

Aus der Klinik für Kardiologie, Angiologie und internistische Intensivmedizin

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

des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

**Klinische und hämodynamische Effekte einer  
Transkatheter Mitralklappenrekonstruktion mit dem PASCAL<sup>®</sup>-System bei  
Patient:innen mit hochgradiger Mitralklappeninsuffizienz  
in Abhängigkeit von der Ätiologie der Insuffizienz**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades  
der gesamten Humanmedizin  
dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg

**vorgelegt von  
Alaa Shalla  
aus Latakia-Syrien  
Marburg 2023**

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg  
am: 04.10.2023 (**Tag der Disputation**).

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin

**Dekan/in: Frau Prof. Dr. Denise Hilfiker-Kleiner**

**Referent/in: Herr Priv.-Doz. Dr. med. Sebastian Barth**

**Korreferent/in: Herr Prof. Dr. med. Ardawan J. Rastan**

**Meiner Familie gewidmet**

# **1. Inhaltsverzeichnis**

1 Inhaltsverzeichnis .....	3
2 Einleitung .....	5
2.1 Anatomie und Funktion der Mitralklappe .....	5
2.2 Pathophysiologie und Unterteilung der Mitralregurgitation.....	7
- 2.2.1 Primäre/Degenerative Mitralregurgitation (DMR) .....	8
- 2.2.2 Sekundäre/Funktionelle Mitralregurgitation (FMR) .....	8
- 2.2.3 Mischformen .....	9
2.3 Prävalenz .....	10
2.4 Prognose .....	10
2.5 Klinische Manifestation der Mitralregurgitation .....	11
2.6 Echokardiographische Evaluation einer hochgradigen Mitralregurgitation .....	12
2.7 Therapie der Mitralregurgitation .....	12
- 2.7.1 konservative Therapie der Mitralregurgitation .....	13
- 2.7.2 operative Therapie der Mitralregurgitation .....	13
- 2.7.3 interventionelle Therapieoptionen der Mitralregurgitation .....	13
- 2.7.3.1 Transkatheter Edge to Edge Repair (TEER) .....	14
- 2.7.3.2 Direkte Annuloplastie .....	16
- 2.7.3.3 Indirekte Annuloplastie .....	17
- 2.7.3.4 Implantation künstlichen Chordae tendinae .....	18
- 2.7.3.5 Kathetergeführter transapikaler Mitralklappenersatz .....	19
2.8 Leitlinien-Indikationen zur operativen bzw. interventionellen Therapie .....	20
- 2.8.1 Indikation bei DMR .....	20
- 2.8.2 Indikation bei FMR .....	22
3 Einführung und Zielsetzung der Arbeit .....	26
4 Methoden .....	27
- 4.1 Studienpopulation .....	27
- 4.2 Konstruktionsmerkmale des Mitralklappen-Reparatursystems PASCAL® .....	29
- 4.3 Verfahren .....	30
- 4.4 Studienendpunkte .....	30
- 4.5 Statistische Analyse .....	30
5 Ergebnisse .....	31

- 5.1 Klinische Basisparameter .....	31
- 5.2 Ergebnisse des Verfahrens .....	31
- 5.3 Hämodynamische und echokardiographische Ergebnisse .....	32
- 5.4 Klinische Ergebnisse .....	35
6 Diskussion .....	38
7 Limitationen .....	42
8 Schlussfolgerungen .....	42
9. Zusammenfassung .....	43
- 9.1 Einleitung und Ziel der Arbeit .....	43
- 9.2 Methoden und Ergebnisse .....	44
- 9.3 Diskussion und Schlussfolgerun .....	45
10 Zusammenfassung auf Englisch (Summary) .....	46
11. Analyse und Kommentar des Verfassers .....	48
12 Abkürzungsverzeichnis .....	50
13 Abbildungsverzeichnis .....	52
14 Tabellenverzeichnis .....	54
15 Literaturverzeichnis .....	55
16 Anhang .....	63
16.1 Ehrenwörtliche Erklärung.....	63
16.2 Danksagung .....	64
16.3 Verzeichnis der akademischen Lehrer:innen .....	65
16.4 Lebenslauf (enthält persönliche Daten, sie sind deshalb nicht Bestandteil der Veröffentlichung)	
16.5 Originale Publikation .....	70

## 2. Einleitung

### 2.1 Anatomie und Funktion der Mitralklappe

Die Mitralklappe ist die atrioventrikuläre Segelklappe des linken Herzens. Diese Klappe hat eine komplexe dynamische Anatomie mit einer dreidimensionalen sattelförmigen Geometrie. Zusammen mit ihren subvalvulären Strukturen wird sie als Mitralklappenapparat in der Literatur benannt. Der Mitralklappenapparat besteht aus zwei Segeln, dem Mitralring (Anulus), den Sehnenfäden und den Papillarmuskeln. Der Mitralring (Anulus) ist definiert als das Bindegewebe zwischen dem linken Vorhof, dem linken Ventrikel und den Mitralsegeln. Er hat eine sattelförmige Form (Abb. 3), wobei der anteriore Teil angehoben und der posteriore abgesenkt ist (33). Durch seine Dynamik während des Herzzyklus reduziert diese Sattelform den Stress auf das Segelgewebe und spielt für die Segelkoaptation eine wichtige Rolle (48). Die Mitralsegel sind in ein anteriores (AML: Anterior Mitral Leaflet) und ein posteriores Segel (PML: Posterior Mitral Leaflet) unterteilt. Das anteriore Segel ist dabei größer, länger und dicker als das posteriore (33). Das posteriore Mitralklappensegel weist 3 sogenannte „*scallops*“ auf, die von lateral nach medial in aufsteigender Form von 1-3 durchnummeriert werden (P1, P2, P3). Die jeweils gegenüberliegenden Anteile des anterioren Mitralklappensegels werden dementsprechend korrespondierend mit A1, A2 und A3 bezeichnet (Abb. 1c). Die Kommissuren zwischen AML und PML sind in der gleichen Nomenklatur als anteriore Kommissur im Bereich von A1/P1 und posteriore Kommissur im Bereich A3/P3 benannt. Die Carpentier Terminologie ist seit 1983 in der medizinischen Kommunikation für die Beschreibung der Pathologien in der Diagnostik, aber auch in den operativen und interventionellen Techniken Standard (59).

Der subvalvuläre Halteapparat besteht aus den Sehnenfäden (Chordae tendineae) und Papillarmuskeln. Die Sehnenfäden stellen die Verbindung zwischen den Segeln und den Papillarmuskeln her (Abb. 2). Sie haben die Funktion, das Durchschlagen der Segel in den linken Vorhof während der Systole zu verhindern. Die Papillarmuskeln werden in einen lateralen und einen medialen unterteilt. Über die Sehnenfäden sind beide Papillarmuskeln sowohl mit dem PML als auch mit dem AML verbunden. Die Papillarmuskeln sind Bestandteil des linken Ventrikels. Aus diesem Grund wird auch der linke Ventrikel funktionell zum sogenannten Mitralklappenapparat gezählt.

Der intakte Mitralklappenapparat gewährleistet einen schnellen Blutfluss in den linken Ventrikel (LV) während der Diastole und eine unidirektionale Herzpumpenfunktion, in dem er den linken Vorhof während der Systole vom LV abdichtet (33). Eine kompetente Funktion der Mitralklappe setzt ein reibungsloses Zusammenwirken aller Komponente des Mitralklappenapparats zusammen mit dem Myokard des linken Vorhofs und linken Ventrikels voraus (Abb. 1a), (64).

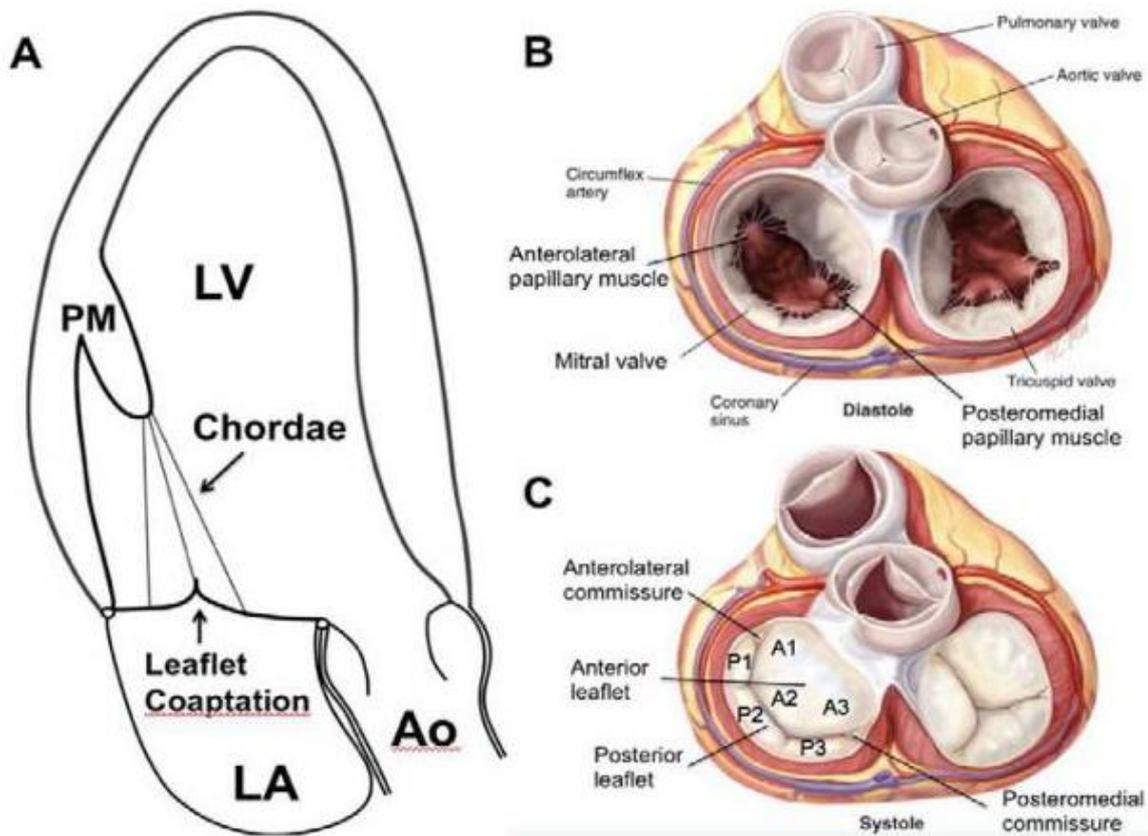
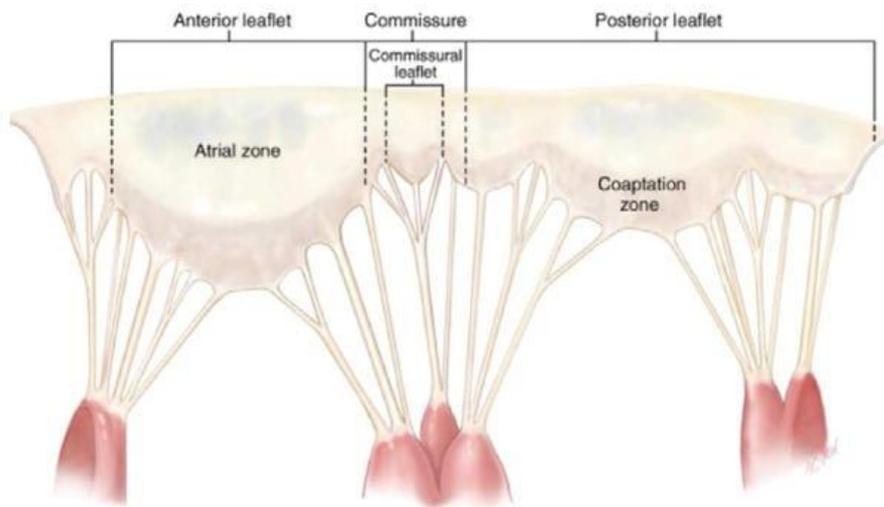
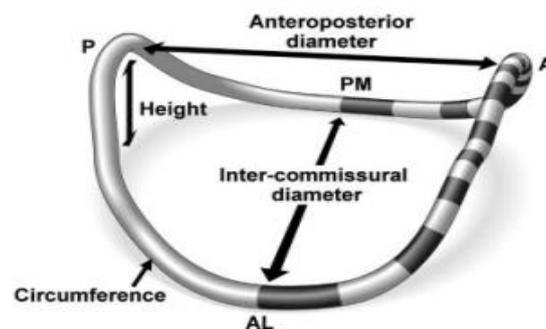


