

Aus dem Herzzentrum Marburg,

Abteilung Kardiologie – Angiologie der Philipps-Universität Marburg

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Bernhard Schieffer

**Klinische und hämodynamische Effekte nach  
interventioneller Mitralklappenrekonstruktion mit dem  
PASCAL Ace™ Transcatheter Valve Repair System bei  
Patienten mit hochgradiger Mitralklappeninsuffizienz**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizinwissenschaften des

Fachbereichs Medizin

der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Christian Renato Muñoz Pérez

aus Chiclayo, Peru

Marburg 2023

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg am: 19.12.2023

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin

Dekanin: Frau Prof. Dr. Denise Hilfiker-Kleiner

Referent: Herr PD Dr. med. Sebastian Barth

Korreferent: Herr Prof. Dr. med. Hilmar Dörge

<b>1</b>	<b>Inhaltsverzeichnis</b>	
<b>1</b>	<b>Inhaltsverzeichnis.....</b>	<b>3</b>
<b>2</b>	<b>Abkürzungs-, Abbildungs- und Tabellenverzeichnisse.....</b>	<b>6</b>
<b>3</b>	<b>Einleitung.....</b>	<b>11</b>
3.1	Epidemiologie und Genese der Mitralklappeninsuffizienz.....	11
3.2	Therapieverfahren der Mitralklappeninsuffizienz.....	14
3.2.1	Medikamente.....	14
3.2.2	Operation.....	14
3.2.3	Resynchronisationstherapie.....	15
3.2.4	Transkatheter-Therapieverfahren.....	15
3.2.4.1	Kathetergestützte Mitralklappenreparatur.....	16
3.2.4.1.1	Reparatur der Segel .....	16
3.2.4.1.1.1	MitraClip® .....	16
3.2.4.1.1.2	Pascal® .....	19
3.2.4.1.2	Reparatur der Chordae tendineae.....	20
3.2.4.1.3	Anuloplastie.....	22
3.2.4.2.	Transkatheter-Klappenersatz.....	25
<b>4</b>	<b>Aktueller Stellenwert der kathetergestützten Therapie der Mitralklappeninsuffizienz .....</b>	<b>27</b>
4.1	Primäre Mitralklappeninsuffizienz .....	27
4.2	Sekundäre Mitralklappeninsuffizienz.....	29

<b>5</b>	<b>Vorstellung des PASCAL® - Devices.....</b>	<b>32</b>
5.1	PASCAL® .....	32
5.2	PASCAL Ace® .....	33
5.3	Ablauf der Pascal®-Prozedur.....	36
5.3.1	Planung vor dem Eingriff.....	36
5.3.2	Überblick über den Ablauf.....	36
5.3.3	Mögliche Komplikationen.....	39
<b>6</b>	<b>Fragestellung und Zielsetzung der eigenen Studien.....</b>	<b>40</b>
<b>7</b>	<b>Methoden und Ergebnisse.....</b>	<b>40</b>
7.1	Studienpopulation.....	40
7.2	Studienendpunkte.....	43
7.3	Statistische Analyse.....	43
7.4	Ergebnisse.....	43
7.4.1	Klinische Parameter.....	43
7.4.2	Procedurales Outcome.....	45
7.4.3	Hämodynamische und echokardiographische Ergebnisse.....	46
7.4.4	Klinische Ergebnisse.....	49
<b>8</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>55</b>
8.1	Diskussion.....	55
8.2	Limitation der Arbeit.....	57
8.3	Schlussfolgerung.....	57

<b>9</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>58</b>
<b>10</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>63</b>
<b>11</b>	<b>Anhang.....</b>	<b>73</b>
11.1	Danksagung.....	73
11.2	Verzeichnis der akademischen Lehrer/-innen.....	74
11.3	Publikation.....	75

## **2 Abkürzungen**

<b>ACE</b>	Angiotensin-konvertierendes Enzym
<b>ACT</b>	Aktivierte Gerinnungszeit
<b>AT1</b>	Angiotensin-Subtyp 1
<b>COPD</b>	Chronisch Obstruktive Lungenerkrankung
<b>CRT</b>	Kardiale Resynchronisationstherapie
<b>DMR</b>	Degenerative Mitralklappeninsuffizienz
<b>EACTS</b>	European Association for Cardio-Thoracic Surgery
<b>EQ-5D-5L</b>	European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level Version
<b>EROA</b>	Effektive Regurgitationsöffnungsfläche
<b>ESC</b>	European Society of Cardiology
<b>FMR</b>	Funktionelle Mitralklappeninsuffizienz
<b>HFpEF</b>	Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion
<b>HZV</b>	Herzeitvolumen
<b>KCCQ</b>	Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire
<b>KHK</b>	Koronare Herzkrankheit
<b>LA</b>	Linker Vorhof
<b>LV</b>	Linker Ventrikel
<b>LVAD</b>	Linksventrikuläres Unterstützungssystem
<b>LVEDV</b>	Linksventrikuläres enddiastolisches Volumen
<b>LVEF</b>	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
<b>LVOT</b>	Linksventrikulärer Ausflusstrakt
<b>MAE</b>	Major Adverse Event

<b>MI</b>	Mitralklappeninsuffizienz
<b>MR</b>	Mitral Regurgitation
<b>MVA</b>	Mitralöffnungsfläche
<b>NT-proBNP</b>	N-terminal pro-B-type natriuretic peptide
<b>NYHA</b>	New York Heart Association
<b>PCI</b>	Perkutane Koronarintervention
<b>RV</b>	Rechter Ventrikel
<b>SGLT2</b>	Sodium-Glukose-Transporter 2
<b>SLDA</b>	Single Leaflet Device Attachment
<b>sPAP</b>	systolischer pulmonal-arterieller Druck
<b>TAVI</b>	Transcatheter Aortic Valve Implantation
<b>TEE</b>	Transösophageale Echokardiographie
<b>TEER</b>	Transcatheter Edge-to-Edge Repair
<b>TMVR</b>	Transcatheter Mitral Valve Replacement
<b>ViMAC</b>	valve-in-mitral annular calcification
<b>ViR</b>	valve-in-ring
<b>ViV</b>	valve-in-valve

## Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1.** A. Primäre MI bei Prolaps der beiden Mitralklappensegel, B. Sekundäre MI nach inferiorem Myokardinfarkt, C. Sekundäre MI bei hypertrophischer Kardiomyopathie.....**12**
- Abbildung 2.** Primäre MI bei Prolaps des posterioren Segels in TEE.....**13**
- Abbildung 3.** Sekundäre MI bei Ringdilataion in TEE.....**13**
- Abbildung 4.** A. Alfieri edge-to-edge Prinzip, B. Die Nähte greifen am Rand der gegenüberliegenden Segel, C. Implantation des MitraClip®-Systems (Abbott Vascular) im Segment A2/P2, D. Die freien Segelränder werden zwischen den Cliparmen und den sogenannten Clasps erfasst.....**19**
- Abbildung 5.** A. NeoChord DS 1000- System (NeoChord, Inc, St. Louis Park, MN, USA), B. Das System wird durch den linken Ventrikel in Richtung Mitralklappe eingeführt, um die *Neochordae* zu implantieren.....**21**
- Abbildung 6.** Harpoon TSD-5- System (Edwards Lifesciences, Irvine, CA, USA). Im vierten oder fünften Interkostalraum wird eine kleine anterolaterale Thorakotomie durchgeführt. Das Einführbesteck mit Ventil wird in den Ventrikel eingeführt. Das prolabierte Segel wird durchstochen und eine Sehne mit einem Doppelhelix-Knoten entfaltet, der vorhofseitig verankert wird.....**21**
- Abbildung 7.** Carillon® Mitral Contour- System (Cardiac Dimensions, Kirkland, WA, USA) A. Es besteht aus zwei Ankern und einer Nitinolspange, B. Dilatation des Anulus, C. Platzierung des Devices mit verbesserter Koaptation der Mitralklappensegel.....**24**
- Abbildung 8.** Cardioband®- System der Firma Edwards Lifesciences (Irvine, CA, USA). Die Implantatgröße wird unter TEE-Führung an die Bedürfnisse des Patienten angepasst....**24**
- Abbildung 9.** A. CardiAQ-Edwards®- Prothese, B. Fluoroskopie, C. 3D-TEE von chirurgischer Sicht.....**26**
- Abbildung 10.** A. Tendyne®- Prothese, B. Fluoroskopie, C. 3D-TEE von chirurgischer Sicht.....**26**
- Abbildung 11.** A. HighLife®- Prothese, B. Fluoroskopie, C. 3D-TEE von chirurgischer Sicht.....**26**
- Abbildung 12.** Behandlung von Patienten mit hochgradiger chronischer primärer MI nach ESC-Leitlinie 2021.....**28**
- Abbildung 13.** Behandlung von Patienten mit hochgradiger chronischer sekundärer MI



nach ESC-Leitlinie 2021.....	<b>30</b>
<b>Abbildung 14.</b> Das PASCAL®- Implantat mit Abmessungen.....	<b>33</b>
<b>Abbildung 15.</b> Das PASCAL Ace®-Implantat mit Abmessungen.....	<b>34</b>
<b>Abbildung 16.</b> PASCAL-Ace®-Implantationssystem. 1. PASCAL-Ace®-Implantat, 2. Steuerbarer Katheter, 3. Implantationskatheter.....	<b>34</b>
<b>Abbildung 17.</b> PASCAL-Ace®-Einführschleusen-Set. 1. Steuerbare Einführschleuse, 2. Einführhilfe.....	<b>35</b>
<b>Abbildung 18.</b> Unterschied zwischen dem PASCAL-Ace®- (links) und dem PASCAL®- Implantat (rechts) .....	<b>35</b>
<b>Abbildung 19.</b> Implantation von 2 x PASCAL Ace® in Segment A2/P2 unter fluoroskopischer Kontrolle und TEE-Guiding. Bei der Patientin besteht Z.n. AKR, TKR und TEVAR .....	<b>38</b>
<b>Abbildung 20.</b> Postprozedurale 3D-TEE nach Implantation eines PASCAL-Ace® mit Schaffung eines sogenannten „double orifice“ nach Alfieri edge-to-edge Prinzip.....	<b>39</b>
<b>Abbildung 21.</b> Einschreibung und Follow-up der Studienpopulation.....	<b>42</b>
<b>Abbildung 22.</b> Reduktion der Mitralklappeninsuffizienz in der Echokardiographie von hochgradig (links) auf minimal (rechts) nach PASCAL Ace®-Implantation.....	<b>46</b>
<b>Abbildung 23.</b> MI-Grad zu Studienbeginn, postprozedural und nach 5 Monaten.....	<b>49</b>
<b>Abbildung 24.</b> NYHA-Klassifikation zu Studienbeginn und nach 5 Monaten. Die p- Werte wurden unter Verwendung des Wilcoxon-Tests berechnet. NYHA: New York Heart Association.....	<b>50</b>
<b>Abbildung 25.</b> 6-Minuten-Gehtest zu Studienbeginn und nach 5 Monaten. Die p-Werte wurden unter Verwendung des Wilcoxon-Tests berechnet.....	<b>50</b>
<b>Abbildung 26.</b> Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire zu Studienbeginn und nach 5 Monaten. Die p-Werte wurden unter Verwendung des Wilcoxon-Tests berechnet. KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire.....	<b>51</b>
<b>Abbildung 27.</b> EQ-5D-5L zu Studienbeginn und nach 5 Monaten. Die p-Werte wurden unter Verwendung des Wilcoxon-Tests berechnet. EQ-5D-5L: European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level Version.....	<b>51</b>

**Abbildung 28.** ProBNP-Spiegel zu Studienbeginn und nach 5 Monaten. Die p-Werte wurden unter Verwendung des Wilcoxon-Tests berechnet. BNP: Brain Natriuretic Peptide.....**52**

## **Tabellenverzeichnis**

**Tabelle 1:** Klinische Daten zu Studienbeginn.....**44**

**Tabelle 2:** Hämodynamische und echokardiographische Parameter nach PASCAL Ace®-Implantation periprozedural und nach 5 Monaten.....**47**

**Tabelle 3:** Klinische Ergebnisse nach 30 Tagen und nach 5 Monaten.....**53**

In dieser Arbeit wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit das generische Maskulinum verwendet. Weibliche und anderweitige Geschlechteridentitäten werden dabei ausdrücklich mitgemeint, soweit es für die Aussage erforderlich ist.

### **3 Einleitung**

#### **3.1 Epidemiologie und Genese der Mitralklappeninsuffizienz**

Die Mitralklappeninsuffizienz (MI) ist nach der Aortenklappenstenose der zweihäufigste Herzklappenfehler in Europa (36). Die Prävalenz dieses Vitiums ist altersabhängig (38). Aufgrund der demographischen Entwicklung in unserer Gesellschaft ist von einer zunehmenden Häufigkeit der MI auszugehen. Derzeit leiden in Deutschland ca. 800.000 bis 1 Mio. Menschen an einer therapierelevanten MI. Die Prävalenz dieser Klappenerkrankung wird in der Gesamtbevölkerung auf 1–2% geschätzt und steigt altersabhängig bis auf >10% bei Menschen über 75 Jahre an (53, 36, 7, 68).

Da die Ätiologie einen entscheidenden Einfluss auf die Prognose hat, ist eine Unterscheidung in eine primäre (degenerative) und sekundäre (funktionelle) MI wichtig (57). Dabei weist die funktionelle MI eine schlechtere Prognose auf als die degenerative, da häufig eine begleitende Herzinsuffizienz vorliegt (19).

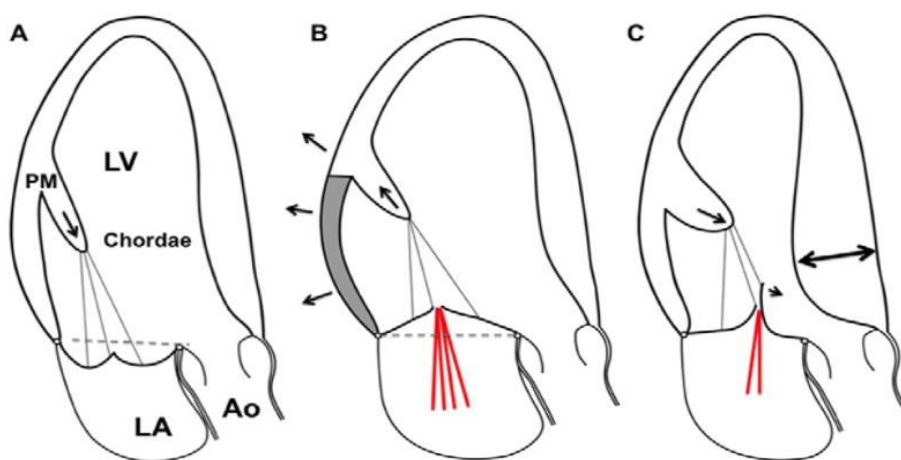
Die Funktion der Mitralklappe beruht darauf, dass die Komponenten der Klappe (Mitralklappenring und Mitralklappensegel) und des subvalvulären Apparates (Papillarmuskeln und Sehnenfaden) harmonisch zusammenarbeiten (17). Bei der primären MI ist eine strukturelle Veränderung der Mitralklappe und/oder des Mitralklappenhalteapparates ursächlich (52). Zu den häufigsten Ursachen zählen degenerative Erkrankungen wie ein Morbus Barlow, die fibroelastische Degeneration, das Marfan- und Ehler's-Danlos-Syndrom, eine Mitralingklerose sowie eine Endokarditis. Die Folgen eines rheumatischen Fiebers spielen in den westlichen Industriestaaten eher eine untergeordnete Rolle und stellen vielmehr eine häufige Ursache in Entwicklungsländern dar (37).

Die sekundäre oder funktionelle MI entsteht im Rahmen einer linksventrikulären Dysfunktion (14) oder ist Folge eines atrialen Remodellings (13). Der häufigste Grund für die isolierte atriale Dilatation ist ein persistierendes Vorhofflimmern ggf. in Kombination mit einer diastolischen Dysfunktion (HFpEF) (13, 30). Häufigste Ursache für ein globales oder regionales Remodelling des linken Ventrikels stellen z.B. die ischämische oder

dilatative Kardiomyopathie dar (57). Zu den sekundären Formen zählt auch die MI nach Chemotherapie bei malignen Erkrankungen. Den primären Schaden am Herzen stellt dabei die toxisch bedingte Kardiomyopathie dar (3). Eine Sonderform stellt die funktionelle MI bei der Hypertrophen Obstruktiven Kardiomyopathie dar, bei der es durch eine Anteriorverlagerung der Papillarmuskeln zu einem systolischen Ansaugen eines oder beider Mitralklappensegel an das hypertrophierte basale Septum mit konsekutiv eingeschränkter Koaptation der Segel kommt (39).

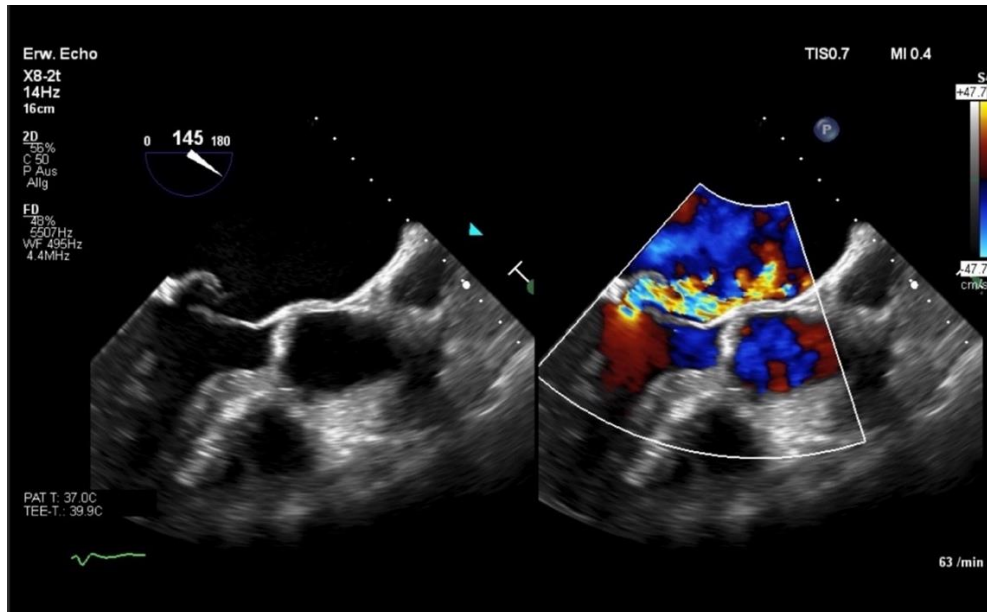
Darüberhinaus kann es im chronischen Verlauf auch zu einer Kombination aus beiden Formen kommen. Durch die zunehmende Volumenbelastung des linken Ventrikels bei der degenerativen Form kommt es mit der Zeit zu einer progredienten Annulusdilatation mit Verkleinerung der Koaptationsfläche beider Mitralklappensegel. Bei den sekundären Formen kommt es aufgrund der veränderten Ventrikelgeometrie zu einer Traktion an den Klappensegeln und dem Halteapparat, was zu degenerativen Veränderungen und einem Remodelling des Gewebes führen kann (11).

**Abbildung 1. A.** Primäre MI bei Prolaps der beiden Mitralklappensegel mit Verlagerung der Papillarmuskelspitze (Pfeil), **B.** Sekundäre MI nach inferiorem Myokardinfarkt. Der mediale Papillarmuskel wird aufgrund der lokalen Dilatation und Remodellierung des LV nach posterolateral verschoben (Pfeil), **C.** Sekundäre MI bei hyperthrophischer Kardiomyopathie. Hier ist die Geometrie des LV und der Papillarmuskulatur verändert. Die Papillarmuskeln sind vergrößert, nach anterior verlagert und näher beieinander. Dal-Bianco, JP et al (11). Bild mit Genehmigung von Elsevier.

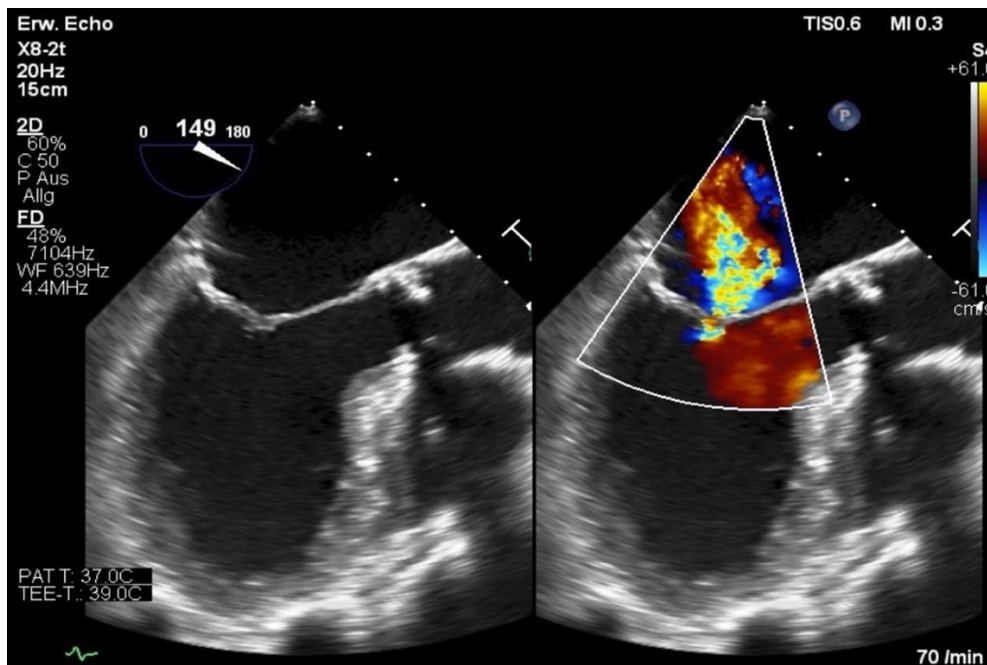


**Abkürzungen:** PM: Papillarmuskel, LV: linker Ventrikel, LA: linker Vorhof, Ao: Aorta

**Abbildung 2.** Primäre MI bei Prolaps des posterioren Segels in der transösophagealen Echokardiographie (eigenes Material, Rhön-Klinikum Campus Bad Neustadt).



**Abbildung 3.** Sekundäre MI bei Ringdilatation in der transösophagealen Echokardiographie (eigenes Material, Rhön-Klinikum Campus Bad Neustadt).



## **3.2 Therapieverfahren der Mitralklappeninsuffizienz**

### **3.2.1 Medikamente**

Bei primärer MI ohne Einschränkung der linksventrikulären Pumpfunktion hat die rein medikamentöse Therapie keinen Einfluß auf den Krankheitsverlauf oder die Prognose. Sollte sich aufgrund der Volumenbelastung eine Einschränkung der linksventrikulären Pumpfunktion entwickeln, ist eine Therapie mit ACE-Hemmern (oder AT1-Rezeptorantagonisten bzw. Sacubitril) zu empfehlen. Bei der symptomatischen Therapie kommen Diuretika inklusive Aldosteron- Rezeptorantagonisten und Betablocker zum Einsatz. Um eine Progression der MI zu verhindern, kommt der Behandlung der prädisponierenden Faktoren/Erkrankungen (Hypertonie, koronare Herzkrankheit) eine große Bedeutung zu. Dazu gehört z.B. die strenge Einstellung einer vorliegenden arteriellen Hypertonie bzw. eine Revaskularisation bei koronarer Herzerkrankung mit begleitender ischämischer Kardiomyopathie (68, 21).

Im Gegensatz zur primären MI spielt bei der Behandlung der funktionellen MI die optimale leitliniengerechte medikamentöse Therapie der Herzinsuffizienz eine entscheidende Rolle. Medikamente, die hierbei zum Einsatz kommen sind Betablocker, ACE/AT1 – Blocker bzw. Sacubitril, SGLT2-Hemmer und kaliumsparende Diuretika (68, 47). Zusätzlich sollte eine rhythmuserhaltende bzw. frequenzkontrollierende Behandlung bei Vorliegen von Vorhofflimmern durchgeführt werden (30).

### **3.2.2 Operation**

Die operative Rekonstruktion bzw. der Mitralklappenersatz stellten lange Zeit den Goldstandard in der Therapie der bedeutsamen degenerativen MI bei erhaltener Linksherzfunktion dar (8, 61). Bei funktioneller MI kam es jedoch nach operativer Rekonstruktion in 30% der Fälle zu einem Rezidiv der MI (1). Zudem wiesen die Patienten mit sekundärer MI nach operativer Mitralklappenanuloplastie eine deutlich erhöhte Sterblichkeit auf (72, 31). Durch den Demographiewandel nahm in den letzten Jahren der Anteil an Patienten mit höherem Lebensalter und schwerwiegenden Begleiterkrankungen zu. Eine konventionelle Operation wurde bei diesen Patienten aufgrund ihres erhöhten peri- und postoperativen Risikos von herzchirurgischer Seite in 50% der Fälle abgelehnt, obwohl diese Herzklappenerkrankung mit einem

eingeschränkten Überleben korrelierte (50, 67, 22). Als einzige Therapieoption stand somit lange Zeit nur eine medikamentöse Therapie zur Verfügung. Mit der kardialen Resynchronisationstherapie (15) und der interventionellen Mitralklappentherapie (23) mit transvenösem Zugangsweg kamen im Laufe der Jahre zwei weitere Therapieoptionen in der Behandlung der MI dazu. Der Vorteil dieses Verfahren war der Verzicht auf eine Brustkorberöffnung und den Einsatz einer Herz-Lungenmaschine. Das führte zu einer schnelleren postoperativen Rekonvaleszenz und einem kürzeren Krankenhausaufenthalt (42). Somit gewann die interventionelle Mitralklappentherapie insbesondere bei Hochrisikopatienten mit funktioneller MI und deutlich reduzierter linksventrikulärer Funktion sowie bei Patienten mit erhöhtem Operationsrisiko durch relevante Komorbiditäten oder sehr hohem Lebensalter als ultima ratio-Therapie ab 2011 zunehmend an Bedeutung (28, 29).

### **3.2.3 Resynchronisationstherapie**

Der Einsatz von implantierbaren Defibrillatoren und Resynchronisations-schrittmachern richtet sich nach den hierfür gültigen Leitlinien (16). Bei Patienten mit entsprechender Indikation zur CRT kann eine begleitende MI durch die Resynchronisation reduziert werden (10, 49). Die MI per se stellt allerdings keine alleinige Indikation für die CRT dar. Sollte die CRT aufgrund eines Linksschenkelblockes und einer hochgradig eingeschränkten linksventrikulären Pumpfunktion indiziert sein, sollte eine Reevaluation der MI nach CRT nach mindestens 3 Monaten erfolgen. Über die weiteren therapeutischen Schritte (Operation, Transkatheterverfahren) sollte dann bei Persistenz einer hochgradigen MI entschieden werden (15).

