/m}^2$ ; MITRA-FR: EROA =  $31 \pm 10 \text{ mm}^2$ , LVEDV =  $135 \pm 35 \text{ ml/m}^2$ ). Dies deutet darauf hin, dass eine MitraClip Therapie bei sekundärer MI vor allem dann effektiv ist, wenn Patienten unter einer hochgradigen MI leiden, die Dysfunktion des unter der Klappe liegenden LV aber noch nicht zu weit fortgeschritten ist - ein von Grayburn et al. als „dysproportionale MI“ bezeichnetes Erklärungsmodell <sup>31</sup>.

### 1.3.Fragestellungen

1.3.1. Können mittels Stressechokardiographie Patienten identifiziert werden, die sich in einem noch weniger fortgeschrittenen Erkrankungsstadium befinden und ggf. von einer frühzeitigen MitraClip Intervention profitieren? (Publikation 1)

Aufgrund des Zusammenspiels aus LV Dysfunktion und MI, die sich im Sinne eines circulus vitiosus gegenseitig verstärken, kommt der Findung des optimalen Zeitpunktes diesen Kreislauf zu durchbrechen, ohne in einem bereits zu stark geschädigten LV keine weitere Einflussmöglichkeit mehr auf das klinische Outcome zu haben, besondere Bedeutung zu <sup>4</sup>. Bereits für die chirurgische MI Therapie ist eine frühere Intervention, um den weiteren Progress der Erkrankung vor Entwicklung einer massiven Insuffizienz und einer irreversiblen Schädigung von Struktur und Funktion des linken Herzens zu verhindern, diskutiert worden <sup>32</sup>. Diese Frage stellt sich ebenso für die MitraClip Therapie. Zum einen, da zumindest eine Diskussion dieser Behandlungsoption aufgrund des guten Sicherheitsprofils und der deutlich geringeren Invasivität im Vergleich zur offenen Operation bereits in einem früheren Krankheitsstadium angemessen erscheint und zum anderen auch, da die Leitlinien explizit darauf hinweisen, dass aussichtslose MitraClip Implantationen in einem zu fortgeschrittenen Erkrankungsstadium unterlassen werden sollen. Auch die Daten der MITRA-FR und der COAPT Studie weisen darauf hin, dass die Durchführung einer MitraClip Therapie bei Patienten mit zu fortgeschrittenem Ausmaß der LV Dysfunktion keinen klinischen Nutzen erwarten lässt.

Zur Identifikation des optimalen Interventionszeitpunktes könnte die Echokardiographie einen entscheidenden Beitrag leisten. Der relevante Einfluss der aktuellen, bereits im Tagesverlauf häufig sehr variablen, Volumenbelastung auf die echokardiographische Schweregradbestimmung der MI ist ein bekanntes Phänomen, welchem entscheidende prognostische Bedeutung zukommen kann, wenn es mittels Stressechokardiographie genutzt wird, um jene MI Patienten zu demaskieren, welche unter Belastung eine Verstärkung der Insuffizienz zeigen, die dann mit einem signifikant schlechteren Outcome assoziiert ist <sup>33</sup>.

Ziel von Publikation 1 war es daher das Outcome nach MitraClip bei jenen MI Patienten zu evaluieren, die zuvor eine moderate MI in Ruhe und unter Handgrip Stressechokardiographie einen Progress zu einer schweren MI gezeigt hatten.

### 1.3.2. Welchen Einfluss haben koexistierende moderate Aortenklappenerkrankungen auf das Outcome einer MitraClip Therapie? (Publikation 2)

Neben dem optimierten Timing einer MitraClip Therapie bei MI Patienten stellt im klinischen Alltag die Herangehensweise bei Patienten mit mehreren, gleichzeitig existierenden, Klappenerkrankungen eine besondere Herausforderung dar <sup>34</sup>. Vor allem eine parallel existierende Erkrankung der Aortenklappe kann hierbei einen entscheidenden Einfluss auf die Therapieentscheidung haben, da laut aktuellen ESC/EACTS Leitlinien im Falle einer gleichzeitigen Klappenerkrankung eher einer chirurgischen Therapie der Vorzug zu geben ist bzw. da bei einer Indikation für eine transkatheter Aortenklappenimplantation (TAVI) aufgrund einer hochgradigen Aortenstenose und gleichzeitiger schwerer MI zunächst eine TAVI Versorgung erfolgen würde <sup>18, 34-36</sup>. Für Patienten hingegen, die nur eine moderate Aortenklappenstenose oder –insuffizienz haben sind dezidierte Therapiealgorithmen weniger etabliert.

Das Ziel von Publikation 2 war es daher das Outcome nach MitraClip Therapie bei Patienten mit einer koexistierenden moderaten Aortenklappenerkrankung zu untersuchen.

### 1.3.3. Welche interventionellen Möglichkeiten bestehen bei einer nach erster MitraClip Therapie wiederkehrenden Mitralklappeninsuffizienz? (Publikation 3)

Die MitraClip Therapie zeigt in der heutigen klinischen Praxis mit einem Anteil von über 95% an Patienten, die postprozedural eine MI  $\leq 2+$  (nach amerikanischer Einteilung) aufweisen, äußerst hohe prozedurale Erfolgsraten <sup>37</sup>. Allerdings ist die Rate an Patienten, die in der echokardiographischen Nachverfolgung mit einer rekurrenten MI wiedervorstellig werden höher als etwa nach einer chirurgischen Therapie. In der EVEREST II Studie etwa wird 5 Jahre nach der Prozedur ein Anteil von 12,3% an Patienten mit einer MI  $> 2+$  angegeben und im MitraSWISS

Register wurde bei 10% der Patienten innerhalb von 2 Jahren nach einer ersten Prozedur eine Re-MitraClip (ReClip) Implantation vorgenommen<sup>25, 38</sup>. Obwohl der Bedarf und auch die Möglichkeit einer ReClip Prozedur also durchaus beschrieben sind, beschränkt sich die Literatur, welche konkret die Machbarkeit und das Outcome dieser ReClip Prozeduren beschreibt im Wesentlichen auf einzelne Fallberichte<sup>39-42</sup>.

Publikation 3 untersuchte daher das Outcome und die möglichen Limitationen einer solchen ReClip Prozedur bei rekurrenter MI nach einer erfolgreichen ersten MitraClip Implantation.

## **2. Material und Methodik**

### **2.1. Patientenpopulation**

Die Patientenpopulationen entstammen einer retrospektiven Erhebung der prozeduralen Daten und klinischen Nachverfolgung von Patienten, die in der Klinik für Kardiologie am Campus Benjamin Franklin der Charité Universitätsmedizin Berlin eine MitraClip Therapie erhalten haben. Für Publikation 1 wurden Daten von 221 Patienten erhoben (Zeitraum November 2010 bis Juli 2016); für Publikation 3 waren zuvor jene 15 Prozeduren aus diesem Zeitraum exkludiert worden, die eine ReClip Prozedur darstellten; für Publikation 2 wurden zusätzlich noch Daten zwischen Juli 2016 und 2018 erhoben. Ein positives Ethikvotum zur Durchführung der retrospektiven Analysen wurde eingeholt (Aktenzeichen: EA4/079/17).

### **2.2. Patientenselektion**

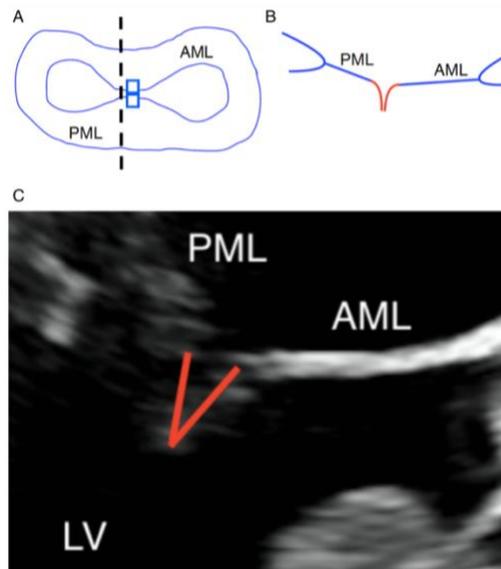
Alle Patienten litten vor der MitraClip Therapie trotz optimaler leitliniengerechter Medikation unter persistierenden HI Symptomen, die sich auf eine signifikante MI zurückführen ließen, welche unter Ruhe bzw. während Handgrip Stressechokardiographie als hochgradig einzuschätzen war. Laut des Society of Thoracic Surgeons (STS) Risiko Scores für prozedurale Mortalität hatten die Patienten ein hohes oder intolerables Risiko an einer möglichen OP zur MI Reparatur zu versterben. Alle Patienten wurden in einem interdisziplinären Herz-Team (aus Kardiologen, Herzchirurgen und Anästhesisten) vorgestellt und diskutiert, woraufhin beschlossen wurde, dass eine MitraClip Implantation die beste Therapieoption darstellen würde. Patienten mit relevanten Erkrankungen an mehreren Herzklappen wurden jedoch präferenziell eher einer chirurgischen Therapie zugeführt.

### **2.3. Präprozedurale Echokardiographie**

Vor der Prozedur wurden eine transthorakale Echokardiographie (TTE) sowie eine transösophageale Echokardiographie (TOE) durchgeführt, um den Schweregrad der MI sowie

weiterer möglicher Klappenvitien festzustellen. Der Schweregrad der MI wurde entsprechend der European Association of Echocardiography (EAE) auf einer Skala von 0 (keine MI) bis 3 (schwere MI) erfasst und wurde anhand einer integrativen Herangehensweise, welche die Messung der Vena contracta, der EROA, des Regurgitationsjets in Relation zur LA Größe, die Exzentrizität des MI-Jets sowie die mögliche systolische Flussumkehr in den Pulmonalvenen einschloss, ermittelt <sup>43</sup>. Patienten mit einer MI 2 (moderat) in Ruhe, bei denen jedoch aufgrund der klinischen Beschwerdesymptomatik eine signifikante MI vermutet wurde, wurden mittels Handgrip Stressecho evaluiert. Die körperliche Belastung wurde hierbei durch das Zusammendrücken einer im Widerstand verstellbaren Klammer mit der rechten oder linken Hand hervorgerufen. Der Widerstand wurde dabei so eingestellt, dass Patienten ein Zusammendrücken als Belastung empfanden. Eine Zunahme der MI wurde mit der oben beschriebenen Methode im Vergleich zu den Ruhemessungen bestimmt. Die Pathologie der MI (primärer oder sekundärer Genese) wurde mittels TTE und TOE analysiert und die technische Machbarkeit einer MitraClip Implantation geprüft.

Vor ReClips (Publikation 3) wurde besonders die Pathophysiologie der MI Rekurrenz untersucht, vor allem die Segel Insertion (LI) bzw. deren möglicher Verlust (LLI). Zur LI Messung wurden im LVOT Blick (Linksventrikulärer Ausflusstrakt) Anlotungen eine Schnittebene unmittelbar medial oder lateral des implantierten MitraClip gewählt, in dem der durch die Segelinsertion verursachte Knick im Segel zu erkennen ist. Hier wurde dann die Distanz zur Segelspitze gemessen und als LI festgelegt (s. Abbildung 1). Ein LLI wurde dabei definiert als ein Verlust an LI im Vergleich zu TOE Bildern vom Ende der initialen Prozedur, wenn hieraus eine zusätzliche Mobilität des MitraClip resultierte, welche nicht durch einen Prolaps oder ein Flail des Segels zu erklären war. Ein partielles Clip Detachment (PCD) wurde diagnostiziert, wenn der Kontakt zu einem der beiden Segel nicht mehr nachweisbar war (Segelausriss). Vor den ReClip Prozeduren in Publikation 3 wurde außerdem überprüft, dass kein Ruhegradient von  $\geq 5\text{mmHg}$  bzw. keine Öffnungsfläche unter  $3.0\text{ cm}^2$  im Sinne einer Mitralstenose vorlag. Zur Durchführung der echokardiographischen Untersuchungen wurden die etablierten Geräte Philips iE33 und EPIQ 7 (Philips Healthcare) sowie Vivid 7 (GE Healthcare) genutzt.