Abb. 1 A Schematische apikale lange Achse des Herzen in der Systole mit dem Apex oben. Dargestellt ist die anatomische Beziehung von LV-Myokard, Papillarmuskeln, Sehnenfäden, Segeln und Mitralling bei gesunder Mitralklappe. Die Segel weisen ein balanciertes Verhältnis von Tethering- und Schlusskraft auf und ermöglichen damit eine gute Koaptation ohne Mitralklappenregurgitation. B chirurgischer Blick der geöffneten Mitralklappe in der Diastole nach Entfernung der atrialen Wand (Vorhofsgewebe). C chirurgischer Blick der geschlossenen Mitralklappe in der Systole nach Entfernung der atrialen Wand. (Ao: Aorta; LA: linker Vorhof; LV: linker Ventrikel; PM: Papillarmuskel), Darstellung B und C mod. nach Carpentier et al. Saunders Elsevier 2010 (17), Darstellung A mod. nach Dal-Bianco et al. 2013 (21)



**Abb. 2** Aufgefaltete Darstellung der Mitralklappe mit Freilegung der atrialen Segeloberfläche. Die Papillarmuskeln sind abgeschnitten, sind aber mit ihren Köpfen über die Sehnenfäden am vorderen und hinteren Segel sowie der Kommissur befestigt, mod. nach Carpentier A et al. 2010 (17)



**Abb. 3** Schematische Darstellung eines dreidimensional rekonstruierten Mitralanulus, modifiziert nach Grewal J et al. (33)

## 2.2 Pathophysiologie und Unterteilung der Mitralklappenregurgitation

Die Mitralklappenregurgitation (MR) ist eine Schlussunfähigkeit der Mitralklappe, welche mit Rückfluss des linksventrikulären Blutes während der Systole in den linken Vorhof einhergeht. Diese führt zu einer Volumen- und Druckbelastung des linken Herzens. Eine Mitralklappenregurgitation kann akut entstehen, zum Beispiel infolge eines plötzlichen Chordaabrisses am Halteapparat der Mitralklappe mit akutem Prolaps und schwerer Mitralklappenregurgitation (59). Eine solche akute Situation kommt meistens infolge eines akuten Myokardinfarkts vor, kann aber auch als Komplikation einer infektiösen Endokarditis oder nach Thoraxtrauma entstehen. Klinisch präsentieren sich die Patient:innen meistens im kardiogenen Schock mit akutem Lungenödem. Bei der chronischeren Form handelt es sich um eine langsam progrediente Mitralklappenregurgitation. Dabei kommt es bei hämodynamischer Relevanz der Insuffizienz zu strukturellen Veränderungen der linken Herzhöhlen im Sinne einer Dilatation des linken

Vorhofs sowie Dilatation und exzentrischen Hypertrophie des linken Ventrikels. Darüber hinaus kommt es bei der chronischen Form zu einer progredienten Druckerhöhung im Lungenkreislauf, welche zu einer sekundären pulmonalen Hypertonie mit funktioneller Insuffizienz der Trikuspidalklappe und damit einer zusätzlichen Druck- und Volumenbelastung des rechten Herzens führen kann.

Die Mitralregurgitation wurde 1983 anhand der morphologischen und pathophysiologischen Aspekte nach Carpentier in 4 verschiedene Formen unterteilt (16). Der Typ I geht mit einer normalen Segelbewegung und Position einher. Die Regurgitation entsteht hier aufgrund einer Gefügedilatation oder eines angeborenen bzw. erworbenen Defekts eines oder beider Mitralsegel. Der Typ II ist der klassische Mitralklappenprolaps mit übermäßiger Bewegung bzw. Durchschlagen eines oder beider Segel in den linken Vorhof. Dieser Prolaps kommt durch einen Abriss der Sehnenfäden oder eine Ruptur des Papillarmuskels zustande. Der Typ IIIa geht mit einer eingeschränkten systolischen und diastolischen Segelbewegung einher. Dies ist meistens Folge einer rheumatischen Klappenerkrankung oder einer Verkalkung bzw. Degeneration des Anulus und/oder der anulusnahen Segelanteile. Der Typ IIIb zeichnet sich durch eine isolierte systolische Restriktion der Segelbewegung aus. Diese ist in der überwiegenden Zahl der Fälle Folge einer veränderten LV-Geometrie mit Verlagerung bzw. Zug am Halteapparat der Mitralklappe. (Abb. 4, Tabelle 1) (17).

In der aktuellen Literatur und in den Therapieleitlinien (ESC/EACTS Leitlinien, DGK Konsensus Papiere) wird die chronische Mitralregurgitation nach der Ätiologie in zwei unterschiedliche Kategorien unterteilt (Tabelle 2): primäre bzw. degenerative Mitralregurgitation (DMR) und sekundäre bzw. funktionelle Mitralregurgitation (FMR).

### **2.2.1 Primäre/Degenerative Mitralregurgitation (DMR)**

Bei der degenerativen Mitralregurgitation ist eine strukturelle Veränderung der Mitralklappe und/oder des Mitralklappenhalteapparates ursächlich (53). Dazu gehören neben einem Prolaps eines oder beider Segel auch eine Segelretraktion, Segelperforation oder Abriss der Sehnenfäden. Diese Veränderungen führen zur Schlußunfähigkeit der Klappe. Bei der Genese unterscheidet man zwischen angeborenen und erworbenen Formen. Zu erstgenannten gehören als häufigste Ursachen in den westlichen Ländern degenerative Kalzifikationen und Erkrankungen des Bindegewebes wie beim Morbus Barlow und der fibroelastischen Defizienz (FED) (24,45,77). Im Gegensatz dazu stellen die Folgen des rheumatischen Fiebers die häufigste Ursache in Entwicklungsländern dar (37). Eine entzündliche Genese als Folge einer Endokarditis spielt hierbei nur eine untergeordnete Rolle (45).

### **2.2.2 Sekundäre/Funktionelle Mitralregurgitation (FMR)**

Bei dieser Form sind sowohl der Mitralklappenhalteapparat als auch die Mitralklappensegel strukturell intakt. Die Regurgitation ist hier Folge der veränderten Geometrie des linken Herzen im Sinne eines Remodeling des linken Ventrikels und/oder des linken Vorhofs. Das ventrikuläre Remodeling ist in der

überwiegenden Zahl der Fälle ischämisch bedingt (4). Weitere Ursachen sind dilatative, postmyokarditische oder toxische Kardiomyopathien (53). Die klassische funktionelle Mitralregurgitation kommt durch eine Gefügedilatation mit oder ohne Retraktion der Segel zustande. Neben einer Verlagerung eines oder beider Papillarmuskel kann auch eine asynchrone Ventrikelkontraktion zur Schlussunfähigkeit der Mitralklappe beitragen (61,53). Diese Mechanismen werden überwiegend durch das linksventrikuläre Remodeling hervorgerufen. Zudem kann ein lokalisierter inferiorer Myokardinfarkt ohne globale LV-Dysfunktion oder Dilatation zu einer Retraktion des posterioren Mitralsegels führen (71,39). Das isolierte Remodeling und die Dilatation des linken Vorhofs infolge eines lang persistierenden Vorhofflimmerns ggf. mit diastolischer LV-Dysfunktion (HFpEF) kann auch ohne LV-Dilatation oder systolische LV-Dysfunktion zu einer relevanten „atrialen“ funktionellen Mitralregurgitation führen (22, 31).

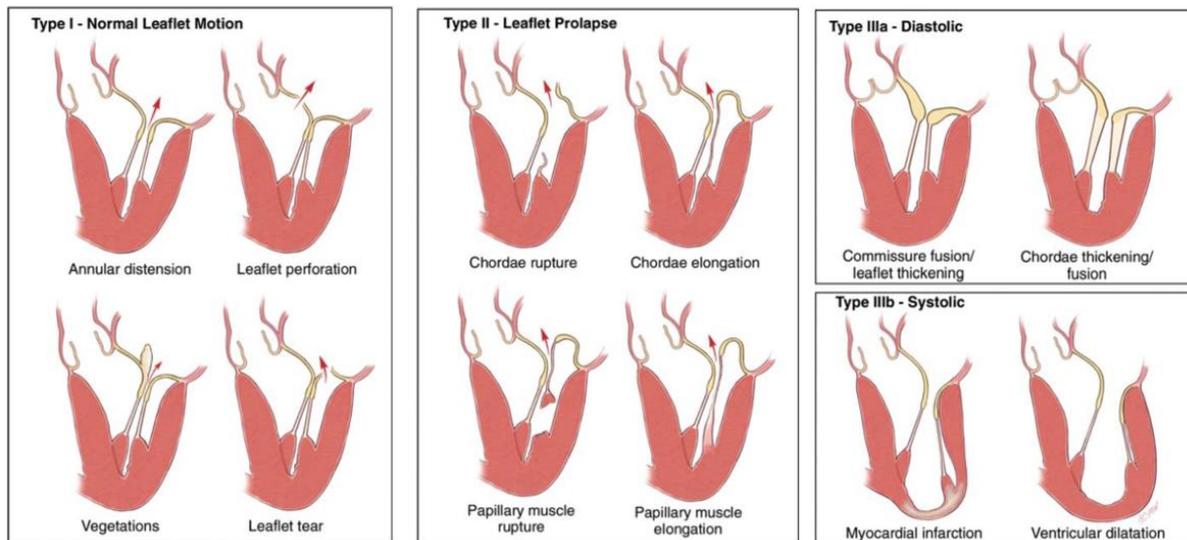
### 2.2.3 Mischformen

Sowohl die funktionelle als auch die degenerative Mitralregurgitation können im chronischen Verlauf ineinander übergehen. Die zunehmende Volumenbelastung des linken Ventrikels bei der degenerativen Form führt mit der Zeit zur progredienten sekundären Anulusdilatation und Abflachung der Segel. Bei der funktionellen sekundären Form führt der durch die veränderte Geometrie erzeugte Stress an den Klappensegeln und dem Klappenhalteapparat zu degenerativen Veränderungen an den Segeln und dem Halteapparat und einem Remodeling des Gewebes (21). Eine Sonderform stellt die Mitralregurgitation bei der Hypertrophen Obstruktiven Kardiomyopathie (HOCM) dar. Hier liegt bei einem Teil der Patient:innen eine strukturell veränderte Mitralklappe vor. Dazu kommt eine Anteriorverlagerung der Papillarmuskel mit dem systolischen Ansaugen eines oder beider Mitralklappensegel an das hypertrophierte basale Septum. Beide Mechanismen tragen zur Mitralregurgitation bei (38).