### **3.2.4 Transkatheter-Therapieverfahren**

Aufgrund des demographischen Wandels nahm der Anteil an Patienten im höheren Lebensalter mit schwerwiegenden Begleiterkrankungen in den letzten Jahren deutlich zu. Eine konventionelle Operation der Mitralklappe wurde aufgrund eines deutlich erhöhten Operationsrisikos in ca. 50 % der Fälle abgelehnt mit der Folge, dass diese Patienten nach 5 Jahren eine Sterblichkeit von bis zu 50 % aufwiesen (32).

Das Aufkommen von Transkatheter- Therapieverfahren unter Vermeidung einer Brustkorberöffnung und dem Einsatz einer Herz-Lungen-Maschine stellt dabei bei diesem Patientenkollektiv eine mittlerweile etablierte und weit verbreitete Therapieoption dar (32). Die dafür zur Verfügung stehenden Verfahren werden im Folgenden im Detail vorgestellt.

### **3.2.4.1 Kathetergestützte Mitralklappenreparatur**

#### **3.2.4.1.1 Reparatur der Segel**

##### **3.2.4.1.1.1 MitraClip®**

Unter den Transkatheter – Rekonstruktionsverfahren stellt die interventionelle Mitralklappenrekonstruktion mit dem MitraClip®-System der Firma Abbott Vascular das führende Verfahren dar. Es basiert dabei auf dem sogenannten „edge-to-edge“- Prinzip, das 2001 erstmals durch den Chirurgen Alfieri beschrieben und durchgeführt wurde. Dabei werden die beiden freien Ränder des vorderen und hinteren Mitralklappensegels mittels Naht aneinandergeheftet und damit die Koaptation wiederhergestellt (2). Durch dieses Verfahren wird ein sogenanntes „double orifice“ geschaffen. Dieses Verfahren ist seit 2008 CE-zertifiziert und steht zur Behandlung sowohl der primären als auch der sekundären MI zur Verfügung. Der Echokardiographie kommt bei diesem Verfahren eine besondere Bedeutung zu, da sie nicht nur bei der präinterventionellen Therapieplanung, sondern auch bei der Durchführung der Prozedur wichtige Informationen liefert. Dazu zählt neben der Beurteilung des zugrundeliegenden Mechanismus auch die Beschaffenheit der Mitralklappensegel (insbesondere im Bereich der Greifzone), die Bestimmung des transmitralen Gradienten zum Ausschluss einer begleitenden Stenose, das Guiding während der Prozedur beim Manövrieren des Delivery-Systems im linken Vorhof und im subvalvulären Halteapparat inklusive der Ausrichtung der Cliparme im Verhältnis zur Mitralklappenkommissur sowie die unmittelbare echokardiographische Erfolgs-Kontrolle nach Implantation (MI – Reduktion, Vorhandensein von ausreichendem Segelgewebe im Clip, tissue-Bridge) (9). Gerade bei großem Mitralklappenannulus bei sekundärer Genese kann es sein, dass mehrere Clips implantiert werden müssen, um eine ausreichende MI-Reduktion zu erreichen (54).



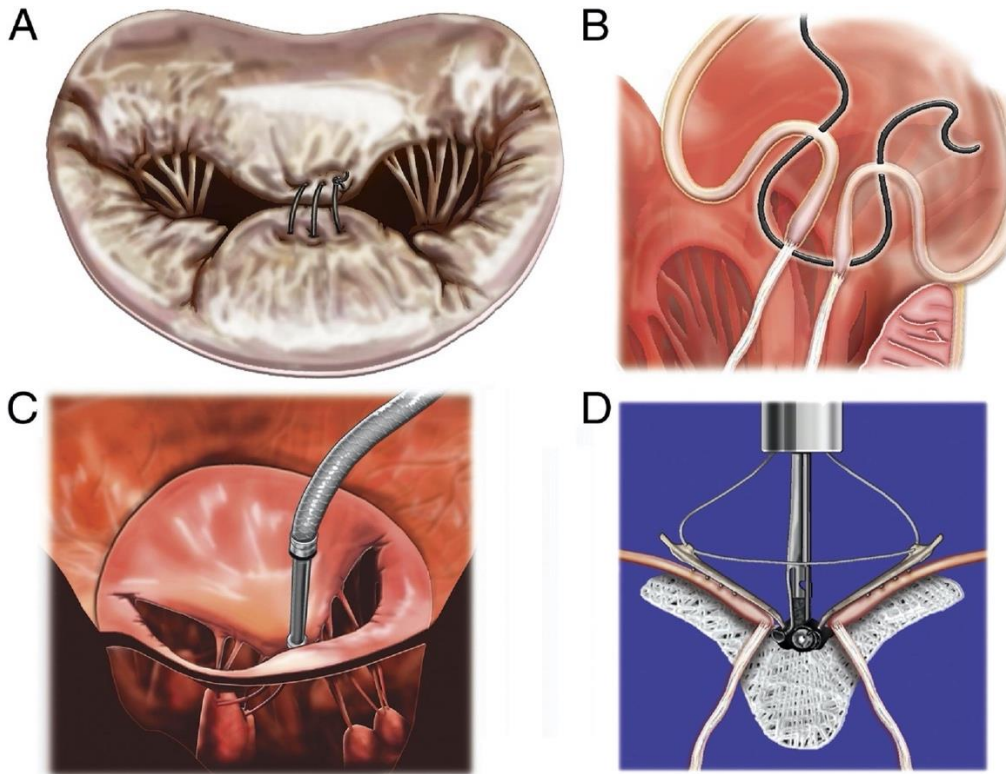
In der multizentrischen, randomisierten Zulassungstudie EVEREST II wurde die perkutane Mitralklappenrekonstruktion mit dem MitraClip®-System mit der konventionellen chirurgischen Mitralklappenrekonstruktion oder -ersatz verglichen. Dabei wurden vorwiegend Patienten mit einer degenerativen MI eingeschlossen. In dieser initialen Machbarkeitsstudie konnte gezeigt werden, dass die interventionellen Mitralklappenrekonstruktion mit dem MitraClip®-System im Vergleich zur konventionellen Operation eine hohe Sicherheit aufwies und zu einer vergleichbaren klinischen Verbesserung führte. Der primäre Endpunkt, der sich aus Überleben, der fehlenden Notwendigkeit eines chirurgischen Re-Eingriffes bezüglich der Mitralklappe und einem MI – Grad  $\leq 2$  zusammensetzte, wurde nach 1 und 5 Jahren in 55% bzw. 44% in der MitraClip-Gruppe und in 73% bzw. 64% in der konventionell chirurgisch behandelten Gruppe erreicht (24). Bei vergleichbaren Mortalitätsraten war dieser Unterschied vor allem durch die unterschiedliche Reduktion der MI-Schweregrade bedingt (MI  $\leq 2$  nach 1 bzw. 5 Jahren 81% bzw. 82% nach MitraClip® vs. 99% bzw. 98% nach Mitralklappe-OP) (24). Um ein optimales Ergebnis bei dieser Methode zu erreichen, wurden folgenden anatomischen Kriterien bzw. Voraussetzungen als günstig definiert: (25) 1) zentraler Ursprung der Insuffizienz, 2) das Fehlen von Verkalkungen im Griffbereich und 3) eine ausreichend große Mitralklappenöffnungsfläche ( $>4\text{cm}^2$ ). Bei der primären MI sollte darauf geachtet werden, dass die Flail-Lücke („flail gap“)  $<10\text{mm}$  und die Flail-Breite („flail width“)  $<15\text{mm}$  beträgt. Bei der sekundären MI sind eine Tenting-Höhe („tenting height“) von  $<11\text{mm}$  und eine residuale Koaptationslänge von  $>2\text{mm}$  vorteilhaft. Zusätzlich ist eine Länge des posterioren Segel von mehr als  $10\text{mm}$  optimal, um das Greifen von einer ausreichenden Menge von Segelgewebe zu garantieren (45, 23).

Im Jahr 2018 wurden mit der französischen MITRA-FR (55) und der amerikanischen COAPT-Studie (64) zwei prospektiv randomisierte Studien bei Patienten mit hochgradiger sekundärer MI und Herzinsuffizienzsymptomatik bei eingeschränkter systolischer Linksherzfunktion im New England Journal of Medicine veröffentlicht. In beiden Studien wurden dabei die kathetergestützte Therapie der MI mit dem MitraClip®-System gegen eine alleinige medikamentöse Herzinsuffizienztherapie verglichen. Im Gegensatz zur MITRA FR-Studie wurden allerdings in der COAPT-Studie nur Patienten eingeschlossen, bei denen eine *maximal tolerierte* medikamentöse Herzinsuffizienztherapie durchgeführt wurde. In dieser Studie konnte erstmals eine

17%ige absolute Risikoreduktion der Gesamtsterblichkeit nach Mitralklappenrekonstruktion mit dem MitraClip®-System erreicht werden (64). Diese positive Effekte ließen sich bei der deutlich kleineren MITRA – FR Studie mit kürzerem Follow-up (1 Jahr statt 2 Jahren wie in der COAPT– Studie) nicht nachweisen (55). Die Ursachen für diese divergierenden Ergebnisse lagen dabei vor allem an der optimierten Herzinsuffizienztherapie, dem früheren Zeitpunkt der Intervention bezüglich des Krankheitsverlaufes und dem höheren Schweregrad der MI in der COAPT-Studie. Grayburn et al. (33) wiesen in Ihrer Arbeit darauf hin, dass nicht die Einteilung in eine *primäre* oder *sekundäre* MI bei der individuellen Entscheidungsfindung von Bedeutung ist, sondern ob das Ausmaß der MI durch den Grad der LV-Dilatation erklärt werden kann. Die sekundäre MI ist dabei nicht einer Erkrankung der Mitralklappe selbst, sondern Folge einer Gefügedilatation des LV. Grayburn et al. (33) schlagen daher eine Unterteilung der sekundären MI in eine Insuffizienz vor, die proportional zum Grad der Dilatation des LV ist, und eine Insuffizienz, die größer ist als durch das linksventrikuläre enddiastolische Volumen (LVEDV) vorhergesagt werden kann. Letzteres ist auf eine linksventrikuläre Pathologie zurückzuführen, die die Koaptation der Mitralklappe unverhältnismäßig beeinflusst. Als Hilfe für die individuelle Entscheidungsfindung wurde von den Autoren vorgeschlagen, als Parameter das Verhältnis von EROA zum LVEDV heranzuziehen. Somit könnten Patienten mit einer *proportionalen* MI identifiziert werden, die mit hoher Wahrscheinlichkeit auf eine Optimierung der Herzinsuffizienz ansprechen. Im Gegensatz dazu würden Patienten mit *überproportionaler* MI am ehesten von einer zusätzlichen Transkatheter-Reparatur profitieren, um eine suffiziente Koaptation der Mitralklappe wiederherzustellen (33).

Zu dieser Gruppe gehörten die Patienten in der COAPT-Studie, die eine höhere EROA bei niedrigerem LVEDV im Sinne einer *überproportionalen* MI aufwiesen. Im Gegensatz dazu hatten Patienten in der MITRA-FR-Studie eine MI, die *proportional* zum Grad der linksventrikulären Dilatation war und damit mit einer optimierten Herzinsuffizienztherapie gut behandelbar war (33).

**Abbildung 4.** **A.** Alfieri edge-to-edge Prinzip, **B.** Die Nähte greifen am Rand der gegenüberliegenden Segel, **C.** Implantation des MitraClip®-Systems (Abbott Vascular) im Segment A2/P2, **D.** Die freien Segelränder werden zwischen den Cliparmen und den sogenannten Clasps erfasst. Maisano, F. et al (43). Bild mit Genehmigung von Elsevier.



#### 3.2.4.1.1.2 Pascal

Das PASCAL®- und das PASCAL Ace®-Reparatursystem der Firma Edwards Lifesciences werden in Kapitel 5 ausführlich vorgestellt.

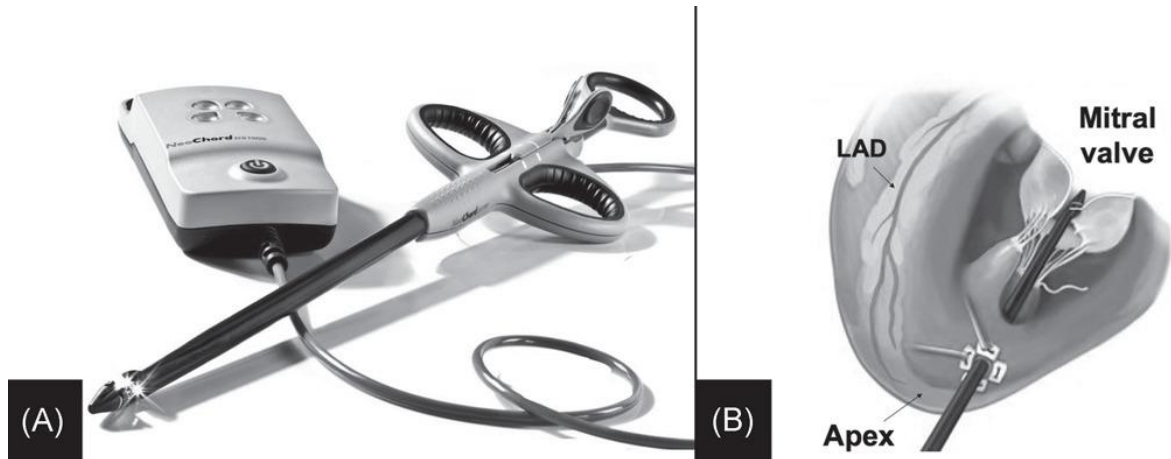
### **3.2.4.1.2 Reparatur der Chordae tendineae**

Bei dem 2012 CE-zertifizierten NeoChord DS 1000- (NeoChord, Inc, St. Louis Park, MN, USA) und dem 2017 CE-zertifizierten Harpoon TSD-5-System (Edwards Lifesciences, Irvine, CA, USA) werden über einen transapikalen Zugang bei Patienten mit elongierten oder rupturierten Sehnenfäden echokardiographisch gesteuert ePTFE-Nähte als künstliche Chordae tendineae implantiert (27). Im Vergleich zum NeoChord®-System hat das Harpoon®-System die zusätzlichen Vorteile eines kleineren Delivery Systems und eines hämostatischen Ventils im Einführbesteck, um periinterventionelle Blutungen zu reduzieren. Die laufende RESTORE- Studie bewertet die Sicherheit und Wirksamkeit des Harpoon®-Reparatursystems bei der Behandlung von schwerer degenerativer MI (66).

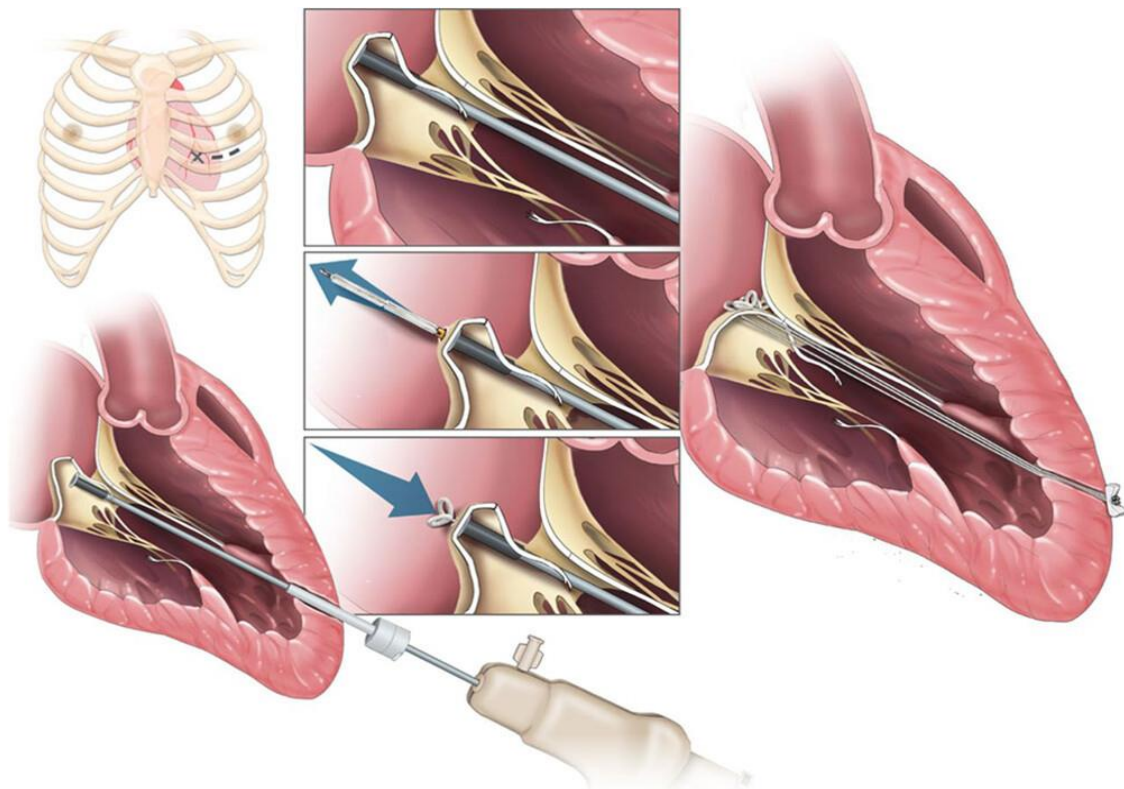
Mehrere Devices für die transeptale Transkatheter-Sehnenimplantation befinden sich derzeit in der Entwicklung. Dazu gehören das CardioMech®-(CardioMech, Oslo, Norway), Pipeline®- (Pipeline Medical Technologies, Inc., Gore Medical, USA), ChoRe®- (ChoRe, Delf, Netherlands) und Mitral Butterfly®-System (Angel Valve, Vienna), die sich noch weitgehend in präklinischen Tier- und Ex-vivo-Testphasen befinden (27, 60).

Für alle diese Verfahren sind die klinischen Erfahrungen bisher noch sehr begrenzt. Insbesondere der transapikale Zugangsweg stellt bei allen Verfahren eine wichtige Limitation dar. Die Entwicklung eines transeptalen Zugangs würde das Einsatzspektrum dieses Verfahrens dabei deutlich erweitern (4). Die größten Herausforderungen stellen weiterhin die Befestigung der künstlichen Sehnenfäden an den Mitralklappensegeln, die ventrikuläre Verankerung und das Manövrieren im subvalvulären Halteapparat dar (74).

**Abbildung 5. A.** NeoChord DS 1000- System (NeoChord, Inc, St. Louis Park, MN, USA), **B.** Das System wird durch den linken Ventrikel in Richtung Mitralklappe eingeführt, um die *NeoChordae* zu implantieren. LAD: left anterior descending. Pradegan, N. et al (56). Lizenz: CC BY 4.0



**Abbildung 6.** Harpoon TSD-5- System (Edwards Lifesciences, Irvine, CA, USA). Im vierten oder fünften Interkostalraum wird eine kleine anterolaterale Thorakotomie durchgeführt. Das Einführbesteck mit Ventil wird in den Ventrikel eingeführt. Das prolabierte Segel wird durchstochen und eine Sehne mit einem Doppelhelix-Knoten entfaltet, der vorhofseitig verankert wird. D'Onofrio, A et al (18). Lizenz: CC BY 4.0



### 3.2.4.1.3 Anuloplastie

Die Transkatheter-Anuloplastie kommt bei der Behandlung von Hochrisikopatienten mit funktioneller MI zum Einsatz (20). Eine funktionelle MI ist oft mit einer disproportionalen Dilatation des Mitralrings verbunden. Die Ausdehnung in septo-lateraler Ausrichtung ist dabei im Vergleich zum interkommissuralen Durchmesser oftmals größer (17). Ein Vorteil dieses Verfahrens ist es, dass es auch in Kombination mit anderen Eingriffen bei degenerativer MI eingesetzt werden kann (20). Transkatheter-Anuloplastie Devices können entweder durch direkte Anuloplastie oder durch indirekte Anuloplastie über den Koronarvenensinus eingesetzt werden. Bei den indirekten Verfahren wird die anatomische Nachbarschaft des Koronarvenensinus zum Mitralklappenring genutzt, um eine Raffung des Letzteren durch das im Koronarvenensinus implantierte Device zu erzielen (26). Zu diesen Systemen zählt das Carillon® Mitral Contour System (Cardiac Dimensions, Kirkland, WA, USA), das seit 2009 CE-zertifiziert ist.

Zum direkten Remodelling des Mitralklappenannulus stehen unter anderem das im Jahr 2015 CE-zertifizierte Cardioband® System der Firma Edwards Lifesciences (Irvine, CA, USA) zur Verfügung. Ziel dieses Verfahrens ist eine Raffung des Mitralklappenringes in Analogie zur chirurgischen Anuloplastie. Dazu werden über einen transeptalen Zugang Anker in den hinteren Mitralklappenannulus geschraubt. Anschließend wird nach der Implantation das Band über einen Katheter unter kontinuierlichem TEE-Guiding gerafft, bis einer ausreichenden MI-Reduktion erreicht wird (20). In einer Studie mit 60 Patienten mit mittel- bis hochgradiger MI zeigte sich ein Überleben von 87% nach 1 Jahr und eine Rehospitalisierungsrate von 34% bei einer anhaltenden klinischen Verbesserung des NYHA-Stadiums auf  $\leq 2$  in 79%. 2 Patienten verstarben während des Krankenhausaufenthaltes. Ein Patient erlitt wenige Tage nach der Implantation einen hämorrhagischen Schlaganfall. Der andere Patient musste aufgrund einer sekundären Dehiszenz und einer erneuten hochgradigen MI operiert werden und verstarb 4 Wochen postoperativ (48).

Das Mitralign (Mitralign, Inc., Tewksbury, MA, USA) ist ein weiteres direktes Anuloplastie – Device. Über einen perkutanen arteriellen Leistenzugang werden mithilfe eines steuerbaren Katheters jeweils zwei Anker/Fäden im Bereich P1 und P3 des posterioren Annulus eingebracht und verankert. Anschließend erfolgt durch Zug an den

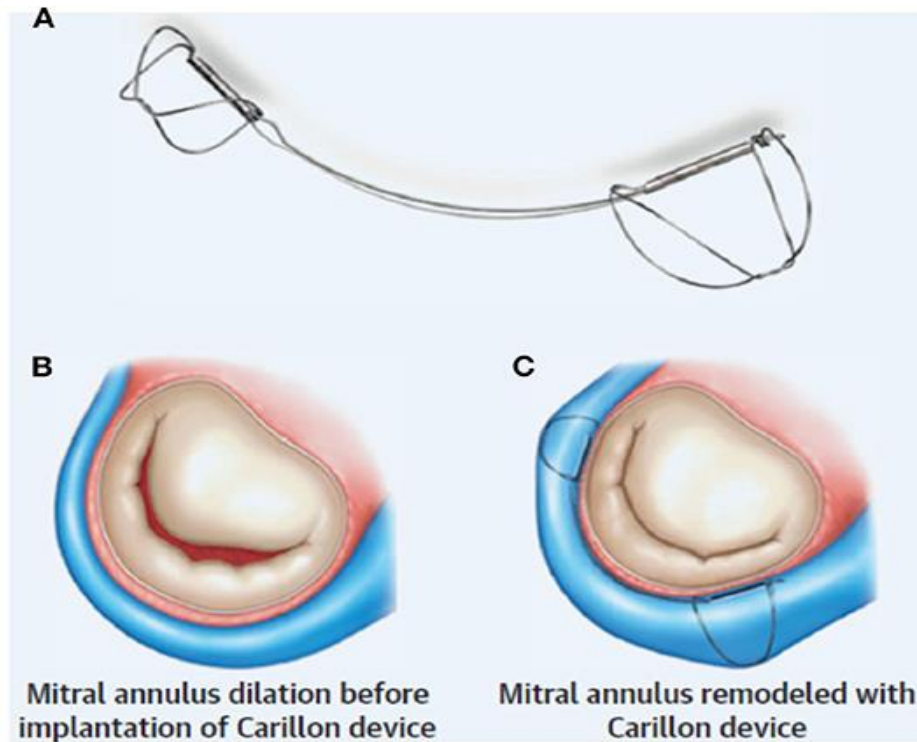
Fäden die Ausbildung einer Plikatur des posterioren Mitralklappenannulus mit einer daraus resultierenden verbesserten Koaptation des posterioren und anterioren Mitralklappensegels (26).

Bei dem AccuCinch®-System (Ancora Heart, Inc., CA, USA) wird über einen minimalinvasiven retrograden transventrikulären Zugangsweg ein flexibles Implantat an der Innenwand der linken Herzkammer in Anulusnähe befestigt und verknotet. Die Anker sind durch einen Nitinoldraht verbunden, der festgezogen werden kann, um den ringförmigen Durchmesser zu verringern. Durch dieses Manöver wird somit ein Remodelling des linken Ventrikels erreicht (26).

Das Carillon® Mitral Contour System (Cardiac Dimensions, Kirkland, WA, USA) ist ein indirektes Anuloplastie- Device. Es besteht aus zwei Ankern und einer Nitinolspange, die über die Jugularvene in den Koronarvenensinus eingesetzt werden. Bei diesem Verfahren wird die anatomische Nachbarschaft des Koronarvenensinus zum Mitralklappenring genutzt. Durch eine Raffung des Devices wird eine Verringerung des lateral – septalen Diameters erreicht und damit eine bessere Segel-Koaptation ermöglicht (26, 40). Aufgrund der anatomischen Nähe zum Ramus circumflexus kann es nach Implantation des Devices zu einer Kompression dieses Herzkranzgefäßes kommen. Der Einsatz dieses Devices ist auf die Behandlung der funktionellen MI bei Ringdilatation mit passenden anatomischen Gegebenheiten des Koronarvenensinus und des Ramus circumflexus beschränkt und wird daher in der klinischen Routine aktuell nur zurückhaltend eingesetzt (4). In der prospektiven, nicht randomisierten multizentrischen TITAN-Studie (Transcatheter Implantation of Carillon Mitral Annuloplasty Device) konnte bei 36 der 53 in die Studie aufgenommenen Patienten mit einer sekundären MI gezeigt werden, dass der funktionelle MI- Schweregrad durch die permanente Deviceimplantation signifikant und sicher reduziert werden konnte. Dies führte zu einem signifikanten reversen Remodelling des linken Ventrikels nach 12 Monaten. Bei 17 Patienten wurde das Produkt aufgrund einer vorübergehenden Beeinträchtigung einer Koronararterie (n=8) bzw. aufgrund einer MI-Reduktion < 1 Grad (n=9) wieder eingeholt. Die Rate an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen lag bei 1,9% nach 30 Tagen (62).