**Abbildung 1.** Schematische Darstellung Echoschnitt (gestrichelt) direkt neben implantiertem MitraClip (A). Segelinsertion (LI) Messung vom Punkt des Abknickens bis zur Spitze des Segels (B). Messung der LI in LVOT Anlotung (C). *Abkürzungen: AML = anteriores Mitralklappensegel (leaflet), LV = linker Ventrikel, PML = posteriores Mitralklappensegel.*

#### 2.4. MitraClip Prozedur

Orale Antikoagulantien wurden am Tag vor der Prozedur abgesetzt und bei Antikoagulation mittels Vitamin K Antagonisten wurde ein INR Wert von  $< 2$  angestrebt. Unmittelbar präprozedural wurde eine Antibiotika Prophylaxe verabreicht. Die Prozeduren fanden unter Allgemeinanästhesie statt und wurden durch TOE und Fluoroskopie Bildgebung geführt vorgenommen. Nach initialem Heparinbolus von 100 I.E./kg Körpergewicht bei transeptaler Punktion wurde eine Aktivierte Gerinnungszeit von 250 bis 350 Sekunden aufrechterhalten.

Der Zugang erfolgte über die rechte Femoralvene. Nach erfolgreicher TOE gestützter transeptaler Punktion wurde der steuerbare Führungskatheter in den LA vorgebracht. Hierüber wurde das eigentliche Clip Delivery System (CDS) eingeführt und oberhalb der Mitralklappe positioniert. Unter 2D und 3D TOE Sicht wurde der geöffnete MitraClip über der für die Regurgitation verantwortlichen Läsion eingestellt und gegebenenfalls durch Rotation orthogonal gegenüber der Klappenkommissur positioniert. Der MitraClip wurde dann in den LV abgesenkt, worauf unter Rückzug in Richtung des LA die Mitralsegel von unten kommend in den Cliparmen eingefangen und dann durch Absenken der Greifer von oben im Device fixiert wurden. Nach erfolgreichem Greifen erfolgte das Zusammenführen der beiden MitraClip Arme, also der eigentliche Schluss des Systems. Mittels TOE wurde das Ergebnis der MitraClip Positionierung evaluiert (MI Reduktion, eventuell hervorgerufene Stenose). Gegebenenfalls erfolgte ein erneutes Lösen des

MitraClip, eine Umpositionierung sowie ein erneuter Greifversuch. Bei zufriedenstellendem Ergebnis wurde der MitraClip vom CDS gelöst und das Kathetersystem zurückgezogen. Im Fall größerer Läsionen oder bei multiplen MI-Jets aus verschiedenen Regurgitationsöffnungen wurden bei Bedarf nacheinander mehrere MitraClips implantiert. Die venöse Punktionsstelle wurde mittels nahtbasierten Perclose ProGlide Devices (Abbott Laboratories) verschlossen. Zusätzlich erfolgte eine Z-Naht zum Hautverschluss.

Das MitraClip Device ist konstant weiterentwickelt worden. Auf die 1. Generation folgte der MitraClip NT mit stabileren Greifern, dann sind als 3. Generation der MitraClip NTR und XTR (zwei Device Größen) vorgestellt worden. Bis 2016 wurde der MitraClip 1. Generation genutzt, von 2016 bis 2018 wurde dann der MitraClip NT implantiert und ab 2018 werden die MitraClip NTR und XTR Devices verwendet.

Nach der Prozedur erhielten Patienten ohne orale Antikoagulation für die Dauer von 6 Monaten 100 mg Aspirin täglich sowie für 1 Monat 75 mg Clopidogrel täglich. Bereits antikoagulierte Patienten erhielten keine zusätzliche antithrombozytäre Therapie.

## 2.5. Endpunkt Definitionen und Follow-Up

In Publikationen 1 und 3 wurde die Prozedur als erfolgreich definiert bei: MI Reduktion  $\geq 1$  Grad und Klappengradient  $< 5$ mmHg. Publikation 2 erhob zusätzlich den rein technischen Erfolg der komplikationsfreien Implantation, unabhängig von der erreichten MI Reduktion.

Bei Entlassung wurden mittels TTE MI, Mitralklappengradient und PAP erfasst. Regelmäßige postprozedurale ambulante Echokardiographie Kontrollen wurden retrospektiv erhoben (Publikation 1 Nachverfolgung bis zu 2 Jahre; Publikation 2 bis zu 1 Jahr; Publikation 3 bis zu 1 Jahr nach ReClip). Zur Ermittlung des klinischen Outcomes wurde ein primärer Endpunkt (Mortalität jeglicher Genese und HI Hospitalisationen) erfasst, auf welchen hin die Patientendaten im Fall von Publikation 1 2 Jahre nach der Prozedur und im Fall von Publikation 2 1 Jahr nach der Prozedur untersucht wurden.

## 2.6. Statistische Methoden

Kontinuierliche Variablen werden als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung (Publikation 1, 2) bzw. als Median und Interquartilsabstand (Publikation 3) angegeben. Bei kategorialen Variablen wird die Anzahl (n) mit Prozentwert genannt. Auf Normalverteilung wurde mittels Shapiro-Wilk- und Kolmogorov-Smirnov-Test geprüft. Gruppenvergleiche kontinuierlicher Variablen wurden je nach Verteilung mittels t-Test bzw. Mann-Whitney-U-Test oder mittels Wilcoxon Tests bei gepaarten, nicht normal verteilten Gruppen vorgenommen. In Publikation 2 (3 Untergruppen)

wurden je nach Verteilung eine ANOVA oder ein Kruskal-Wallis-Test durchgeführt. Zur Eventanalyse wurden Kaplan-Meier-Schätzer erstellt (Gruppenvergleich mit Log-Rank Test). Univariate und multivariate Cox Regressionen dienten zur Identifikation signifikanter Prädiktoren eines Auftretens des primären Endpunktes (Publikation 1: aufgrund geringer Eventrate drei multivariate Regressionsmodelle mit jeweils 3 Parametern, jedoch stets inklusive STS Score, welcher die meisten aller relevanten Baseline Charakteristika inkorporierte). In Publikation 1 wurde eine Receiver Operating Characteristics (ROC) Kurven Analyse durchgeführt, um mittels Youden-Index einen Cut-off bezüglich der prognostischen Relevanz des linksventrikulären enddiastolischen Diameters (LVEDd) zu identifizieren.

P-Werte von  $< 0.05$  wurden als Zeichen statistischer Signifikanz gewertet. Die statistischen Analysen wurden mit SPSS (IBM SPSS Statistics; V. 24 für Mac OS in Publikation 1, V. 25 für Windows in Publikation 2, V. 23 für Mac OS in Publikation 3) durchgeführt.

### **3. Ergebnisse**

#### **3.1. Publikation 1: MitraClip bei Patienten mit mittelgradiger Mitralklappeninsuffizienz in Ruhe, aber hochgradiger Insuffizienz unter Belastung**

##### **3.1.1. Demographische Daten zu Studienbeginn**

In der untersuchten Kohorte litten 55 Patienten (25%) an moderater MI in Ruhe, welche unter Handgrip Belastung eine Progression zu einer schweren MI zeigte („MI 2+“). Eine schwere MI in Ruhe („MI 3“) hatten 166 Patienten (75%). Unter den MI 3 Patienten zeigten 75%, unter den MI 2+ Patienten 84% eine sekundäre MI ( $p = 0.110$ ). In der MI 3 Gruppe waren gegenüber der MI 2+ Gruppe das Kreatinin ( $1,6 \pm 0,9$  mg/dl vs.  $1,2 \pm 0,4$  mg/dl,  $p < 0.001$ ) sowie die Prävalenz einer Niereninsuffizienz (54% vs. 35%,  $p = 0.010$ ) signifikant erhöht. Außerdem waren in der MI 3 Gruppe der STS Score ( $6,7 \pm 7,3\%$  vs.  $4,4 \pm 5,5\%$ ,  $p < 0.001$ ) und die Prävalenz an HI Hospitalisationen in den 2 Jahren vor der Prozedur (51% vs. 29%,  $p < 0.001$ ) signifikant höher.

Echokardiographisch zeigten sich in der MI 3 Gruppe eine signifikant niedrigere LVEF ( $44,9 \pm 16,5\%$  vs.  $52,5 \pm 14,3\%$ ,  $p < 0,001$ ) sowie signifikant größere LVEDd ( $57,0 \pm 9,3$ mm vs.  $51,7 \pm 8,2$ mm,  $p < 0,001$ ) und LA Volumen Werte ( $118,3 \pm 55,8$  ml vs.  $98,6 \pm 35,2$  ml,  $p = 0,020$ ).

Weitere demographische Daten finden sich in Tabelle 1 der beigefügten Publikation 1 (s. S. 40).

##### **3.1.2. Prozedurdetails und technischer Prozedurerfolg**

Laut der unter 2.5. aufgeführten Definition wurde die Prozedur bei 177 (80%) Patienten erfolgreich abgeschlossen. 36 Patienten (16%) wurden mit einem Klappengradienten  $> 5$ mmHg entlassen und bei 11 Patienten (5%) zeigte sich eine MI Reduktion  $< 1$  Grad.

Im Vergleich beider Gruppen zeigte sich bei den MI 3 Patienten laut numerischer Differenz prä- und postprozeduraler Werte eine stärkere Reduktion der MI ( $-1,8 \pm 0,6$  vs.  $-1,6 \pm 0,5$  Grad,  $p < 0,001$ ). Trotzdem war die residuelle MI in der MI 3 Gruppe signifikant höher ( $1,2 \pm 0,6$  vs.  $0,9 \pm 0,5$ ,  $p < 0,001$ ). Dementsprechend war bei Entlassung die Anzahl an Patienten mit residueller MI  $> 1$  in der MI 3 Gruppe signifikant höher (32% vs. 7%,  $p < 0,001$ ). Die Anzahl implantierter MitraClips war in der MI 3 Gruppe signifikant höher ( $1,6 \pm 0,7$  vs.  $1,3 \pm 0,5$  Clips,  $p < 0,001$ ), allerdings ohne Erhöhung des Klappengradienten ( $3,7 \pm 1,5$  vs.  $3,6 \pm 1,7$  mmHg,  $p = 0,720$ ). In beiden Gruppen konnte gegenüber präprozeduralen Werten eine signifikante PAP Reduktion erreicht werden (jeweils  $p < 0,001$ ).

Tabelle 2 der beigefügten Publikation 1 zeigt zusätzliche prozedurale Charakteristika (s. S. 40).

### 3.1.3 Outcome in Bezug auf den primären Endpunkt

Das mediane Follow-Up betrug 374 Tage (Interquartilsabstand 618 Tage). Nach 2 Jahren war der kombinierte Endpunkt bei MI 3 Patienten signifikant häufiger aufgetreten (Log-Rank  $p = 0,010$ ). Dieser Unterschied war vor allem durch eine signifikant höhere Rate an HI Rehospitalisationen bedingt, welche 2 Jahre nach der Prozedur in der MI 3 Gruppe 23% und in der MI 2+ Gruppe 15% betrug (Log-Rank  $p = 0,020$ ;  $p = 0,160$  für Mortalität). In beiden Gruppen zeigte sich jedoch in den 2 Jahren nach der Prozedur eine signifikante Reduktion der Rate an HI Hospitalisationen im Vergleich zu den 2 Jahren vor der Prozedur ( $p < 0,001$  in der MI 3 Gruppe;  $p = 0,030$  in der MI 2+ Gruppe). Die Mortalitätsrate nach 2 Jahren betrug in der MI 2+ Gruppe 4% und in der MI 3 Gruppe 8 % (Log-Rank  $p = 0,160$ ). Die Kaplan-Meier Kurve für den kombinierten Endpunkt findet sich in Abbildung 2 der beigefügten Publikation 1 (s. S. 41).