**Tabelle 1 Ursachen und Mechanismen der Mitralregurgitation (53)**

Tab. 1 Ursachen und Mechanismen der Mitralinsuffizienz				
Primär (degenerativ bzw. organisch)				Sekundär (funktionell)
	Typ I <sup>a</sup>	Typ II <sup>b</sup>	Typ IIIa <sup>c</sup>	Typ I <sup>a</sup> /Typ IIIb <sup>c</sup>
Nicht- ischämisch	Degenerativ	Degenerativ („flail leaflet“)	Rheumatisch (chronisch)	Kardiomyopathie
	Endokarditis (Perforation)	Endokarditis (rupturierte Chordae)	iatrogen (Bestrahlung, Medikamente)	Myokarditis
	Kongenital (z. B. „cleft“)	Traumatisch (rupturierte Chordae, Papillarmuskel)	Inflammatorisch (Lupus, eosinophile Endokarditis, Endomyokardfibrose)	Andere Ursachen der linksventrikulären Dysfunktion
		Rheumatisch (akut)		
Ischämisch	–	Rupturierter Papillarmuskel		Funktionelle Ischämie

<sup>a</sup>Normale Segelbewegung, <sup>b</sup>exzessive Segelbewegung, <sup>c</sup>restriktive Segelbewegung, IIIa in der Diastole und Systole, IIIb in der Systole.



**Abb. 4 Schematische Darstellung der Mechanismen von Mitralklappenregurgitation nach Carpentier et al., Carpentier's Reconstructive Valve Surgery. From Valve Analysis to Valve Reconstruction Saunders Elsevier 2010 (17).**

### 2.3 Prävalenz

Die Mitralklappenregurgitation ist nach der degenerativen Aortenklappenstenose der zweithäufigste Herzklappenfehler in Europa und in den westlichen Ländern. Die Prävalenz für mittelschwere und schwere Mitralklappenregurgitationen liegt bei ca. 5%. Bei 1,5 % der gesamten Bevölkerung besteht sogar eine Therapiebedürftigkeit der Mitralklappenregurgitation (45,50). Die Prävalenz dieser Klappenerkrankung steigt altersabhängig bis auf >10% bei Menschen über 75 Jahre (53). Sowohl die Mortalität als auch die Hospitalisierungsrate steigen bei diesen Patienten mit zunehmendem Alter deutlich an (Deutscher Herzbericht 2018).

Die primäre bzw. degenerative MR ist die häufigste Form in jüngeren Altersgruppen (45,29), während in der Altersgruppe >55 Jahren die sekundäre bzw. funktionelle Form (FMR) am häufigsten (24) vorkommt. Das liegt vor allem an der erhöhten Inzidenz der prädisponierenden kardialen Krankheiten in dieser Altersgruppe. In erster Linie ist hier die ischämische Kardiomyopathie zu nennen, die bei ca. 51% der FMR zugrunde liegt (45).

### 2.4 Prognose

Die Prognose der Patient:innen mit Mitralklappenregurgitation ist abhängig von der Ätiologie der Mitralklappenregurgitation und, ob bereits eine operative bzw. interventionelle oder medikamentöse Therapie erfolgt ist (53). Die funktionelle Mitralklappenregurgitation (FMR) hat eine schlechtere Prognose als die degenerative Mitralklappenregurgitation (DMR). Einen entscheidenden Faktor stellt dabei das Vorliegen einer begleitenden Herzinsuffizienz dar. Mehr als 40% der DMR-Patient:innen entwickeln binnen 5 Jahren eine Herzinsuffizienz (24).

Die MR-Mortalität kann beim Auftreten der Symptome, strukturellen Veränderungen (z. B. LV-Dilatation) und anderen Risikofaktoren (z. B. pulmonale Hypertonie) bis zu 10%/Jahr betragen. Die Faktoren, die für die Prognose der Patienten mit Mitralregurgitation ausschlaggebend sind, sind in Tabelle 2 aufgeführt (53). Die FMR trägt auch bei milder bzw. moderater Form zu einer deutlichen Verschlechterung des Verlaufs und der Prognose der sehr häufig zugrundeliegenden Herzinsuffizienz bei (4,63).

Die ungünstigste Prognose weisen ältere und multimorbide Patient:innen auf. Die 1-Jahres-Mortalität in der MITRA-FR Studie mit Einschluss von Patient:innen mit einer funktionellen Mitralregurgitation (FMR) lag bei 22,4%. Die 1-Jahres-Hospitalisierungsrate lag bei 47% (57). Aufgrund ihres Alters und Multimorbidität werden viele Patient:innen mit degenerativer Mitralregurgitation aufgrund ihres erhöhten Risikos seltener einer operativen Therapie zugeführt. Das führt dazu, dass sich im Langzeitverlauf bei diesem Patientenkollektiv eine Herzinsuffizienz mit einer deutlich erhöhten Mortalität entwickelt (24). Bei Patient:innen  $\geq 50$  Jahre liegt die jährliche Mortalität bei ca. 3% im Falle einer konservativ behandelten moderaten DMR und steigt bis ca. 6 % bei Zunahme des Schweregrades auf eine hochgradige DMR an (31).

**Tabelle 2 Prognostische Faktoren bei Mitralregurgitation (53)**

Alter
Komorbiditäten
Klinische Symptomatik
Bereits durchgeführte Behandlung
Schweregrad der Mitralklappeninsuffizienz
Linksventrikuläre Pumpfunktion und Durchmesser
Linksatriale Größe >40–50 mm
Pulmonale Hypertonie
Vorhofflimmern
Neurohumorale Aktivierung (z. B. BNP)
Erniedrigte Sauerstoffaufnahme unter Belastung (<18,5 ml/kg/min)

## **2.5 Klinische Manifestation der Mitralregurgitation**

Die klassischen Symptome einer chronischen Mitralregurgitation sind Folge der Lungenstauung (Dyspnoe, nächtlicher Husten mit ggf. Hämoptysen), der Drucksteigerung im linken Vorhof

(Herzrasen/Herzstolpern mit Risiko für arteriellen Embolien bei Vorhofflimmern), der Rechtsherzinsuffizienz (periphere Ödeme) sowie des verminderten Herzzeitvolumens (Leistungsminderung sowie periphere Zyanose) (34). Bei akuter Mitralregurgitation kommt es in der Regel rasch zur akuten Ruhedyspnoe und einem Lungenödem bzw. zum manifesten kardiogenen Schock (71). Bei isolierter chronischer DMR sind auch in den frühen Phasen einer hochgradigen MR die Kompensationsmechanismen des gesunden linken Herzens ausreichend, die Symptome zu verhindern, sodass die Patient:innen manchmal bis 10 Jahre asymptomatisch bleiben können (15, 62). Patient:innen mit mittel- und hochgradiger FMR haben in bis zu 70% der Fälle Belastungsdyspnoe. Im Vergleich dazu tritt diese nur in ca. 40% der Fälle bei Patient:innen mit DMR auf (24). Bei der funktionellen Form (FMR) treten die Symptome viel früher und häufiger auf. Oftmals kommt es zu einer raschen Progredienz. Dies liegt vor allem an der bereits vorliegenden Schädigung bzw. Erkrankung des linken Herzens (Kardiomyopathie, HFpEF oder chronisches Vorhofflimmern). Darüber hinaus führt die FMR sehr oft zu akuten Dekompensationen und Hospitalisierung bei diesen Patient:innen (22, 36, 63).

## **2.6 Echokardiographische Evaluation einer hochgradigen Mitralregurgitation**

Im Gegensatz zur primären degenerativen Mitralregurgitation (DMR) ist die Beurteilung einer sekundären funktionellen Mitralregurgitation mittels zweidimensionaler Echokardiographie komplexer und variabler. Aus diesem Grund wird von den Fachgesellschaften die Anwendung einer 3D-Bildgebung mit 3D-EROA Quantifizierung ausdrücklich empfohlen (6,19). Da der FMR-Schweregrad ausgesprochen dynamisch ist, sollte die Beurteilung bei Patient:innen mit Herzinsuffizienz nach Rekompensation bzw. nach 3-monatiger optimaler Herzinsuffizienz Therapie inkl. kardialer Resynchronisationstherapie (CRT, falls indiziert) erfolgen (6,40). Die Quantifizierung der FMR ist dabei stark untersucherabhängig und aufgrund der oftmals elliptischen Regurgitationsöffnung und/oder des Vorhandenseins von multiplen Jets oft unterschätzt. Um das Fehlerrisiko zu mindern, sollten mehrere Parameter [Vena Contracta, systolische Flussumkehr der Lungenvene, Radius der proximalen Isovelocity-Oberfläche (PISA) und anschließend abgeleitete EROA und Regurgitationsvolumen einschließlich 3D-Bildgebung (3D-EROA)] (78,79) erfasst werden.

## **2.7 Therapie der Mitralregurgitation**

Im Folgenden werden die unterschiedlichen Therapieoptionen bei der Behandlung der Patient:innen mit Mitralregurgitation aufgeführt. Dazu zählen neben der optimierten medikamentösen Herzinsuffizienztherapie und der Behandlung der prädisponierenden Faktoren für eine funktionelle Mitralklappenregurgitation auch die CRT-Implantation bei Vorliegen entsprechender Kriterien, die Katheterablation bei Vorhofflimmern und operative bzw. katheterinterventionelle Therapien.

### **2.7.1 Konservative Therapie**

Bei der hochgradigen DMR hat die konservative Therapie keinen Stellenwert bezüglich des Krankheitsverlaufs oder der Prognose. Im Gegensatz dazu spielt bei der Behandlung der FMR die optimale leitliniengerechte medikamentöse Therapie der Herzinsuffizienz inkl. Device-Therapie (CRT) bei vorliegender Indikation eine essentielle Rolle. Das positive Remodeling als Folge der medikamentösen Herzinsuffizienz-Therapie, das Rhythmusmanagement und die CRT-Therapie können durch Reduktion der LV-Volumina zu einer Verbesserung der Mitralregurgitation führen und damit dem Mechanismus der FMR entgegenwirken (71). Die Indikationsstellung für eine operative oder interventionelle Therapie bei FMR sollte dabei interdisziplinär im Heart-Team, bestehend aus interventionellem Kardiolog:innen, Mitralklappenchirurg:innen, Rhythmolog:innen, Herzinsuffizienz- und Bildgebungsspezialist:innen, erfolgen (19).

### **2.7.2 Operative Therapie**

Die operative Mitralklappenrekonstruktion stellt aufgrund der sehr guten Langzeitergebnisse den Goldstandard bei der Behandlung der hochgradigen Mitralregurgitation dar.