**Abbildung 7.** Carillon® Mitral Contour- System (Cardiac Dimensions, Kirkland, WA, USA)

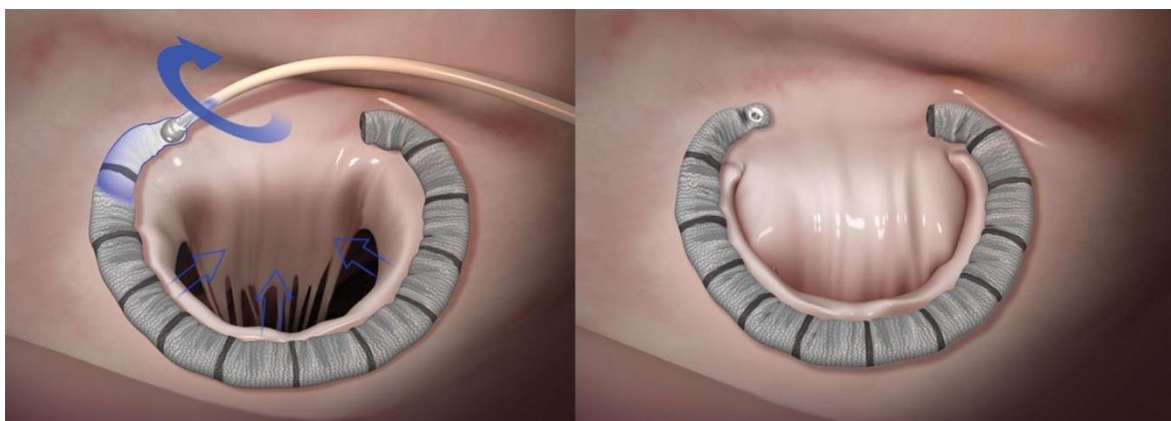
**A.** Es besteht aus zwei Ankern und einer Nitinolspange, **B.** Dilatation des Anulus, **C.** Platzierung des Devices mit verbesserter Koaptation der Mitralklappensegel. Witte, K.K. et al (71). Bild mit Genehmigung von Elsevier.



**Abbildung 8.** Cardioband®- System der Firma Edwards Lifesciences (Irvine, CA, USA). Die

Implantatgröße wird unter TEE-Führung an die Bedürfnisse des Patienten angepasst.

Maisano, F. et al (44). Bild mit Genehmigung von Oxford University Press.





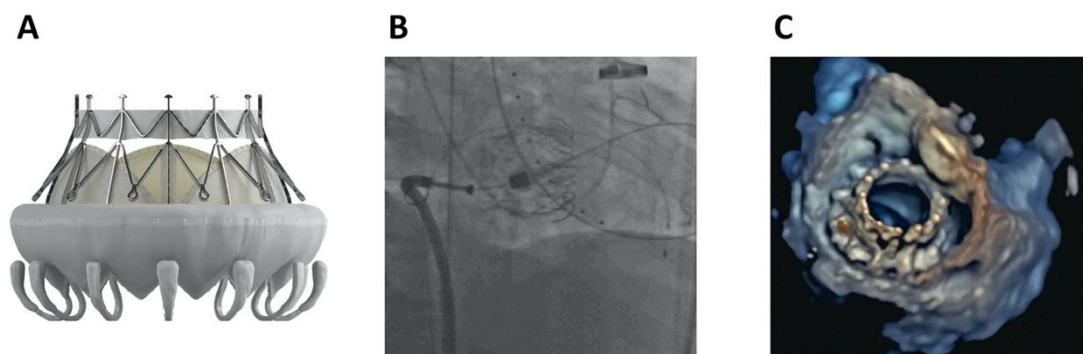
### 3.2.4.2 Transkatheter-Klappenersatz

TMVR (Transcatheter Mitral Valve Replacement) kann über einen transapikalen oder einen transvenösen bzw. transseptalen Zugang durchgeführt werden. Beim transseptalen Zugangsweg stellt das Manövrieren des Devices im linken Vorhof aufgrund der begrenzten anatomischen Verhältnisse eine Herausforderung dar (59). Aus diesem Grund stellt die transapikale Transkatheter – Klappenimplantation den bevorzugten Zugangsweg dar. Da dieser Zugangsweg jedoch eine große herzchirurgische Expertise voraussetzt, die nicht ubiquitär verfügbar ist, besteht das Bestreben, die Delivery-Systeme für einen transseptalen Zugang für diese Transkatheterklappen weiterzuentwickeln. Zahlreiche Transkatheter-Mitralklappen werden derzeit klinisch untersucht. Zu diesen gehören die Devices CardiAQ-Edwards® (Edwards Lifesciences, Delaware, USA), Sapien M3® (Edwards Lifesciences, Irvine, CA, USA), Neovasc Tiara® (Neovasc, New Brighton, MN, USA), Tendyne® (Abbott Vascular, Roseville, MN, USA), Medtronic Intrepid® (Medtronic Inc., Minneapolis, MN, USA), Caisson® (LivaNova, Minnesota, USA), HighLife® (HighLife SAS, Paris, France) und NCSI NaviGate® (NaviGate Cardiac Structures, Inc., California, USA) (59). In der Mehrzahl handelt es sich dabei um Rinderperikardklappen mit 3 Segeln. CardiAQ-Edwards® und Caisson® sind supraanuläre Klappen, während Neovasc Tiara®, Tendyne® und Intrepid® intraanuläre Klappen sind. Im Gegensatz zu den anderen Klappen kann die Tendyne®-Klappe vollständig wiedereingeholt werden. Derzeit laufen mehrere Studien, um die Sicherheit und Wirksamkeit dieser Devices zu bewerten (59).

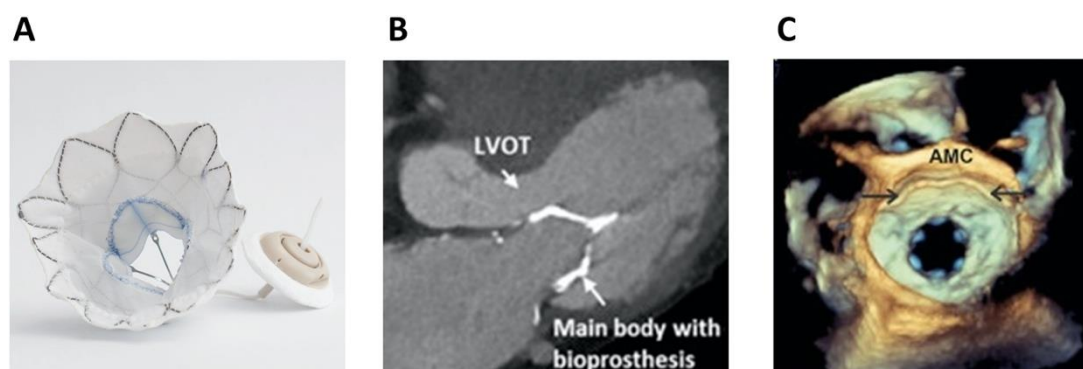
TMVR wird derzeit für valve-in-valve (ViV), valve-in-ring (ViR) und valve-in-mitral annular calcification (ViMAC)-Prozeduren eingesetzt. Daten aus dem multizentrischen TMVR-Register wurden herangezogen, um die Ergebnisse von ViV, ViR und ViMAC gemäß den Kriterien des Mitral Valve Academic Research Consortium zu vergleichen (73). Dabei wurden 521 Patienten mit einem durchschnittlichen STS-Score des prognostizierten Mortalitätsrisikos von  $9,0\% \pm 7\%$  eingeschlossen. Bei 39,5% der Patienten wurde ein transseptaler Zugang verwendet. Der technische Gesamterfolg betrug 87,1%, war jedoch bei ViV (94,4%) signifikant höher als bei ViR (80,9%) oder ViMAC (62,1%). Eine LVOT-Obstruktion trat bei ViMAC (39,7%) viel häufiger auf als bei ViR (5,0%) oder ViV (2,2%). Im Gegensatz dazu mußte bei ViR-Prozeduren häufiger eine zweite Klappe implantiert werden (12,1%) als bei ViMAC (5,2%) oder ViV (2,5%). Passend dazu wiesen ViR-Prozeduren die höchsten Raten von moderater oder schwergradiger

postprozeduraler MI auf. Die Gesamtmortalität nach 30 Tagen und 1 Jahr war bei ViMAC signifikant höher als bei ViR oder ViV (34,5% vs. 9,9% vs. 6,2% bzw. 62,8% vs. 30,6% vs. 14,0%) (73).

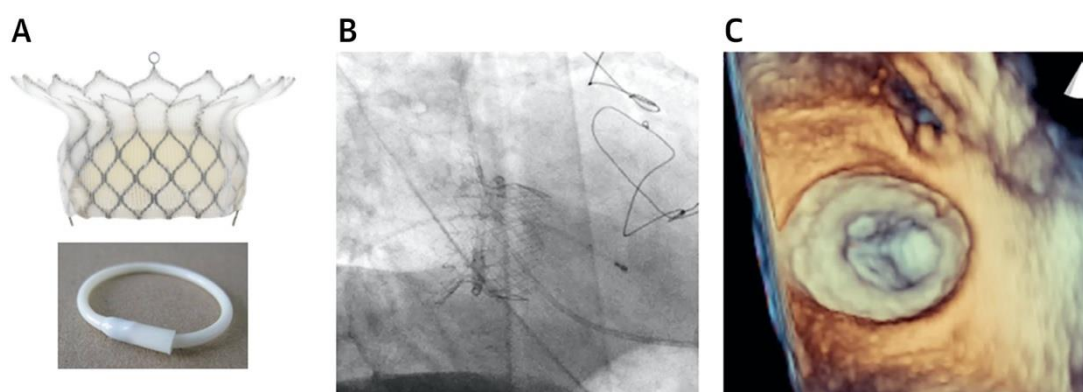
**Abbildung 9.** A. CardiAQ-Edwards®- Prothese, B. Fluoroskopie, C. 3D-TEE von chirurgischer Sicht. Regueiro, A. et al (59). Bild mit Genehmigung von Elsevier.



**Abbildung 10.** A. Tendyne®- Prothese, B. Fluoroskopie, C. 3D-TEE von chirurgischer Sicht. Regueiro, A. et al (59). Bild mit Genehmigung von Elsevier.



**Abbildung 11.** A. HighLife®- Prothese, B. Fluoroskopie, C. 3D-TEE von chirurgischer Sicht. Regueiro, A. et al (59). Bild mit Genehmigung von Elsevier.



## **4 Aktueller Stellenwert der kathetergestützten Therapie der MI**

Die Algorithmen bei der Therapieentscheidung für eine operative bzw. interventionelle Behandlung der MI werden im Folgenden anhand der gültigen Leitlinien aufgeführt (69, 5). Für die Auswahl des Therapieverfahrens spielt dabei die zugrundeliegende Ätiologie (DMR vs. FMR) eine entscheidende Rolle (69).

### **4.1 Primäre (degenerative) Mitralklappeninsuffizienz**

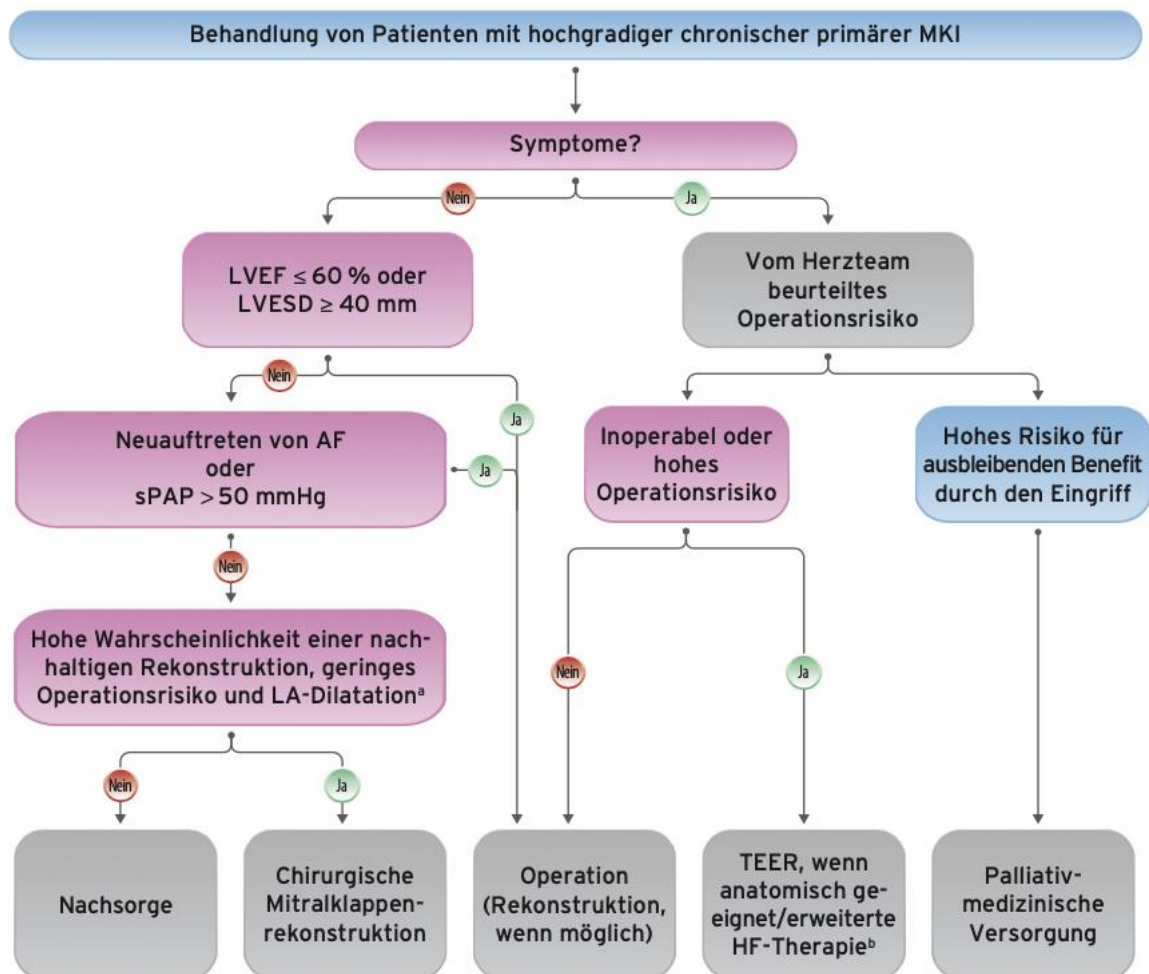
Gemäß der europäischen ESC/EACTS-Leitlinie aus dem Jahr 2021 für die Behandlung von Herzklappenerkrankungen sind bei der Therapiewahl für die primäre hochgradige MI folgende Faktoren zu berücksichtigen: LVEF und LV- Volumina, neu aufgetretenes Vorhofflimmern, symptomatische oder nichtsymptomatische MI, das operative Risiko, das voraussichtliche Outcome, die Dilatation des linken Vorhofs und die Höhe des systolischen Pulmonalarteriendrucks (69, 5). Die dabei empfohlenen Therapieverfahren beinhalten neben einer CRT die Implantation eines LVAD, einen chirurgischen Mitralklappeneingriff, die perkutane Edge-to-Edge-Therapie, eine Herztransplantation oder eine Palliativversorgung (69, 5).

In den aktuell gültigen Empfehlungen der ESC aus dem Jahr 2021 hat die chirurgische Therapie der primären hochgradigen MI (MKR oder MKE) eine Klasse-I-Level-B-Empfehlung bekommen, wenn gemäß einer Bewertung durch das Herzteam von einem dauerhaften Ergebnis ausgegangen werden kann (69). Dabei sollte eine chirurgische Rekonstruktion der Klappe bei symptomatischen Patienten mit niedrigem Operationsrisiko und asymptomatischen Patienten mit niedrigem Operationsrisiko und einer LVEF > 60%, einem LVESD < 40mm und einer signifikanten LA-Dilatation (Volumenindex  $\geq 60$  ml/m<sup>2</sup> oder Durchmesser  $\geq 55$  mm) erwogen werden (Klasse-IIa-Level-B) (69). Voraussetzung ist, dass der Patient/die Patientin in einem Herzklappenzentrum mit entsprechender Expertise operiert wird und eine dauerhafte Reparatur wahrscheinlich ist. Bei asymptomatischen Patienten mit erhaltener LV-Fuktion (LVESD < 40mm, LVEF > 60%) und zusätzlich bestehendem Vorhofflimmern bzw. mit Nachweis einer pulmonalen Hypertonie (sPAP in Ruhe > 50 mmHg) besteht eine Klasse-IIa-Level-B-Indikation für eine chirurgische Mitralklappenrekonstruktion (69, 5).

Der Transkathetermitralklappenersatz ist eine Alternative bei Patienten mit schwerer primärer MI und Kontraindikationen für eine Operation oder hohem OP-Risiko (5).

In der ESC-Leitlinie aus dem Jahr 2021 hat der Transkatheter-Edge-to-Edge-Repair (TEER) eine Klasse-IIb-Level-B-Empfehlung bei symptomatischen Patienten mit geeigneter Klappenmorphologie in der Echokardiographie und hohem Operationsrisiko für die Behandlung der primären hochgradigen MI bekommen (69).

**Abbildung 12.** Behandlung von Patienten mit hochgradiger chronischer primärer MI nach ESC-Leitlinie 2021. Vahanian, A. et al (69). Mit Genehmigung von Oxford University Press.



**Abkürzungen:** AF: Vorhofflimmern, HF: Herzinsuffizienz, LA: linker Vorhof, LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion, LVESD: linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser, sPAP: systolischer pulmonalerarterieller Druck, TEER: Transkatheter-edge-to-edge-Rekonstruktion.

## 4.2 Sekundäre (funktionelle) Mitralklappeninsuffizienz

Bei der sekundären MI steht die Behandlung der Grunderkrankung im Vordergrund. Diese beinhaltet in erster Linie eine optimierte leitliniengerechte medikamentöse Therapie der Herzinsuffizienz (69).

In der ESC-Leitlinie von 2021 wird eine Klappenoperation/-intervention nur bei Patienten mit hochgradiger sekundärer MI mit einer Klasse-I-Level-B empfohlen, die trotz leitlinienkonformer medikamentöser Therapie weiterhin symptomatisch sind (einschließlich CRT, falls indiziert). Darüber hinaus wird verlangt, dass diese Patienten interdisziplinär im Heart-Team besprochen werden (69).

Eine Kombination des TEER- Verfahrens mit anderen kathetergestützten Verfahren in der Behandlung der sekundären hochgradigen MI ist dabei möglich (5). Dies trifft zum Beispiel für symptomatische Patienten mit gleichzeitig bestehender KHK oder anderen Herzklappenfehlern zu, die nach Einschätzung des Heart-Teams nicht für eine kombinierte Herz-Operation geeignet sind. Bei diesen Patienten kann eine PCI (und/oder TAVI) gefolgt von einem TEER (bei anhaltender schwerer sekundärer MI) erwogen werden (Klasse-IIa-Level-C) (69, 5).

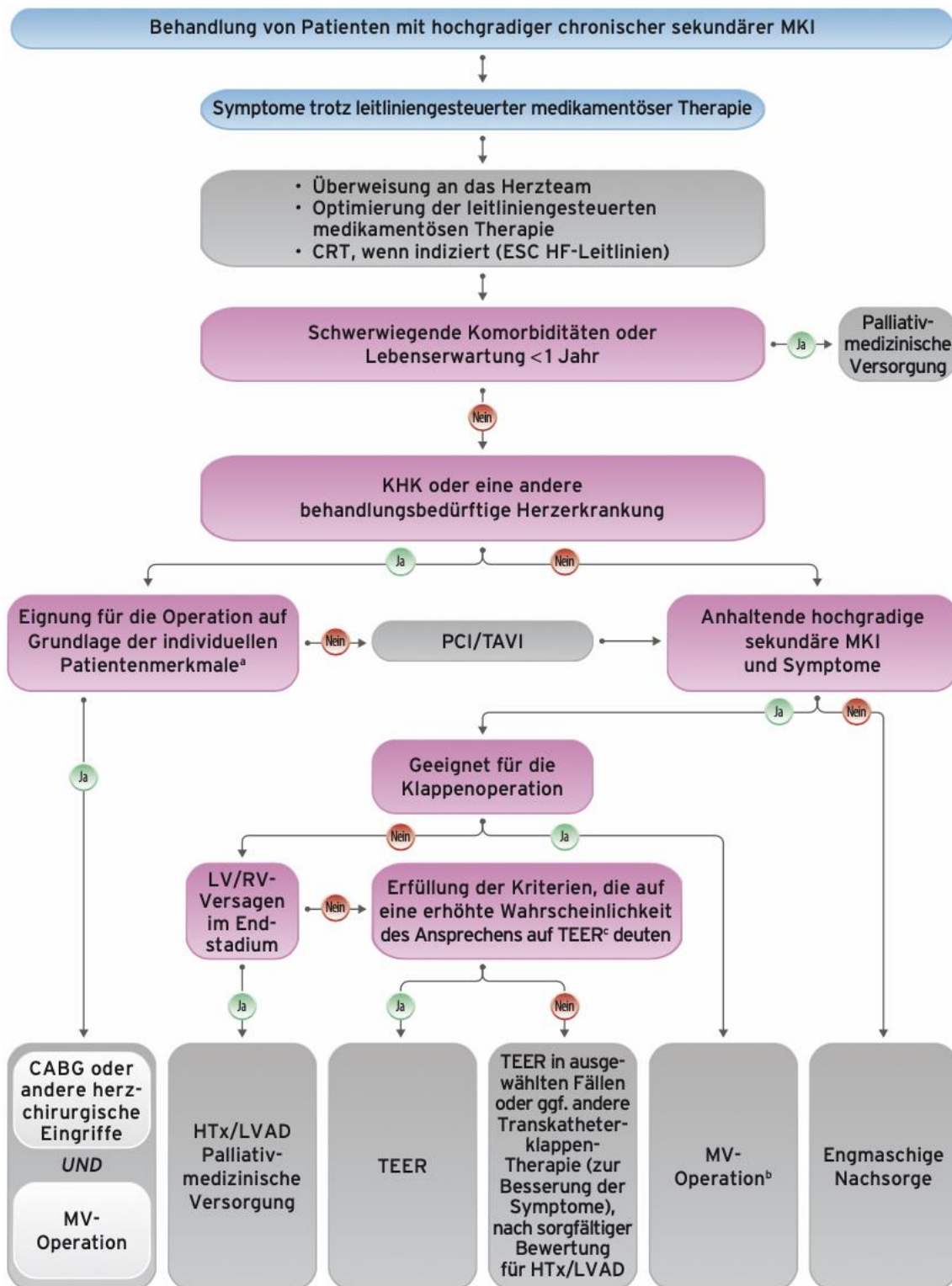
Ein TEER-Verfahren sollte nach Empfehlung der ESC-Leitlinie von 2021 nur bei ausgewählten symptomatischen Patienten mit hochgradiger sekundärer MI ohne gleichzeitige behandlungsbedürftige KHK oder andere Herzerkrankung erwogen werden, die für eine Operation nicht in Frage kommen, die COAPT-Kriterien erfüllen und eine erhöhte Chance auf ein Ansprechen auf die Behandlung erwarten lassen (Klasse-IIa-Level-B) (69).

Bei symptomatischen Hochrisikopatienten mit hochgradiger sekundärer MI ohne begleitende KHK oder andere behandlungsbedürftige Herzkrankheiten, die nicht für eine Operation infrage kommen und nicht die COAPT-Kriterien erfüllen, kann das Herzteam in ausgewählten Fällen ein TEER-Verfahren in Betracht ziehen. Dies sollte nach sorgfältiger Prüfung einer Behandlung mit einem LVAD oder durch Herztransplantation (Klasse-IIb-Level-C) erfolgen (69, 5).

Als COAPT-Kriterien werden definiert: eine symptomatische MI Grad  $\geq 3+$  nach amerikanischer Leitlinie, LVEF  $\geq 20\%$ , LVESD  $\leq 70\text{mm}$ , sPAP  $\leq 70\text{mmHg}$ , MVA  $\geq 4\text{ cm}^2$ , kein vorheriger Mitralklappeneingriff, keine rechtsseitige Herzinsuffizienz, keine COPD,

die eine Heim-Sauerstofftherapie erfordert und NYHA-Klasse < IVb (35).

**Abbildung 13.** Behandlung von Patienten mit hochgradiger chronischer sekundärer MI nach ESC-Leitlinie 2021. Vahanian, A. et al (69). Mit Genehmigung von Oxford University Press.



**Abkürzungen:** CABG: koronarer Bypass, CRT: kardiale Resynchronisationstherapie, ESC: Europäische Gesellschaft für Kardiologie, HF: Herzinsuffizienz, HTx: Herztransplantation, KHK: Koronare Herzkrankheit, LV: linker Ventrikel, LVAD: linksventrikuläres Unterstützungssystem, LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion, MKI: Mitralklappeninsuffizienz, PCI: perkutane Koronarintervention, RV: rechter Ventrikel, TAVI: Transkatheter-Aortenklappenimplantation, TEER: Transkatheter-Edge-to-Edge-Rekonstruktion.

Aktuell laufen Studien, die den Einsatz von Edge-to-Edge-Verfahren auch bei Patienten mit *intermediärem* Operationsrisiko untersuchen. Zu diesen Studien zählt z.B. die REPAIR-MR-Studie (Jahr 2020-2034, ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04198870), in der die Ergebnisse nach MitraClip® mit denen nach chirurgischer Mitralklappenoperation bei Patienten mit intermediärem OP-Risiko und primärer hochgradiger MI bzw. gemischter Ätiologie verglichen wird. Das ist eine der wenigen Studien mit größerer Patientenzahl ( $n = 500$ ), die die Anwendung des MitraClip® bei nicht Hochrisiko-OP-Patienten untersucht. Es bleibt somit abzuwarten, ob die Ergebnisse dieser Studie eine Ausweitung der Indikationsstellung auch im intermediären Risikobereich rechtfertigt (5).