Patienten mit präprozeduraler HI Hospitalisation (Log-Rank  $p < 0,001$ ) sowie Patienten mit erhöhtem LVEDd zeigten ein signifikant schlechteres Outcome in Bezug auf den kombinierten primären Endpunkt. Mittels ROC Kurven Analyse konnte ein LVEDd Cut-off für ein vermehrtes Auftreten des primären Endpunkts in Höhe von 53,5 mm gefunden werden (Fläche unter Kurve: 0,696,  $p < 0,001$ ; Sens.: 86%, Spez.: 54%; Log-Rank  $p < 0,001$  für Cut-off).

Der STS Score zeigte sich in allen multivariaten Cox Regressionsmodellen als signifikanter Prädiktor schlechteren Outcomes (HR: 1,060, 95% KI: 1,023-1,098,  $p < 0,001$ ; HR: 1,046, 95% KI: 1,003-1,090,  $p = 0,030$ ; HR: 1,060, 95% KI: 1,019-1,102,  $p < 0,001$ ). Auch präprozedurale HI Hospitalisationen (HR: 1,813, 95% KI: 1,016-3,234,  $p = 0,040$ ) und ein erhöhter LVEDd (HR: 1,035, 95% KI: 1,005-1,066,  $p = 0,020$ ) zeigten sich als signifikante Prädiktoren.

Patienten, die mit einer residuellen  $MI > 1$  (häufiger in der MI 3 Gruppe) entlassen werden mussten, zeigten in einer Kaplan-Meier Analyse ein signifikant erhöhtes Auftreten des kombinierten primären Endpunkts (Log-Rank  $p = 0.020$ ).

### 3.2. Publikation 2: Einfluss mittelgradiger Aortenklappenerkrankungen auf das Outcome einer MitraClip Therapie

#### 3.2.1. Demographische Daten zu Studienbeginn

Von den 286 in Publikation 2 untersuchten Patienten litten 49 (17,1%) an einer koinzidenten moderaten Aortenklappenerkrankung. 21 Patienten litten hierbei unter einer mittelgradigen AS und 28 an einer mittelgradigen Aortenklappeninsuffizienz (AI). Bei Betrachtung der Patientencharakteristika bei Studieneinschluss fielen ein signifikanter Unterschied zwischen den drei Gruppen (Patienten mit moderater AS, moderater AI bzw. Patienten ohne relevante Aortenklappenerkrankung) in Bezug auf das Alter sowie den STS Score auf. Patienten mit moderater AI waren hierbei signifikant älter als Patienten ohne relevante Aortenklappenerkrankung ( $82 \pm 6$  vs.  $78 \pm 11$  Jahre,  $p = 0,017$ ) und Patienten mit moderater AS hatten signifikant höhere STS Scores als Patienten ohne relevante Aortenklappenerkrankung ( $5,39 \pm 4,57\%$  vs.  $3,50 \pm 4,55\%$ ,  $p = 0,013$ ). Andere klinische Parameter (Kreatinin Level, MI Ätiologie, Prävalenz von Diabetes mellitus, Chronisch obstruktiver Lungenerkrankung oder Koronarer Herzerkrankung) unterschieden sich zwischen den drei Gruppen nicht. Ebenso zeigten sich die relevanten echokardiographischen Parameter wie LVEF, LVEDd und PAP ohne Unterschied zwischen den Gruppen.

Tabelle 1 der beigefügten Publikation 2 führt weitere Baseline Charakteristika auf (s. S. 51).

#### 3.2.2. Prozedurcharakteristika und Outcome

Bei Entlassung zeigten Patienten mit koinzidenter moderater AS eine signifikant erhöhte Rate an residueller  $MI > 2$  (14,3% vs. 7,1 % bei Patienten mit moderater AI vs. 8,9% bei Patienten ohne relevante Aortenklappenerkrankung,  $p = 0,002$ ). In Einklang hiermit zeigte sich bei den Patienten mit moderater AS auch ein Trend zu einer geringeren technischen Device Erfolgsrate im Sinne komplikationsfreier Implantationen (90,5% vs. 100% bei Patienten mit moderater AI vs. 98% bei Patienten ohne relevante Aortenklappenerkrankung,  $p = 0,055$ ). Die Inzidenz prozedurassoziierter Komplikationen, inklusive kleinerer oder größerer Blutungen an der venösen Punktionsstelle, zeigte keinen Unterschied zwischen den drei Gruppen.

Die Follow-Up Zeit in Publikation 2 umfasste 1 Jahr. In einer Kaplan-Meier Analyse dieses Zeitraums zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den drei Gruppen in Bezug auf das

Auftreten des kombinierten Endpunktes. In den Regressionsanalysen unter Einschluss der bei Studienbeginn zwischen den Gruppen signifikant unterschiedlichen Variablen ließ sich kein Prädiktor für ein vermehrtes Auftreten des kombinierten Endpunktes finden.

Die Mortalitätsrate nach 1 Jahr jedoch war bei Patienten mit moderater AI signifikant höher (17,9% vs. 5% bei moderater AS vs. 3,8% bei Patienten ohne relevante Aortenklappenerkrankung, Log-Rank  $p = 0,006$ ). Unter den 5 Todesfällen in der Gruppe von Patienten mit moderater AI waren 3 kardialer Ursache, 1 Fall war Folge eines septischen Schocks und 1 Fall ohne identifizierbare exakte einzelne Todesursache. Die Rate an HI Rehospitalisationen war ohne signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen (14,3% bei moderater AI vs. 15,0% bei AS vs. 19,7% bei Patienten ohne relevante Aortenklappenerkrankung,  $p = 0,740$ ).

### 3.3. Publikation 3: Re-MitraClip Implantation bei Patienten mit wiederkehrender Mitralklappeninsuffizienz nach erfolgreicher erster Prozedur

#### 3.3.1. Patientencharakteristika vor erster und zweiter MitraClip Prozedur

Das durchschnittliche Alter der 15 ReClip Patienten betrug vor der ersten Prozedur 74 (69-79) Jahre und vor ReClip 76 (71-81) Jahre. 8 (53%) der Patienten waren weiblich. Vor der ersten Prozedur zeigten 8 Patienten eine sekundäre und 7 Patienten eine primäre MI, wobei als Genese der primären MI in je 3 Patienten ein Prolaps des anterioren bzw. des posterioren Segels vorlag und 1 Patient einen Prolaps beider Segel zeigte. 7 Patienten (47%) zeigten vor der zweiten Prozedur ein LLI, was auch 2 Patienten mit einem PCD einschloss. Bei den anderen Patienten konnte keine spezifische, die MI Rekurrenz erklärende Pathologie festgestellt werden.

Es zeigte sich vor ReClip ein deutlicher Trend zu einem im Median höheren STS Score, welcher statistisch eine Borderline-Signifikanz aufwies (5,7 [3,6-7,4]% vs. 3,0 [1,4-5,8]% vor erster Prozedur,  $p = 0,054$ ). Der Grund für diesen Anstieg lag nicht nur in der Kategorisierung der ReClip Prozedur als Re-Operation, sondern auch in einer im STS Score miterhobenen Verschlechterung der Herzfunktion, anderer Herzklappenvitien und der Nierenfunktion.

In Tabelle 1 der beigefügten Publikation 3 findet sich eine ausführliche Darstellung weiterer Patientencharakteristika vor den beiden MitraClip Prozeduren (s. S. 61).

#### 3.3.2. Prozedurcharakteristika und Outcome der ersten und zweiten Prozedur

Die mediane Zeit zwischen den beiden Prozeduren betrug 441 (187-814) Tage. Während die initiale Prozedur in allen 15 Patienten erfolgreich verlief, konnte die ReClip Prozedur nur bei 11 Patienten (73%) erfolgreich durchgeführt werden.

Nach beiden Prozeduren zeigte sich ein signifikanter Abfall des PAP ( $p = 0.011$  nach der ersten,  $p = 0.004$  nach der ReClip Prozedur), wobei der PAP in der ReClip Prozedur nur bei den erfolgreich durchgeführten Implantationen reduziert werden konnte ( $-10$  [-13 bis -9] mmHg,  $p = 0.042$  vs.  $-2$  [-11 bis -4] mmHg,  $p = 0.663$ ).

Die mediane MI Reduktion nach der ReClip Prozedur blieb während des ersten Jahres der Nachverfolgung stabil, wobei sich bei 2 Patienten trotz initial erfolgreichem ReClip eine erneute Rekurrenz einer schweren MI zeigte. Einer dieser Patienten wurde mittels eines chirurgischen Klappenersatzes therapiert. Insgesamt zeigten somit 1 Jahr nach der ReClip Prozedur 9 von 15 Patienten (60%) ein zufriedenstellendes Ergebnis.

Weder während der ersten, noch während der ReClip Prozedur traten prozedurbedingte Komplikationen auf.

### 3.3.3. Faktoren mit Einfluss auf das technische Outcome der ReClip Prozedur

Der Grund für die als erfolglos anzusehende ReClip Prozedur lag bei zwei Patienten in einer unzureichenden MI Reduktion, bei einem Patienten in einem erhöhten Mitralklappengradienten (6,29 mmHg) und bei einem weiteren Patienten zeigte sich nach der Prozedur sowohl eine unzureichende MI Reduktion (MI Grad 2-3) als auch ein erhöhter Klappengradient (5,7 mmHg). Es zeigte sich ein Trend zu einem schlechteren Outcome bei Patienten mit einem bereits nach der ersten Prozedur höheren Klappengradienten sowie bei Patienten mit einer geringeren Koaptationstiefe (gemessen als Distanz zwischen Klappenebene und in Richtung LV unter dieser Ebene gelegenen Punkt der Koaptation beider Segel) vor der ReClip Prozedur.

### 3.3.4. Verlust der Segelinsertion (LLI)

Laut unserer Definition zeigten vor der ReClip Prozedur 7 Patienten ein LLI, wobei 2 dieser Patienten ein PCD aufwiesen. Bei 2 Patienten fand sich ein LLI am anterioren Segel, bei 3 am posterioren Segel und bei 2 Patienten wurde ein LLI beider Segel diagnostiziert.

Patienten, welche ein LLI entwickelten, hatten nach der ersten Prozedur eine mediane LI von 7,2 (5,8-7,5) mm, was keinen signifikanten Unterschied zu jenen Patienten bedeutete, die kein LLI erlitten und im Median 6,7 (6,1-7,7) mm LI aufwiesen ( $p = 0.900$ ). Vor ReClip zeigten LLI Patienten dann eine geringere mediane LI (4,2 [3,2-6,2] mm vs. 6,1 [6,0-7,0] mm bei Patienten ohne LLI,  $p = 0,012$ ). Dementsprechend hatte es in der LLI Gruppe eine signifikant stärkere LI Abnahme gegeben ( $-3,0$ mm [-41%] vs.  $-0,4$ mm [-6%] in der Gruppe ohne LLI,  $p = 0,009$ ).

Bei den Patienten mit LLI war die Zeit zwischen erster Prozedur und ReClip signifikant kürzer (6,2 vs. 18,6 Monate bei Patienten ohne LLI,  $p = 0,037$ ). Die Patienten mit LLI waren signifikant

älter ( $p = 0,026$ ), klappenmorphologisch (in Bezug auf Segellänge, Koaptationstiefe und –länge, Klappenfläche und Tethering Fläche) zeigten sich jedoch keine Unterschiede zur Gruppe ohne LLI. Ein LLI war außerdem nicht mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit eines Misserfolgs der ReClip Prozedur assoziiert (Odds Ratio: 1,2, KI: 0,121-11,865).