Die klappenerhaltende Chirurgie ist dabei bezüglich des Langzeiterfolges prognostisch dem Klappenersatz deutlich überlegen (35,41). Dennoch ist ein Klappenersatz mit Erhalt des nativen subvalvulären Apparates bei symptomatischen Patient:innen mit hochgradiger DMR indiziert, wenn eine klappenerhaltende Rekonstruktion durch erfahrene Mitralklappen-Operateur:innen technisch nicht möglich ist (71). Im Gegensatz dazu hat sich nach aktueller Datenlage der operative Sehnenfadenerhaltenden Mitralklappenersatz bei Patient:innen mit FMR im Vergleich zu einer operativen Rekonstruktion bezüglich der Rezidiv- und Hospitalisierungsraten als vorteilhaft herausgestellt (2, 32).

### **2.7.3 Interventionelle Therapie**

Durch den demographischen Wandel nahm in den letzten Jahren der Anteil an Patient:innen mit höherem Lebensalter und schwerwiegenden Begleiterkrankungen zu. Eine konventionelle Operation wurde bei diesen Patient:innen aufgrund ihres erhöhten peri -und postinterventionellen Risikos von herzchirurgischer Seite in ca. 50 % der Fälle abgelehnt, obwohl dieses Vitium mit einem eingeschränkten Überleben korrelierte (49). Katheterbasierte Interventionen der Mitralregurgitation stellen heutzutage nicht nur bei inoperablen Patient:innen mit DMR eine sichere Alternative zur konventionellen Mitralkirurgie dar, sondern sind Therapie der ersten Wahl bei ausgewählten Patient:innen mit FMR, bei denen keine OP-Indikation aus anderen Gründen (revaskularisationsbedürftige Koronare Herzerkrankung oder weitere Klappenvitien) vorliegt (58, 67, 71). Unter den Transkatheter-Rekonstruktionsverfahren stellt die interventionelle Mitralklappenrekonstruktion mit dem MitraClip®-System der Firma Abbott Vascular basierend auf dem „edge-to-edge“-Prinzip (s.u.) aufgrund der längsten klinischen Erfahrung mit Vorliegen von Daten aus

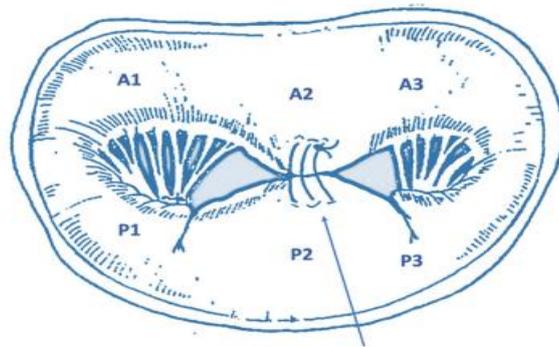
mehreren randomisierten kontrollierten Studien das führende Verfahren dar (73). Darüber hinaus stehen aktuell insgesamt 4 weitere CE-zertifizierte Katheterinterventionen bzw. hybride Techniken mit entsprechenden Systemen zur Behandlung der Mitralregurgitation am schlagenden Herzen ohne Einsatz der Herz-Lungen-Maschine zur Verfügung. Die Sicherheit und Wirksamkeit dieser Therapien wurden allerdings nur in kleineren Studien nachgewiesen.

### **2.7.3.1 Transkatheter Edge to Edge Repair (TEER)**

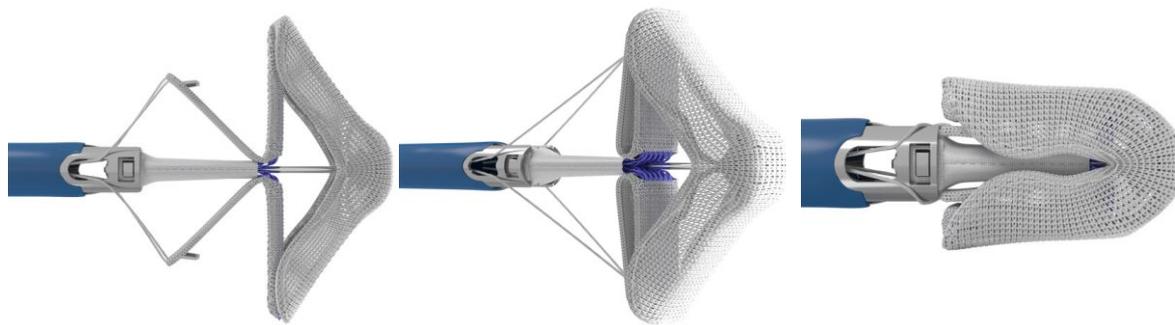
Das Verfahren basiert auf der zuerst chirurgisch durch Alfieri et. al 2001 beschriebenen und durchgeführten Technik, bei dem die freien Ränder des vorderen und des hinteren Mitralklappensegels mittels Naht aneinandergeheftet werden und damit die Koaptation wiederhergestellt wird (Abb. 5). Dadurch wird ein „double-orifice“ geschaffen (3). Mit dem 2008 CE-zertifizierten MitraClip®-System (Abbott, Chicago, IL, USA) stand erstmals ein kathetergestütztes Verfahren zur Versorgung der Mitralregurgitation zur Verfügung. Im Jahr 2018 wurden mit der französischen MITRA-FR- und der amerikanischen COAPT-Studie (57,67) zwei prospektive randomisierte Studien bei Patient:innen mit hochgradiger sekundärer Mitralregurgitation und Herzinsuffizienz-Symptomatik bei eingeschränkter systolischer Linksherzfunktion hochgradig publiziert. Die COAPT-Studie verglich dabei eine kathetergestützte Therapie der Mitralregurgitation mit dem MitraClip®-System und gleichzeitiger maximal tolerierter medikamentöser Herzinsuffizienztherapie mit einer alleinigen medikamentösen Therapie bei Patient:innen mit einer eingeschränkten systolischen linksventrikulären Funktion (HFrEF) und einer mindestens moderaten bis hochgradigen Mitralregurgitation. In dieser Studie konnte erstmals eine absolute Risikoreduktion von 17% des Endpunktes Mortalität jeglicher Ursache dokumentiert werden. Die daraus abgeleitete notwendige Behandlungszahl (NNT), um ein Menschenleben in zwei Jahren zu retten, betrug sechs. Diese positiven Effekte ließen sich in der deutlich kleineren MITRA-FR-Studie mit kürzerem Follow-up (ein Jahr statt zwei Jahren wie in der COAPT-Studie) nicht nachweisen. Die Ursachen in den divergierenden Ergebnissen lagen dabei in der kürzeren Nachbeobachtungsphase, der optimierten Herzinsuffizienztherapie in der COAPT-Studie, Unterschieden in der Ventrikelgröße und dem Schweregrad der Mitralregurgitation sowie der unterschiedlichen Erfahrung mit dem MitraClip®-System in den teilnehmenden Studienzentren. Die aktualisierten AHA/ACC-Leitlinien von 2017 empfehlen das Verfahren bei medikamentös-therapierefraktären, hochsymptomatischen Patient:innen mit hochgradiger chronischer funktioneller Mitralregurgitation, die ein deutlich erhöhtes Operationsrisiko und eine Lebenserwartung von >1 Jahr haben (55). Mit dem PASCAL®-Device (Edwards Lifesciences, Irvine, CA, USA) steht seit 2019 (Abb. 6) neben dem MitraClip®-System ein zweites CE-zertifiziertes System basierend auf dem „edge-to-edge“-Prinzip zur Verfügung. Die Sicherheit und Wirksamkeit dieses Verfahrens wurde in der CLASP-Studie nachgewiesen (42,60).

Beide Systeme werden durch einen venösen transfemorale Zugangsweg mit einem transseptalen Zugang implantiert. Beide Systeme der neusten Generation (PASCAL Ace® und MitraClip®-G4)

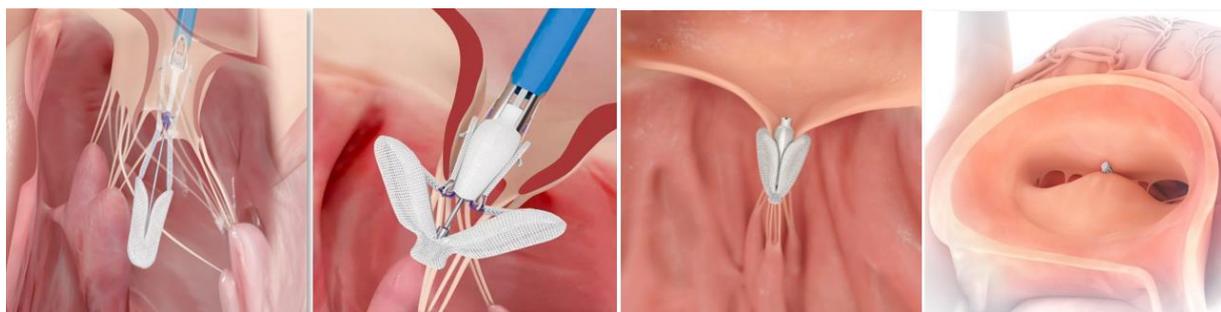
ermöglichen ein separates Greifen des anterioren und posterioren Segels, um bei schwierigen anatomischen Voraussetzungen den Griff von ausreichenden Segelanteilen zu gewährleisten (Abb. 7).



**Abb. 5 Schematische Darstellung der Durchföhrung vom Alfieri Stich in dem zentralen Segment der Mitralklappe (A2/P2), mod. nach Belluschi et al 2020 (13)**



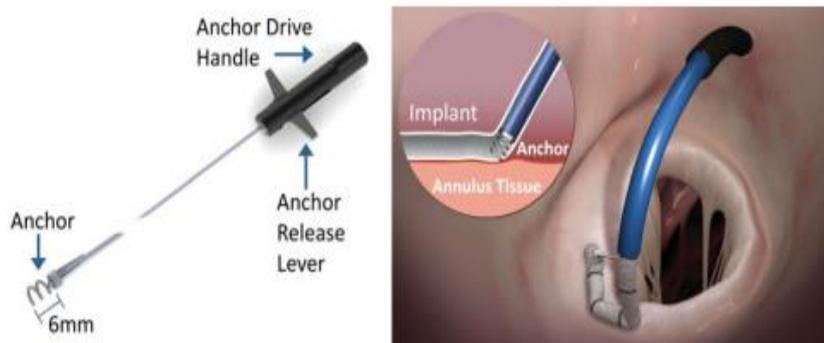
**Abb. 6 PASCAL ACE Implantat (Edwards, Lifesciences, Irvine, CA, USA)**