## 5 Vorstellung des PASCAL®-Devices

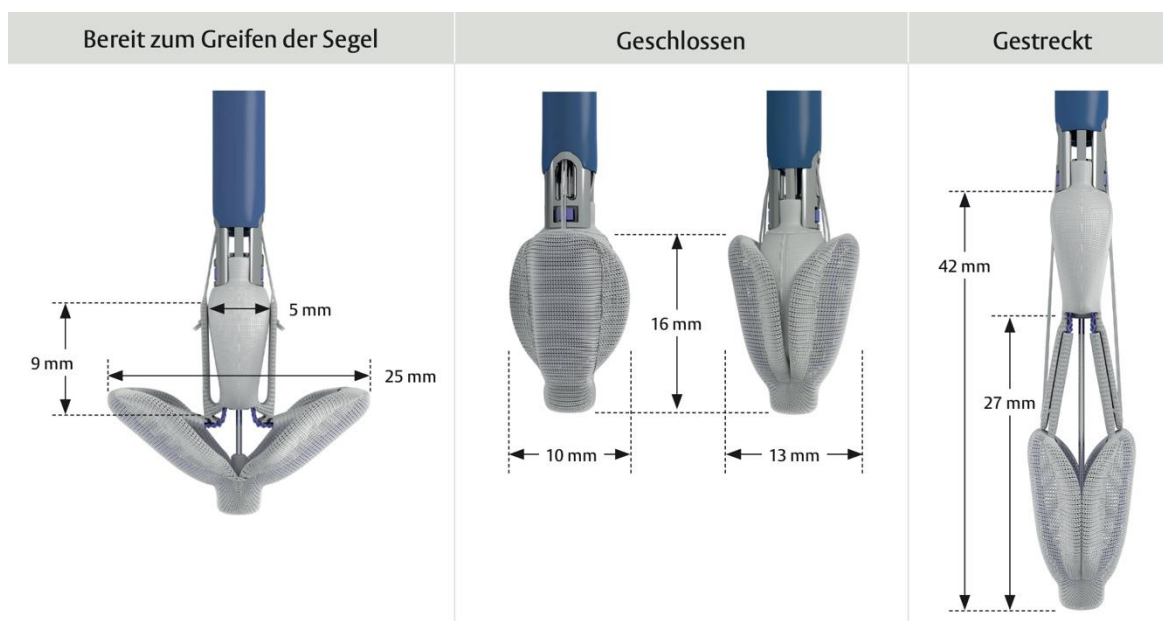
### 5.1 PASCAL®

Das PASCAL®-Transkatheter-Klappenreparatursystem der Firma Edwards Lifesciences basiert wie das MitraClip®-System auf dem edge-to-edge-Prinzip und wird über einen venösen transfemorale und transeptalen Zugangsweg implantiert. Die Sicherheit und Wirksamkeit dieses Verfahrens wurde in der multizentrischen prospektiven CLASP-Studie nachgewiesen (41). Der Schweregrad der MI verbesserte sich nach 30 Tagen bei 98 % der Patienten um mindestens einen Schweregrad. 86% der Patienten wiesen nach 30 Tagen eine MI  $\leq 1+$  auf (41).

Das PASCAL®-System besteht aus einem Führungskatheter, einem steuerbaren Katheter und einem Implantatkatheter, der den PASCAL®-Clip enthält. Alle 3 Katheter können unabhängig voneinander bewegt werden. Dies stellt die Voraussetzung dafür dar, das System über einen transeptalen Zugangsweg sicher in den linken Ventrikel vorzuführen. Der PASCAL®-Clip besteht aus zwei Paddles, zwei sogenannten „clasps“ und einem zentralen Spacer. Die beiden Klappensegel kommen auf den Paddles zum Liegen und werden dann durch die Clasps fixiert. Anschließend wird der Clip geschlossen und die beiden Segel adaptiert. Die Clasps können unabhängig voneinander bedient werden und ermöglichen somit ein separates Greifen vom vorderen und hinteren Klappensegel. Im Gegensatz zum MitraClip® besitzt der PASCAL® nur eine einreihige Ausrichtung der Halteelemente (gegenüber 4 bis 6 beim MitraClip®-System), um das Risiko einer Schädigung der Klappensegel zu verringern. Der zentrale Spacer dient dazu, die mechanische Beanspruchung der Segel zu verringern und den Bereich der Regurgitationsöffnung zu füllen, um die MI zu minimieren (12). Der zentrale Spacer und die Paddles sind eine einzelne Struktur aus miteinander verwobenen Nitinoldrähten (34).



**Abbildung 14.** Das PASCAL®- Implantat mit Abmessungen. Mit Genehmigung von Edwards Lifesciences.



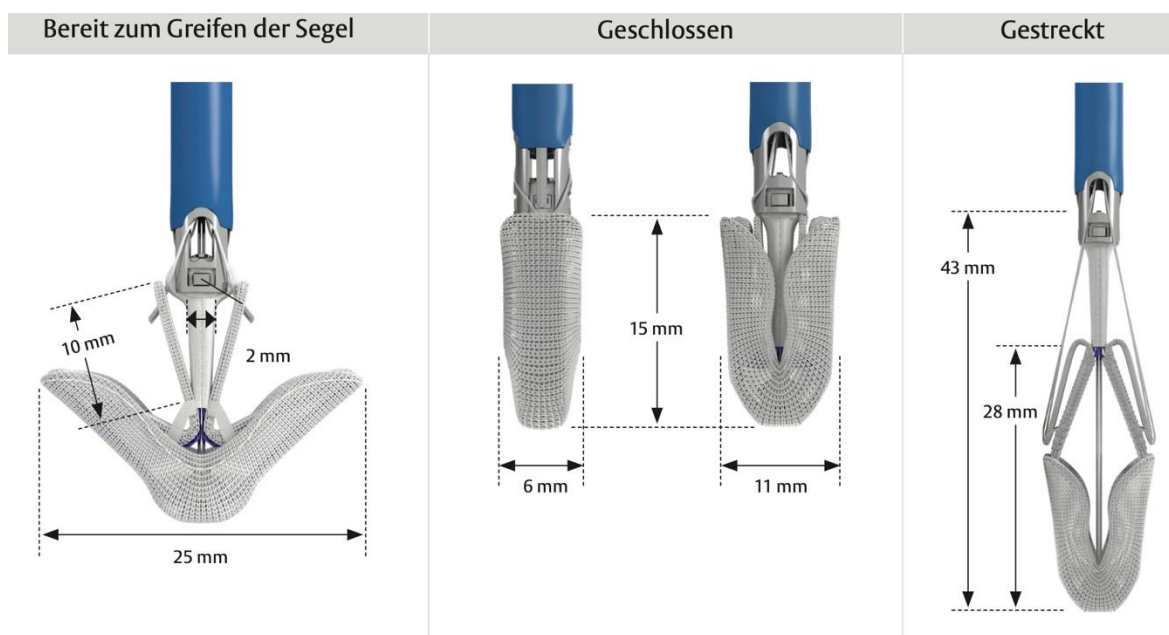
## 5.2 PASCAL-Ace®

Das PASCAL Ace®-Reparatursystem wurde 2019 CE zertifiziert und stellt eine technische Weiterentwicklung des PASCAL®-Reparatursystems der Firma Edwards Lifesciences dar. Wie auch die neueste Generation des MitraClip® G4 und der PASCAL®-Clip ermöglicht das PASCAL Ace®-Reparatursystem ein separates Greifen des anterioren und posterioren Segels, um bei schwierigen anatomischen Voraussetzungen den Griff von ausreichend Segelmaterial zu gewährleisten (41). Das Delivery-System besteht aus einer 22 French Führungsschleuse mit einem steuerbaren Katheter und einem Implantationskatheter. Im Gegensatz zum PASCAL®-System, bei dem sich ein sogenannter Spacer zwischen den beiden Paddeln befindet, weist das PASCAL-Ace®-Reparatursystem ein schmaleres Profil auf.

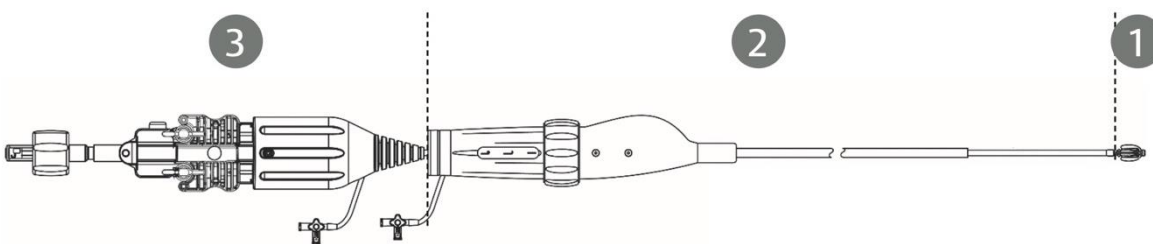
Darüber hinaus unterscheiden sich die beiden Implantate in ihren Abmessungen, wie in Abbildung 14. und 15. dargestellt ist. Im geschlossenen Zustand beträgt die Länge beim PASCAL®-Implantat 16mm und die Breite 10mm x 13mm. Im gestreckten Zustand beträgt die Länge des PASCAL®-Implantat 42mm. Auf diese Weise ist das geschlossene PASCAL-Ace®-Implantat (Länge 15mm, Breite 6mm x 11mm) kleiner als das geschlossene PASCAL®-Implantat. Im gestreckten Zustand ist das PASCAL-Ace®-Implantat 1mm länger als der PASCAL®-Implantat. Trotz seines kleineren Profils weist

das PASCAL Ace®-Implantat eine stärkere Krümmung der Paddles auf, was eine größere Annäherung des Klappensegels im Verhältnis zur Implantatgröße ermöglicht und dadurch möglicherweise die MI-Reduktion verbessert (51). Durch Elongieren des PASCAL-Ace®-Reparatursystems wird ein atraumatisches Manövrieren des Systems aus dem subvalvulären Halteapparat des linken Ventrikels ermöglicht.

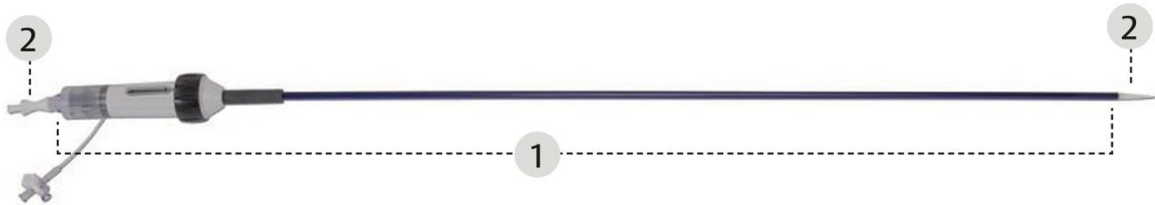
**Abbildung 15.** Das PASCAL-Ace®- Implantat mit Abmessungen. Mit Genehmigung von Edwards Lifesciences.



**Abbildung 16.** PASCAL-Ace®- Implantationssystem. 1. PASCAL-Ace®- Implantat, 2. Steuerbarer Katheter, 3. Implantationskatheter. Mit Genehmigung von Edwards Lifesciences.



**Abbildung 17.** PASCAL-Ace®- Einführschleusen-Set. 1. Steuerbare Einführschleuse, 2. Einführhilfe. Mit Genehmigung von Edwards Lifesciences.



**Abbildung 18.** Unterschied zwischen dem PASCAL-Ace®- (links) und dem PASCAL®- Implantat (rechts). Mit Genehmigung von Edwards Lifesciences.



### **5.3 Ablauf der PASCAL®- Prozedur**

#### **5.3.1 Planung vor dem Eingriff**

Bei der Planung der Prozedur ist eine Evaluation der Mitralklappe-Anatomie inklusive des Halteapparates und der zugrundeliegenden Ätiologie der Insuffizienz essentiell, um ein optimales Ergebnis nach TEER-Verfahren zu erreichen (58). Bei dem präinterventionellen Screening wird dabei besonderes Augenmerk auf morphologische Veränderung der Klappensegel (Kalzifikationen, myxomatös veränderte Segel, Clefts) gelegt. Darüberhinaus werden Thromben im linken Herzohr ausgeschlossen und die periinterventionelle systolische LVEF bestimmt. Die Echokardiographie stellt daher beim Screening das entscheidende bildgebende Verfahren dar. Wichtige Schnitte stellen dabei ein sogenannter x-plane-view dar, der simultan zum interkommissuralen Schnitt der Mitralklappe (50-70°) auch den sogenannten „Greif-Blick“ (Langachsenschnitt bei 120-140°) darstellt. Mithilfe der 3D-Echokardiographie können Clefts der Mitralklappensegel ausgeschlossen werden. Da sich der transmitrale Gradient nach Clipfreisetzung in der Regel verdoppelt, sollte eine ausreichend große Mitralklappenöffnungsfläche von mehr als 4 cm<sup>2</sup> präinterventionell vorliegen, bzw. der Gradient  $\leq 3$  mmHg betragen (58). Um ein erfolgreiches Manövrieren im linken Vorhof und Ventrikel zu gewährleisten, ist eine ausreichende Punktionshöhe bei der transseptalen Punktion essentiell (58).

#### **5.3.2 Überblick über den Verlauf**

Die kathetergestützte Mitralklappenrekonstruktion mit dem PASCAL Ace®-Device wurde in einem Hybrid-Operationsraum mit einem Siemens Artis zee Angiographiesystem durchgeführt. Da es sich bei dieser Prozedur um ein Echo-geguidetes Verfahren handelt, bei dem eine Darstellung der einzelnen Prozedurschritte in Echtzeit erfolgt, wurden alle Patienten intubiert und beatmet unter Vollnarkose behandelt.

Die echokardiographische Steuerung des Verfahrens erfolgte mit einem Philips iE33-beziehungsweise einem EPIQ 7-Echokardiographiegerät und einer 3D-TEE Sonde. Das PASCAL Ace®-Device wurde gemäß den Herstellerangaben verwendet. Bei allen in diese Studie eingeschlossenen Patienten wurde ausschließlich das PASCAL Ace®-Device implantiert.

Die transseptale Punktion wurde unter Verwendung einer TEE durchgeführt. Zu den Standard-TEE-Einstellungen während der transseptalen Punktion gehören der bicavale Blick zur Visualisierung der superioren-inferioren-Achse, die Kurzachsen-Aortenklappenansicht für die anteriore-posteriore Positionierung und der Vierkammerblick zur Messung der Punktionshöhe. Die angestrebte Punktionsstelle liegt im mittleren bis oberen Teil der Fossa ovalis. Die ideale Punktionshöhe sollte bei 4 bis 5 cm über der Zielgreifzone der Mitralklappe liegen. Bei einer weit medial gelegenen Pathologie ist es wichtig, eine hohe transseptale Punktion durchzuführen. Damit wird gewährleistet, dass das PASCAL Ace®-Einführsystem ausreichend Platz hat, sich nach dorsal auszurichten, ohne in den linken Ventrikel einzudringen. Umgekehrt „verzeiht“ eine lateral gelegene Pathologie eine geringe transseptale Punktionshöhe besser (58).

Nach transseptaler Punktion wird der Führungsdraht in die linke obere Lungenvene positioniert. Über diesen Führungsdraht wird anschließend ein 22 French großer steuerbarer Führungskatheter samt Dilatator bis zum Septum vorgeschoben (58).

Nach Passage des interatrialen Septums mit der Schleuse wird anschließend der Implantatkatheter aus dem Führungskatheter herausgeschoben und unter fluoroskopischer Kontrolle nach unten in Richtung der Mitralklappe gesteuert. Vor dem Eintauchen des PASCAL Ace®-Mitralklappen Reparatursystems in den linken Ventrikel wird mittels Farbdoppler der Ursprung der Insuffizienz identifiziert. Anschließend wird das Device perpendicular zur Mitralklappen-Kommissur ausgerichtet, um eine Verziehung der Klappensegel nach erfolgreichem Griff zu vermeiden (58).

Als Implantations-Blick wird der sogenannte 3-Kammerblick bei ca. 120 Grad verwendet. In diesem Blick sind beide Paddles des Devices und die beiden Mitralklappensegel sichtbar. Da man sich mit dem Device in einem dreidimensionalen Raum bewegt, ist es zwingend notwendig, zeitgleich auch die im rechten Winkel zu diesem „Greifblick“ stehenden Ebene simultan mittels X-plane darzustellen. Nach erfolgreichem Griff wird das Ergebnis echokardiographisch überprüft. Besonderes Augenmerk wird neben dem Greifen von ausreichend Gewebe und der Reduktion der MI auf den mittleren Gradienten gelegt, um eine Überkorrektur der Mitralklappe im Sinne einer Mitralklappenstenose zu vermeiden. Sollte das Ergebnis nicht

zufriedenstellend sein, kann der Clip wieder geöffnet und umpositioniert werden (58).

**Abbildung 19.** Implantation von 2 x PASCAL Ace® in Segment A2/P2 unter fluoroskopischer Kontrolle und TEE-Guiding. Bei der Patientin besteht Z.n. AKR, TKR und TEVAR (eigenes Material Rhön-Klinikum Campus Bad Neustadt).



**Abkürzungen:**

AKR: Aortenklappenrekonstruktion, TKR: Trikuspidalklappenrekonstruktion, TEVAR: thorakale endovaskuläre Aortenreparatur.

**Abbildung 20.** Postprozedurale 3D-TEE nach Implantation eines PASCAL-Ace® mit Schaffung eines sogenannten „double orifice“ nach Alfieri edge-to-edge Prinzip (eigenes Material Rhön-Klinikum Campus Bad Neustadt).



### 5.3.3 Mögliche Komplikationen

Das TEER-Verfahren mit dem PASCAL-Ace®- Device ist im Allgemeinen ein sicheres Verfahren. Dennoch kann es sein, dass Komplikationen während der Prozedur auftreten. Eine typische Komplikation stellt ein Perikarderguss dar, der während der transeptalen Punktion bzw. beim Vorführen des Devices in den linken Vorhof durch Verletzung von Strukturen im linken Vorhof entstehen kann. Bei unzureichender periinterventioneller Antikoagulation kann es zum Auftreten von Thromben am Device kommen. Um eine solche Thrombenbildung zu verhindern, wird eine ACT von mindestens 300 Sekunden angestrebt. Während des Greifvorganges kann es dazu kommen, dass eine Interaktion mit dem subvalvulären Halteapparat zu Sehnenverletzungen führen kann. Hinweise auf die Entstehung einer Segelperforation oder eines Sehnenfadenabrisses sind neu entstehende MI-Jets während der Prozedur. Eine weitere Komplikation stellt ein sogenanntes *single leaflet device attachment* (SLDA) dar. Dabei kommt es nach Implantation des Clips zu einem Herausrutschen eines Mitralklappensegels aus dem Device. Da viele Patienten aufgrund der postkapillären pulmonalen Hypertonie infolge der hochgradigen MI bereits eine vorbestehende Rechtsherzbelastung aufweisen und

der iatrogen produzierte Links-Rechts-Shunt auf Vorhofebene mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität einhergeht, sollte ein frühzeitiger interventioneller Verschluss dieses ASD nach erfolgreicher Prozedur erwogen werden (58).

## **6 Fragestellung und Zielsetzung der eigenen Studien**

Die Edge-to-Edge-kathetergestützte Therapie der MI hat sich zu einer wertvollen und etablierten Behandlungsoption bei Patienten mit hochgradiger MI entwickelt, die ein hohes Operationsrisiko aufweisen. Zusätzlich zum MitraClip®-System (25, 23) ist auch das PASCAL®-kathetergestützte Klappenreparatur-System (Edwards Lifescience, Irvine, CA, USA) für die interventionelle Behandlung der MI zugelassen. Die bisher publizierten Studien sind vor allem mit dem PASCAL®-Device durchgeführt worden (41, 70, 65). Seit September 2020 steht zusätzlich das PASCAL Ace®-Implantation-System als zusätzliche Option zur Verfügung. Es liegen bisher jedoch wenig Daten vor, ob eine Reduktion der MI mit dem PASCAL Ace®-Reparatur-System im gleichem Maße zu einer Verbesserung des funktionellen und hämodynamischen Ergebnisses führt.

Das Ziel der Studie war es daher, die hämodynamischen Effekte sowie das prozedurale und klinische Ergebnis nach kathetergestützter Mitralklappenrekonstruktion mit dem PASCAL Ace®-Mitralklappenreparatur-System retrospektiv zu untersuchen.

## **7 Methoden und Ergebnisse**

### **7.1 Studienpopulation**

Zwischen September 2020 und August 2021 wurde bei 66 konsekutiven Patienten mit symptomatischer hochgradiger MI eine Edge-to-Edge Behandlung mit dem PASCAL Ace®-Reparatur-System im Rhön-Klinikum Campus Bad Neustadt durchgeführt.

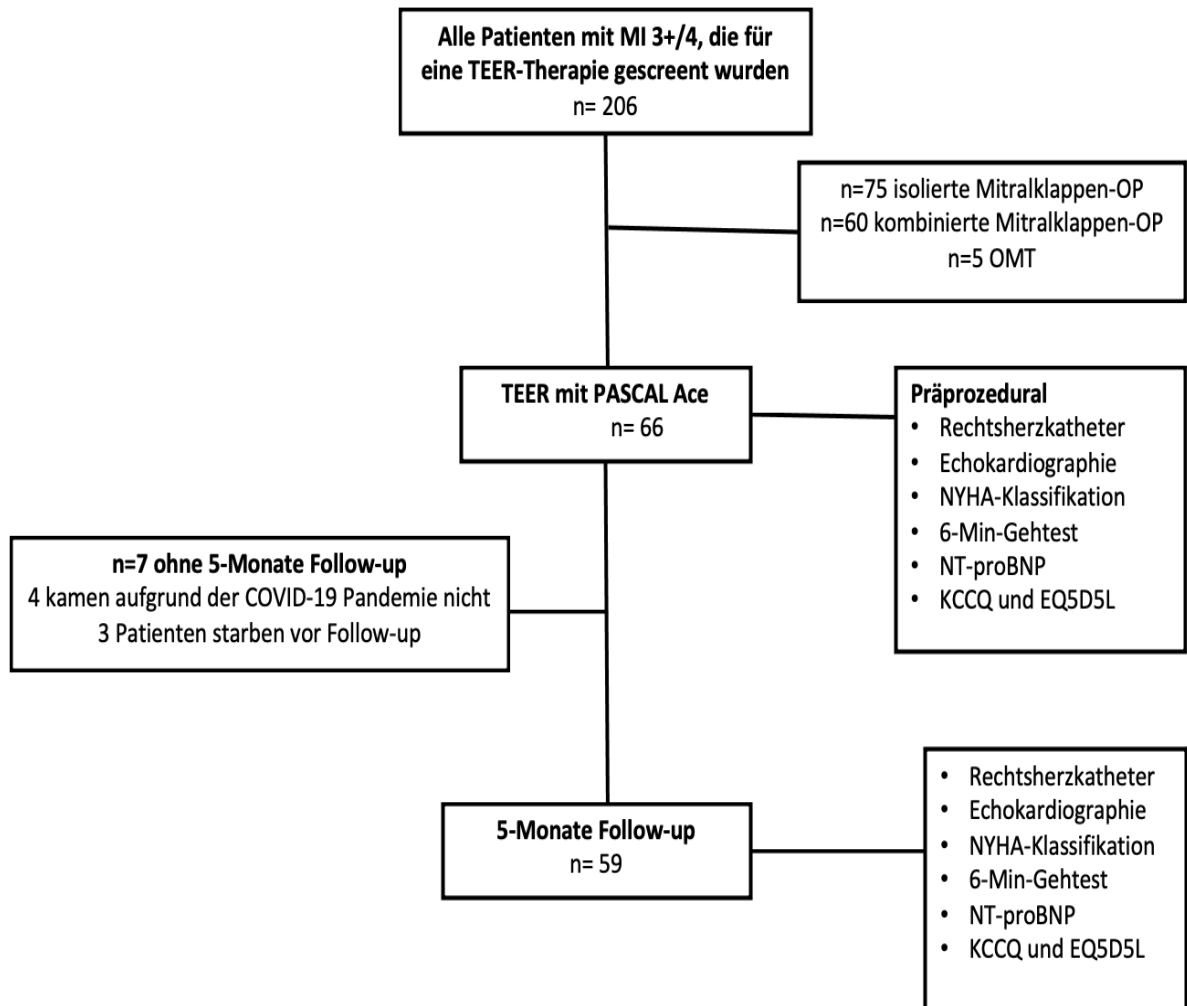
Trotz optimaler medikamentöser Therapie hatten fast alle Patienten Herzinsuffizienzsymptome bei leichter Belastung oder in Ruhe (NYHA III oder IV). Die Quantifizierung der MI erfolgte echokardiographisch und im Rahmen einer Herzkatheteruntersuchung gemäß den *Leitlinien für Herzklappenerkrankungen der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC)* (6). Die Indikationsstellung für die TEER-Behandlung wurde interdisziplinär im Heart Team gestellt. Dieses besteht aus



interventionellen Kardiologen und Herzchirurgen mit einer großen Expertise in der Behandlung von Mitralklappenerkrankungen. Die PASCAL Ace®-Behandlung wurde für Patienten mit einem inakzeptablen hohen Risiko für eine konventionelle Operation gewählt. Gründe dafür waren 1.) eine schwere linksventrikuläre Dysfunktion, 2.) ein logistischer EuroSCORE I > 20% oder STS-Score für Mitralklappenrekonstruktion > 10% oder 3.) relevante Begleiterkrankungen (zum Beispiel maligne Erkrankungen) oder Gebrechlichkeit. Die Ausschlusskriterien waren: 1.) Patienten mit einer linksventrikulären Pumpfunktion (LVEF) < 20%, 2.) Mitralklappenöffnungsfläche < 4,0 cm<sup>2</sup>, 3.) ein verkürztes und extrem retrahiertes posteriore Mitralklappensegel (PML) mit einer Länge < 8mm, 4.) eine vorherige Mitralklappenchirurgie, 5.) eine begleitende schwere Aortenklappenstenose (Aortenklappenöffnungsfläche < 1,0cm<sup>2</sup>) oder -insuffizienz, 6.) ein akutes Koronarsyndrom, 7.) eine transitorische ischämische Attacke oder Schlaganfall innerhalb von 30 Tagen vor der Intervention, 8.) eine Indikation für eine Herzoperation aus anderen Gründen sowie 9.) eine Lebenserwartung < 12 Monate.