#### **4. Diskussion**

##### **4.1. Verbesserte Patientenselektion und Identifikation des optimalen Zeitpunkts für eine MitraClip Therapie**

Die wichtigsten Resultate aus Publikation 1 waren: (1) Im Vergleich zu Patienten mit schwerer MI in Ruhe (MI 3), zeigten Patienten mit MI 2+ signifikant kleinere LA und LV Dimensionen und hatten eine bessere LV Funktion; (2) bei Patienten mit MI 2+ trat der kombinierte Endpunkt (Mortalität jeglicher Genese, HI Hospitalisationen) 2 Jahre nach Prozedur signifikant seltener auf; (3) eine residuelle MI  $> 1$  (mit schlechterem Langzeit Outcome assoziiert) trat bei MI 2+ seltener auf, (4) HI Hospitalisationen vor der Prozedur und eine LV Dilatation (beides Marker einer fortgeschrittenen HI) waren unabhängige Prädiktoren für ein schlechteres Outcome.

Das optimale Timing einer Intervention bei Patienten mit symptomatischer MI und hohem OP Risiko stellt für das interdisziplinäre Herz-Team eine schwierige Aufgaben dar. Ein wichtiger Faktor ist die Beurteilung des tatsächlichen Schweregrades der MI und ihrer Rolle in der Genese der HI Symptomatik. Aufgrund des Einflusses der variablen Vor- und Nachlast Verhältnisse auf den echokardiographischen MI Grad stellt eine einmalige Ruhemessung häufig nur eine, eventuell für den alltäglichen Zustand nicht repräsentative, Querschnittsbeobachtung dar<sup>44, 45</sup>. Es konnte gezeigt werden, dass eine physische Belastung während der Echokardiographie jene Patienten mit moderater MI in Ruhe demaskieren kann, die in anderen Situationen eigentlich eine hochgradige MI zeigen<sup>46-48</sup>. Aufgrund der nachgewiesenen prognostischen Bedeutung eines solchen MI Anstiegs empfiehlt beispielsweise die EAE die Integration einer Belastungstestung in die MI Evaluation<sup>33, 43</sup>.

In Publikation 1 zeigte sich ein relevanter Anteil an Patienten mit einer solchen moderaten MI in Ruhe, die klinisch mit einer merklichen HI Symptomatik assoziiert war und unter Handgrip Echokardiographie einen Anstieg auf eine schwere MI zeigte. Diese Patienten zeigten im Vergleich zu Patienten mit einer schweren MI in Ruhe kleinere LA und LV Dimensionen, eine besser erhaltene LV Funktion und weniger präprozedurale HI Hospitalisationen. Eine Verschlechterung dieser Parameter kann hierbei Ursache (sekundäre) oder Folge (primäre Form) der MI sein, wobei beide MI Ätiologien in den untersuchten Gruppen ähnlich häufig waren. All

diese Charakteristika deuten darauf hin, dass sich MI 2+ Patienten an einem früheren Punkt der Erkrankung befinden und wohl ein weiterer Progress bevorsteht, der in alltäglichen Belastungssituationen bereits demaskiert und symptomatisch wird<sup>12, 49, 50</sup>. Eine Identifizierung solcher Patienten könnte einen wichtigen Baustein bei der Evaluation potentieller Kandidaten für eine MitraClip Therapie darstellen, da sich bereits in Beobachtungen der chirurgischen MI Reparatur eine Verbesserung des Outcomes bei frühzeitigem Eingreifen zeigte<sup>32, 51</sup>.

Seit Veröffentlichung der divergierenden COAPT und MITRA-FR Resultate (s. 1.2.) gab es umfangreiche Diskussionen bezüglich der relevanten Charakteristika zur Beurteilung der Erfolgsaussichten einer MitraClip Therapie<sup>26, 27</sup>. Ein Vergleich der beiden Studien zeigt, dass auch in der COAPT Interventionskohorte Patienten mit geringer MI ( $EROA \leq 30 \text{ mm}^2$ ) und stark dilatiertem Ventrikel ( $LVEDV \text{ Index} > 96 \text{ ml/m}^2$ ), also eher dem MITRA-FR Patientenprofil entsprechend, keinen Vorteil aus einer Intervention zogen<sup>52</sup>. Jene Patienten jedoch, die ebenfalls eine geringere MI zeigten, allerdings noch einen eher normal dimensionierten Ventrikel hatten, erfuhren einen zur Gesamtkohorte vergleichbaren Vorteil nach MitraClip. Diese Patienten, die unserer MI 2+ Kohorte ähneln, könnten ein von einem MitraClip deutlich profitierendes Kollektiv in einem früheren Stadium der Erkrankung darstellen, bei dessen Identifizierung eine Stressechokardiographie von relevanter Bedeutung wäre.

Auch das Konzept der „dysproportional“ schweren MI (s. 1.2.) stellt auf verschiedene Ausprägungsformen bzw. Stadien der dynamischen und multifaktoriellen MI Erkrankungsentwicklung ab<sup>31</sup>. Wenngleich dieses theoretische Konzept viel Resonanz erfahren hat, ermöglichte es zuletzt in einer praktischen Überprüfung nur teilweise verlässliche Vorhersagen eines Erfolgs der MitraClip Therapie<sup>53, 54</sup>. Ein Problem auch dieser Evaluation der MI ist erneut die statische Betrachtung der eigentlich dynamischen und akut veränderlichen Erkrankungsausprägung. Paul Grayburn, der Autor des Konzepts, selbst hatte bereits in einer früheren Besprechung der zugrundeliegenden Gorlin Formel diese Problematik einer Abhängigkeit der Messwerte vom variablen Volumenstatus angemerkt<sup>55</sup>. Zumindest eine Erweiterung des Konzeptes um eine Evaluation der dynamischen MI Komponente, beispielsweise mittels Stressechokardiographie, wie auch von Salvatore et al. in einer, Publikation 1 hierzu zitierenden, Arbeit zur Patientenselektion bei MitraClip diskutiert, wäre also zu erwägen<sup>56</sup>.

Es ist jedoch wichtig hervorzuheben, dass, trotz Unterschieden im Outcome, beide Gruppen (MI 2+ und MI 3) einen therapeutischen Nutzen der MitraClip Therapie (Reduktion HI Hospitalisationen) gegenüber vor der Intervention zeigten. Darüber hinaus zeigte sich in beiden

Gruppen eine signifikante Verbesserung der MI und des PAP. In der MI 3 Gruppe zeigte sich hierbei jedoch eine höhere Rate an Patienten mit merklicher residueller MI, was einen etablierten Prädiktor schlechteren Outcomes darstellt und daher zur erhöhten Rate von HI Hospitalisationen nach 2 Jahren in dieser Gruppe beigetragen haben könnte<sup>30, 38, 57</sup>.

Zusammengenommen deuten die Resultate aus Publikation 1 darauf hin, dass Patienten in einem früheren MI Stadium und der assoziierten HI Erkrankung ein besseres Outcome zeigen als Patienten in späteren Erkrankungsstadien, bei denen gegebenenfalls durch eine bereits zu fortgeschrittene LV Dysfunktion kein Nutzen mehr aus einer Intervention gezogen werden kann<sup>12</sup>. Der STS Score, laut der multivariaten Analyse ein signifikanter Prädiktor eines schlechteren Outcomes, inkludiert zahlreiche Parameter (LVEF, pulmonale Hypertonie, Nierenfunktion), wodurch er ebenfalls ein fortgeschrittenes Erkrankungsstadium anzeigen kann. Auch die Rate präprozeduraler HI Hospitalisationen und ein erhöhter LVEDd, welche prognostische Bedeutung zeigten, sind Ausdruck einer fortgeschrittenen HI im Rahmen einer MI.

In Zusammenschau mit diesen Befunden stellt eine moderate MI in Ruhe, welche unter Belastung eine relevante Zunahme zeigt, möglicherweise einen guten übergreifenden Identifikator eines geeigneten Zeitpunktes für eine MitraClip Therapie dar.

#### 4.2. Potential und mögliche Rolle der MitraClip Therapie bei gleichzeitiger Aortenklappenerkrankung

Die wichtigsten Ergebnisse aus Publikation 2 waren: (1) Patienten mit koinzidenter AS zeigten signifikant öfter residuelle MI > 2; (2) Patienten mit koinzidenter AI zeigten nach 1 Jahr eine erhöhte Mortalitätsrate; (3) trotz dieser Unterschiede zeigte sich 1 Jahr nach MitraClip zwischen Patienten mit moderater Aortenklappenstenose oder -insuffizienz bzw. ohne relevante Aortenklappenerkrankung kein signifikanter Unterschied bezüglich des Auftretens des kombinierten primären Endpunktes.

Die Behandlung von Patienten, die an mehr als einem Klappenvitium mit relevanter Ausprägung und gegebenenfalls assoziierter klinischer Symptomatik leiden war und ist vor allem chirurgisch geprägt, rückt mit der Etablierung verschiedener katheterbasierter Techniken, die schonendere ein- oder zweizeitige Eingriffe ermöglichen könnten, allerdings zunehmend in den Fokus minimalinvasiver perkutaner Therapieüberlegungen<sup>34</sup>.

Das Studienkollektiv aus Publikation 2 zeigte ein für die aktuelle klinische Praxis der MitraClip Therapie typisches Patientenprofil (hohes Alter, erhöhtes OP Risiko, eingeschränkte LV Funktion,

häufig sekundäre MI) <sup>58</sup>. Gegenüber Patienten ohne relevante Aortenklappenerkrankung hatten Patienten mit moderater AS ein besonders hohes OP Risiko und Patienten mit AI zeichneten sich durch ein besonders hohes Alter aus. Dies ist wahrscheinlich Ausdruck eines Selektions-Bias, da aktuell die meisten Patienten mit kombinierten Klappenvitien einer OP zugewiesen werden und für eine interventionelle MitraClip Versorgung somit eher ältere Patienten mit deutlich erhöhtem OP Risiko verbleiben <sup>18</sup>. So ist wahrscheinlich auch die bei Patienten mit koinzidenter moderater AI erhöhte Mortalitätsrate zu interpretieren. Patienten mit AS und moderatem oder erhöhtem OP Risiko werden mittlerweile vermehrt Richtung TAVI gebahnt, wohingegen für AI Patienten noch keine ausreichend erprobten minimalinvasiven Therapiemöglichkeiten zur Verfügung stehen und diese daher eher noch chirurgisch therapiert werden <sup>59, 60</sup>. Somit werden nur die ältesten und mit höchstem Risiko behafteten AI Patienten interventionellen Therapien zugewiesen. Darüber hinaus ist bei AI Patienten mit hohem OP Risiko, für die es an minimalinvasiven Therapien der AI selbst mangelt, eine MitraClip Versorgung häufig auch bei bereits etwas stärkerer AI die einzige Therapieoption zur Symptomverbesserung. Der beobachtete Vena contracta/LV-Ausflusstrakt Quotient, welcher die obere Grenze einer moderaten AI darstellt, lässt vermuten, dass bei den behandelten AI Patienten teilweise beinahe ein schwereres kombiniertes Klappenvitium vorlag, die MitraClip Therapie aber die einzige Therapieoption darstellte, während die erkrankte Aortenklappe unversorgt bleiben musste.

Aufgrund der geringeren AI Prävalenz im Vergleich zur AS sowie aufgrund der katheterbasiert häufig schwieriger zu adressierenden Anatomie nimmt die Entwicklung bzw. Testung minimalinvasiver Therapieoption für die AI gerade erst ihren Anfang <sup>61</sup>. Bezüglich einer MitraClip Therapie bei gleichzeitiger MI sollte aufgrund des Mortalitätssignals eine genaue präprozedurale Patientenevaluation erfolgen, die auch eine genaue Analyse einer eventuell doch noch durchführbaren OP einschließt.