**Abb. 7 Schematische Darsetzung PASCAL®- Implantation (Edwards, Lifesciences, Irvine, CA, USA)**

### **2.7.3.2 Direkte Anuloplastie Cardioband®-System (Edwards Lifesciences, Irvine, CA, USA)**

Zum direkten Remodeling des Mitralanulus stehen verschiedene Katheterverfahren zur Verfügung. Eines davon ist das im Jahr 2015 CE-zertifizierte Cardioband®-System der Firma Edwards Lifesciences (Irvine, CA, USA). Ziel dieser Interventionstechnik ist eine Raffung des Mitralringes analog zur chirurgischen Anuloplastie. In einer kleineren Zulassungsstudie mit 31 Patient:innen konnte die Sicherheit und Wirksamkeit nachgewiesen werden (46). Ähnlich wie bei den Edge-to-edge-Verfahren erfolgte Zugangsweg über die Femoralvene. Die steuerbare 24 F Schleuse wird nach Punktion der Vena femoralis und folgend transseptaler Punktion in den linken Vorhof vorgeführt. Anschließend wird der aus einer Polyester-überzogenen Drahtkonstruktion bestehende nicht geschlossene Ring von der anterolateralen zur posteromedialen Kommissur entlang des posterioren Mitralklappenanulus in den linken Vorhof vorgebracht und am supravulvulären Myokard mit bis zu 16 Schraubankern befestigt (Abb. 8 und Abb. 9). In einem letzten Schritt wird nach der Implantation das Band über den Katheter gerafft, bis die Insuffizienz zufriedenstellend reduziert ist (7). In einer von Messika-Zeitoun et al. 2019 publizierten Studie konnte bei 60 Patient:innen mit einem Follow-up von 1 Jahr ein Überleben von 87% und eine Rehospitalisierungsrate von 34% bei einer anhaltenden klinischen Verbesserung des NYHA-Stadiums auf  $\leq 2$  in 79% der 33 Follow up Patient:innen nach einem Jahr und einer Reduktion der Mitralregurgitation  $\leq II^\circ$  in 95% der 39 Follow up Fälle demonstriert werden (47). Das System bietet den Vorteil, dass die Segel und der subvalvuläre Klappenapparat durch die Prozedur nicht beeinträchtigt werden. Dadurch wird eine zweizeitige Kombination mit anderen Interventionsverfahren ermöglicht. Da neben guten Schallbedingungen im transösophagealen Echo bestimmte anatomische Voraussetzungen wie z.B. der Anstellwinkel des posterioren Segels als sogenannte „Tenting Area“, die Mitralanulusgröße, das Ausmaß der Kalzifizierung im Anulusbereich sowie die Nähe zum Ramus circumflexus unabdingbare Voraussetzungen sind, ist die Anwendung dieses Verfahrens im klinischen Versorgungsalltag limitiert. Das Cardioband® wurde bisher weltweit (Stand 2020) bei über 300 Patient:innen eingesetzt. Randomisierte, kontrollierte Daten aus der ACTIVE-Studie mit Vergleich einer optimalen medikamentösen Therapie und dem Cardioband® bei FMR Patient:innen mit einem 5 Jahres-Follow up werden für das Jahr 2024 erwartet (7).



**Abb. 8 Anker-Einführungssystem und implantierbarer Metallanker (links). Ankerplatzierung durch Implantat und Gewebe (rechts). Der Anker wird mithilfe eines speziellen Katheters innerhalb des Implantatkatheters durch das Cardioband®-Implantat unter echokardiographischer und flouroskopischer Steuerung in das Annulusgewebe eingebracht und implantiert, mod. nach Maisano F et al (46)**

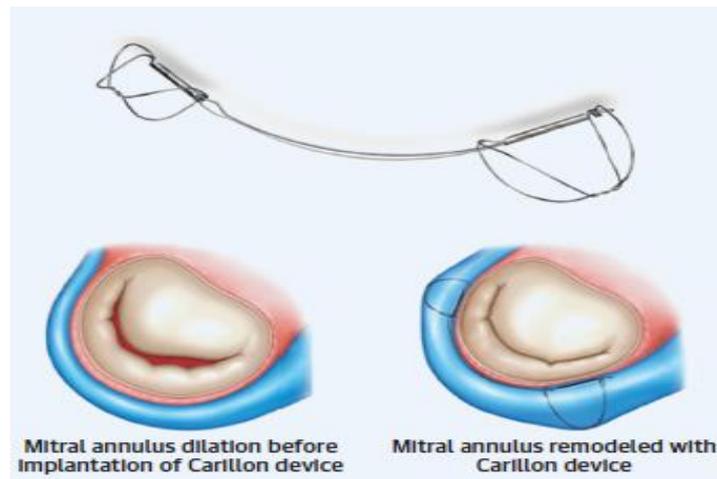


**Abb. 9 Cardioband®-Raffung. Das distale Ende des Größensteuerung-Arms wird über den Implantatdraht angeschlossen und dient zur Steuerung der Implantateinstellspule. Das Aktivieren der Spule verkürzt das Implantat. Die Implantatgröße wird unter transösophagealer echokardiographischer Kontrolle an die Bedürfnisse des Patienten angepasst, mod. nch Maisano F et al. (46)**

### 2.7.3.3 Indirekte Anuloplastie (Carillon® Mitral Contour System)

Mit dem Verfahren wird die anatomische Nachbarschaft des Koronarsinus zu dem Mitralkring genutzt, um eine Raffung des letzteren durch das Carillon®-Koronarsinusimplantat zu erzielen. Das Carillon® Mitral Contour System (Cardiac Dimensions, Kirkland, WA, USA) ist seit 2009 CE-zertifiziert (Abb. 10). Das System wird nach Punktion der rechten Jugularvene in den Coronarvenensinus vorgebracht. Nach Ankerung und Verkürzung durch eine Nitinolspange, welche den proximalen mit dem distalen Anker verbindet, wird eine Raffung des Ringes durch Verringerung des lateral-septalen Diameters erreicht. Die Nutzung dieses Systems ist auf die Behandlung der FMR bei Ringdilataion mit passenden anatomischen Gegebenheiten des Coronarvenensinus und des Ramus Circumflexus beschränkt. In der randomisierten Doppel-blind-Studie REDUCE-FMR konnte eine effektive akute Verringerung des Regurgitationsvolumens und ein positives Remodeling mit Reduktion der endsystolischen und enddiastolischen linksventrikulären Volumina nach 12 Monaten nachgewiesen werden (75). Die

indirekten Anuloplastieverfahren, die in der klinischen Routine aktuell nur zurückhaltend eingesetzt werden, stellen zum jetzigen Zeitpunkt eine Therapiealternative bei ausgewählten Anatomien dar und werden eher in frühen Erkrankungsstadien eingesetzt (7). In Analogie zu der direkten Anuloplastie besteht auch hier theoretisch die Möglichkeit einer Kombination mit anderen Interventionstechniken, wie z.B. TEER, da die Segel und der subvalvuläre Klappenapparat durch die Prozedur nicht beeinträchtigt werden (6).



**Abb. 10** Schematische Darstellung des Carillon® Mitral Contour System, mod. nach Witte, K.K. et al (75)

#### 5.7.3.4 Implantation künstlichen Chordae tendinae

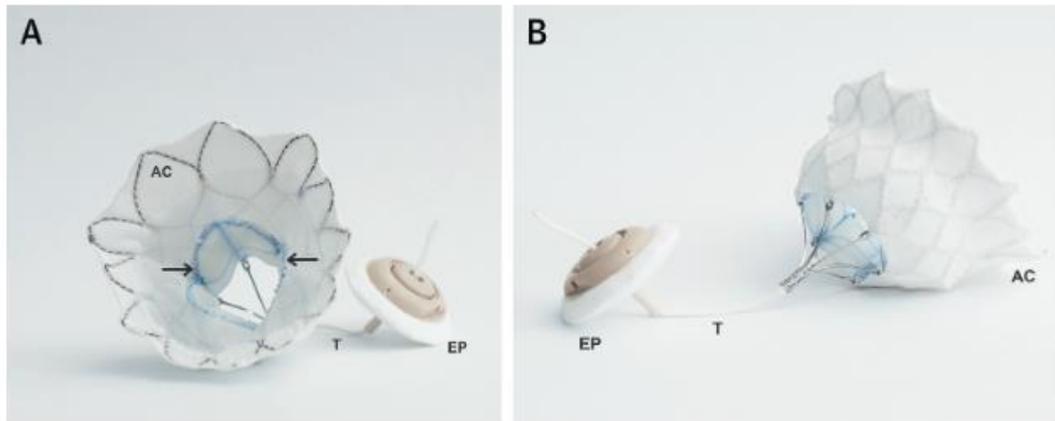
Bei der Chordae-Therapie mit dem transapikalen NeoChord®-System (NeoChord Inc., St. Louis Park, MN, USA) werden bei Patient:innen mit elongierten oder rupturierten Sehnenfäden – also bei DMR – echokardiographisch gesteuert ePTFE-Nähte als künstliche Chordae tendinae über einen transapikalen Zugang implantiert. Das Device ist seit 2012 CE-zertifiziert. Neben den frühen Zulassungsstudien liegen mittlerweile publizierte Registerdaten von 213 Patient:innen aus 7 europäischen Zentren vor. Hierbei handelt es sich um Patient:innen mit einem medianen Alter von 68 Jahren und einem niedrigen perioperativen Risiko (medianer EuroScore II: 1,05%). Die prozedurale Erfolgsrate lag bei 96,7%, das Überleben nach 1 Jahr bei 98%. Eine residuelle MR Grad  $\leq$ I konnte bei 75% der Patient:innen gesehen werden und eine hochgradige MR bei 8%. Die Reoperationsrate lag bei 5,6% (20). Es ist geplant, die 5-Jahres-Ergebnisse des Devices bei 500 Patient:innen in einem multizentrischen Register zu untersuchen. Des Weiteren wird die bereits angelaufene randomisiert kontrollierte RECHORD Studie die Therapie bei 450 Patient:innen mit der konventionell-chirurgischen Klappenrekonstruktion vergleichen.

Das 2017 von Edwards Lifesciences akquirierte Harpoon®-System (Edwards Lifesciences, Irvine, CA, USA) wurde Ende 2019 CE-zertifiziert. Auch hier werden ePTFE-Fäden als Neochordae über einen transapikalen Zugang eingebracht. Neben der frühen Zulassungsstudie liegen Daten der CE-

Zulassungsstudie von 65 Patient:innen vor, die bei vergleichbaren Baseline-Charakteristika eine Überlebensrate nach 1 Jahr von 96,8%, eine residuelle MR  $\leq$  I bei 75% und eine hochgradige MR bei 2% nachweisen konnte. Die Reoperationsrate lag bei 12,9%. Auch für dieses Verfahren sind die klinischen Erfahrungen bisher sehr begrenzt. Der transapikale Zugang stellt dabei eine wichtige Limitation dar. Möglicherweise wird in Zukunft die Entwicklung eines transseptalen Zugangs die Indikation für dieses Verfahren erweitern können (7).