Die Echokardiographie wurde nach einem standardisierten Protokoll von Untersuchern durchgeführt, die nicht am Eingriff selbst beteiligt waren. Folgende Parameter wurden vor dem Eingriff und nach 5 Monaten analysiert: New York Heart Association (NYHA) Funktionsklasse, natriuretisches Peptid (proBNP), 6-Minuten-Gehtest und Selbsteinschätzung anhand des Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) und European Quality of Life 5 Dimensions Questionnaire (EQ-5D-5L). Im Rahmen einer unter örtlicher Betäubung durchgeführten Rechtsherzkatheteruntersuchung wurden der mittlere pulmonalkapilläre Wedge-Druck ( $PCWP_{mean}$ ), der systolische, diastolische und mittlere pulmonalarterielle Druck ( $PAP_{sys}$ ,  $PAP_{dia}$ ,  $PAP_{mean}$ ), der systolische und diastolische rechtsventrikuläre Druck ( $RVP_{sys}$ ,  $RVP_{dia}$ ), der mittlere Druck im rechten Vorhof ( $RAP_{mean}$ ), der Lungengefäßwiderstand (PVR), die pulmonalarterielle Sättigung und der Cardiac Index vor dem Eingriff mit dem PASCAL Ace®-Device und bei der Follow-up-Untersuchung gemessen. Unsere retrospektive Single-Center-Studie wurde von der lokalen Ethikkommission der Universität Marburg genehmigt.

**Abbildung 21.** Einschreibung und Follow-up der Studienpopulation.



## 7.2 Studienendpunkte

Die Endpunkte unserer Studie folgten den Definitionen des Mitral Valve Academic Research Consortium (63). Device success nach 30 Tagen und 5 Monaten wurde definiert als persistierende MI  $\leq 2$ , fehlende Mitralklappenstenose (mittlerer transvalvulärer Druckgradient  $\leq 5$  mmHg oder effektive Regurgitation-Öffnungsfläche  $> 1,5$  cm<sup>2</sup>), Überleben, fehlender Schlaganfall und fehlende Notwendigkeit für einen erneuten chirurgischen oder interventionellen Eingriff aufgrund eines Deviceversagens.

Der primäre Sicherheitsendpunkt wurde definiert als eine Kombination der folgenden schweren unerwünschten Ereignisse (MAE) nach 30 Tagen und 5 Monaten: Gesamtmortalität, Schlaganfall, Herzinfarkt, Beginn einer Nierenersatztherapie oder schwere Blutung (schwere oder lebensbedrohliche Blutungen).

## 7.3 Statistische Analyse

Deskriptive Statistiken für kategoriale Variablen wurden als Zahlen (Prozentsatz) und stetige Variablen als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung angegeben. Kontinuierliche Variablen wurden bei Normalverteilung mit dem Students' t-Test verglichen (geprüft durch den Kolmogorov-Smirnov-Test) oder ansonsten mit dem nichtparametrischen Wilcoxon-Test. Ein zweiseitiger p-Wert von  $< 0,05$  wurde als statistisch signifikant angesehen. Die Datenanalyse wurde mit IBM SPSS Statistics for Windows, Version 27. Armonk, NY: IBM Corp. durchgeführt.

## 7.4 Ergebnisse

### 7.4.1 Klinische Basisparameter

Das Durchschnittsalter betrug 80,1 Jahre (min. 38, max. 91). Circa zwei Drittel der Patienten waren männlich. Alle Patienten hatten präinterventionell einen MI-Schweregrad 3+ oder 4+. 49 Patienten (74,2%) hatten eine funktionelle, 12 Patienten (18,2%) eine degenerative und 5 Patienten (7,6%) eine gemischte Ätiologie. Alle Patienten (100%) befanden sich in der NYHA-Funktionsklasse III oder IV. Weitere Details sind in **Tabelle 1** enthalten.

**Tabelle 1:** Klinische Daten zu Studienbeginn

	<b>PASCAL Ace (n=66)</b>
<b>Demografische Merkmale</b>	
Alter, Mittelwert, Jahre	80,1 ± 8
Geschlecht, männlich, n (%)	42 (63,6)
Body-Mass-Index	28,2 ± 5
Logistic EuroSCORE I, Mittelwert	29,8 ± 16
STS PROM für Mitralklappenrekonstruktion (%)	4,9 ± 4
<b>Begleiterkrankungen</b>	
Diabetes mellitus, n (%)	15/66 (22,7)
Hypertonie, n (%)	57/66 (86,4)
Ischämische Kardiomyopathie, n (%)	35/66 (53,0)
Nicht ischämische Kardiomyopathie, n (%)	13/66 (19,7)
Vorhofflimmern, n (%)	43/66 (65,2)
Vorheriger Schlaganfall, n (%)	5/66 (7,6)
Frühere Herzoperationen, n (%)	20/66 (30,3)
ICD, CRT Ausgangslage, n (%)	3/66 (4,5)
GFR, ml/min	49,7 ± 22
<b>Schweregrad der Herzinsuffizienz</b>	
NYHA Funktionsklasse III oder IV, n (%)	66/66 (100,0)
<b>Mitralklappeninsuffizienz</b>	
Funktionelle Mitralklappeninsuffizienz	49/66 (74,2)
Degenerative Mitralklappeninsuffizienz	12/66 (18,2)
Gemischte Ätiologie	5/66 (7,6)
<b>Echokardiographie</b>	
EROA, cm <sup>2</sup>	0,44 ± 0,3
Mitralklappeninsuffizienz Grad ≥ 3, n (%)	66/66 (100,0)
<b>Therapie der Herzinsuffizienz</b>	

ACE-Hemmer oder AT-1-Rezeptor-Blocker, n (%)	42/66 (63,6)
Sacubitril und Valsartan, n (%)	21/66 (31,8)
Betablocker, n (%)	53/66 (80,3)
Diuretika, n (%)	64/66 (97,0)

**Abkürzungen:** STS PROM: Society of Thoracic Surgeons Predicted Risk of Mortality, ICD: Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator, CRT: Kardiale Resynchronisationstherapie, GFR: Glomeruläre Filtrationsrate, NYHA: New York Heart Association, EROA: Effektive Regurgitationsöffnungsfläche, ACE: Angiotensin-konvertierendes Enzym, AT: Angiotensin

#### 7.4.2 Prozedurales Outcome

Das PASCAL Ace<sup>®</sup>- Reparatursystem konnte bei 65/66 (98,5%) Patienten erfolgreich implantiert werden. Bei einem Patienten mit einer Rezidiv-MI nach MitraClip<sup>®</sup>- Implantation erfolgte keine PASCAL Ace<sup>®</sup>- Implantation. Die Positionierung des PASCAL Ace<sup>®</sup>- Reparatursystems lateral zum vormals implantierten MitraClip resultierte in einer iatrogenen Mitralklappenstenose mit einem mittleren transmitralen Klappengradienten von 12mmHg bei einer Herzfrequenz von 60/min, sodass das System wieder entfernt werden musste. Der Device success mit dem PASCAL Ace<sup>®</sup> betrug 97%. Bei der Mehrheit der Patienten (66,7%) wurde nur ein Device implantiert. Bei 21/66 (31,8%) Patienten wurden zwei Devices implantiert. Die mittlere Gesamt- Prozedurzeit (Zeit von Leistenpunktion bis zum Verschluss des Femoralvenenzugangs) betrug 67 ± 32 Minuten. Follow-up Untersuchungen in unserer Klinik erfolgten bei 59/66 (89,4%) Patienten. 3 Patienten starben vor der Nachuntersuchung. Kein Patient benötigte eine Mitralklappenoperation im Nachbeobachtungszeitraum.

### 7.4.3 Hämodynamische und echokardiographische Ergebnisse

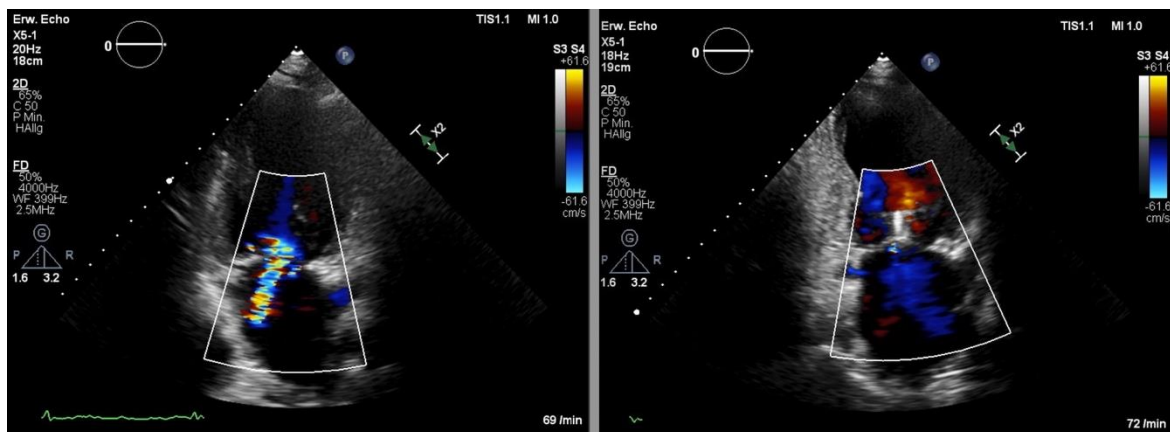
Bei 59 Patienten mit vollständigem Follow-up konnte eine signifikante Reduktion des  $PCWP_{mean}$  ( $22 \pm 9$  mmHg vs.  $15 \pm 9$  mmHg,  $p=0,001$ ), des  $PAP_{sys}$  ( $49 \pm 13$  mmHg vs.  $40 \pm 14$  mmHg,  $p=0,005$ ), des  $PAP_{mean}$  ( $31 \pm 10$  mmHg vs.  $25 \pm 10$  mmHg,  $p=0,010$ ) und  $PAP_{dias}$  ( $18 \pm 8$  mmHg vs.  $14 \pm 8$  mmHg,  $p=0,006$ ) erreicht werden. Der Herzindex zeigte keine Zunahme ( $2,0 \pm 0,5$  vs.  $2,1 \pm 0,5$ ,  $p=0,290$ ).

Nach erfolgreicher Implantation des PASCAL Ace®-Reparatursystems zeigte sich eine postprozedurale  $MI \leq 1$  bei 82,2% und nach 5 Monaten Follow-up bei 84,7% der Patienten (**Abbildung 23**).

Die Reduktion der MI führte zu einer relevanten Verbesserung der LV-Ejektionsfraktion ( $45 \pm 17\%$  vs.  $51 \pm 12\%$ ,  $p=0,048$ ). Der LV-Durchmesser zeigte kein Unterschied (LVEDD  $55 \pm 7$  mm vs.  $52 \pm 8$  mm,  $p=0,053$ ).

Die Schaffung einer doppelten Mitralklappenöffnungsfläche nach Deviceimplantation führte bei der Nachuntersuchung nicht zu einer relevanten Mitralklappenstenose (mittlerer transmitraler Druckgradient  $2,8 \pm 0,7$  mmHg). Weitere Details sind in **Tabelle 2** aufgeführt.

**Abbildung 22.** Reduktion der Mitralklappeninsuffizienz in der Echokardiographie von hochgradig (links) auf minimal (rechts) nach PASCAL Ace®-Implantation (eigenes Material Rhön-Klinikum Campus Bad Neustadt).



**Tabelle 2:** Hämodynamische und echokardiographische Parameter nach PASCAL Ace®- Implantation periprozedural und nach 5 Monaten

	PASCAL Ace® (n = 66)		
	Baseline (n = 59)	Follow-up (n = 59)	p-Wert <sup>1</sup>
Mittleres Follow-up (Monat)		5	
<b>Intraprozedurale Parameter</b>			
<b>Implantierte Clips/Patient</b>			
0 Clip, n (%)	1/66 (1,5)		
1 Clip, n (%)	44/66 (66,7)		
2 Clips, n (%)	21/66 (31,8)		
3 Clips, n (%)	0/66 (0,0)		
Prozedurszeit <sup>a</sup> (min)	67 ± 32		
Deviceszeit <sup>b</sup> (min)	40 ± 27		
Durchleuchtungszeit (min)	6,9 ± 4		
Flächendosierung (cgy × cm <sup>2</sup> )	1265 ± 841		
<b>Rechtsherzkatheter</b>			
Herzindex (l/min/m <sup>2</sup> )	2,0 ± 0,5	2,1 ± 0,5	0,290
PCWPmean (mmHg)	22 ± 9	15 ± 9	<b>0,001</b>
PAPsys (mmHg)	49 ± 13	40 ± 14	<b>0,005</b>
PAPdias (mmHg)	18 ± 8	14 ± 8	<b>0,006</b>
PAPmean (mmHg)	31 ± 10	25 ± 10	<b>0,010</b>
RVPsys (mmHg)	50 ± 14	40 ± 14	<b>0,003</b>
RVPdias (mmHg)	5 ± 4	3 ± 4	<b>0,009</b>
RAPmean (mmHg)	9 ± 4	7 ± 5	<b>0,039</b>
PVR (dyn/s/cm <sup>-5</sup> )	200 ± 131	208 ± 98	0,617
PA-Sättigung (%)	59 ± 6	65 ± 6	<b>&lt;0,001</b>

<b>Echokardiographie</b>			
LVEF (%)	45 ± 17	51 ± 12	<b>0,048</b>
LVEDD (mm)	55 ± 7	52 ± 8	0,053
LVESD (mm)	43 ± 9	39 ± 10	0,076
Mittlerer transmitraler Druckgradient (mmHg) nach PASCAL Ace <sup>®</sup> -Implantation		2,8 ± 0,7	

**Abkürzungen:** LVEDD: Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser, LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion, LVESD: Linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser, PA: Pulmonalarterie, PAP: Pulmonalarteriendruck, PCWP: Pulmonalkapillärer Wedgedruck, PVR: Pulmonalvaskulärer Widerstand, RAP: Rechter Vorhofdruck, RVP: Rechtsventrikulärer Druck.

**1** Die p-Werte wurden unter Verwendung des Student-t-Tests oder des Wilcoxon signed rank test im Vergleich zum Ausgangswert berechnet.

**a** Die Eingriffszeit ist definiert als die Zeit von der Punktion der Vena femoralis bis zum Verschluss der Punktionsstelle.

**b** Die Deviceszeit ist definiert als die Zeit vom Einführen des Clips in den Patienten bis zur Freisetzung.

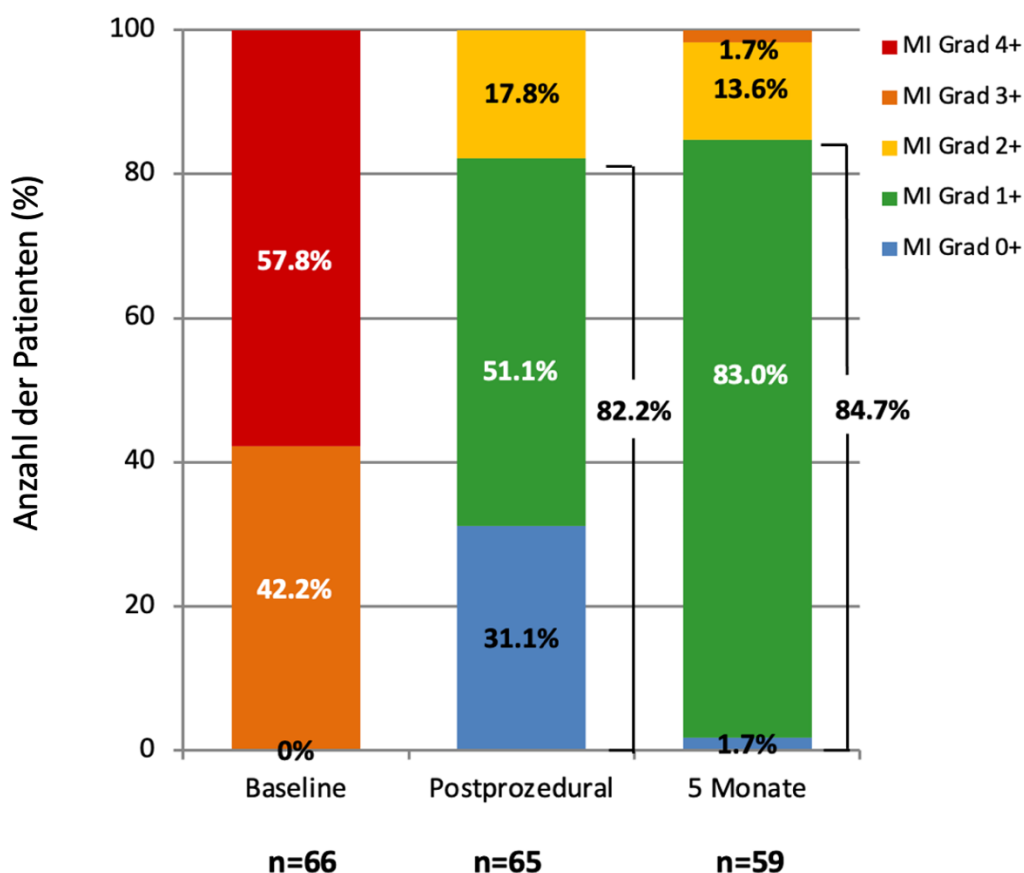


#### 7.4.4 Klinische Ergebnisse

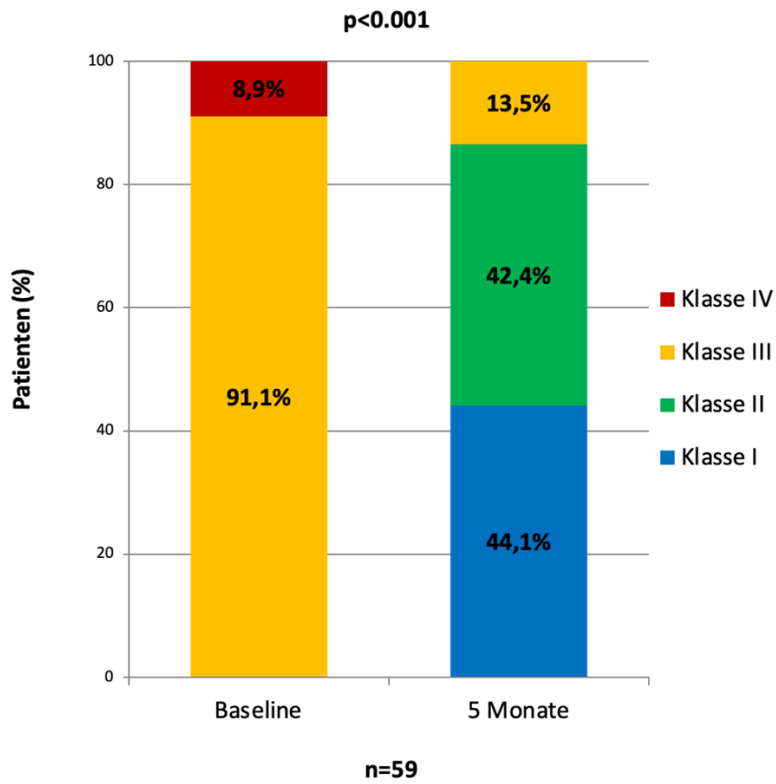
59/66 (89,4%) Patienten schlossen nach 5 Monaten die klinische, hämodynamische und echokardiographische Nachsorge vor Ort ab. Zu Studienbeginn präsentierten sich alle Patienten (100%) in der NYHA-Funktionsklasse III oder IV (**Abbildung 24**). Nach erfolgreicher Transkatheter-Mitralklappenrekonstruktion verbesserte sich die Funktionsfähigkeit nach 5 Monaten im Vergleich zum präinterventionellem Zeitpunkt deutlich (86,5% der Patienten befanden sich in der NYHA-Funktionsklasse I oder II,  $p=0,001$ ). Die Distanz, die im 6 – Minuten – Gehstest zurückgelegt wurde, erhöhte sich signifikant um 79m ( $p=0,009$ ) (**Abbildung 25**).

Der Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) und European Quality of Life 5 Dimensions Questionnaire (EQ-5D-5L) verbesserten sich um 19 bzw. 18 Punkte ( $p=0,012$ ;  $p=0,025$ ) (**Abbildung 26, 27**). Die mittleren proBNP-Spiegel sanken signifikant von 4832 auf 2137 pg/ml ( $p=0,003$ ) (**Abbildung 28**).

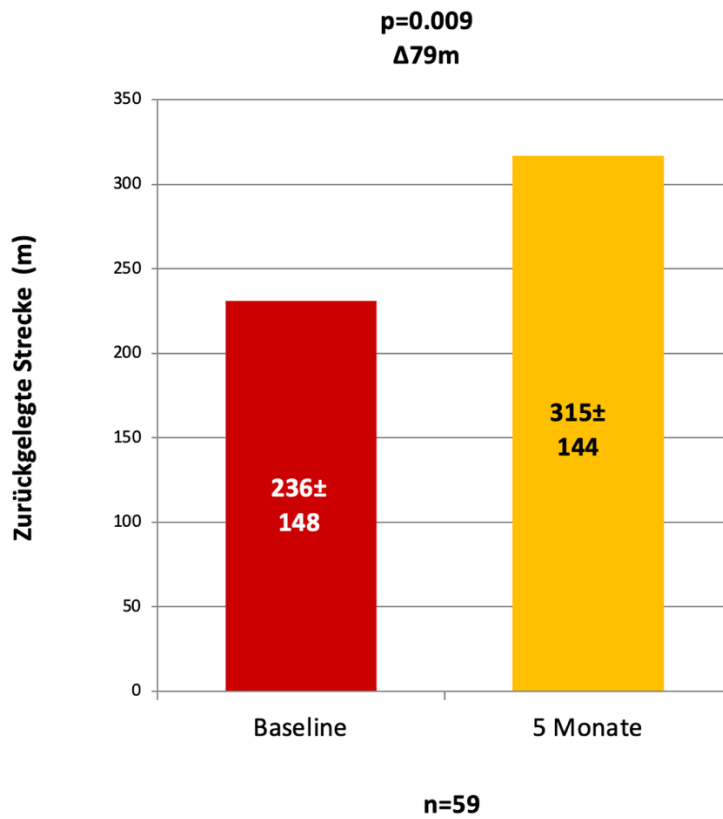
**Abbildung 23.** MI-Grad zu Studienbeginn, postprozedural und nach 5 Monaten.



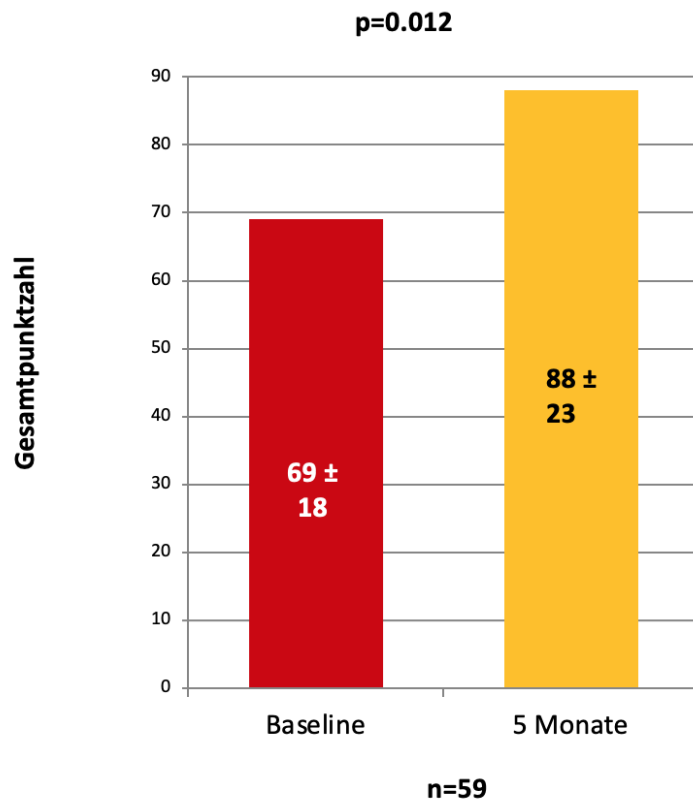
**Abbildung 24.** NYHA-Klassifikation zu Studienbeginn und nach 5 Monaten.



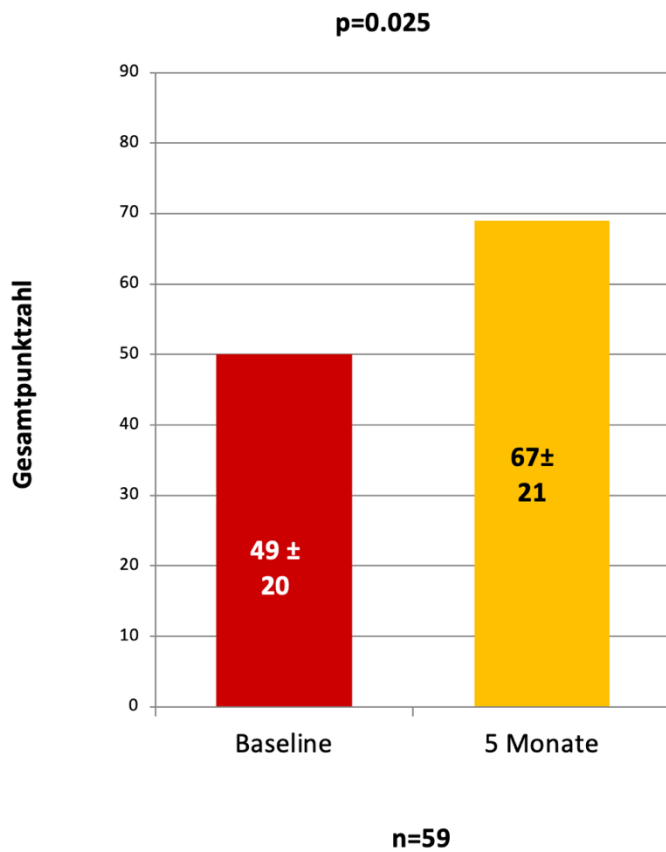
**Abbildung 25.** 6-Minuten-Gehtest zu Studienbeginn und nach 5 Monaten.