Bei koinzidenter moderater AS fiel vor allem eine erhöhte Rate residueller MI > 2 auf. Aufgrund der prognostischen Bedeutung der erreichten MI Reduktion sollte präprozedural eine genaue Evaluation etwaiger Risikofaktoren einer vermehrten residuellen MI erfolgen <sup>30, 38, 57</sup>. Dies sollte bei koinzidenter AS vor allem eine genaue Analyse des aorto-mitralen Apparates beinhalten, da die Kalzifizierungsprozesse der Aortenklappe gegebenenfalls auch Teile des Mitralklappenapparates betreffen können, wodurch dann eine optimale MitraClip Implantation behindert bzw. auch das Risiko eines PCD erhöht wäre <sup>62</sup>. Leider beinhalteten die für Publikation 2 verfügbaren Daten keine detaillierte Analyse der Mitralklappenkalzifizierung, um diesen Zusammenhang zwischen AS Last und erschwerter MitraClip Implantation konkret zu überprüfen.

Auch ein bei Patienten mit koinzidenter AS nach der Prozedur persistierend erhöhter LV Druck könnte zu der erhöhten Rate an residueller MI beitragen.

Es muss außerdem beachtet werden, dass der AS Schweregrad echokardiographisch aufgrund des durch die MI reduzierten Druckgradienten der Aortenklappe unterschätzt werden kann <sup>63</sup>. Für den Fall, dass bereits eine hochgradige AS vorliegt, konnte gezeigt werden, dass eine TAVI Therapie auch eine koinzidente MI reduzieren kann <sup>36</sup>. Im Kontext einer fortgeschrittenen HI, wie sie bei Patienten mit schwerer MI zumeist vorliegt, überprüft die TAVR UNLOAD Studie (ClinicalTrials.gov Ziffer: NCT02661451) aktuell außerdem, ob nicht eine bereits bei moderater AS erfolgende TAVI das Outcome gegenüber einer rein medikamentösen Therapie verbessern könnte. In der Kohorte der Patienten mit schwerer MI und koinzidenter moderater AS wird also aufgrund der verschiedenen katheterbasierten Therapieoptionen eine detaillierte Evaluation etwaiger Behandlungsalgorithmen notwendig sein.

#### 4.3. Therapieoptionen bei wiederkehrender Mitralklappeninsuffizienz nach einer initial erfolgreichen MitraClip Therapie

Die wichtigsten Ergebnisse aus Publikation 3 waren: (1) 11 der 15 Patienten (73%) erhielten einen erfolgreichen ReClip, wobei keine Komplikationen auftraten; (2) 1 Jahr nach ReClip hatten 2 der initial erfolgreich behandelten Patienten eine erneute MI Rekurrenz (Erfolgsrate nach 12 Monate 60%); (3) es zeigte sich ein Trend zu einer geringeren ReClip Erfolgsrate bei höherem Klappengradienten bzw. geringerer Koaptationstiefe, wobei ein mögliches LLI als Genese der rekurrenten MI keinen Einfluss auf das Outcome der ReClip Prozedur hatte.

Bei mittlerweile weltweit über 100.000 implantierten MitraClips und beobachteter Raten rekurrenter schwerer MI von 6% nach 1 Jahr bzw. 12% nach 5 Jahren, hat die Frage nach Therapieoptionen für diese Fälle hohe Relevanz <sup>25, 64</sup>. Grundsätzlich scheint eine ReClip Therapie technisch möglich und ist nach unserer Beobachtung nicht mit einer erhöhten Komplikationsrate behaftet. Es ist hierbei jedoch, wie auch in einem Publikation 3 begleitenden Editorial von Chad Kliger hervorgehoben, wichtig den genauen Mechanismus der MI zu evaluieren, da neben einem einfachen Progress der ursprünglichen Genese auch die bereits implantierten MitraClips zur Pathologie beitragen können <sup>65</sup>. Bei 21 ReClip Patienten hatten Kreidel et al. ein LLI, das 8 ihrer Patienten gezeigt hatten, als möglichen Prädiktor einer niedrigeren ReClip Erfolgsrate identifiziert (25,0% Erfolg vs. 84,6% falls kein LLI) <sup>66</sup>. Diesen Zusammenhang konnte unsere Studie jedoch nicht bestätigen, was möglicherweise auch an einer unterschiedlichen Methodik zur LLI Erfassung gelegen haben könnte. Während in Publikation 3 die LI in einem Echoschnitt direkt neben dem

implantierten MitraClip erfasst wurde und zur LLI Erfassung zusätzlich eine gegebenenfalls vermehrte MitraClip Beweglichkeit evaluiert wurde (s. Beschreibung unter 2.3. sowie Abbildung 1), berechneten Kreidel et al. die LI als Differenz der Segellänge, die in der präprozeduralen Echokardiographie an jener Stelle, an der später der MitraClip implantiert worden war, erfasst wurde und der Länge des Segelmaterials, das nach Implantation noch außerhalb des MitraClips darzustellen war. Für ein genaues Ergebnis dieser Methodik bedürfte es jedoch einer exakt gleichen Anlotung in den beiden zugrundeliegenden Untersuchungen. Ähnlich der von uns verwendeten Methodik wurde von Tang et al., nach Veröffentlichung von Publikation 3, ein Konzept zur präzisierten LI Messung publiziert, das ebenfalls eine Erfassung der kompletten Segellänge direkt neben dem implantierten MitraClip beinhaltet. Die LI wird dann durch die Differenz zwischen dieser Messung und einer separaten Messung in einer Schnittebene direkt durch das Implantat bestimmt. Aufgrund von Schallartefakten in der Cliebene durch das Device selbst erschien uns jedoch auch eine solche Methode als möglicherweise weiterhin fehlerbehaftet<sup>67</sup>.

Neben höherem Alter, konnten wir keinen signifikanten Unterschied zwischen Patienten mit oder ohne LLI feststellen. Wenngleich kein direkter pathomorphologischer Mechanismus des LLI identifizierbar war, sind bei älteren Patienten fortgeschrittene Erkrankungsprozesse mit vermehrter Segelverdickung und Kalzifizierung als LLI Ursache denkbar. Außerdem fiel eine signifikant kürzere Zeit zwischen erster Prozedur und ReClip bei den Patienten mit LLI auf, weshalb nahelegt, dass es sich hierbei um eine bereits kurz nach der Prozedur auftretende Komplikation handelt, auf welche in diesem Zeitraum vermehrt geachtet werden sollte.

Möglicherweise auch auf Grund der eher geringen untersuchten Patientenzahl war es uns leider nicht möglich signifikante direkte Prädiktoren eines Misserfolgs der ReClip Prozedur zu identifizieren, allerdings wiesen eine geringere Koaptationstiefe und ein erhöhter Klappengradient diesbezüglich eine Borderline-Signifikanz auf, weshalb eine Untersuchung dieser Parameter in einer größeren Kohorte mögliche weitere Erkenntnisse bringen könnte.

Nach Veröffentlichung von Publikation 3 präsentierten Sugiura et al. ihre Erfahrungen aus 43 durchgeführten ReClip Prozeduren, wobei sie, Publikation 3 sowie die Arbeit von Kreidel et al. zitierend, eine der bisherigen Studienlage vergleichbare ReClip Erfolgsrate in Höhe von 79% schilderten<sup>68</sup>. Ein Propensity-Score-Matching mit 43 Patienten, die lediglich eine medikamentöse Therapie erhielten, zeigte hier eine signifikante Reduktion der Mortalität (HR: 0,26, 95% KI: 0,08-0,79,  $p = 0,020$ ) sowie auch des Auftretens eines kombinierten Endpunktes aus Mortalität und HI Hospitalisationen (HR: 0,34, 95% KI: 0,15-0,78,  $p = 0,010$ ). Neben der technischen Machbarkeit

und Sicherheit der Prozedur, wie sie bereits Publikation 3 zeigen konnte, ist somit in gut selektierten Patienten auch ein tatsächlicher klinischer Vorteil eines ReClip gegenüber einer konservativen medikamentösen Therapie nachgewiesen.

Aufgrund der mangelnden Erfahrung bzw. teilweise auch aufgrund des mangelnden Effektivitätsnachweises bei anderen katheterbasierten Devices (Therapie der MI Rekurrenz mittels katheterbasierter Annuloplastie oder Verschluss-Plugs) stellt die ReClip Therapie, die sich auch in Publikation 3 als technisch gut machbare und sichere Prozedur erwiesen hat, das am besten etablierte Verfahren für gut selektierte und für eine katheterinterventionelle Behandlung geeignete Patienten mit rekurrenter MI nach einer ersten MitraClip Prozedur dar <sup>69,70</sup>.

#### 4.4. Limitationen

Die wichtigste Limitation der Publikationen 1 bis 3 stellt sicherlich die jeweils retrospektive Studienstruktur dar. Zudem war die Anzahl an Patienten in einzelnen Untergruppen teilweise eher gering, was beispielsweise die Validität der Regressionsanalysen in Publikation 1 beeinträchtigt haben könnte. Die geringe Patientenzahl in der MI 2+ Untergruppe erlaubte keine weitere Aufteilung in Patienten mit primärer bzw. sekundärer MI Genese. Diese Unterscheidung wäre wichtig gewesen, da die Entitäten jeweils zu unterscheidende Patientenkohorten repräsentieren. Schließlich wäre in Publikation 1 ein Vergleich zu einer rein medikamentös therapierten Kontrollgruppe sinnvoll.

In Publikation 2 ist gerade bei komplexen Patienten mit mehreren Klappenerkrankungen ein präprozeduraler Selektions-Bias zu befürchten.

Auch in Publikation 3 ist, neben einer geringen Patientenzahl als Limitation, vor allem ein Selektions-Bias im Rahmen der komplexen klinischen und anatomischen Situation nach bereits erfolgtem MitraClip zu befürchten. Auch der Mangel einer einheitlichen LLI Definition bzw. das Fehlen einer standardisierten Messmethode in der bisherigen Literatur stellt eine Limitation dar, die die Vergleichbarkeit mit anderen Studien erschwert.

Insgesamt bleibt aber festzuhalten, dass die untersuchten Patienten, welche alle in einem interdisziplinären Herz-Team diskutiert und als mit deutlich erhöhten OP Risiko behaftet eingeschätzt wurden, eine klassische MitraClip Kohorte der aktuellen klinischen Praxis in einem Zentrum mit hohem Prozedur-Volumen darstellen und die vorgenommenen Untersuchungen somit durchaus relevante Erkenntnisse für die Beurteilung des MitraClip Verfahrens liefern können.

#### 4.5. Schlussfolgerungen

Aus den Publikationen 1 bis 3 lassen sich mehrere Schlussfolgerungen ziehen:

Laut Publikation 1 zeigen Patienten mit hohem OP Risiko und klinischen HI Zeichen, die in Ruhe eine moderate, unter Handgrip Stressechokardiographie jedoch einen Progress zu einer schweren MI aufweisen, im Vergleich zu Patienten, die bereits in Ruhe unter einer schweren MI leiden nach MitraClip ein besseres klinisches Outcome. Präprozedurale HI Hospitalisationen und eine verstärkte LV Dilatation, Zeichen fortgeschrittener MI bzw. HI, waren Prädiktoren schlechteren Outcomes. Eine Handgrip Echokardiographie könnte genau jene Patienten identifizieren, bei denen eine moderate MI in Ruhe bereits klinisch relevant ist und bei denen ein weiterer Progress immedial bevorsteht. Das bessere Ansprechen solcher Patienten auf einen MitraClip im Vergleich zu Patienten mit bereits weiter fortgeschrittener Erkrankung, welches sich in Publikation 1 zeigte, sollte in größeren Studien, idealerweise gegenüber einer medikamentös therapierten Kontrollgruppe, untersucht werden.