#### **2.7.3.5 Kathetergeführte transapikale Mitralklappenersatz (Tendyne<sup>®</sup> der Firma Abbott)**

Das Tendyne<sup>®</sup> System (Abbott, Chicago, IL, USA) ist die einzige zur Verfügung stehende CE-zertifizierte kathetergestützte Mitralklappenprothese. Sie besteht aus selbstexpandierendem Nitinol mit Doppelrahmen. Der Innenrahmen der Prothese ist rund und trägt eine trikuspidale Klappe aus Schweineperikard. Die Prothese hat eine D-Form, um sich an die anatomischen Gegebenheiten der nativen Mitralföffnung anzupassen. Sie ist mit Schweineperikard überzogen und besitzt eine Polyethylenterephthalat-Manschette zur optimalen Abdichtung der Prothese im Bereich des Mitralf rings (Abb. 11). Anterior stützt sich die Prothese an der vorderen Vorhofwand und der aortomitralen Kontinuität ab. Das Verfahren erfolgt über einen LV-apikalen Zugang über eine 34F-Schleuse. Die Auswahl der entsprechenden Prothese erfolgt anhand des präprozedural angefertigten Full-Cycle Kardio-CT. Die Implantation wird während der Prozedur durch eine transösophageale Echokardiographie gesteuert. Die Prothese wird innerhalb des Anulus entfaltet und über einen verstellbaren Faden (sog. Tether) mit einem epikardialen Anker an der Herzspitze fixiert (Abb. 11) (52). Die Zulassungsstudie mit einem aktuellen Follow up von 2 Jahren zeigte einen Prozedurerfolg von 96% mit einer nachhaltigen Besserung der klinischen Symptome (81% NYHA  $\leq$  2 nach 2 Jahren) sowie eine signifikante Senkung der Hospitalisierungsrate aufgrund von Herzinsuffizienz. Auffällig war jedoch eine erhöhte Gesamtmortalität von 17% in den ersten 3 Monaten und von 39% nach 2 Jahren. Als Ursache dafür kommt vor allem die vorgenommene Patientenselektion infrage. Eingeschlossen wurden vor allem ältere, multimorbide Patient:innen (Alter: 74,7  $\pm$  8 J, mittlerer STS Score 7,8%), die als führende Ätiologie der Mitralf regurgitation (89%) eine FMR bzw. Mischform hatten (7,52,54). Komplikation, die bei diesem Transkatheterverfahren auftreten können, sind in erster Linie Device-Thrombosen, Hämolyse und LVOT-Obstruktionen. Das Verfahren erscheint als Ergänzung zu den transvaskulären Rekonstruktionstechniken vielversprechend für Patient:innen mit hohem OP-Risiko. Dies trifft vor allem auf Patient:innen zu, bei denen ein transvaskulärer bzw. transseptaler Zugangsweg nicht möglich ist (7). Daten zur Sicherheit und zum klinischen Nutzen im Vergleich zum MitraClip<sup>®</sup>-System werden derzeit in dem laufenden prospektiven, kontrollierten und multizentrischen SUMMIT Trial mit einer Nachbeobachtung von 5 Jahren evaluiert.



**Abb. 11 En face (A) und longitudinal (B) Blicke der Tendyne® Prothese (Abbott, Chicago, IL, USA). Die selbstexpandierende Prothese hat einen externen Rahmen (im Bild AC), der sich an der anterioren Vorhofwand und an der Aorta abstützt. Der inneren Rahmen (schwarze Pfeile im Bild) trägt die Klappentaschen. Die Prothese wird an dem Epikardium durch einen Faden (T) mit einem sog. epikardial Pad (EP) verankert, mod. nach Muller DMW et al. (51).**

## **2.8 Indikationen zur operativen bzw. interventionellen Therapie der Mitralregurgitation**

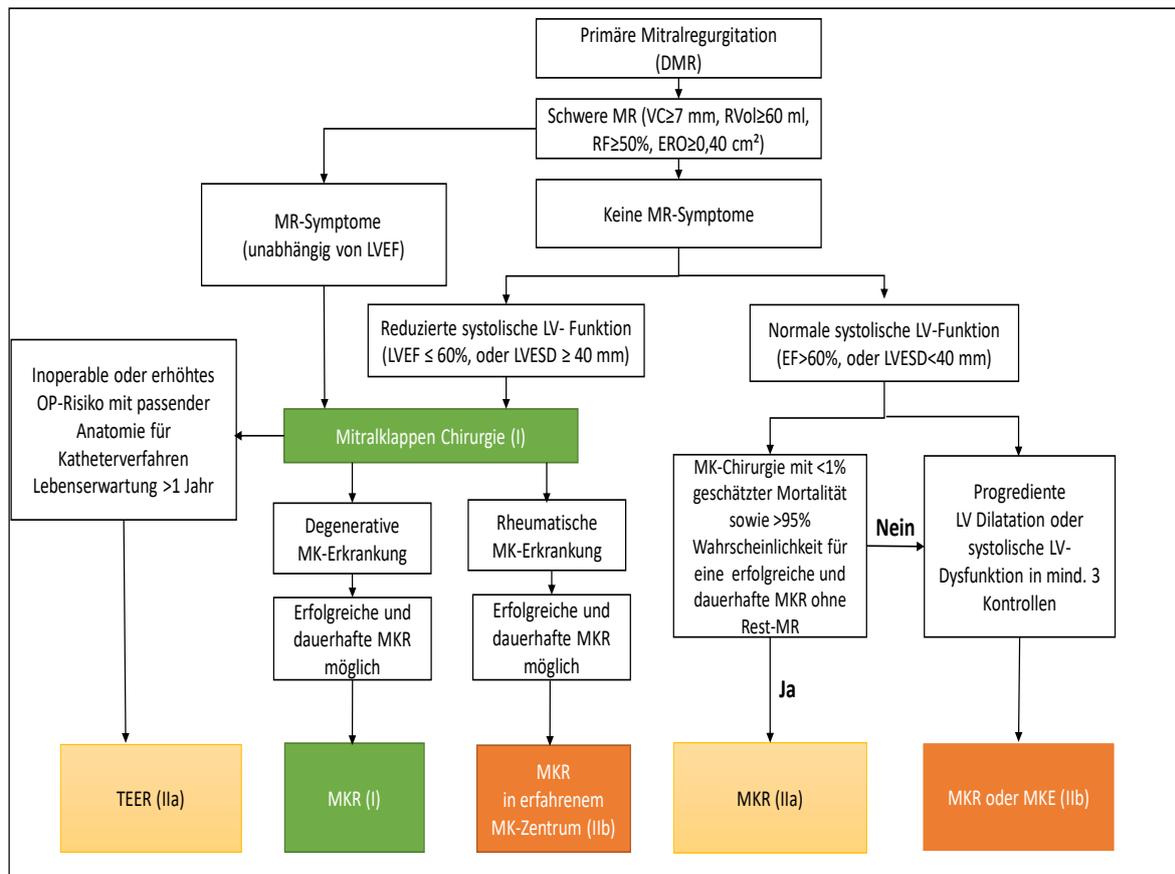
Die Indikationsstellung für eine Mitralklappen-Operation bzw. Intervention unterscheidet sich deutlich anhand der vorliegenden Ätiologie (FMR vs. DMR). Nachfolgend werden die Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) und Europäischen Vereinigung für Herz- und Thoraxchirurgie (EACTS) aus dem Jahr 2021 (71) sowie die amerikanischen Leitlinien (AHA/ACC) aus dem Jahr 2020 (58) zusammengefasst.

### **2.8.1 Indikation bei DMR**

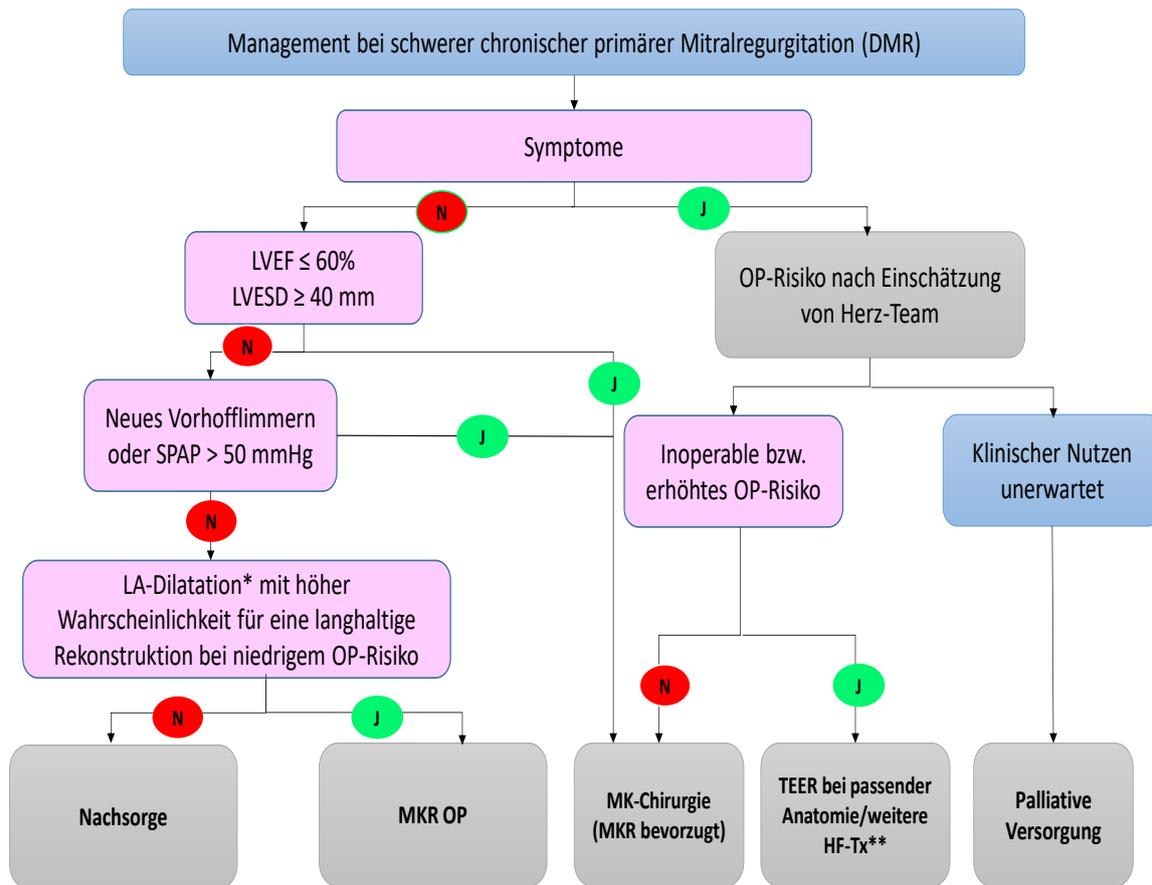
In beiden Leitlinien hat die operative Therapie einer symptomatischen hochgradigen DMR eine Klasse I-Indikation. Das gleiche gilt ebenfalls für asymptotische Patient:innen mit einer LV-Dysfunktion ( $LVEF \leq 60\%$ ) und dilatierendem endsystolischem Diameter des linken Ventrikels ( $LVESD \geq 40$  mm). Wenn die operative Rekonstruktion mit niedrigem Risiko in einem Zentrum mit höherer Expertise für Mitralklappenchirurgie durchgeführt werden kann, wird eine Operation bei asymptotischen Patient:innen ohne weitere Komorbiditäten in den AHA/ACC Leitlinien mit einer Klasse IIa-Indikation empfohlen. In den ESC/EACTS Leitlinien wird eine operative Rekonstruktion bei asymptotischen Patient:innen empfohlen, wenn zusätzlich noch ein systolischer PA-Druck in Ruhe von  $>50$  mmHg, eine Dilatation des linken Vorhofs von  $>55$  mm oder ein valvuläres Vorhofflimmern besteht.