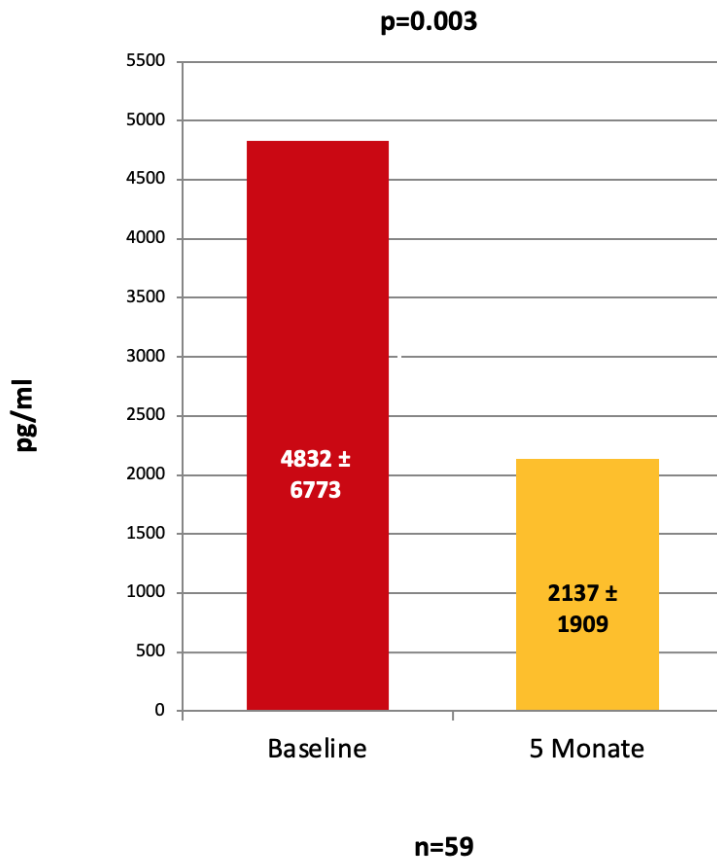
**Abbildung 26.** KCCQ zu Studienbeginn und nach 5 Monaten.



**Abbildung 27.** EQ-5D-5L zu Studienbeginn und nach 5 Monaten.



**Abbildung 28.** NT-proBNP zu Studienbeginn und nach 5 Monaten.



Der primäre Sicherheitsendpunkt, definiert als zusammengesetzte MAE-Rate nach 30 Tagen und nach 5 Monaten, betrug 4,5% und 4,8% (**Tabelle 3**). Ein Patient hatte eine punktionwürdige Perikardtamponade nach dem Eingriff. Schwere Blutungen traten bei 2 Patienten im Bereich der Zugangsstelle auf, sodass jeweils eine Transfusion von 2 Blutkonserven transfundiert werden mussten. Innerhalb der ersten 30 Tage verstarb kein Patient. Nach 5 Monaten starben 3 Patienten (4,8%), keiner von ihnen aufgrund einer Fehlfunktion des Devices. 1 Patient starb aufgrund eines Darmverschlusses und bei 2 Patienten konnte keine Todesursache festgestellt werden. Kein Patient mußte sich einer Mitralklappenoperation während des Nachbeobachtungszeitraums unterziehen.

**Tabelle 3:** Klinische Ergebnisse nach 30 Tagen und nach 5 Monaten

	PASCAL Ace®	
	30 Tage (n = 66)	5 Monate (n = 59)
<b>Erfolgreiche Implantation, n (%)</b>	65/66 (98,5)	
<b>Device Erfolg*, n (%)</b>	64/66 (97,0)	59/62 (94,9)
<b>Gesamtmortalität, n (%)</b>	0 (0,0)	3/62 (4,8)†
<b>Kardiovaskuläre Mortalität, n (%)</b>	0 (0,0)	0 (0,0)
Bezogen auf das PASCAL Ace®- System, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>30-Tage Mortalität, n (%)</b>	0 (0,0)	
<b>Myokardinfarkt, n (%)</b>	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Akutes Nierenversagen, n (%)</b>	2 (3,0)	0 (0,0)
ANV 1, n (%)	1 (1,5)	
ANV 2, n (%)	1 (1,5)	
<b>Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie, n (%)</b>	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Kardiale strukturelle Komplikationen wegen Zugangsproblemen</b>		
Perikarderguss, n (%)	1 (1,5)	0 (0,0)

<b>Spezifische Devicebezogene technische Probleme und Komplikationen</b>		
Single leaflet detachment ohne Device-Embolisation, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)
Reintervention für Mitralklappe, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Zerebrovaskuläres Ereignis, n (%)</b>	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Blutungskomplikationen</b>		
Minor, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)

Major, n (%)	2 (3,0)	0 (0,0)
Lebensbedrohlich, n (%)	1 (1,5)	0 (0,0)
<b>Zusammengesetzte Rate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, n (%)</b>	3/66 (4,5)	3/62 (4,8)

**Abkürzungen:** AKIN: Akutes Nierenversagen

\* Gemäß den Definitionen des Mitral Valve Academic Research Consortiums.

† Bei 2 Patienten konnte die Todesursache nicht festgestellt werden.

## 8 Diskussion

### 8.1 Diskussion

Die vorliegende Arbeit präsentiert erstmals Daten über das mittelfristige Outcome von Patienten nach Transkatheter-Mitralklappenrekonstruktion mit dem PASCAL Ace® - Reparatursystem im klinischen Versorgungsalltag außerhalb von Studien. Die wichtigsten Ergebnisse der Studie sind im Folgenden zusammengefasst: 1) PASCAL Ace® konnte mit einer hohen Erfolgsrate von 97% implantiert werden, 2) die MI konnte bei 84,7% der so behandelten Patienten nach 5 Monaten anhaltend auf einen Grad  $\leq 1$  reduziert werden, 3) Die Reduktion der MI durch PASCAL Ace® führte zu einer deutlichen Verbesserung der Hämodynamik, der klinischen Belastbarkeit und der subjektiven Lebensqualität, 4) Die so behandelten Patienten wiesen eine niedrige Gesamtmortalität nach 30 Tagen (n=0) und 5 Monaten (n=3) auf.

Vergleichbar mit den 2020 von Mauri et al. im JACC publizierten frühen Erfahrungen mit dem PASCAL®- System (46) umfasste auch unsere Studienpopulation ein Patientenkollektiv aus dem klinischen Versorgungsalltag. Unsere Studienpopulation unterschied sich allerdings hinsichtlich ihrer Ein- und Ausschlusskriterien von der multizentrischen Kohorte. Während die Studie von Mauri et al. auch komplexe Pathologien erlaubte, die für die MitraClip®-Implantation als ungeeignet erachtet wurden (46), schlossen wir Patienten mit extrem verkürztem und retrahiertem posteriorem Mitralklappensegel aus. Dieser im Gegensatz zu unserer Studie liberalere Einfluß von Patienten führte dazu, dass mehr Prozeduren wegen fehlender technischer Machbarkeit abgebrochen werden mußten. Zudem kam es häufiger zu einem Single Leaflet Device Attachment (SLDA) in der multizentrischen Studie (46). Die höhere Erfolgsrate bei der intraprozeduralen Reduktion der MI in unserer Studie im Vergleich zu den frühen Erfahrungen mit dem PASCAL®-System (46) dürfte Ausdruck unserer strengeren Patientenauswahl gewesen sein. Außerdem war der Anteil an funktionellen MI mit vermeintlich weniger komplexen Anatomie in unserer Population höher. Eine Reduktion der MI wurde in unserer Kohorte häufiger mit einer Multi-Clip-Strategie erreicht. Das dünnere Profil des PASCAL Ace®- Reparatursystems (im Vergleich zum PASCAL®-Device) in Kombination mit den dilatierten Mitralklappenringen ermöglichte dabei die Implantation eines zweiten Clips, ohne dass es dabei zu einem relevanten Anstieg des mittleren Gradienten über

der Mitralklappe im Sinne einer Mitralklappenstenose kam. Darüber hinaus könnte die Multi-Clip-Strategie über einen vermehrten Anuloplastieeffekt zu einem besseren Langzeiteffekt geführt haben. Zudem ist denkbar, dass eine sich ausbildende Gewebebrücke zwischen den implantierten Clips zusätzlich zur Reduktion der MI beigetragen hat. Auffällig war, dass die größere Anzahl von Clips im Vergleich zur multizentrischen Studie von Mauri et al. nicht zu einem höheren Gradienten über die Mitralklappe geführt hat. Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) stieg signifikant an. Diese positiven Effekte korrelierten mit einem relevanten Abfall des proBNP-Spiegels, einer Zunahme des 6-Minuten-Gehtest und einer Verbesserung der Lebensqualität während der Nachsorge. Das Auftreten von MAE und die Gesamtmortalität war ähnlich niedrig wie in der frühen multizentrischen Erfahrung mit dem PASCAL<sup>®</sup>-System (46). Zum ersten Mal konnten wir zeigen, dass die Reduktion der MI mit dem PASCAL Ace<sup>®</sup>-Reparatursystem im Verlauf zu einer signifikanten Abnahme des PCWP<sub>mean</sub>, PAP<sub>sys</sub>, PAP<sub>mean</sub>, PAP<sub>diast</sub>, RVP<sub>sys</sub>, RVP<sub>diast</sub> und RAP<sub>mean</sub> bei unverändertem Herzindex geführt hat.

In der CLASP-Studie wurden Patienten mit dem PASCAL<sup>®</sup>-Reparatursystem behandelt und 1 Jahr später erneut untersucht (70). Ähnlich wie in unserer Studie hatten die Patienten in der CLASP-Studie hauptsächlich eine funktionelle Ätiologie der MI. Im Gegensatz zur CLASP-Studie wiesen unsere Patienten jedoch eine fortgeschrittene Herzinsuffizienzsymptomatik, einen höheren Schweregrad der MI, einen weniger volumenbelasteten linken Ventrikel und eine bessere LVEF zu Studienbeginn auf. Eine Reduktion der MI mit dem PASCAL Ace<sup>®</sup>-Reparatursystem konnte häufiger mit nur einem Clip erreicht werden. Der Grund dafür dürfte in der kleineren Ventrikelgeometrie bei den von uns behandelten Patienten liegen. Die geringere Anzahl an implantierten Clips führte im Vergleich zur CLASP-Studie zu niedrigeren Gradienten über der Mitralklappe nach dem Eingriff. Anders als in unserer Studie kam es in der CLASP-Studie nach 1 Jahr zu keinem signifikanten Anstieg der LVEF (70). Der Anteil der Patienten mit einer postprozeduralen Reduktion der MI  $\leq 1$  war in unserer PASCAL Ace<sup>®</sup>-Gruppe höher als in der CLASP-Studie. Im Gegensatz zur CLASP-Studie stieg dieser Anteil im Follow-up sogar noch an. Ein möglicher Grund dafür könnte sein, dass die weniger dilatierten linken Ventrikel in unserer Kohorte ein größeres Potenzial für ein reverses kardiales Remodelling nach Reduktion der Volumenüberlastung aufwiesen.



Dies ist jedoch eher auf die sich unterscheidende Patientenauswahl als auf das unterschiedliche Design des implantierten Devices zurückzuführen. Unsere Patienten wurden mutmaßlich in einem früheren Krankheits-Stadium mit kleineren linksventrikulären Durchmessern behandelt, in dem eine Verbesserung der LV-Funktion noch möglich war. Die Eingriffszeiten und die Durchleuchtungszeiten waren mit dem PASCAL Ace<sup>®</sup>-System im Vergleich zur CLASP-Studie signifikant kürzer (70). Da wir zu diesem Zeitpunkt bereits Erfahrungen mit dem PASCAL<sup>®</sup>-System hatten, hängt dieser markante Unterschied hauptsächlich mit unserer Lernkurve zusammen.

Vergleichbar mit der CLASP-Studie konnten auch wir eine hohe Erfolgsrate bei der akuten Reduktion der MI sowie eine damit einhergehende Verbesserung der Belastbarkeit und Lebensqualität in unserer Kohorte beobachten. Darüber hinaus konnten wir zeigen, dass das PASCAL Ace<sup>®</sup>-System mit hoher periprozeduraler Sicherheit implantiert werden kann.

## **8.2 Limitation der Arbeit**

Unsere Studie ist eine rein retrospektive Beobachtungsstudie an nur einem Zentrum. Es erfolgte keine Randomisation und die Studie war nicht verblindet. Die Patientenzahl war begrenzt. Die echokardiographische Quantifizierung der MI während der Nachsorge erfolgte ausschließlich durch visuelle Beurteilung. Es gab kein echokardiographisches Kernlabor.

## **8.3 Schlussfolgerung**

Unsere Studie zeigt vielversprechende Ergebnisse bei der Reduktion einer MI Grad 3+/4 mit dem neuen Mitralklappen-Reparatursystem PASCAL Ace<sup>®</sup> im klinischen Versorgungsalltag. Die Reduktion der MI kann mit diesem Device erfolgreich und sicher durchgeführt werden. Dieses Verfahren führt auch im mittelfristigen Verlauf zu einer anhaltenden und effizienten Reduktion der MI, einer Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit, der Lebensqualität, des proBNP-Spiegels und der Hämodynamik. Zur Klärung der Frage, welches Device bei welcher Ätiologie bevorzugt eingesetzt werden sollte, sind prospektive, randomisierte Studien mit einem direkten Vergleich zwischen den beiden Devices (PASCAL<sup>®</sup> und PASCAL Ace<sup>®</sup>) erforderlich.

## 9 Zusammenfassung

**Hintergrund:** Die Edge-to-edge kathetergestützte Therapie der MI hat sich zu einer wertvollen und etablierten Behandlungsoption bei Patienten mit hochgradiger MI entwickelt, die ein hohes Operationsrisiko aufweisen. Neben dem MitraClip® ist auch das PASCAL®-kathetergestützte Klappenreparatur-System für die interventionelle Behandlung der MI zugelassen. Seit September 2020 ist zusätzlich das PASCAL Ace®-Implantation-System erhältlich, was eine erweiterte Version des PASCAL®-Systems darstellt. Es ist jedoch noch unbekannt, ob im klinischen Versorgungsalltag eine Reduktion der MI mit gleichzeitiger Verbesserung des funktionellen und hämodynamischen Ergebnisses in gleichem Maße mit dem PASCAL Ace®-Reparatur-System erreicht werden kann. Das Ziel dieser Studie war es daher, die hämodynamischen Effekte sowie das prozedurale und klinische Ergebnis nach kathetergestützter Mitralklappenrekonstruktion mit dem PASCAL Ace®-Mitralklappenreparatur-System zu untersuchen.

**Methoden:** Die vorliegende Studie war eine retrospektive Single Center Studie, welche konsekutiv 66 Patienten zwischen September 2020 und August 2021 mit symptomatischer hochgradiger MI eingeschlossen hat. Bei diesen Patienten wurde eine Edge- to-Edge Behandlung mit dem PASCAL Ace®-Reparatur-System im Rhön-Klinikum Campus Bad Neustadt durchgeführt. Die Endpunkte unserer Studie folgten den Definitionen des Mitral Valve Academic Research Consortiums. Device success nach 30 Tagen und 5 Monaten wurde definiert als eine persistierende MI  $\leq 2$ , fehlende Mitralklappenstenose, Überleben, fehlender Schlaganfall und fehlende Notwendigkeit für einen erneuten chirurgischen oder interventionellen Eingriff aufgrund eines Deviceversagens. Der primäre Sicherheitsendpunkt wurde definiert als eine Kombination der folgenden schweren unerwünschten Ereignisse (MAE) nach 30 Tagen und 5 Monaten: Gesamtmortalität, Schlaganfall, Herzinfarkt und Neubeginn einer Nierenersatztherapie oder schwere Blutung.

**Ergebnisse:** Das PASCAL Ace®- Reparatursystem konnte bei 65/66 (98,5%) Patienten erfolgreich implantiert werden. Der Device success mit dem PASCAL Ace® betrug 97%. Bei der Mehrheit der Patienten (66,7%) wurde ein Device implantiert. Bei 21/66 (31,8%) Patienten wurden zwei Devices implantiert. Die mittlere Gesamt-Prozedurzeit betrug  $67 \pm 32$  min. Follow-up Untersuchungen in unserer Klinik erfolgten bei 59/66 (89,4%) Patienten. 3 Patienten starben vor der Nachuntersuchung. Bei 59 Patienten konnte eine signifikante Reduktion des  $PCWP_{mean}$  ( $22 \pm 9$  mmHg vs.  $15 \pm 9$  mmHg,  $p=0,001$ ), des  $PAP_{sys}$  ( $49 \pm 13$  mmHg vs.  $40 \pm 14$  mmHg,  $p=0,005$ ), des  $PAP_{mean}$  ( $31 \pm 10$  mmHg vs.  $25 \pm 10$  mmHg,  $p=0,010$ ) und  $PAP_{dias}$  ( $18 \pm 8$  mmHg vs.  $14 \pm 8$  mmHg,  $p=0,006$ ) erreicht werden. Der Herzindex zeigte keine Zunahme ( $2,0 \pm 0,5$  vs.  $2,1 \pm 0,5$ ,  $p=0,290$ ). Die postprozedurale MI war  $\leq 1$  bei 82,2% und nach 5 Monaten Follow-up bei 84,7% der Patienten. Die Reduktion der MI führte zu einer relevanten Verbesserung der LVEF ( $45 \pm 17\%$  vs.  $51 \pm 12\%$ ,  $p=0,048$ ). Der LV-Durchmesser zeigte kein Unterschied (LVEDD  $55 \pm 7$  mm vs.  $52 \pm 8$  mm,  $p=0,053$ ). Die Schaffung einer doppelten Mitralklappenöffnungsfläche nach Deviceimplantation resultierte bei der Nachuntersuchung nicht in einer relevanten Mitralklappenstenose (mittlerer transmitraler Druckgradient  $2,8 \pm 0,7$  mmHg). Die Funktionsfähigkeit verbesserte sich nach 5 Monaten im Vergleich zum präinterventionellem Zeitpunkt deutlich (86,5% der Patienten befanden sich in der NYHA-Funktionsklasse I oder II,  $p=0,001$ ). Die zurückgelegte Distanz im 6 – Minuten – Gehstest erhöhte sich durchschnittlich um 79m ( $p=0,009$ ). Der KCCQ und EQ-5D-5L verbesserten sich um 19 bzw. 18 Punkte ( $p=0,012$ ;  $p=0,025$ ). Die mittleren proBNP-Spiegel sanken signifikant von 4832 auf 2137 pg/ml ( $p=0,003$ ). Der primäre Sicherheitsendpunkt nach 30 Tagen und nach 5 Monaten betrug 4,5% und 4,8%. Ein Patient hatte eine punktionswürdige Perikardtamponade nach dem Eingriff. Schwere Blutungen traten bei 2 Patienten im Bereich der Zugangsstelle auf. Innerhalb der ersten 30 Tage verstarb kein Patient. Nach 5 Monaten starben 3 Patienten (4,8%), keiner von ihnen aufgrund einer Fehlfunktion des Devices.

**Schlussfolgerung:** Unsere Studie zeigt vielversprechende Ergebnisse in der Reduktion einer MI Grad 3+/4 mit dem neuen Mitralklappen-Reparatursystem PASCAL Ace®. Die Reduktion der MI kann auf diese Art erfolgreich und sicher durchgeführt werden. Dieses Verfahren führt auch im mittelfristigen Verlauf zu einer anhaltenden und effizienten Reduktion der MI, einer Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit, der Lebensqualität, des proBNP- Spiegels und der Hämodynamik.

## 9 Summary of the Study

**Background:** Edge-to-edge catheter-based therapy for MR has become a valuable and well-established treatment option in patients with severe MR who are at high surgical risk. In addition to the MitraClip®, the PASCAL® transcatheter valve repair system is approved for the interventional treatment of MR. Since September 2020 the PASCAL Ace® Implantation System, an newer version of the PASCAL® system, is also available. However, evidence is scarce regarding MR reduction and concomitant improvement in functional and hemodynamic outcome using the PASCAL Ace® repair system. The aim of the study was to assess the hemodynamic effects as well as the procedural and clinical outcome after transcatheter mitral valve repair using the PASCAL Ace® mitral valve repair system in a retrospective manner.

**Methods:** The present study was a retrospective single-center study that consecutively included 66 patients between September 2020 and August 2021 with symptomatic severe MR. The patients underwent edge-to-edge treatment with the PASCAL Ace® repair system at the Rhön-Klinikum Bad Neustadt. The endpoints of our study followed the definitions of the Mitral Valve Academic Research Consortium. Device success at 30 days and 5 months was defined as persistent mitral valve regurgitation  $\leq 2$ , lack of mitral valve stenosis, absence of death, stroke, and freedom of unplanned surgical or interventional procedures related to the device. The primary safety endpoint was defined as a composite of the following major adverse events (MAE) at 30 days and 5 months: all-cause mortality, stroke, myocardial infarction, and new need for renal replacement therapy or major bleeding.

**Results:** Successful implantation of the PASCAL Ace® repair system was achieved in 65/66 (98.5%) patients. Device success for PASCAL Ace® was high (97%). The majority of patients were treated with one device (66.7%). Two devices were implanted in 21/66 (31.8%) patients. The mean total procedure time was  $67 \pm 32$  min. On-site-follow-up was performed in 59/66 (89.4%) patients. 3 patients died before follow-up. In 59 patients, a significant reduction in PCWP<sub>mean</sub> ( $22 \pm 9$  mmHg vs.  $15 \pm 9$  mmHg,

p=0.001), PAPsys ( $49 \pm 13$  mmHg vs.  $40 \pm 14$  mmHg, p=0.005), PAPmean ( $31 \pm 10$  mmHg vs.  $25 \pm 10$  mmHg, p=0.010) and PAPdias ( $18 \pm 8$  mmHg vs.  $14 \pm 8$  mmHg, p=0.006) could be achieved. The cardiac index showed no difference ( $2.0 \pm 0.5$  vs.  $2.1 \pm 0.5$ , p=0.290). Postprocedural MR was  $\leq 1$  in 82.2% and at 5 months follow-up in 84.7% of patients. The reduction in MR resulted in a relevant improvement in LVEF ( $45 \pm 17\%$  vs.  $51 \pm 12\%$ , p=0.048). The LV diameter showed no difference (LVEDD  $55 \pm 7$  mm vs.  $52 \pm 8$  mm, p=0.053). The creation of a double mitral valve opening area after device implantation did not result in a relevant mitral valve stenosis (mean transmitral pressure gradient  $2.8 \pm 0.7$  mmHg) at the follow-up examination. After successful TEER with PASCAL Ace<sup>®</sup> a significant improvement of functional capacity could be observed after 5 month (86.5% of the patients were in NYHA functional class I or II, p<0.001). The mean 6-minute walk test increased significantly by 79m (p=0.009). The KCCQ and EQ-5D-5L improved by 19 and 18 points, respectively (p=0.012; p=0.025). Mean proBNP levels decreased significantly from 4832 to 2137 pg/mL (p=0.003). The primary safety endpoints at 30 days and 5 months were 4.5% and 4.8%, respectively. One patient experienced pericardial effusion after the procedure. Major bleeding occurred in 2 patients at the access site. No patient died within the first 30 days. After 5 months, 3 patients (4.8%) died, none of them due to device malfunction.

**Conclusions:** This study demonstrates promising results with the new PASCAL Ace<sup>®</sup> mitral valve repair system a newer version of the PASCAL<sup>®</sup> device in the treatment of patients with at least MR grade 3+ in a real-world setting. MR reduction can be performed successfully and safely resulting in a sustained and efficient MR reduction, improvement of exercise capacity, quality of life, NT- proBNP levels and hemodynamics at 5 month follow-up.

## 10 Literaturverzeichnis

1. Acker MA, Parides MK, Perrault LP, Moskowitz AJ, Gelijns AC, Voisine P, Smith PK, Hung JW, Blackstone EH, Puskas JD, Argenziano M, Gammie JS, Mack M, Ascheim DD, Bagiella E, Moquete EG, Ferguson TB, Horvath KA, Geller NL, Miller MA, Woo YJ, D'Alessandro DA, Ailawadi G, Dagenais F, Gardner TJ, O'Gara PT, Michler RE, Kron IL; CTSN. Mitral-valve repair versus replacement for severe ischemic mitral regurgitation. *N Engl J Med*. 2014; 370(1): 23-32.
2. 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;122(4):674-681.
3. Allen J, Thomson JD, Lewis IJ, Gibbs JL. Mitral regurgitation after anthracycline treatment for childhood malignancy. *Heart*. 2001; 85: 430-432.
4. Baldus S, v Bardeleben RS, Eggebrecht H et al. Interventionelle Therapie von AV-Klappenerkrankungen - Kriterien für die Zertifizierung von Mitralklappenzentren. Positionspapier der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie. *Der Kardiologe*. 2020; 14:339-363. Erratum: *Der Kardiologe*. 2020; 14: 480-481.
5. Barth, U. Transkatheterv Verfahren zur Behandlung der primären und sekundären Mitralklappeninsuffizienz. Wie sind die Ergebnisse in klinischen Studien?. *Die Kardiologie*. 2022; 16: 308–337.
6. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, et al. 2017 ESC/ EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2017; 38(36): 2739-2791.
7. Bonow RO, Carabello BA, Kanu C et al. ACC/ AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing committee to revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients with Valvular Heart Disease): developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists; endorsed by the Society of Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of

- Thoracic Surgeons. *Circulation*. 2006; 114:e84–e231. Erratum in: *Circulation*. 2007;115(15):e409. Erratum in: *Circulation*. 2010;121(23):e443.
8. Braunberger E, Deloche A, Berrebi A, Abdallah F, Celestin JA, Meimoun P, Chatellier G, Chauvaud S, Fabiani JN, Carpentier A. Very long term results (more than 20 years) of valve repair with carpentier's technique in nonrheumatic mitral valve insufficiency. *Circulation*. 2001; 104: I8-I11.
  9. Bushari LI, Reeder GS, Eleid MF, Chandrasekaran K, Eriquez-Sarano M, Rihal CS, Maalouf JF. Percutaneous Transcatheter Edge-to-Edge MitraClip Technique: A Practical "Step-by-Step" 3-Dimensional Transesophageal Echocardiography Guide. *Mayo Clin Proc*. 2019;94(1):89-102.
  10. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E et al (2005) The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med*. 2005; 352(15):1539–1549.
  11. Dal-Bianco JP, Levine RA. Anatomy of the mitral valve apparatus: role of 2D and 3D echocardiography. *Cardiol Clin*. 2013;31(2):151-164.
  12. De Backer O, Wong I, Taramasso M, et al. Transcatheter mitral valve repair: an overview of current and future devices. *Open Heart*. 2021;8:e001564.
  13. 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;73(19):2465-2476.
  14. de Marchena E, Badiye A, Robalino G, et al. Respective prevalence of the different Carpentier classes of mitral regurgitation: a stepping stone for future therapeutic research and development. *J Card Surg*. 2011; 26: 385–392.
  15. Di Biase L, Auricchio A, Mohanty P, Bai R, Kautzner J, Pieragnoli P, Regoli F, Sorgente A, Spinucci G, Ricciardi G, Michelucci A, Perrotta L, Faletra F, Mlcochová H, Sedlacek K, Canby R, Sanchez JE, Horton R, Burkhardt JD, Moccetti T, Padeletti L, Natale A. Impact of cardiac resynchronization therapy on the severity of mitral regurgitation. *EP Europace*. 2011;13(6):829-838.
  16. Dickstein K, Vardas PE, Auricchio A et al. 2010 Focused update of ESC



- guidelines on device therapy in heart failure: An update of the 2008 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure and the 2007 ESC guidelines for cardiac and resynchronization therapy Developed with the special contribution of the Heart Failure Association and the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J*. 2010; 31(21):2677–2687.
17. Di Mauro M, Gallina S, D'Amico MA, et al. Functional mitral regurgitation: from normal to pathological anatomy of mitral valve. *Int J Cardiol*. 2013;163(3):242-248.
  18. D'Onofrio, A, Fiocco, A, Nadali, M, Gerosa, G. Transapical mitral valve repair procedures: primetime for microinvasive mitral valve surgery. *J Card Surg*. 2022; 37(12): 4053- 4061.
  19. Dziadzko V, Dziadzko M, Medina-Inojosa JR, Benfari G, Michelena HI, Crestanello JA, Maalouf J, Thapa P, Enriquez-Sarano M. Causes and mechanisms of isolated mitral regurgitation in the community: clinical context and outcome. *Eur Heart J*. 2019;40(27):2194-2202.
  20. Edelman JJ, Meduri CU, Yong G, Thourani VH. Transcatheter devices for direct annuloplasty and chordal replacement in degenerative mitral regurgitation. *Ann Cardiothorac Surg*. 2021;10(1):164-166.
  21. Enriquez-Sarano M, Akins CW, Vahanian A. Mitral regurgitation. *Lancet*. 2009;373(9672):1382-1394.
  22. 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;352(9): 875-883.
  23. Feldman T, Foster E, Glower DD, Kar S, Rinaldi MJ, Fail PS, et al. Percutaneous repair or surgery for mitral regurgitation. *N Engl J Med*. 2011; 364(15):1395-1406. Erratum in: *N Engl J Med*. 2011;365(2):189.
  24. Feldman T, Kar S, Elmariah S, et al. Randomized Comparison of Percutaneous Repair and Surgery for Mitral Regurgitation: 5-Year Results of EVEREST II. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(25):2844-2854.