Bezüglich Patienten mit MitraClip Indikation und koinzidenter moderater Aortenklappenerkrankung konnte Publikation 2 zeigen, dass, trotz eines gleichhäufigen Auftretens des kombinierten primären Endpunktes, bestimmte Charakteristika bei einzelnen Patientengruppen präprozedural besondere Aufmerksamkeit erfahren sollten. Bei koinzidenter AS scheint das technische Ergebnis einer MitraClip Therapie, möglicherweise durch eine auf den Mitralklappenapparat übergreifende Kalzifizierung oder auch durch einen persistierend erhöhten LV Druck, beeinträchtigt, weshalb hier eine äußerst präzise Bildgebung und Evaluation der technischen Machbarkeit indiziert scheint. Aufgrund des Signals erhöhter Mortalität bei koinzidenter moderater AI sollte hier eine genaue Einschätzung des exakten AI Schweregrades erfolgen und in Zukunft, sobald entsprechende katheterbasierte Verfahren verfügbar sind, gegebenenfalls zunächst die Versorgung einer hämodynamisch relevanten AI erfolgen. Diese Ergebnisse sollten in größeren Untersuchungen, die mehr Patienten mit koinzidenter moderater Aortenklappenerkrankung einschließen können, überprüft werden.

Publikation 3 schließlich konnte zeigen, dass für Patienten, die nach erster erfolgreicher MitraClip Therapie eine Rekurrenz der MI erfahren, mittels ReClip eine technisch machbare, sichere Therapieoption verfügbar ist. Jedoch zeigt die nach 1 Jahr, durch teilweise erneute MI Rekurrenz, geringere Rate an beständig guten Ergebnissen, dass eine genaue Patientenselektion mit präziser Evaluation der Genese der MI Rekurrenz nötig ist. Hier könnten eine geringere Koaptationstiefe und ein erhöhter Klappengradient bzw. eine verminderte Klappenöffnungsfläche Prädiktoren eines Misserfolgs der ReClip Prozedur sein, weshalb auf diese Faktoren in weiteren Untersuchungen besonderes Augenmerk gelegt werden sollte.

## 5. Literaturverzeichnis

1. Enriquez-Sarano M, Nkomo VT, Michelena H. Mitral Regurgitation. In: Wang A, Bashore T (eds) *Valvular Heart Disease Contemporary Cardiology* Humana Press 2009. DOI: 10.1007/978-1-59745-411-7\_10.
2. Silbiger JJ, Bazaz R. Contemporary insights into the functional anatomy of the mitral valve. *Am Heart J* 2009 Dec;158(6):887-95. DOI: 10.1016/j.ahj.2009.10.014.
3. Enriquez-Sarano M, Akins CW, Vahanian A. Mitral regurgitation. *Lancet* 2009 Apr;373(9672):1382-94. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60692-9.
4. Del Forno B, De Bonis M, Agricola E, Melillo F, Schiavi D, Castiglioni A, Montorfano M, Alfieri O. Mitral valve regurgitation: a disease with a wide spectrum of therapeutic options. *Nat Rev Cardiol* 2020 Jun. DOI: 10.1038/s41569-020-0395-7.
5. Anyanwu AC, Adams DH. Etiologic classification of degenerative mitral valve disease: Barlow's disease and fibroelastic deficiency. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2007;19(2):90-6. DOI: 10.1053/j.semtevs.2007.04.002.
6. Adams DH, Anyanwu AC, Sugeng L, Lang RM. Degenerative mitral valve regurgitation: surgical echocardiography. *Curr Cardiol Rep* 2008 May;10(3):226-32. DOI: 10.1007/s11886-008-0038-9.
7. Zakkar M, Amirak E, Chan KM, Punjabi PP. Rheumatic mitral valve disease: current surgical status. *Prog Cardiovasc Dis* 2009 May-Jun;51(6):478-81. DOI: 10.1016/j.pcad.2008.08.008.
8. Dreyfus G, Serraf A, Jebara VA, Deloche A, Chauvaud S, Couetil JP, Carpentier A. Valve repair in acute endocarditis. *Ann Thorac Surg* 1990 May;49(5):706-11; discussion 12-3. DOI: 10.1016/0003-4975(90)90007-s.
9. Asgar AW, Mack MJ, Stone GW. Secondary mitral regurgitation in heart failure: pathophysiology, prognosis, and therapeutic considerations. *J Am Coll Cardiol* 2015 Mar;65(12):1231-48. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.02.009.
10. de Marchena E, Badiye A, Robalino G, Junttila J, Atapattu S, Nakamura M, De Canniere D, Salerno T. Respective prevalence of the different carpentier classes of mitral regurgitation: a stepping stone for future therapeutic research and development. *J Card Surg* 2011 Jul;26(4):385-92. DOI: 10.1111/j.1540-8191.2011.01274.x.
11. Deferm S, Bertrand PB, Verbrugge FH, Verhaert D, Rega F, Thomas JD, Vandervoort PM. Atrial Functional Mitral Regurgitation: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol* 2019 05;73(19):2465-76. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.02.061.
12. Gaasch WH, Meyer TE. Left ventricular response to mitral regurgitation: implications for management. *Circulation* 2008 Nov;118(22):2298-303. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.755942.
13. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet* 2006 Sep;368(9540):1005-11. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)69208-8.
14. Iung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Bärwolf C, Levang OW, Tornos P, Vanoverschelde JL, Vermeer F, Boersma E, Ravaud P, Vahanian A. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J* 2003 Jul;24(13):1231-43. DOI:
15. d'Arcy JL, Coffey S, Loudon MA, Kennedy A, Pearson-Stuttard J, Birks J, Frangou E, Farmer AJ, Mant D, Wilson J, Myerson SG, Prendergast BD. Large-scale community echocardiographic screening reveals a major burden of undiagnosed valvular heart disease in older people: the OxVALVE Population Cohort Study. *Eur Heart J* 2016 12;37(47):3515-22. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw229. PMID:PMC5216199.

16. Nickenig G, Mohr FW, Kelm M, Kuck KH, Boekstegers P, Hausleiter J, Schillinger W, Brachmann J, Lange R, Reichenspurner H. Konsensus der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung - und der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie zur Behandlung der Mitralklappeninsuffizienz. *Kardiologie* 2013;7:76-90. DOI: 10.1007/s12181-013-0488-1.
17. Enriquez-Sarano M, Avierinos JF, Messika-Zeitoun D, Detaint D, Capps M, Nkomo V, Scott C, Schaff HV, Tajik AJ. Quantitative determinants of the outcome of asymptomatic mitral regurgitation. *N Engl J Med* 2005 Mar;352(9):875-83. DOI: 10.1056/NEJMoa041451.
18. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, Iung B, Lancellotti P, Lansac E, Rodriguez Muñoz D, Rosenhek R, Sjögren J, Tornos Mas P, Vahanian A, Walther T, Wendler O, Windecker S, Zamorano JL, Group ESD. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2017 Sep;38(36):2739-91. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx391.
19. Mirabel M, Iung B, Baron G, Messika-Zeitoun D, Détaint D, Vanoverschelde JL, Butchart EG, Ravaud P, Vahanian A. What are the characteristics of patients with severe, symptomatic, mitral regurgitation who are denied surgery? *Eur Heart J* 2007 Jun;28(11):1358-65. DOI: 10.1093/eurheartj/ehm001.
20. Mangieri A, Laricchia A, Giannini F, Gallo F, Kargoli F, Ladanyi A, Testa L, Colombo A, Latib A. Emerging Technologies for Percutaneous Mitral Valve Repair. *Front Cardiovasc Med* 2019;6:161. DOI: 10.3389/fcvm.2019.00161. PMID:PMC6851532.
21. Testa L, Popolo Rubbio A, Casenghi M, Pero G, Latib A, Bedogni F. Transcatheter Mitral Valve Replacement in the Transcatheter Aortic Valve Replacement Era. *J Am Heart Assoc* 2019 11;8(22):e013352. DOI: 10.1161/JAHA.119.013352. PMID:PMC6915270.
22. Alfieri O, Maisano F, De Bonis M, Stefano PL, Torracca L, Oppizzi M, La Canna G. The double-orifice technique in mitral valve repair: a simple solution for complex problems. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001 Oct;122(4):674-81. DOI: 10.1067/mtc.2001.117277.
23. Condado JA, Acquatella H, Rodriguez L, Whitlow P, Vélez-Gimo M, St Goar FG. Percutaneous edge-to-edge mitral valve repair: 2-year follow-up in the first human case. *Catheter Cardiovasc Interv* 2006 Feb;67(2):323-5. DOI: 10.1002/ccd.20603.
24. Feldman T, Foster E, Glower DD, Glower DG, Kar S, Rinaldi MJ, Fail PS, Smalling RW, Siegel R, Rose GA, Engeron E, Loghini C, Trento A, Skipper ER, Fudge T, Letsou GV, Massaro JM, Mauri L, Investigators EI. Percutaneous repair or surgery for mitral regurgitation. *N Engl J Med* 2011 Apr;364(15):1395-406. DOI: 10.1056/NEJMoa1009355.
25. Feldman T, Kar S, Elmariah S, Smart SC, Trento A, Siegel RJ, Apruzzese P, Fail P, Rinaldi MJ, Smalling RW, Hermiller JB, Heimansohn D, Gray WA, Grayburn PA, Mack MJ, Lim DS, Ailawadi G, Herrmann HC, Acker MA, Silvestry FE, Foster E, Wang A, Glower DD, Mauri L, Investigators EI. Randomized Comparison of Percutaneous Repair and Surgery for Mitral Regurgitation: 5-Year Results of EVEREST II. *J Am Coll Cardiol* 2015 Dec;66(25):2844-54. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.10.018.
26. Obadia JF, Messika-Zeitoun D, Leurent G, Iung B, Bonnet G, Piriou N, Lefèvre T, Piot C, Rouleau F, Carrié D, Nejjari M, Ohlmann P, Leclercq F, Saint Etienne C, Teiger E, Leroux L, Karam N, Michel N, Gilard M, Donal E, Trochu JN, Cormier B, Armoiry X, Boutitie F, Maucort-Boulch D, Barnel C, Samson G, Guerin P, Vahanian A, Mewton N, Investigators. M-F. Percutaneous Repair or Medical Treatment for Secondary Mitral Regurgitation. *N Engl J Med* 2018 Aug. DOI: 10.1056/NEJMoa1805374.
27. Stone GW, Lindenfeld J, Abraham WT, Kar S, Lim DS, Mishell JM, Whisenant B, Grayburn PA, Rinaldi M, Kapadia SR, Rajagopal V, Sarembock IJ, Brieke A, Marx SO, Cohen DJ, Weissman NJ, Mack MJ, Investigators C. Transcatheter Mitral-Valve Repair in Patients with Heart Failure. *N Engl J Med* 2018 Sep. DOI: 10.1056/NEJMoa1806640.