Die katheterbasierte Edge-to-Edge-Rekonstruktion bzw. TEER ist bei symptomatischen Patient:innen mit DMR indiziert, wenn sie ein erhöhtes OP-Risiko haben bzw. inoperabel sind, eine Lebenserwartung von  $>1$  Jahr aufweisen und die anatomischen Kriterien für eine solche Therapie erfüllt sind. Diese Therapie hat in den 2020 ACC/AHA Leitlinien eine Klasse IIa-Empfehlung und in den 2021 Leitlinien

der ESC/EACTS eine Klasse IIB-Empfehlung bekommen. Die Entscheidung für ein solches Verfahren bedarf allerdings einer individuellen Fallbesprechung mit interdisziplinärem Heart Team Konsens.



**Abb. 12 Mod. Diagramm nach AHA/ACC Leitlinien zur Behandlung von Patient:innen mit valvulären Herzerkrankungen 2020 (58), Management der primären Mitralregurgitation (DMR), MR: Mitralregurgitation, VC: vena contracta, RVol: Regurgitationsvolumen, RF: Regurgitationsfraktion, ERO: effektive Regurgitation Öffnungsfläche, LV: linker Ventrikel, LVEF: linksventrikuläre ejektion Fraktion, LVESD: linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser, MK: Mitralklappe, TEER: transcatheter edge-to-edge repair, MKR: Mitralklappenrekonstruktion, MKE: Mitralklappenersatz.**



**Abb. 13 Mod. Diagramm nach ESC/EACTS Leitlinien zur Behandlung der valvulären Herzerkrankungen 2021 (71), Management von Patient:innen mit hochgradiger chronischer primärer Mitralregurgitation (DMR):**

**HF:** Herzinsuffizienz, **LA:** Linker Vorhof, **LVEF:** linksventrikuläre Ejektionsfraktion, **LVEDD:** linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser, **SPAP:** systolischer pulmonal arterieller Druck, **TEER:** transcatheter edge-to-edge repair.

**\*:** LA Dilatation: volume index  $> 60$  mL/m<sup>2</sup> oder diameter  $> 55$  mm bei Sinusrhythmus,

**\*\*:** weitere HF-Tx: weitere Herzinsuffizienz Behandlungen: beinhaltet CRT (kardiale Resynchronisationstherapie), LVAD: linksventrikuläre Assist-Device (Kunstherz), und Herztransplantation

### 2.8.2 Indikation bei FMR

Im Gegensatz zur DMR setzten die Leitlinien der beiden Gesellschaften für die Indikationsstellung zu einer operativen/interventionellen Therapie voraus, dass die Patient:innen trotz optimaler leitliniengerechter medikamentöser Therapie der Herzinsuffizienz symptomatisch sind (NYHA Stadium  $\geq$  II). Vor einer operativen/interventionellen Therapie sollte bei Vorliegen entsprechender Kriterien (Linksschenkelblock mit QRS  $> 130$  ms, LVEF  $\leq 35\%$ ) eine kardiale Resynchronisationstherapie durchgeführt werden (Klasse Ib).

Bei Patient:innen mit Vorhofflimmern soll eine Wiederherstellung eines stabilen Sinusrhythmus durch eine Katheterablation nach Abwägen des Risikos und des Therapieerfolges in Betracht gezogen werden

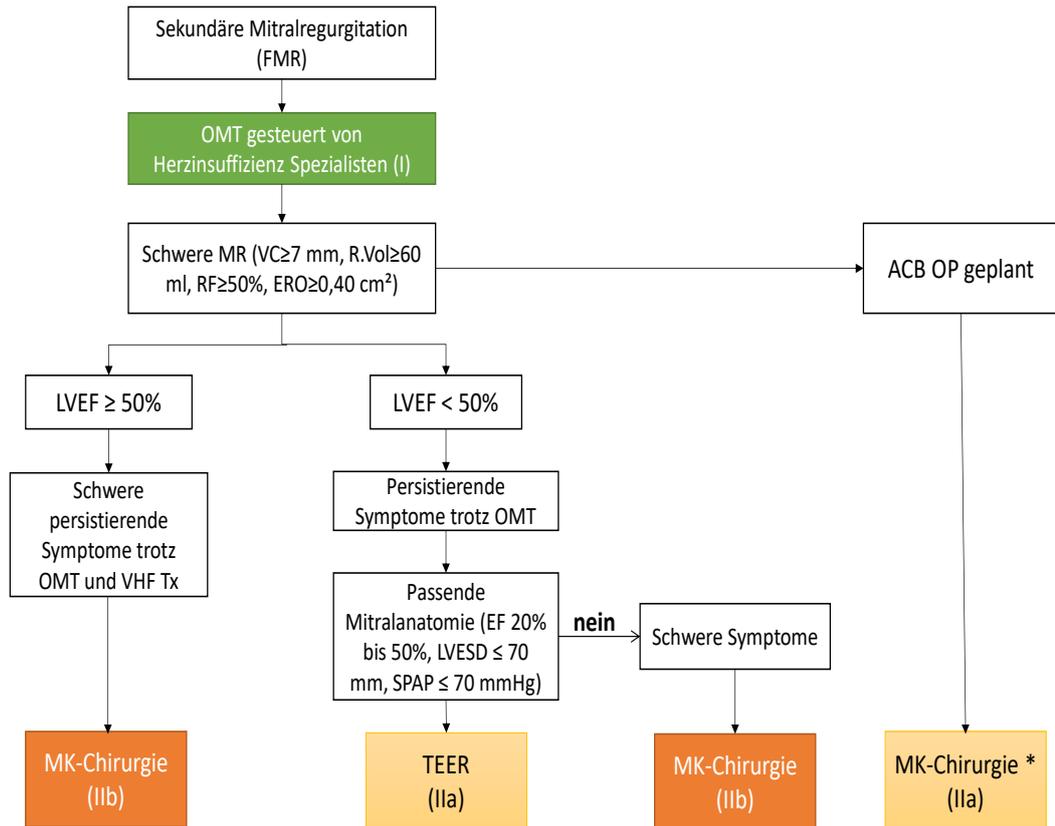
(7,56). Im Rahmen der chirurgischen Versorgung einer FMR wird insbesondere bei der atrialen Form der FMR empfohlen, eine intraoperative Ablation durchzuführen (31).

In der ESC Leitlinie wird die höchste Empfehlungsstufe (Klasse Ia) für die operative Therapie der FMR nur für operable Patient:innen vergeben, die gleichzeitig eine Indikation für eine operative Myokardrevaskularisation oder andere kardiale Operationen haben. Vorzugsweise sollte die linksventrikuläre Ejektionsfraktion  $>30\%$  betragen. In der ACC/AHA Leitlinien aus dem Jahr 2020 hat die operative Versorgung der FMR lediglich in Kombination mit einer operativen Myokardrevaskularisation eine Klasse IIa-Indikation.

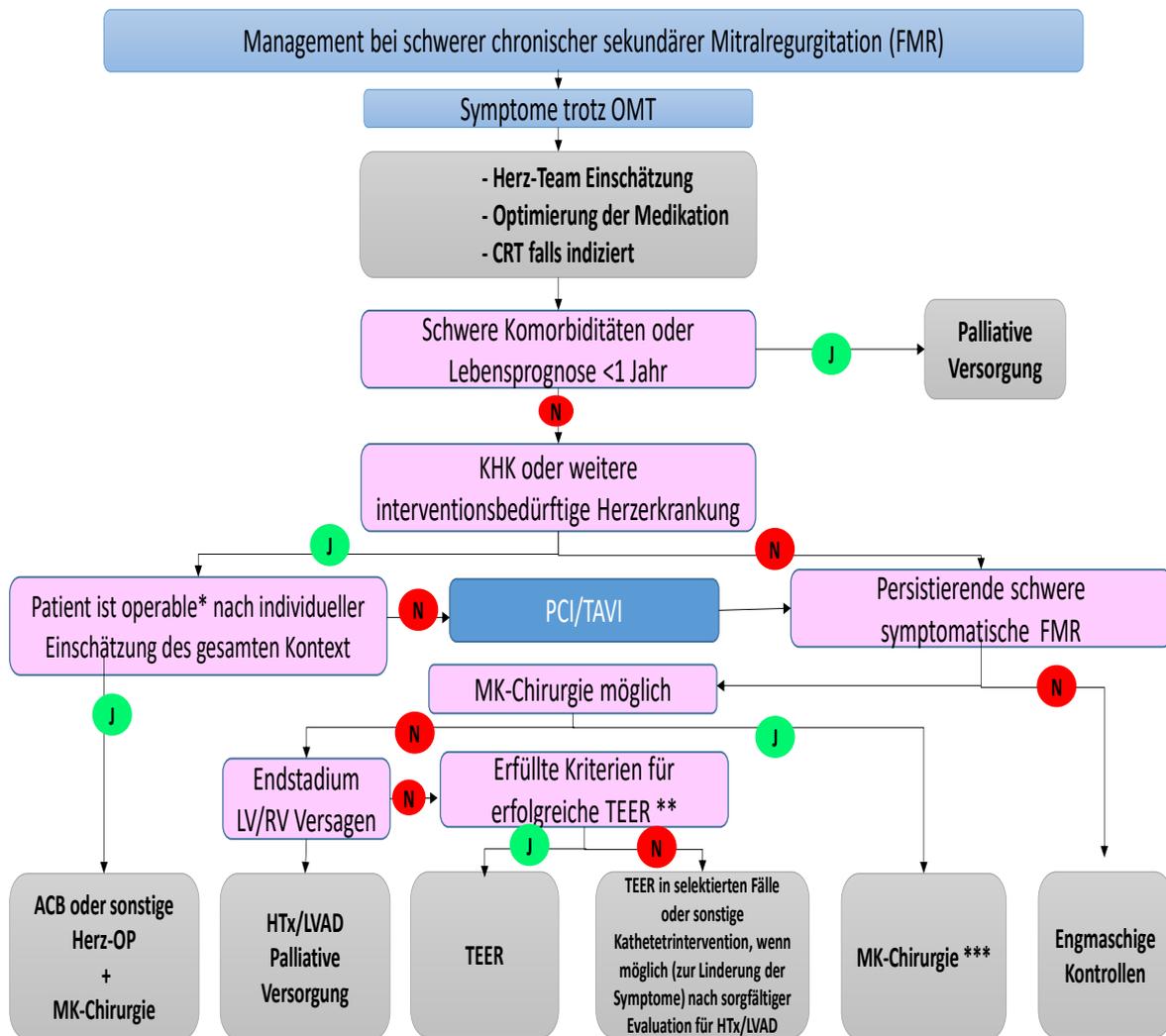
Eine *isolierte* operative Versorgung der FMR hat in den beiden Leitlinien nur eine Klasse IIb-Indikation bei Patient:innen, die vom Heart Team als gut operabel eingestuft werden.

Darüber hinaus weisen die amerikanischen Leitlinien auf einen vermeintlichen Vorteil eines Sehnenfaden-erhaltenden Mitralklappenersatzes gegenüber einer konventionellen Mitralklappen-Anuloplastie hin, da in Studien eine geringere Hospitalisierungsrate bei diesem Vorgehen nachgewiesen werden konnte (2,32).