25. Feldman T, Kar S, Rinaldi M, et al. Percutaneous mitral repair with the MitraClip system: safety and midterm durability in the initial EVEREST (Endovascular Valve Edge-to-Edge REpair Study) cohort. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(8):686-694.
26. Feldman T, Young A. Percutaneous approaches to valve repair for mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(20):2057-2068.
27. Fiocco A, Nadali M, Speziali G, Colli A. Transcatheter mitral valve chordal repair: current indications and future perspectives. *Front Cardiovasc Med*. 2019;6:128.
- 28.** Franzen O, Baldus S, Rudolph V, Meyer S, Knap M, Koschyk D, Treede H, Barmeyer A, Schofer J, Costard-Jäckle A, Schlüter M, Reichenspurner H, Meinertz T. Acute outcomes of MitraClip therapy for mitral regurgitation in high-surgical-risk patients emphasis on adverse valve morphology and severe left ventricular dysfunction. *Eur Heart J*. 2010; 31(11): 1373-1381.
29. German Heart Foundation Report 2016. Page 117-118. ISBN 978-3-9817032-5-2.
30. Gertz ZM, Raina A, Saghy L, Zado ES, Callans DJ, Marchlinski FE, Keane MG, Silvestry FE. Evidence of atrial functional mitral regurgitation due to atrial fibrillation: reversal with arrhythmia control. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(14):1474-1481.
31. Glower DD, Tuttle RH, Shaw LK, Orozco RE, Rankin JS. Patient survival characteristics after routine mitral valve repair for ischemic mitral regurgitation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2005; 129(4): 860-868.
32. Goode D, Dhaliwal R, Mohammadi H. Transcatheter Mitral Valve Replacement: State of the Art. *Cardiovasc Eng Technol*. 2020;11(3): 229-253.
33. 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;12(2):353-362.

34. Hahn RT, Kodali SK. State-of-the-art intra-procedural imaging for the mitral and tricuspid PASCAL Repair System. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2022 Feb 22;23(3):e94-e110.
35. Iliadis C, Metze C, Körber MI, Baldus S, Pfister R. Impact of COAPT trial exclusion criteria in real-world patients undergoing transcatheter mitral valve repair. *Int J Cardiol*. 2020;316:189-194.
36. Iung B, Baron G, Butchart EG et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: the Euro heart survey on valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2003; 24(13):1231–1243.
37. Kingué S, Ba SA, Balde D, Diarra MB, Anzouan-Kacou JB, Anisubia B, Damorou JM, Ndobu P, Menanga A, Kane A, Kakou-Guikahué M, Kenfack M, Metogo B, Chelo D, Yangnigni E, Tantchou C, Bertrand E, Monsuez JJ; Working Group on Tropical Cardiology of the Société française de cardiologie. The VALVAFRIC study: A registry of rheumatic heart disease in Western and Central Africa. *Arch Cardiovasc Dis*. 2016;109(5):321-329.
38. Klein AL, Burstow DJ, Tajik AJ, Zachariah PK, Taliercio CP, Taylor CL, Bailey KR, Seward JB. Age-related prevalence of valvular regurgitation in normal subjects: a comprehensive color flow examination of 118 volunteers. *J Am Soc Echocardiogr*. 1990; 3(1):54–63.
39. Lapenna E, Alfieri O, Nisi T, De Bonis M. Mitral regurgitation in hypertrophic obstructive cardiomyopathy: The role of the edge-to-edge technique. *J Card Surg*. 2022;37(10):3336-3341.
40. Lavall D, Hagendorff A, Schirmer SH, Böhm M, Borger MA, Laufs U. Mitral valve interventions in heart failure. *ESC Hear Fail*. 2018;5(4):552-561.
41. Lim DS, Kar S, Spargias K, et al. Transcatheter valve repair for patients with mitral regurgitation: 30-day results of the CLASP study. *JACC Cardiovasc Interv*. 2019;12(14):1369-1378.
42. Lim DS, Reynolds MR, Feldman T, Kar S, Herrmann HC, Wang A, Whitlow

- PL, Gray WA, Grayburn P, Mack MJ, Glower DD. Improved functional status and quality of life in prohibitive surgical risk patients with degenerative mitral regurgitation after transcatheter mitral valve repair. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 64(2): 182-192.
43. Maisano F, La Canna G, Colombo A, Alfieri O. The evolution from surgery to percutaneous mitral valve interventions: the role of the edge-to-edge technique. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(21):2174-2182.
44. Maisano F, Taramasso M, Nickenig G, Hammerstingl C, Vahanian A, Messika-Zeitoun D, Baldus S, Huntgeburth M, Alfieri O, Colombo A, La Canna G, Agricola E, Zuber M, Tanner FC, Topilsky Y, Kreidel F, Kuck KH. Cardioband, a transcatheter surgical-like direct mitral valve annuloplasty system: early results of the feasibility trial. *Eur Heart J*. 2016;37(10):817-825.
45. Mauri L, Garg P, Massaro JM, et al. The EVEREST II Trial: design and rationale for a randomized study of the edge mitral clip system compared with mitral valve surgery for mitral regurgitation. *Am Heart J*. 2010;160(1):23-29.
46. Mauri V, Besler C, Riebisch M, Al Hammadi O, Ruf T, Gerçek M, et al. German Multicenter Experience With a New Leaflet-Based Transcatheter Mitral Valve Repair System for Mitral Regurgitation. *JACC Cardiovasc Interv*. 2020;13(23):2769-2778.
47. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2012;33(14):1787-1847.
48. Messika-Zeitoun D, Nickenig G, Latib A, et al. Transcatheter mitral valve repair for functional mitral regurgitation using the Cardioband system: 1 year outcomes. *Eur Heart J*. 2019;40(5):466-472.
49. Michalski B, Stankovic I, Pagourelas E, Ciarka A, Aaronson M, Winter S, Faber L, Aakhus S, Fehske W, Cvijic M, Voigt JU. Relationship of Mechanical

- Dyssynchrony and LV Remodeling With Improvement of Mitral Regurgitation After CRT. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2022;15(2):212-220.
50. Mirabel M, lung 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; 28(11): 1358-1365.
  51. Moonen A, Chuang A, Simmons L, Plunkett BT, Fam NP, Webb JG, Ng MKC. One-Year Outcomes of Early, Compassionate Use of the PASCAL Ace Implant System for Transcatheter Mitral Valve Repair. *Struct Heart*. 2022; 6(2): 100030.
  52. Nickenig G, Mohr F, Kelm M. *et al.* Konsensus der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung – und der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie zur Behandlung der Mitralklappeninsuffizienz. *Kardiologe*. 2013; 7:76–90.
  53. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet*. 2006; 368(9540): 1005-1011.
  54. Nyman CB, Mackensen GB, Jelacic S, Little SH, Smith TW, Mahmood F. Transcatheter Mitral Valve Repair Using the Edge-to-Edge Clip. *J Am Soc Echocardiogr*. 2018;31(4):434-453.
  55. Obadia JF, Messika-Zeitoun D, Leurent G, et al. Percutaneous Repair or Medical Treatment for Secondary Mitral Regurgitation. *N Engl J Med*. 2018;379(24):2297-2306.
  56. Pradegan N, D'Onofrio A, Longinotti L, Evangelista G, Mastro F, Fiocco A, Nadali M, Gerosa G. Feasibility of percutaneous coronary intervention before mitral NeoChord implantation: Single-center early results. *J Card Surg*. 2021 Nov;36(11):4205-4210.
  57. Prisker S, Dusleag J. Klappeninsuffizienzen: Mitralklappen- und Aorteninsuffizienz. *Journal für Kardiologie - Austrian Journal of Cardiology*. 2014; 21 (1-2), 20-28.

58. Ramchand J, Harb SC, Krishnaswamy A, Kapadia SR, Jaber WA, Miyasaka R. Echocardiographic Guidance of Transcatheter Mitral Valve Edge-To-Edge Repair. *Structural Heart*. 2020; 4(5):397-412.
59. Regueiro A, Granada JF, Dagenais F, Rodés-Cabau J. Transcatheter mitral valve replacement: insights from early clinical experience and future challenges. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 69(17):2175–2192.
60. Rogers JH, Bolling SF. Transseptal chordal replacement: early experience. *Ann Cardiothorac Surg*. 2021;10(1):50-56.
61. Seeburger J, Borger MA, Falk V, Kuntze T, Czesla M, Walther T, Doll N, Mohr FW. Minimal invasive mitral valve repair for mitral regurgitation: results of 1339 consecutive patients. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2008; 34: 760-765.
62. Siminiak T, Wu JC, Haude M, et al. Treatment of functional mitral regurgitation by percutaneous annuloplasty: results of the TITAN Trial. *Eur J Heart Fail*. 2012;14(8):931-938.
63. Stone GW, Adams DH, Abraham WT, Kappetein AP, Généreux P, Vranckx P, et al. Clinical trial design principles and endpoint definitions for transcatheter mitral valve repair and replacement: part 2: endpoint definitions: a consensus document from the Mitral Valve Academic Research Consortium. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66: 308–321.
64. Stone GW, Lindenfeld J, Abraham WT, et al. Transcatheter Mitral-Valve Repair in Patients with Heart Failure. *N Engl J Med*. 2018; 379(24):2307-2318.
65. Szerlip M, Spargias KS, Makkar R, Kar S, Kipperman RM, O'Neill WW, Ng MKC, Smith RL, Fam NP, Rinaldi MJ, Raffel OC, Walters DL, Levisay J, Montorfano M, Latib A, Carroll JD, Nickenig G, Windecker S, Marcoff L, Cohen GN, Schäfer U, Webb JG, Lim DS. 2-Year Outcomes for Transcatheter Repair in Patients With Mitral Regurgitation From the CLASP Study. *JACC Cardiovasc Interv*. 2021; 14(14): 1538-1548.
66. Talukder S, Duncan A, Moat N. Harpoon repair for mitral regurgitation: a case report. *CASE (Phila)*. 2018 Dec 11;3(1):22-24.

67. Trichon BH, Felker GM, Shaw LK, Cabell CH, O'Connor CM. Relation of frequency and severity of mitral regurgitation to survival among patients with left ventricular systolic dysfunction and heart failure. *Am J Cardiol.* 2003; 91(5):538-543.
68. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): the Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.* 2012; 33(19):2451– 2496.
69. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F et al. ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease: developed by the Task Force for the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.* 2022; 43(7):561–632. Erratum in: *Eur Heart J.* 2022;43(21):2022.
70. Webb JG, Hensey M, Szerlip M, Schäfer U, Cohen GN, Kar S, Makkar R, Kipperman RM, Spargias K, O'Neill WW, Ng MKC, Fam NP, Rinaldi MJ, Smith RL, Walters DL, Raffel CO, Levisay J, Latib A, Montorfano M, Marcoff L, Shrivastava M, Boone R, Gilmore S, Feldman TE, Lim DS. 1-Year Outcomes for Transcatheter Repair in Patients With Mitral Regurgitation From the CLASP Study. *JACC Cardiovasc Interv.* 2020;13(20):2344-2357.
71. Witte KK, Lipiecki J, Siminiak T, Meredith IT, Malkin CJ, Goldberg SL, Stark MA, von Bardeleben RS, Cremer PC, Jaber WA, Celermajer DS, Kaye DM, Sievert H. The REDUCE FMR Trial: A Randomized Sham-Controlled Study of Percutaneous Mitral Annuloplasty in Functional Mitral Regurgitation. *JACC Heart Fail.* 2019 Nov;7(11):945-955.
72. Wu AH, Aaronson KD, Bolling SF, Pagani FD, Welch K, Koelling TM. Impact of mitral valve annuloplasty on mortality risk in patients with mitral regurgitation and left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45(3): 381-387.
73. Yoon SH, Whisenant BK, Bleiziffer S, et al. Outcomes of transcatheter mitral

valve replacement for degenerated bioprostheses, failed annuloplasty rings, and mitral annular calcification. *Eur Heart J.* 2019;40(5):441-451.

- 74.** Yousef S, Arnaoutakis GJ, Gada H, Smith AJC, Sanon S, Sultan I. Transcatheter mitral valve therapies: State of the art. *J Card Surg.* 2022; 37(1): 225-233.



## **11 Anhang**

### **11.1 Danksagung**

Mein großer Dank geht an meinen Doktorvater Herrn PD Dr. med. Sebastian Barth für die Vergabe des Themas meiner Promotionsarbeit, seine hervorragende Betreuung und seine Unterstützung bei dieser Forschungsarbeit.

Für die Möglichkeit, an seiner Klinik für Kardiologie, Angiologie und internistische Intensivmedizin der Philipps-Universität Marburg promovieren zu dürfen, danke ich Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Bernhard Schieffer ausdrücklich.

Sehr dankbar bin ich bei meinem Chefarzt Herrn Prof. Dr. med. Sebastian Kerber für die klinische Ausbildung in seiner Abteilung und für die Förderung und Unterstützung bei der Durchführung dieser wissenschaftlichen Arbeit am Campus Bad Neustadt.

Herrn Dr. Michael Zacher möchte ich für die statistische Bearbeitung des kompletten Datensatzes der Studie danken.

Mein Dank gilt dem Team der Kardiologie Bad Neustadt, von den interventionellen Kardiologen bis zu den Studienassistenten, ohne die diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Abschließend möchte ich meinen Eltern danken, die mir, obwohl sie am anderen Ende der Welt leben, immer ihre Unterstützung und bedingungslose Liebe entgegenbringen.

## **11.2 Verzeichnis der akademischen Lehrer/-innen an der Karls-Universität Prag,**

### **Medizinische Fakultät in Pilsen**

Ambler Zdenek, Prof. MUDr., DrSc.

Beneš Jiří, MUDr., Ph.D.

Beran Jiří, Doc. MUDr., CSc.

Fiala Pavel, Doc. RNDr., CSc.

Fínek Jindrich, Prof. MUDr., Ph.D.

Habermann Vlastimil, Doc. MUDr., CSc.

Kobr Jiří, Prof. MUDr., Ph.D.

Koutensky Jaroslav, Doc. MUDr., CSc.

Kreuzberg Boris, Prof. MUDr., CSc.

Matejovič Martin, Prof. MUDr., Ph.D.

Panzner Petr, Doc. MUDr., CSc.

Pizinger Karel, Prof. MUDr., CSc.

Podlipny Jiří, MUDr., Ph.D.

Polívka Jiří, MUDr., CSc.

Pučelík Pavel, Doc. MUDr., CSc.

Skalová Alena, Prof. MUDr., CSc.

Slípka Jaroslav, Prof. RNDr. MUDr., DrSc.

Vodička Josef, Prof. MUDr., Ph.D.

### **11.3 Publikation**



Contents lists available at ScienceDirect

# Hellenic Journal of Cardiology

journal homepage: <http://www.journals.elsevier.com/hellenic-journal-of-cardiology/>



## Original Article

# Functional and hemodynamic result with the PASCAL Ace percutaneous mitral valve repair: A single-center experience



Sebastian Barth<sup>1,\*</sup>, Martina B. Hautmann<sup>1</sup>, Christian Muñoz Pérez<sup>1</sup>, Sebastian Kerber<sup>1</sup>, Jan Kikec<sup>1</sup>, Michael Zacher<sup>2</sup>, Borek Foldyna<sup>3</sup>, Lukas Lehmkuhl<sup>4</sup>, Philipp Halbfass<sup>5</sup>, Ulrich Lüsebrink<sup>6</sup>, Karsten Hamm<sup>7</sup>

<sup>1</sup> Department of Cardiology, Cardiovascular Center Bad Neustadt, Germany

<sup>2</sup> Department of Medical Documentation, Cardiovascular Center Bad Neustadt, Germany

<sup>3</sup> Cardiovascular Imaging Research Center, Massachusetts General Hospital – Harvard Medical School, Boston, MA, USA

<sup>4</sup> Department of Radiology, Cardiovascular Center Bad Neustadt, Germany

<sup>5</sup> Department of Cardiology, University of Oldenburg, Germany

<sup>6</sup> Department of Cardiology, University of Marburg, Germany

<sup>7</sup> ANregiomed Klinikum Ansbach, Department of Cardiology, Germany

## ARTICLE INFO

### Article history:

Received 5 November 2021

Received in revised form

20 February 2022

Accepted 20 February 2022

Available online 26 February 2022

### Keywords:

PASCAL Ace mitral valve repair system  
mitral valve regurgitation  
hemodynamics

## ABSTRACT

**Objectives:** The PASCAL device is a transcatheter edge-to-edge repair system (TEER) for treatment of mitral regurgitation (MR). The PASCAL Ace as a newer version of the PASCAL device consists of a thinner profile without a spacer. The aim of the study was to examine the functional and hemodynamic outcome after TEER with the PASCAL Ace device in a real-world cohort.

**Methods:** Between September 2020 and August 2021, all consecutive patients with MR 3+/4+ treated percutaneously with PASCAL Ace were included in this study. Primary endpoints included successful device implantation, device success, improvement of exercise capacity, quality of life, and a composite of all-cause mortality, non-fatal stroke, myocardial infarction, new need for renal replacement therapy or severe bleeding at 30 days and 5 month.

**Results:** 49/66 patients had a functional etiology. Overall success rate was 98.5%. At follow-up, 84.7% of the patients had MR grade  $\leq$  1. TEER was associated with an improvement of LV ejection fraction (45% to 53%,  $p = 0.048$ ). 86.5% were in NYHA class I or II. 6-minute-walking distance improved by 79m ( $p = 0.009$ ). Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) improved by 19 points ( $p = 0.012$ ). NT-proBNP levels decreased from 4832 to 2137 pg/dl ( $p = 0.003$ ). Mean pulmonary capillary wedge pressures improved from 21 to 15mmHg ( $p = 0.001$ ). At 5 month, a total of 3 patients died, none of cardiovascular cause.

**Conclusion:** PASCAL Ace is safe and effective in treating MR, resulting in a sustained MR reduction, a reverse cardiac remodelling, improvement of exercise capacity, quality of life, NT-proBNP levels and hemodynamics at follow-up.

© 2022 Hellenic Society of Cardiology. Publishing services by Elsevier B.V. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## 1. Introduction

Transcatheter edge-to-edge mitral valve repair (TEER) has become a valuable and established treatment option in patients

with severe mitral regurgitation (MR) who are at high surgical risk.<sup>1,2</sup> Furthermore, the COAPT study demonstrated a clear survival benefit for interventional treatment of secondary mitral regurgitation in patients with heart failure on optimal medical therapy, which has not been achieved by any surgical therapy in this disease so far.<sup>3</sup> A multicenter, international registry highlighted the value of MitraClip in patients with moderate to severe functional mitral regurgitation (FMR) with end-stage heart failure awaiting heart transplantation (HTx) or left ventricular assist device (LVAD).<sup>4</sup> The selected use of MitraClip as a bridge strategy to HTx was safe, and

\* Corresponding author. Sebastian Barth, MD, Department of Cardiology, Cardiovascular Center Bad Neustadt, Von-Guttenberg-Straße 11D, 97616, Bad Neustadt a. d. Saale, Germany. Tel.: +49-9771-66-25222 Fax +49-9771-66-9823235.

E-mail address: [sebastian.barth@campus-nes.de](mailto:sebastian.barth@campus-nes.de) (S. Barth).

Peer review under responsibility of Hellenic Society of Cardiology.

two thirds of patients remained free from adverse events at 1 year.<sup>11</sup> In the 2021 ESC guidelines for the management of valvular heart disease, TEER has been given a class IIb indication for the treatment of primary MR and a class IIa indication for FMR. Patients with severe FMR should fulfill the COAPT inclusion criteria<sup>5</sup>, including optimal medical therapy (OMT) supervised by a heart failure specialist. In addition to the MitraClip<sup>®</sup> system, the PASCAL transcatheter valve repair system (Edwards Lifescience, Irvine, CA, USA) has been approved for interventional treatment of MR. First promising results have been reported in the prospective CLASP study treating patients with functional or degenerative mitral regurgitation using the PASCAL transcatheter mitral valve repair system.<sup>6-8</sup> Since September 2020, the PASCAL Ace implant system a newer version of the PASCAL device is additionally available. In contrast to the PASCAL device with its central spacer the PASCAL Ace repair system consists of a thinner profile without a spacer. This different clip design allows the implantation of a second clip directly next to the first clip without the risk of creating an iatrogenic mitral valve stenosis or a triple orifice.

However, evidence is scarce regarding MR reduction and concomitant improvement in functional and hemodynamic outcome using the PASCAL Ace repair system. So far, no data are available for head-to-head comparison between these two devices.

The aim of our study was to assess the hemodynamic effects as well as the procedural and clinical outcome after TEER using the PASCAL Ace mitral valve repair system in a retrospective manner.

## 2. Methods

### 2.1. Study population

Between September 2020 and August 2021, 206 patients with symptomatic severe MR were screened for TEER in our clinic. All patients were discussed within our local interdisciplinary heart team consisting of interventional cardiologists and cardiac surgeons highly experienced in the treatment of mitral valve disease. PASCAL Ace-treatment was chosen for patients with an unacceptable high risk for conventional surgery due to (1) severe left ventricular dysfunction, (2) logistic EuroSCORE I > 20% or STS-Score for

mitral valve repair >10% or (3) relevant co-morbidities (e.g. malignant disease), or frailty. Exclusion criteria were: Patients with left ventricular ejection fraction (LVEF) < 20%, mitral valve area <4.0 cm<sup>2</sup>, a shortened and extremely retracted posterior leaflet (PML) with a length <8 mm, previous mitral valve surgery, concomitant severe aortic valve stenosis (aortic valve area <1.0 cm<sup>2</sup>) or regurgitation, acute coronary syndrome, transient ischemic attack or stroke within 30 days prior to intervention, indication for cardiac surgery for other reasons, and life expectancy <12 month.

75/206 patients underwent mitral valve surgery and 60/206 patients received mitral valve surgery in combination with coronary artery bypass grafts (CABG) and/or other heart valve surgery. 5 patients were rejected for both mitral valve surgery and TEER and were treated with optimal medical therapy (OMT) only. All 66 consecutive patients with symptomatic severe MR treated percutaneously at the Cardiovascular Center Bad Neustadt with PASCAL Ace were included in this study (Fig. 1). To gain experience with the PASCAL Ace repair system and shorten the learning curve, we did not perform TEER with MitraClip or PASCAL during this period. The criteria to treat a patient with PASCAL Ace were the same as for the MitraClip and PASCAL. MR was quantified by echocardiography and cardiac catheterization in accordance with the guidelines on valvular heart disease of the European Society of Cardiology (ESC).<sup>9</sup> Standardized echocardiography was performed by independent investigators (not involved in the procedure).

The following parameters were assessed pre-procedural and at 5 month: New York Heart Association (NYHA) functional class, brain natriuretic peptide (proBNP) levels, 6 minute walking distance and self-assessment with the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) and European Quality of Life 5 dimensions (EQ5D). Hemodynamic parameters including pulmonary capillary wedge pressure (PCWP<sub>mean</sub>), pulmonary artery pressures (PAP<sub>sys</sub>, PAP<sub>dia</sub>, PAP<sub>mean</sub>), right ventricular pressures (RVP<sub>sys</sub>, RVP<sub>dia</sub>), right atrial pressure (RAP<sub>mean</sub>), pulmonic vascular resistance (PVR), pulmonary artery saturation and cardiac index calculated by Fick's principle were measured by standard right heart catheterization under local anesthesia shortly before to the PASCAL Ace<sup>®</sup> procedure

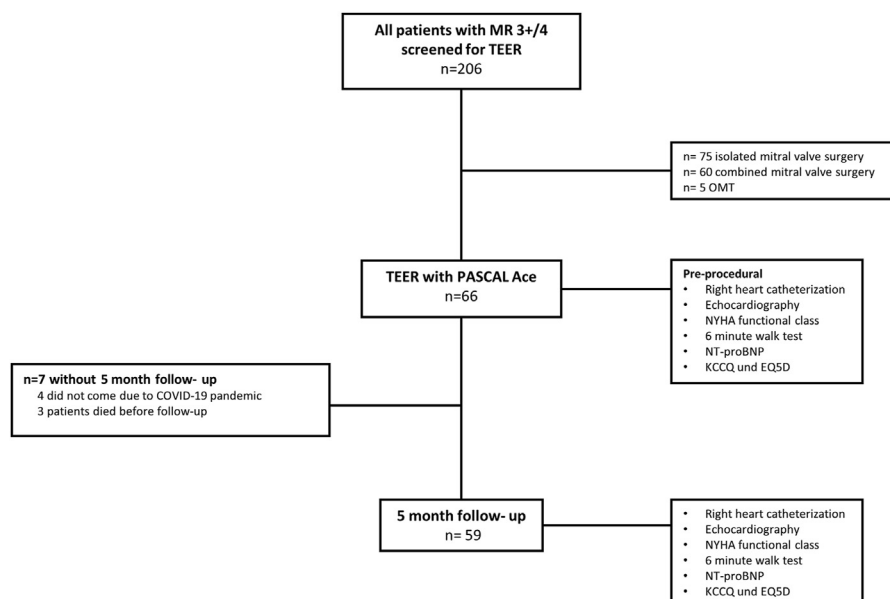


Figure 1. Enrollment and follow-up of study population.

and at follow-up. The retrospective, single-center study was approved by the local ethics committee of University of Marburg, Germany.