28. Pfister R, Hausleiter J, Boekstegers P, Möllmann H, Nef H, Rudolph V, Cardiology WGoICotGSo. Role of percutaneous edge-to-edge repair in secondary mitral regurgitation after MITRA-FR and COAPT : A comment by the section of AV-valve treatment of the Working Group of Interventional Cardiology (AGIK) of the German Society of Cardiology (DGK). *Clin Res Cardiol* 2019 09;108(9):969-73. DOI: 10.1007/s00392-019-01457-3.
29. Chhatriwalla AK, Vemulapalli S, Szerlip M, Kodali S, Hahn RT, Saxon JT, Mack MJ, Ailawadi G, Rymer J, Manandhar P, Kosinski AS, Sorajja P. Operator Experience and Outcomes of Transcatheter Mitral Valve Repair in the United States. *J Am Coll Cardiol* 2019 12;74(24):2955-65. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.09.014.
30. Buzzatti N, De Bonis M, Denti P, Barili F, Schiavi D, Di Giannuario G, La Canna G, Alfieri O. What is a "good" result after transcatheter mitral repair? Impact of 2+ residual mitral regurgitation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2016 Jan;151(1):88-96. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2015.09.099.
31. Grayburn PA, Sannino A, Packer M. Proportionate and Disproportionate Functional Mitral Regurgitation: A New Conceptual Framework That Reconciles the Results of the MITRA-FR and COAPT Trials. *JACC Cardiovasc Imaging* 2019 02;12(2):353-62. DOI: 10.1016/j.jcmg.2018.11.006.
32. Enriquez-Sarano M, Sundt TM. Early surgery is recommended for mitral regurgitation. *Circulation* 2010 Feb;121(6):804-11; discussion 12. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.868083.
33. Lancellotti P, Troisfontaines P, Toussaint AC, Pierard LA. Prognostic importance of exercise-induced changes in mitral regurgitation in patients with chronic ischemic left ventricular dysfunction. *Circulation* 2003 Oct;108(14):1713-7. DOI: 10.1161/01.CIR.0000087599.49332.05.
34. Khan F, Okuno T, Malebranche D, Lanz J, Praz F, Stortecky S, Windecker S, Pilgrim T. Transcatheter Aortic Valve Replacement in Patients With Multivalvular Heart Disease. *JACC Cardiovasc Interv* 2020 Jul;13(13):1503-14. DOI: 10.1016/j.jcin.2020.03.052.
35. Moazami N, Diodato MD, Moon MR, Lawton JS, Pasque MK, Herren RL, Guthrie TJ, Damiano RJ. Does functional mitral regurgitation improve with isolated aortic valve replacement? *J Card Surg* 2004 Sep-Oct;19(5):444-8. DOI: 10.1111/j.0886-0440.2004.00362.x.
36. Toggweiler S, Boone RH, Rodés-Cabau J, Humphries KH, Lee M, Nombela-Franco L, Bagur R, Willson AB, Binder RK, Gurvitch R, Grewal J, Moss R, Munt B, Thompson CR, Freeman M, Ye J, Cheung A, Dumont E, Wood DA, Webb JG. Transcatheter aortic valve replacement: outcomes of patients with moderate or severe mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 2012 Jun;59(23):2068-74. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.02.020.
37. Bedogni F, Testa L, Rubbio AP, Bianchi G, Grasso C, Scandura S, De Marco F, Tusa M, Denti P, Alfieri O, Giordano A, Ferraro P, Bartorelli AL, Mongiardo A, Petronio AS, Giannini C, De Felice F, Baldi C, Castriota F, Adamo M, Masiero G, Godino C, Montorfano M, Tarantini G, Tamburino C. Real world safety and efficacy of transcatheter mitral valve repair with MitraClip. Thirty-day results from the Italian Society of Interventional Cardiology (GISe) Registry Of Transcatheter Treatment of Mitral Valve RegurgitaTiOn (GIOTTO). *Cardiovasc Revasc Med* 2020 Jan. DOI: 10.1016/j.carrev.2020.01.002.
38. Toggweiler S, Zuber M, Sürder D, Biaggi P, Gstrein C, Moccetti T, Pasotti E, Gaemperli O, Faletra F, Petrova-Slater I, Grünenfelder J, Jamshidi P, Corti R, Pedrazzini G, Lüscher TF, Erne P. Two-year outcomes after percutaneous mitral valve repair with the MitraClip system: durability of the procedure and predictors of outcome. *Open Heart* 2014;1(1):e000056. DOI: 10.1136/openhrt-2014-000056. PMID:PMC4195933.
39. Perl L, Assali A, Vaknin-Assa H, Shapira Y, Vaturi M, Sagie A, Kornowski R. [Re-implantation of a mitraclip device in a patient with recurrent mitral regurgitation]. *Harefuah* 2015 Jul;154(7):423-5, 70. DOI:

40. Saththasivam P, Herrera E, Lawrie G, Jabbari OA, Barker CM, Sheinbaum R. Unsuccessful Redo MitraClip Procedure Leads to Acute Right Ventricular Failure in a Patient With Homozygous Familial Hypercholesterolemia and a Preexisting Atrial Septal Defect. *A A Case Rep* 2016 Sep. DOI: 10.1213/XAA.0000000000000393.
41. Tay EL, Lim DS, Yip J. Redo MitraClip mitral valve repair after a late single leaflet detachment. *Catheter Cardiovasc Interv* 2014 Jul;84(1):160-3. DOI: 10.1002/ccd.25337.
42. Van den Branden BJ, Swaans MJ, Post MC, Rensing BJ, Eefting FD, Jaarsma W, Van der Heyden JA. Redo mitral valve clipping after partial clip detachment. *JACC Cardiovasc Interv* 2010 Feb;3(2):251-2. DOI: 10.1016/j.jcin.2009.09.018.
43. Lancellotti P, Moura L, Pierard LA, Agricola E, Popescu BA, Tribouilloy C, Hagendorff A, Monin JL, Badano L, Zamorano JL, Echocardiography EAo. European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 2: mitral and tricuspid regurgitation (native valve disease). *Eur J Echocardiogr* 2010 May;11(4):307-32. DOI: 10.1093/ejechocard/jeq031.
44. Stevenson LW, Bellil D, Grover-McKay M, Brunken RC, Schwaiger M, Tillisch JH, Schelbert HR. Effects of afterload reduction (diuretics and vasodilators) on left ventricular volume and mitral regurgitation in severe congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1987 Sep;60(8):654-8. DOI:
45. Kizilbash AM, Willett DL, Brickner ME, Heinle SK, Grayburn PA. Effects of afterload reduction on vena contracta width in mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 1998 Aug;32(2):427-31. DOI:
46. Magne J, Lancellotti P, Piérard LA. Exercise-induced changes in degenerative mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 2010 Jul;56(4):300-9. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.12.073.
47. Bakkestrøm R, Banke A, Christensen NL, Pecini R, Irmukhamedov A, Andersen M, Borlaug BA, Møller JE. Hemodynamic Characteristics in Significant Symptomatic and Asymptomatic Primary Mitral Valve Regurgitation at Rest and During Exercise. *Circ Cardiovasc Imaging* 2018 Feb;11(2):e007171. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.117.007171.
48. Spain MG, Smith MD, Kwan OL, DeMaria AN. Effect of isometric exercise on mitral and aortic regurgitation as assessed by color Doppler flow imaging. *Am J Cardiol* 1990 Jan;65(1):78-83. DOI:
49. Rossi A, Cicoira M, Zanolla L, Sandrini R, Golia G, Zardini P, Enriquez-Sarano M. Determinants and prognostic value of left atrial volume in patients with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2002 Oct;40(8):1425. DOI:
50. Messika-Zeitoun D, Bellamy M, Avierinos JF, Breen J, Eusemann C, Rossi A, Behrenbeck T, Scott C, Tajik JA, Enriquez-Sarano M. Left atrial remodelling in mitral regurgitation--methodologic approach, physiological determinants, and outcome implications: a prospective quantitative Doppler-echocardiographic and electron beam-computed tomographic study. *Eur Heart J* 2007 Jul;28(14):1773-81. DOI: 10.1093/eurheartj/ehm199.
51. Kang DH, Park SJ, Sun BJ, Cho EJ, Kim DH, Yun SC, Song JM, Park SW, Chung CH, Song JK, Lee JW, Park PW. Early surgery versus conventional treatment for asymptomatic severe mitral regurgitation: a propensity analysis. *J Am Coll Cardiol* 2014 Jun;63(22):2398-407. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.02.577.
52. Stone GW, Mack M, Abraham W, Lindenfeld J. COAPT: A Randomized Trial of Transcatheter Mitral Valve Leaflet Approximation in Patients with Heart Failure and Secondary Mitral Regurgitation. Paper presented at: Transcatheter Cardiovascular Therapeutics September 23, 2018. DOI:
53. Adamo M, Cani DS, Gavazzoni M, Taramasso M, Lupi L, Fiorelli F, Giannini C, Branca L, Zuber M, Curello S, Petronio AS, Maisano F, Metra M. Impact of disproportionate secondary mitral regurgitation in patients undergoing edge-to-edge percutaneous mitral valve repair. *EuroIntervention* 2020 Aug;16(5):413-20. DOI: 10.4244/EIJ-D-19-01114.

54. Orban M, Karam N, Lubos E, Kalbacher D, Braun D, Deseive S, Neuss M, Butter C, Praz F, Kassab M, Petrescu A, Pfister R, Iliadis C, Unterhuber M, Lurz P, Thiele H, Baldus S, Stephan von Bardeleben R, Blankenberg S, Massberg S, Windecker S, Hausleiter J, Investigators E. Impact of Proportionality of Secondary Mitral Regurgitation on Outcome After Transcatheter Mitral Valve Repair. *JACC Cardiovasc Imaging* 2020 Aug. DOI: 10.1016/j.jcmg.2020.05.042.
55. Grayburn PA. How to measure severity of mitral regurgitation: valvular heart disease. *Heart* 2008 Mar;94(3):376-83. DOI: 10.1136/hrt.2005.086462.
56. Salvatore T, Ricci F, Dangas GD, Rana BS, Ceriello L, Testa L, Khanji MY, Caterino AL, Fiore C, Popolo Rubbio A, Appignani M, Di Fulvio M, Bedogni F, Gallina S, Zimarino M. Selection of the Optimal Candidate to MitraClip for Secondary Mitral Regurgitation: Beyond Mitral Valve Morphology. *Front Cardiovasc Med* 2021;8:585415. DOI: 10.3389/fcvm.2021.585415. PMID:PMC7887290.
57. Orban M, Lesevic H, Braun D, Deseive S, Sonne C, Hutterer L, Grebmer C, Khandoga A, Pache J, Mehilli J, Schunkert H, Kastrati A, Hagl C, Bauer A, Massberg S, Boekstegers P, Nabauer M, Ott I, Hausleiter J. Predictors for long-term survival after transcatheter edge-to-edge mitral valve repair. *J Interv Cardiol* 2017 Jun;30(3):226-33. DOI: 10.1111/joic.12376.
58. Maisano F, Franzen O, Baldus S, Schäfer U, Hausleiter J, Butter C, Ussia GP, Sievert H, Richardt G, Widder JD, Moccetti T, Schillinger W. Percutaneous mitral valve interventions in the real world: early and 1-year results from the ACCESS-EU, a prospective, multicenter, nonrandomized post-approval study of the MitraClip therapy in Europe. *J Am Coll Cardiol* 2013 Sep;62(12):1052-61. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.02.094.
59. Makkar RR, Thourani VH, Mack MJ, Kodali SK, Kapadia S, Webb JG, Yoon SH, Trento A, Svensson LG, Herrmann HC, Szeto WY, Miller DC, Satler L, Cohen DJ, Dewey TM, Babaliaros V, Williams MR, Kereiakes DJ, Zajarias A, Greason KL, Whisenant BK, Hodson RW, Brown DL, Fearon WF, Russo MJ, Pibarot P, Hahn RT, Jaber WA, Rogers E, Xu K, Wheeler J, Alu MC, Smith CR, Leon MB, Investigators P. Five-Year Outcomes of Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement. *N Engl J Med* 2020 02;382(9):799-809. DOI: 10.1056/NEJMoa1910555.
60. Reardon MJ, Van Mieghem NM, Popma JJ, Kleiman NS, Søndergaard L, Mumtaz M, Adams DH, Deeb GM, Maini B, Gada H, Chetcuti S, Gleason T, Heiser J, Lange R, Merhi W, Oh JK, Olsen PS, Piazza N, Williams M, Windecker S, Yakubov SJ, Grube E, Makkar R, Lee JS, Conte J, Vang E, Nguyen H, Chang Y, Mugglin AS, Serruys PW, Kappetein AP, Investigators S. Surgical or Transcatheter Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med* 2017 04;376(14):1321-31. DOI: 10.1056/NEJMoa1700456.
61. Arias EA, Bhan A, Lim ZY, Mullen M. TAVI for Pure Native Aortic Regurgitation: Are We There Yet? *Interv Cardiol* 2019 Feb;14(1):26-30. DOI: 10.15420/icr.2018.37.1. PMID:PMC6406131.
62. Wunderlich NC, Siegel RJ. Peri-interventional echo assessment for the MitraClip procedure. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2013 Oct;14(10):935-49. DOI: 10.1093/ehjci/jet060.
63. Lee PH, Hong JA, Sun BJ, Han S, Park S, Jang JY, Kim DH, Kang DH, Song JK, Song JM. Impact of Significant Mitral Regurgitation on Assessing the Severity of Aortic Stenosis. *J Am Soc Echocardiogr* 2018 01;31(1):26-33. DOI: 10.1016/j.echo.2017.09.012.
64. Nickenig G, Estevez-Loureiro R, Franzen O, Tamburino C, Vanderheyden M, Lüscher TF, Moat N, Price S, Dall'Ara G, Winter R, Corti R, Grasso C, Snow TM, Jeger R, Blankenberg S, Settergren M, Tiroch K, Balzer J, Petronio AS, Büttner HJ, Etori F, Sievert H, Fiorino MG, Claeys M, Ussia GP, Baumgartner H, Scandura S, Alamgir F, Keshavarzi F, Colombo A, Maisano F, Ebelt H, Aruta P, Lubos E, Plicht B, Schueler R, Pighi M, Di Mario C, Cardiology TVTSRIotERPotESo. Percutaneous mitral valve edge-to-edge repair: in-hospital results and 1-year follow-up of 628 patients of the 2011-2012 Pilot European Sentinel Registry. *J Am Coll Cardiol* 2014 Sep;64(9):875-84. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.06.1166.

65. Kliger C. Editorial: Just clip it, then ReClip it again: Expanding populations for transcatheter mitral repair and options for recurrent mitral regurgitation. *J Interv Cardiol* 2018 02;31(1):91-3. DOI: 10.1111/joic.12471.
66. Kreidel F, Frerker C, Schlüter M, Alessandrini H, Thielsen T, Geidel S, Schäfer U, Kuck KH. Repeat MitraClip Therapy for Significant Recurrent Mitral Regurgitation in High Surgical Risk Patients: Impact of Loss of Leaflet Insertion. *JACC Cardiovasc Interv* 2015 Sep;8(11):1480-9. DOI: 10.1016/j.jcin.2015.06.019.
67. Tang GHL, Ro RJ, Sengupta A, Khera S, Sharma SK, Kini A, Lerakis S. A Novel Method to Quantify Leaflet Insertion During Transcatheter Mitral Valve Repair With the MitraClip. *JACC Cardiovasc Interv* 2020 Jun;13(12):1499-500. DOI: 10.1016/j.jcin.2020.01.199.
68. Sugiura A, Weber M, Tabata N, Goto T, Öztürk C, Hammerstingl C, Sinning JM, Werner N, Nickenig G. Prognostic Impact of Redo Transcatheter Mitral Valve Repair for Recurrent Mitral Regurgitation. *Am J Cardiol* 2020 Sep;130:123-9. DOI: 10.1016/j.amjcard.2020.06.025.
69. Latib A, Ancona MB, Ferri L, Montorfano M, Mangieri A, Regazzoli D, Giannini F, Monaco F, Giglio M, De Servi S, Alfieri O, Colombo A, Agricola E. Percutaneous Direct Annuloplasty With Cardioband to Treat Recurrent Mitral Regurgitation After MitraClip Implantation. *JACC Cardiovasc Interv* 2016 Sep;9(18):e191-2. DOI: 10.1016/j.jcin.2016.06.028.
70. Taramasso M, Alessandrini H, Kuwata S, Biasco L, Nietlispach F, Gaemperli O, Zuber M, Linka A, Pedrazzini G, Kreidel F, Frerker C, Kuck KH, Maisano F. Multicenter Experience With Treatment of Residual Mitral Regurgitation After MitraClip Implantation Using Amplatzer Closure Device: Mid-Term Results. *JACC Cardiovasc Interv* 2017 05;10(9):966-70. DOI: 10.1016/j.jcin.2017.02.011.

# Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Jonathan Curio, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Identifikation klinischer Faktoren zur optimierten Patientenselektion bei interventioneller Therapie der Mitralklappeninsuffizienz mittels MitraClip Device / Identification of clinical parameters to optimise patient selection for interventional therapy of mitral regurgitation using MitraClip. selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; [www.icmje.org](http://www.icmje.org)) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

## Anteilserklärung an den erfolgten Publikationen

Jonathan Curio hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

### Publikation 1:

**Jonathan Curio** (geteilt), Wajahat Tarar, Haitham Saleh Ali Al-Hindwan, Richard Neumann, Christian Berger, Marc-Oscar Hoting, Mario Kasner, Andreas Lendlein, Ulf Landmesser, Markus Reinthaler. The MitraClip Procedure in Patients With Moderate Resting but Severe Exercise-Induced Mitral Regurgitation. Journal of Invasive Cardiology. 2020.

Beitrag im Einzelnen: Die Publikation basiert auf einem retrospektiv von mir erstellten Register aller 221 Patienten, die zwischen November 2010 und Juli 2016 in der Klinik für Kardiologie am Campus Benjamin Franklin der Charité Universitätsmedizin Berlin einen MitraClip erhalten haben; sämtliche den Analysen zugrundeliegenden Daten sind hierbei eigenständig von mir erhoben worden. Bei der statistischen Auswertung dieser Daten stammen insbesondere die Regressionsmodelle (s. Tabelle 3 der beigefügten Publikation 1), die Kaplan-Meier Analysen (s. Abbildungen 2-4 der beigefügten Publikation) sowie die ROC-Analysen (s. Abbildung 4 der beigefügten Publikation) von mir. Das Verfassen des Manuskripts erfolgte dann gemeinsam mit dem Ko-Erstautor.

### Publikation 2:

Haitham Saleh Ali Al-Hindwan, Günther Silbernagel, **Jonathan Curio**, Kamal Abulgasim, Mark Schröder,

Imke Würdemann, Mario Kasner, Ulf Landmesser, Markus Reinthaler. The impact of moderate Aortic Valve Disease in patients undergoing MitraClip for severe MR. Clinical Hemorheology and Microcirculation. 2020.

Beitrag im Einzelnen: Die Publikation baute auf dem von mir für Publikation 1 erstellten, 221 Patienten umfassenden, Register auf, welches für die Publikation durch deren Erstautor um 65 Patienten erweitert wurde, die nach Juli 2016 einen MitraClip erhalten hatten. Neben dem Großteil der Datenerfassung war ich bei dieser Publikation nach Verfassen des ersten Drafts durch den Erst-Autor beim weiteren Verfassen und Redigieren des Manuskripts tätig.

**Publikation 3:**

**Jonathan Curio** (geteilt), Markus Reinthaler, Mario Kasner, Haitham Saleh Ali Al-Hindwan, Johan Baeckemo-Johansson, Tim Neumann, Stephan Jacobs, Alexander Lauten, Ulf Landmesser. Repeated MitraClip procedure in patients with recurrent MR after successful first procedure: Limitations and outcome. Journal of Interventional Cardiology. 2018.

Beitrag im Einzelnen: Als erste Unterarbeit des für Publikation 1 erstellten Registers hatte ich zunächst jene Patienten aus der Liste der mit MitraClip versorgten Patienten herausgearbeitet, die auch eine Re-MitraClip Therapie erhalten hatten. Für Publikation 3 erhob ich dann retrospektiv sämtliche Daten dieser Patienten. Dies geschah in noch detaillierterem Umfang als für Publikation 1, um in dieser relativ kleineren Patientengruppe relevante zu erhebende Parameter für die spätere Arbeit am größeren Register zu identifizieren bzw. zu verifizieren. Gemeinsam mit dem Ko-Erstautor, der mich bei dieser ersten wissenschaftlichen Arbeit unterstützte und anleitete, nahm ich dann die statistische Auswertung vor und verfasste das Manuskript. Die Daten meiner Erhebung bzw. deren statistische Auswertung finden sich in den von mir erstellten Tabellen 1-4 sowie in Abbildung 2. Abbildung 1 wurde durch den Ko-Erstautor entworfen bzw. vor allem in der Ausgestaltung des Echobildes erstellt, durch mich erfolgte nach gemeinsamem Entwurf die graphische Darstellung in den Teilabschnitten (A) & (B) der Abbildung.

---

Unterschrift des Doktoranden

## **Publikation 1**

**Jonathan Curio**, Wajahat Tarar, Haitham Saleh Ali Al-Hindwan, Richard Neumann, Christian Berger, Marc-Oscar Hoting, Mario Kasner, Andreas Lendlein, Ulf Landmesser, Markus Reinthaler. The MitraClip Procedure in Patients With Moderate Resting but Severe Exercise-Induced Mitral Regurgitation. *Journal of Invasive Cardiology*. 2020. IF = 1.453

URL (PubMed link, da keine DOI verfügbar; PMID: 31893503): <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31893503/>

















## Publikation 2

Haitham Saleh Ali Al-Hindwan, Günther Silbernagel, **Jonathan Curio**, Kamal Abulgasim, Mark Schröder, Imke Würdemann, Mario Kasner, Ulf Landmesser, Markus Reinthaler. The impact of moderate Aortic Valve Disease in patients undergoing MitraClip for severe MR. Clinical Hemorheology and Microcirculation. 2020. IF = 1.741

URL: <https://doi.org/10.3233/CH-200818>



















### **Publikation 3**

**Jonathan Curio** (geteilt), Markus Reinthaler, Mario Kasner, Haitham Saleh Ali Al-Hindwan, Johan Baeckemo-Johansson, Tim Neumann, Stephan Jacobs, Alexander Lauten, Ulf Landmesser. Repeated MitraClip procedure in patients with recurrent MR after successful first procedure: Limitations and outcome. *Journal of Interventional Cardiology*. 2018. IF = 1.758

URL: <https://doi.org/10.1111/joic.12457>

















Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.







## **Danksagung**

Ich danke sehr herzlich Prof. Dr. Landmesser für die Möglichkeit an seiner Klinik zu promovieren, für die ausgezeichneten Strukturen, die er hierfür in seiner Klinik bereitgestellt hat und für die erfahrene und bereichernde Betreuung der erfolgten Publikationen.

Ich danke Dr. Markus Reinthaler für die enorm wichtige inhaltliche Unterstützung, die er für meine Arbeit dargestellt hat. Vor allem danke ich ihm aber für seine offene und begeisternde Art sowie für seine aktive Bereitschaft mich den verschiedenen Verfahren struktureller katheterbasierter Interventionen näher zu bringen. Dies hat sicherlich einen ganz wesentlichen Grundstein gelegt, um bei mir die Begeisterung für die interventionelle Kardiologie zu wecken.

Ich danke meinen Eltern, Andrea und Gabriel, sowie meinem Bruder, Benedict, die für mich stets einen immensen Rückhalt bedeuten und die mir unendlich viel von dem mitgegeben haben, was ich nun in meinem ärztlichen Beruf sinnbringend für andere einsetzen darf.

Zuletzt und doch zu aller erst danke ich meiner Freundin, Paula Kreße-Chludek, ohne die alles nichts wäre, ohne deren Hellsicht und Verstand ich meine besten und stärksten Seiten nie finden könnte und die mir das schönste Lachen der Welt schenkt ... „if you don't have failures, you are not touching the frontiers“.