## 2.2. Design characteristics of the PASCAL Ace® mitral valve repair system

The delivery system consists of a 22Fr. guide sheath with a steerable catheter and an implant catheter. From the time of the market launch of the PASCAL Ace implant system in September 2020, we implanted this device exclusively in our institution to gain experience with this new implant system and to shorten the learning curve. The PASCAL Ace implant system consists of two paddles and two clasps, which can be operated either simultaneously or independently to facilitate leaflet grasping. In contrast to the PASCAL device which has a spacer between the two paddles the PASCAL Ace repair system consists of a thinner profile without a spacer. The PASCAL Ace repair system allows elongation of the implant system for atraumatic maneuvering out of the subvalvular chords of the left ventricle.

## 2.3. Procedure

The procedure has been described in detail elsewhere.<sup>10</sup> The TEER with PASCAL Ace was performed under general anaesthesia in a hybrid-operating suite equipped with a Siemens Artis zee angiography system. Echocardiographic guidance was performed with a Philips iE33 and an EPIQ 7 echocardiography system and a 3D-TOE probe. The PASCAL Ace® implant system was used according to the manufacturer instructions.

## 2.4. Study endpoints

The endpoints of our study followed the definitions of the Mitral Valve Academic Research Consortium<sup>11</sup>.

Device success at 30 days and 5 month was defined as persistent MR grade  $\leq 2$ , lack of mitral valve stenosis (transvalvular gradient  $\leq 5$  mmHg or effective regurgitant orifice area  $>1.5$  cm<sup>2</sup>), absence of death, stroke and freedom of unplanned surgical or interventional procedures related to the device.

Clinical success measured at 5 month was defined as a composite of device success, no re-intervention for mitral regurgitation, NYHA improvement by  $\geq 1$  functional class, 6-minute walk test improvement  $\geq 50$ m and improvement in quality of life (KCCQ improvement  $\geq 10$ ).

The primary safety endpoint was defined as a composite of major adverse event (MAE) rate at 30 days and 5 month: all-cause mortality, non-fatal stroke, myocardial infarction and new need for renal replacement therapy or severe bleeding (major or life-threatening bleeding).

## 2.5. Statistical Analysis

Descriptive statistics for categorical variables are reported as numbers (percentage) and continuous variables as mean  $\pm$  standard deviation. Continuous variables were compared with the Student's t-test when normally distributed (checked by the Kolmogorov–Smirnov test) or otherwise with the non-parametric Wilcoxon test. Survival was analysed using the Kaplan-Meier method. A two-side p-value of  $<0.05$  was considered statistically significant. Data analysis was performed with IBM SPSS Statistics for Windows, Version 27. Armonk, NY: IBM Corp.

## 3. Results

### 3.1. Baseline characteristics

Mean age of the 66 consecutive patients was 80.1 years (38 – 91) and approximately two third of the patients were male. Prior to intervention all patients presented with MR grade 3+ or 4+. 49 patients (74.2%) had a functional, 12 patients (18.2%) a degenerative, and 5 patients (7.6%) a mixed etiology. Despite OMT, all patients treated with TEER had heart failure symptoms during mild exercise or at rest (New York Heart Association functional class III or IV). 63/66 patients (95.5%) were treated with ACE inhibitors/angiotensin II blockers or sacubitril and valsartan, 53/66 patients (80.3%) received a beta blocker, and 64/66 patients (97.0%) were treated with diuretics. Additional details are provided in Table 1.

### 3.2. Procedural Outcome

Overall, successful implantation of the PASCAL Ace device was achieved in 65/66 patients (98.5%). The procedure was aborted without PASCAL Ace implantation in 1 patient who had recurrent MR after previous MitraClip implantation. The additional PASCAL Ace deployment lateral to the MitraClip resulted in iatrogenic mitral valve stenosis with a mean transmitral valve gradient of 12 mmHg at a heart rate of 60/min, so the device was removed. Device success for PASCAL Ace was high (97.0%). The majority of patients were treated with one device (66.7%). Two devices were implanted in 21/66 patients (31.8%). Mean total procedure time (time from skin incision to femoral vein access closure) was  $67 \pm 32$  min. On-site follow-up was performed in 59/66 patients

**Table 1**  
Baseline characteristics.

	PASCAL Ace (n = 66)
<b>Demographics</b>	
Age, mean, yrs	80.1 $\pm$ 8
Sex, male, n (%)	42 (63.6)
Body-Mass-Index	28.2 $\pm$ 5
Logistic EuroSCORE I, mean	29.8 $\pm$ 16
STS PROM for mitral valve repair (%)	4.9 $\pm$ 4
<b>Comorbidities</b>	
Diabetes mellitus, n (%)	15/66 (22.7)
Hypertension, n (%)	57/66 (86.4)
Ischemic CMP, n (%)	35/66 (53.0)
Non-ischemic CMP, n (%)	13/66 (19.7)
Atrial fibrillation, n (%)	43/66 (65.2)
Previous stroke, n (%)	57/66 (7.6)
Previous cardiac surgery, n (%)	20/66 (30.3)
ICD, CRT baseline, n (%)	3/66 (4.5)
GFR, ml/min	49.7 $\pm$ 22
<b>Heart failure severity</b>	
NYHA Functional Class III or IV, n (%)	66/66 (100.0)
<b>Heart failure treatment</b>	
ACE inhibitor or angiotensin II blocker, n (%)	42/66 (63.6)
STS Sacubitril and valsartan, n (%)	21/66 (31.8)
$\beta$ blocker, n (%)	53/66 (80.3)
Diuretics, n (%)	64/66 (97.0)
<b>Mitral Regurgitation</b>	
Functional mitral regurgitation	49/66 (74.2)
Degenerative mitral regurgitation	12/66 (18.2)
Mixed etiology	5/66 (7.6)
<b>Echocardiography</b>	
EROA, cm <sup>2</sup>	0.44 $\pm$ 0.3
MR grade $\geq 3$ , n (%)	66/66 (100.0)

Values are mean  $\pm$  SD. Values in parentheses are percentages. ACE: angiotensin-converting enzyme; CMP: Cardiomyopathy; CRT: Cardiac resynchronization therapy; DMR: Degenerative mitral regurgitation; EROA: Effective regurgitant orifice area; GFR: glomerular filtration rate; ICD: Implanted cardioverter defibrillator; MR: Mitral regurgitation; NYHA: New York Heart Association; STS: Society of Thoracic Surgeons.

(89.4%). 3 patients died before follow-up. No patient required mitral valve surgery during follow-up.

### 3.3. Hemodynamic and echocardiographic results

In 59 patients with complete on-site-follow-up a significant reduction of PCWP<sub>mean</sub> was achieved ( $22 \pm 9$  mmHg vs.  $15 \pm 9$  mmHg,  $p = 0.001$ ). Likewise, PAP<sub>sys</sub> ( $49 \pm 13$  mmHg vs.  $40 \pm 14$  mmHg,  $p = 0.005$ ), PAP<sub>mean</sub> ( $31 \pm 10$  mmHg vs.  $25 \pm 10$  mmHg,  $p = 0.010$ ) and PAP<sub>dias</sub> ( $18 \pm 8$  mmHg vs.  $14 \pm 8$  mmHg,  $p = 0.006$ ) fell significantly while cardiac index remained the same ( $2.0 \pm 0.5$  vs.  $2.1 \pm 0.5$ ,  $p = 0.290$ ).

The echocardiographic parameters are presented in Table 2 and Fig. 2a. After successful TEER with PASCAL Ace, a peri-procedural MR  $\leq 1$  was achieved in 82.2% and at 5 month follow-up in 84.7% of the patients.

MR reduction was associated with a relevant improvement of LV ejection fraction ( $45 \pm 17\%$  to  $51 \pm 12\%$ ,  $p = 0.048$ ) and LV diameters as a sign of reverse remodelling of the left ventricle (LVEDD  $55 \pm 7$  mm to  $52 \pm 8$  mm,  $p = 0.053$ ). Further details are provided in Table 2.

The creation of a double-orifice mitral valve did not result in a relevant mitral valve stenosis at follow-up (mean transmitral pressure gradient  $2.8 \pm 0.7$  mmHg).

### 3.4. Clinical outcomes

59/66 (89.4%) patients completed clinical, hemodynamic and echocardiographic on-site-follow-up after 5 month. At baseline, all patients (100%) presented in NYHA functional class III or IV

(Fig. 2b). After successful TEER with PASCAL Ace a significant improvement of functional capacity could be observed (86.5% of the patients were in NYHA functional class I or II,  $p < 0.001$ ). The mean 6-min walking distance increased significantly by 79m ( $p = 0.009$ ) (Fig. 2c).

The Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) and European Quality of Life 5 Dimensions Questionnaire (EQ5D) improved by 19 points and by 18 points, respectively (Fig. 2d and e). Mean NT-proBNP levels decreased significantly from 4832 to 2137 ml (Fig. 2f).

The primary safety endpoint, defined as a composite of MAE rate at 30 days and at 5 month, occurred in 4.5% and 4.8%, respectively (Table 3). One patient experienced pericardial effusion after the procedure. Severe bleeding occurred in 2 patients due to access-site bleeding with the need of transfusion of 2 blood units. There was no death at 30 days. At 5 month, 3/62 patients (4.8%) died none of them related to device malfunction (Table 3). 1 patient died of bowel obstruction and in 2 patients cause of death could not be determined. No patient required surgical repair of the mitral valve during follow-up.

## 4. Discussion

This is the first report of midterm outcome of patients after TEER using the PASCAL Ace repair system in a real-world cohort. The main findings of the study were as follows: 1) In almost all patients with severe MR referred for TEER in a large tertiary center PASCAL Ace could be implanted with a high device success of 97%, 2) MR was reduced to grade  $\leq 1$  in 84.7% at 5 month follow-up, 3) functional status, quality of life indexes, NT-proBNP values,

**Table 2**  
Hemodynamic and echocardiographic effects of PASCAL Ace therapy at baseline and follow-up

	PASCAL Ace (n = 66)		p-value <sup>1</sup>
	Baseline (n = 59)	Follow-up (n = 59)	
Mean follow-up (month)		5	
<b>Intraprocedural parameters</b>			
Implanted clips/patient			
0 clip, n (%)	1/66 (1.5)		
1 clip, n (%)	44/66 (66.7)		
2 clips, n (%)	21/66 (31.8)		
3 clips, n (%)	0/66 (0.0)		
Procedure time <sup>b</sup> (min)	67 ± 32		
Device time <sup>a</sup> (min)	40 ± 27		
Fluoroscopy time (min)	6.9 ± 4		
Area dosage (cgy × cm <sup>2</sup> )	1265 ± 841		
<b>Right heart catheterization</b>			
Cardiac index (l/min/m <sup>2</sup> )	2.0 ± 0.5	2.1 ± 0.5	0.290
Mean PCWP (mmHg)	22 ± 9	15 ± 9	<b>0.001</b>
PAPsys (mmHg)	49 ± 13	40 ± 14	<b>0.005</b>
PAPdias (mmHg)	18 ± 8	14 ± 8	<b>0.006</b>
PAPmean (mmHg)	31 ± 10	25 ± 10	<b>0.010</b>
RVPsys (mmHg)	50 ± 14	40 ± 14	<b>0.003</b>
RVPdias (mmHg)	5 ± 4	3 ± 4	<b>0.009</b>
RAPmean (mmHg)	9 ± 4	7 ± 5	<b>0.039</b>
PVR (dyn/s/cm <sup>-5</sup> )	200 ± 131	208 ± 98	0.617
PA saturation (%)	59 ± 6	65 ± 6	<b>&lt;0.001</b>
<b>Echocardiography</b>			
LVEF (%)	45 ± 17	51 ± 12	<b>0.048</b>
LVEDD (mm)	55 ± 7	52 ± 8	0.053
LVESD (mm)	43 ± 9	39 ± 10	0.076
Mean transmitral pressure gradient (mmHg) after PASCAL Ace		2.8 ± 0.7	

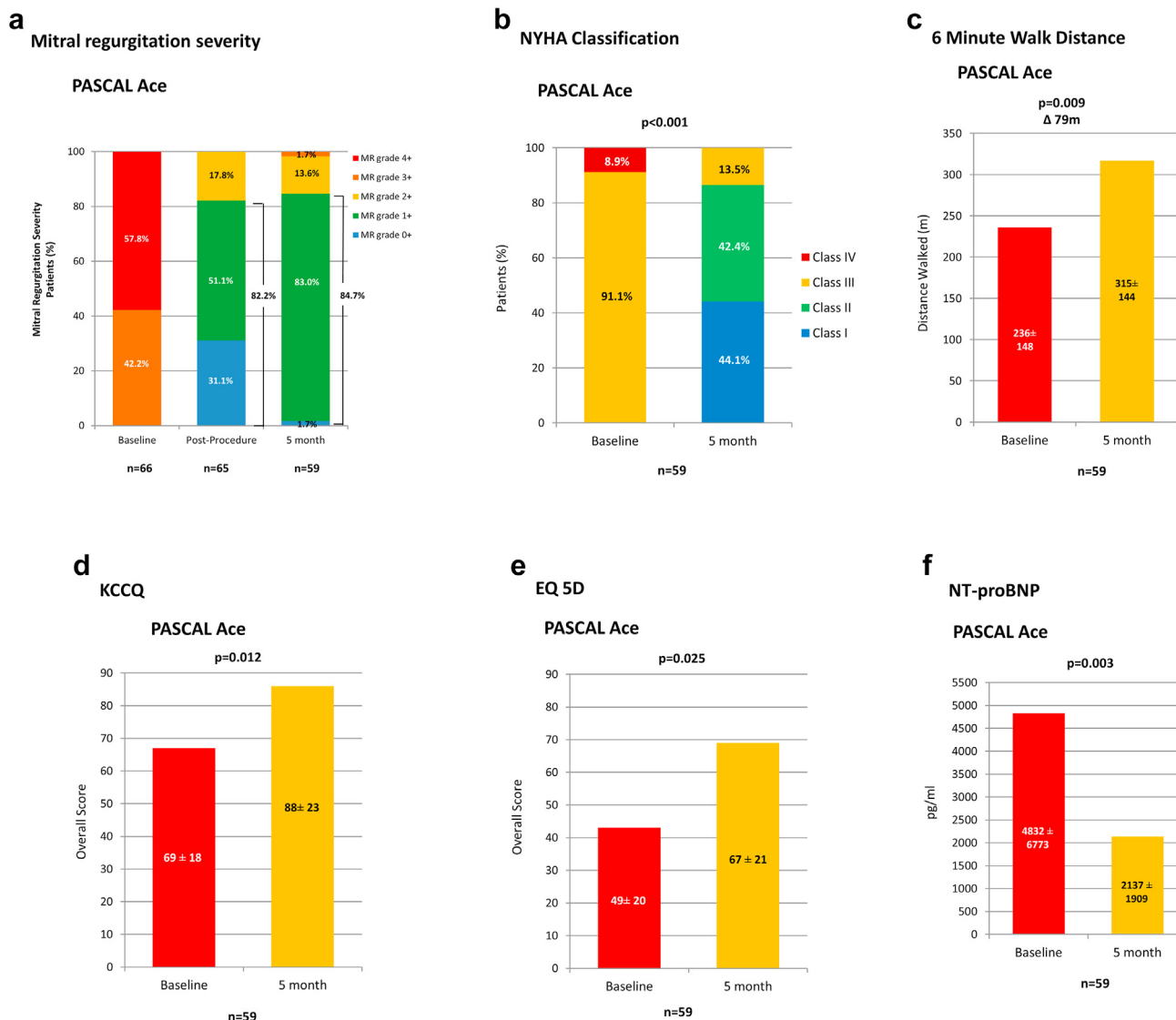
Values are mean ± SD. BNP: EROA: Effective regurgitant orifice area; ICU: Intermediate Care Unit; LVEDD: Left ventricular end-diastolic diameter; LVEF: Left ventricular ejection fraction; LVESD: Left ventricular end-systolic diameter; MR: Mitral regurgitation; PA: Pulmonary artery; PAP: Pulmonary artery pressure; PCWP: Pulmonary capillary wedge pressure; PVR: Pulmonic vascular resistance; RAP: Right atrial pressure; RVP: Right ventricular pressure.

**Bold** values indicate statistical significance.

<sup>1</sup> The p values were calculated using Student's t-test or the Wilcoxon signed rank test compared with baseline.

<sup>a</sup> Procedure time is defined as the time from transfemoral venous puncture until the closure of the puncture site.

<sup>b</sup> Device time is defined as the time from insert the clip into the patient until deployment.



**Figure 2.** 2a Mitral regurgitation severity at baseline, post-procedure and follow-up. The p values were calculated using the Wilcoxon signed rank test for paired patients. MR: mitral regurgitation. 2b NYHA functional class at baseline and follow-up. The p values were calculated using the Wilcoxon signed rank test for paired patients. NYHA: New York Heart Association. 2c 6 minute walk test at baseline and follow-up. The p values were calculated using the Wilcoxon signed rank test for paired patients. 2d Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire at baseline and follow-up. The p values were calculated using the Wilcoxon signed rank test for paired patients. KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire. 2e European Quality of Life 5 Dimensions Questionnaire (EQ5D) at baseline and follow-up. The p values were calculated using the Wilcoxon signed rank test for paired patients. EQ5D: European Quality of Life 5 Dimensions. 2f ProBNP levels at baseline and follow-up. The p values were calculated using the Wilcoxon signed rank test for paired patients. BNP: Brain Natriuretic Peptide.

echocardiography parameters and hemodynamics improved significantly, and 4) all-cause mortality at 30 days (n = 0) and 5 month (n = 3) were low.

Comparable to the early German multicenter experience with the PASCAL device<sup>12</sup>, our study population also comprised a real-world cohort. Our study population differed from the multicentre cohort concerning inclusion and exclusion criteria. We excluded patients with extremely shortened and retracted PML while the study by Mauri et al. allowed also complex pathologies which were considered unsuitable for MitraClip implantation.<sup>12</sup> This fact may have contributed to a greater number of aborted procedures and observed single leaflet device attachment (SLDA) rates in the multicenter experience. As a possible consequence of our stricter patient selection, we could observe a high immediate success rate in MR reduction what was higher than reported in the multicenter experience with the PASCAL device.<sup>12</sup> In addition, the proportion of

functional MR with presumably less complex anatomy was higher in our population. MR reduction was more often achieved with a multiple-clip strategy in our cohort. The thinner profile of the PASCAL Ace repair system combined with the dilated mitral valve annuli allowed the implantation of a second clip without the risk of creating an iatrogenic mitral valve stenosis. Moreover, the multiple-clip strategy possibly led to a better long-term annuloplasty effect. In addition, a tissue bridge between the implanted clips may have contributed to MR reduction. In contrast to the multicenter study, the larger number of clips did not result in a higher transmitral valve gradient.

After reducing left ventricular volume overload after TEER with PASCAL Ace, we could observe a decrease of the enddiastolic and endsystolic left ventricular diameter. At the same time, left ventricular ejection fraction (LVEF) increased significantly. These beneficial effects correlated with a relevant decrease of proBNP



**Table 3**  
Clinical Outcome of Patients at 30 days and 5 months

	PASCAL Ace	
	30 days (n = 66)	5 month (n = 59)
Successful implantation, n (%)	65/66 (98.5)	
Device success*, n (%)	64/66 (97.0)	59/62 (94.9)
All-cause mortality, n (%)	0 (0.0)	3/62 (4.8) <sup>†</sup>
Cardiovascular mortality, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
Device related, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
30-day mortality, n (%)	0 (0.0)	
Myocardial infarction, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
Acute kidney injury, n (%)	2 (3.0)	0 (0.0)
AKIN 1, n (%)	1 (1.5)	
AKIN 2, n (%)	1 (1.5)	
Need for renal replacement therapy, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
Cardiac structural complications due to access-related issues		
Pericardial effusion, n (%)	1 (1.5)	0 (0.0)
Specific device-related technical failure issues and complications		
Single leaflet detachment	0 (0.0)	0 (0.0)
without embolization, n (%)		
Reintervention for mitral valve	0 (0.0)	0 (0.0)
Cerebrovascular event, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
Bleeding complications		
Minor, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
Major, n (%)	2 (3.0)	0 (0.0)
Life-threatening, n (%)	1 (1.5)	0 (0.0)
Composite Major Adverse Event rate, n (%)	3/66 (4.5)	3/62 (4.8)

Values are mean  $\pm$  SD. Values in parentheses are percentages. AKIN: acute kidney injury.

\* According to the definitions of the Mitral Valve Academic Research Consortium.

<sup>†</sup> Cause of death could not be determined in 2 patients.

levels, an increase in the 6-minute walking distance and an improvement of quality of life during follow-up.

Comparable to the German multicentre experience with the PASCAL device<sup>12</sup>, the rates of MAE and all-cause mortality were low.

For the first time, TEER with PASCAL Ace was associated with a significant decrease of PCW-, PAP-, RVP and RA-pressures at follow-up, while cardiac index increased.

Patients in the CLASP study were treated with the PASCAL repair system and re-examined 1 year later.<sup>7</sup> Comparable to our study, the patients in the CLASP study had mainly a functional etiology. In contrast to the CLASP study, our patients had more severe heart failure symptoms, a higher degree of MR, a less dilated left ventricle and a better LVEF at baseline. Possibly due to the smaller ventricular geometry, an MR reduction after TEER with PASCAL Ace was achieved more frequently with only one clip. At the same time, lower transmitral valve gradients were measured after the procedure as compared to the CLASP study. Unlike in our patients treated with PASCAL Ace, a significant increase of the LVEF could not be observed in the CLASP study at 1 year.<sup>7</sup> The proportion of patients with a MR reduction  $\leq 1$  post-procedural was higher in our PASCAL Ace group as compared to the CLASP study. This proportion even increased during follow-up, an observation not made in the CLASP study. A potential reason could be that the less dilated left ventricles in our cohort had a greater potential for reverse cardiac remodelling after reduction of volume-overload. However, these results seemed to be more related to the different patient selection criteria rather than to the different design of the implanted device. Our patients were treated presumably at an earlier stage with smaller left ventricular diameters what seemed to be a prerequisite for recovery of LV function.

Notably, procedure time and fluoroscopy time were significantly shorter with the PASCAL Ace device in comparison to the CLASP study.<sup>7</sup> Since we already had experience with the PASCAL device at that point, this striking difference is mainly related to our learning curve.

Comparable to the CLASP study, a high success rate in acute MR reduction, an improvement of exercise capacity and quality of life in our cohort could be observed. In addition, the PASCAL Ace device provided adequate safety results.

## 5. Study limitations

Our study is a retrospective observational, single center study. The number of patients was limited. Echocardiographic quantification of mitral regurgitation during follow-up was made by visual assessment only. There was no echocardiographic core lab.

## 6. Conclusions

This study demonstrates promising results with the new PASCAL Ace mitral valve repair system a newer version of the PASCAL device in the treatment of patients with at least MR grade 3+ in a real-world setting. MR reduction can be performed successfully and safely resulting in a sustained and efficient MR reduction, a reverse cardiac remodelling, improvement of exercise capacity, quality of life, NT-proBNP levels and hemodynamics at 5 month follow-up. Prospective, randomized trials with a head-to-head comparison between the two devices (PASCAL and PASCAL Ace) are needed to clarify which device serves which etiology best.

## Funding

This research received no grant from any funding agency in the public, commercial or not-for-profit sectors.

## Conflict of interest

Sebastian Barth has received financial support for oral presentation from Edwards. The other authors declare that there is no conflict of interest.

## References

1. Feldman T, Kar S, Rinaldi M, Fail P, Hermiller J, Smalling R, et al. Percutaneous mitral repair with the MitraClip® system: safety and midterm durability in the initial EVEREST (Endovascular Valve Edge-to-Edge Repair Study) cohort. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54:686, 94.
2. Feldman T, Foster E, Glower DD, et al. Percutaneous repair or surgery for mitral regurgitation. *N Engl J Med.* 2011;364:1395–1406.
3. Stone GW, Lindenfeld J, Abraham WT, et al. Transcatheter mitral-valve repair in patients with heart failure. *N Engl J Med.* 2018;379:2307–2318.
4. Godino C, Munafo A, Scotti A, et al. MitraClip in secondary mitral regurgitation as a bridge to heart transplantation: 1-year outcomes from the International MitraBridge Registry. *J Heart Lung Transplant.* 2020;39:1353–1362.
5. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J, et al. ESC/EACTS guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J.* 2021;2021. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab395>. Aug 28;ehab395.
6. Lim DS, Kar S, Spargias K, Kipperman RM, O'Neill WW, Ng MKC, et al. Transcatheter valve repair for patients with mitral regurgitation: 30-Day results of the CLASP Study. *JACC Cardiovasc Interv.* 2019;12:1369–1378.
7. Webb JG, Hensey M, Szerlip M, Schäfer U, Cohen GN, Kar S, et al. 1-Year Outcomes for Transcatheter Repair in Patients With Mitral Regurgitation From the CLASP Study. *JACC Cardiovasc Interv.* 2020;13:2344, 57.
8. Szerlip M, Spargias KS, Makkar R, Kar S, Kipperman RM, O'Neill WW, et al. 2-Year outcomes for transcatheter repair in patients with mitral regurgitation from the CLASP study. *JACC Cardiovasc Interv.* 2021;S1936-8798(21). <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2021.04.001>, 00675-0.
9. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, et al. ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J.* 2017;38:2739–2791, 2017.
10. Praz F, Spargias K, Chrissoheris M, et al. Compassionate use of the PASCAL transcatheter mitral valve repair system for patients with severe mitral regurgitation: a multicentre, prospective, observational, first-in-man study. *Lancet.* 2017;390:773–780.
11. Stone GW, Adams DH, Abraham WT, et al. Clinical trial design principles and endpoint definitions for transcatheter mitral valve repair and replacement: part 2: endpoint definitions: a consensus document from the Mitral Valve Academic Research Consortium. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66:308, 21.
12. Mauri V, Besler C, Riebisch M, et al. German Multicenter Experience With a New Leaflet-Based Transcatheter Mitral Valve Repair System for Mitral Regurgitation. *JACC Cardiovasc Interv.* 2020;13(23):2769–2778.