Für die interventionelle Edge-to-Edge-Therapie besteht bei geeigneter Anatomie eine Klasse IIa-Indikation. Die Entscheidung für die Durchführung eines solchen Verfahrens sollte als Konsensentscheidung im Heart Team getroffen werden. Die ACC/AHA Leitlinien von 2020 setzen zudem für eine Edge-to-Edge-Intervention voraus, dass die sogenannten COAPT Kriterien erfüllt sind ( $LVEF \geq 20\%$ ,  $LVEDD \leq 70$  mm und  $SPAP \leq 70$  mmHg) (67). Bei Patient:innen mit schlecht geeigneter Anatomie kann eine Edge-to-Edge-Intervention gemäß den ESC Leitlinien mit einer Klasse IIb-Indikation bei hochsymptomatischen inoperablen Patienten, die medikamentös nicht stabilisiert werden können, im Heart Team individuell erwogen werden.



**Abb. 14 Mod. Diagramm nach AHA/AAC Leitlinien zur Behandlung von Patient:innen mit valvulären Herzerkrankungen 2020 (58): Management der sekundären Mitralregurgitation (FMR), OMT: optimale medikamentöse Therapie, MR: Mitralregurgitation, VC: vena contracta, RVol: Regurgitationsvolumen, RF: Regurgitationsfraktion, ERO: effektive Regurgitation Öffnungsfläche, ACB: Aorto-Coronarer-Bypass, LV: linker Ventrikel, LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion, LVESD: linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser, VHF Tx.: Vorhofflimmern Therapie, MK: Mitralklappe, TEER: transcatheter edge-to-edge repair. \*Sehnererhaltender Mitralklappenersatz kann sinnvoller sein als eine konventionelle Mitralklappenanuloplastie**



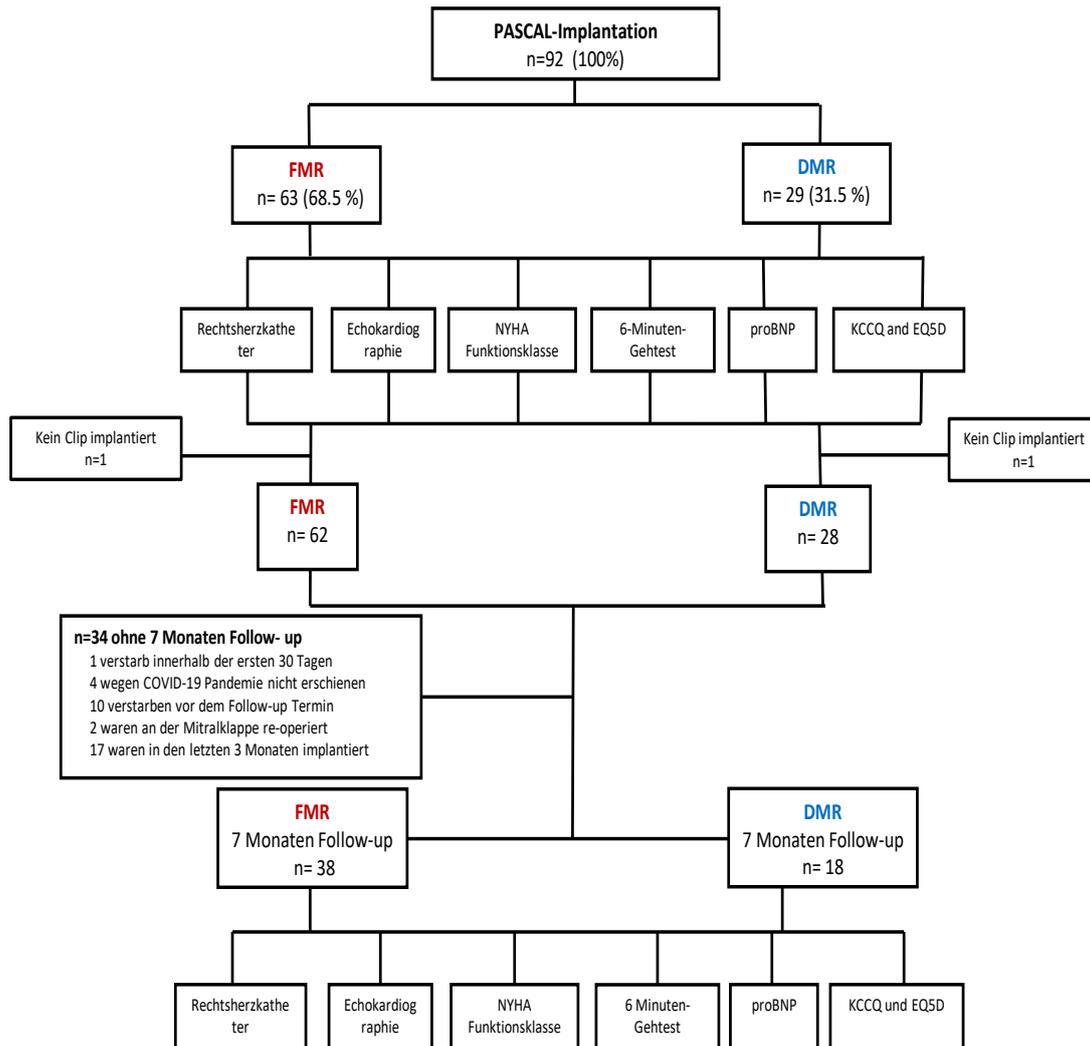
**Abb. 15 Mod. Diagramm nach ESC/EACTS Leitlinien zur Behandlung von Patient:innen mit valvulären Herzerkrankungen 2021 (71), Management der Patienten mit schwerer chronischer sekundärer Mitralklappenregurgitation (FMR):** KHK: koronare Herzerkrankung, ACB: Aorto-Coronarer-Bypass; CRT: cardiac resynchronisation Therapie, OMT: optimale medikamentöse Therapie, HTx= Herztransplantation, LVAD: links ventrikulärer Assist- Device (Kunstherz), LV: linker Ventrikel, LVEF: linksventrikulärer ejektion Fraktion, MK: Mitralklappe, PCI: perkutane Coronarintervention, RV: rechter Ventrikel, FMR: funktionelle Mitralklappenregurgitation, TAVI: transcatheter Aortenklappen Implantation, TEER: transcatheter edge-to-edge repair. \*: je nach LVEF, eingeschätztem OP-Risiko, Ausmass des vitalen Myokards, Koronaranatomie/Zielgefäße, Art des notwendigen Begleitengriffs, Erfüllung der TEER-Kriterien, Wahrscheinlichkeit eines nachhaltigen erfolgreichen chirurgischer MKR, Notwendigkeit eines MKE und lokaler Mitralklappen Expertise.

\*\* : COAPT Kriterien: LVEF  $\geq 20\%$ , LVESD  $\leq 70$  mm und SPAP  $\leq 70$  mmHg (67)

\*\*\* : insbesondere bei Notwendigkeit einer begleitenden Trikuspidalklappenchirurgie.

### **3. Einführung und Zielsetzung der Arbeit**

In den letzten zwei Jahrzehnten hat sich die interventionelle Behandlung der Mitralklappe bei Patient:innen mit schwerer Mitralregurgitation und erhöhtem Risiko für eine konventionelle Mitralklappenchirurgie zu einer wertvollen Therapieoption etabliert. Aufgrund der Komplexität der Mitralklappe sowie der verschiedenen Mechanismen der Mitralregurgitation gab es seitdem weitere technische Entwicklung in diesem Bereich (72). Das MitraClip®-System (Abbott Vascular Evalve inc. Menlo Park, CA, USA) ist dabei das am häufigsten eingesetzte Transkatheter-Verfahren. Es basiert auf dem aus der Chirurgie bekannten Edge-to-Edge-Verfahren, bei dem die freien Ränder des vorderen und des hinteren Mitralklappensegels aneinandergeheftet werden und damit die Koaptation wiederhergestellt wird (29,57). Mit dem PASCAL®-System (Edwards Lifescience, Irvine, CA, USA) wurde 2019 ein neues Transkatheter Edge-to-edge-repair-Verfahren (TEER) zugelassen. Mittlerweile steht seit September 2020 auch die weiter entwickelte Version vom PASCAL®-Implantat, der „PASCAL Ace®“ zur Verfügung. Mit ihren speziellen Designs bieten beide PASCAL®-Implantatsysteme die Möglichkeit, auch anspruchsvolle und komplexe Morphologien jenseits der EVEREST Kriterien (27,28) im klinischen Alltag zu behandeln. Erste versprechende Ergebnisse wurden in der prospektiven CLASP-Studie bei Patient:innen mit funktioneller oder degenerativer MR (FMR/DMR) publiziert (42,68). Unklar war jedoch bisher, ob das funktionelle und hämodynamische Ergebnis sowohl bei funktionellen als auch degenerativen Ätiologien im klinischen Versorgungsalltag gleichermaßen erreicht werden kann. Daher war das Ziel unserer Arbeit, die hämodynamischen Effekte sowie die prozeduralen und klinischen Ergebnisse nach einer kathetergestützten Mitralklappenrekonstruktion mit den PASCAL®- und PASCAL Ace®-Systeme periprozedural und nach 7 Monaten zu untersuchen.



**Abb. 16 Einschluß und Follow-up der Studienpopulation**

**DMR: degenerative Mitralklappenregurgitation, EQ5D: European Quality of Life 5 Dimensions; FMR: funktionelle Mitralklappenregurgitation, KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; NYHA: New York Heart Association.**

#### **4. Methoden:**

##### **4.1 Studienpopulation**

Zwischen Juli 2019 und Mai 2021 wurde bei 92 konsekutiven Patient:innen mit symptomatischer schwerer MR im RHÖNKLINIKUM Campus Bad Neustadt eine kathetergestützte Mitralklappenrekonstruktion mit dem PASCAL®-System durchgeführt (Abb. 16). Fast alle Patient:innen befanden sich trotz optimaler medikamentöser Therapie in einem NYHA-Stadium III oder

IV. Die Quantifizierung und Klassifikation der MR erfolgte mittels Echokardiographie und Herzkatheteruntersuchung, gemäß der Leitlinie zur Behandlung von Herzklappenerkrankungen der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC 2017) (12). Alle Patient:innen wurden im lokalen interdisziplinären Herzteam, bestehend aus interventionellen Kardiolog:innen und in der Behandlung von Mitralklappenerkrankungen erfahrenen Herzchirurg:innen, besprochen. Indikation für die TEER mit dem PASCAL<sup>®</sup>-System waren ein inakzeptabel hohes Risiko für eine konventionelle Mitralklappenchirurgie aufgrund 1) einer schweren linksventrikulären Dysfunktion, 2) einem logistischen EuroSCORE II > 20%, einem STS-Score für die Mitralklappenrekonstruktion >10%, oder 3) relevante Begleiterkrankungen (z. B. maligne Erkrankung, Gebrechlichkeit). Ausschlusskriterien waren: Patient:innen mit einer LV-Ejektionsfraktion (LVEF) <20%, eine Mitralklappenöffnungsfläche <4,0cm<sup>2</sup>, Zustand nach Mitralklappenchirurgie oder Transkathetereingriff der Mitralklappe, begleitende schwere Aortenklappenstenose (Aortenklappenöffnungsfläche <1,0cm<sup>2</sup>) oder -regurgitation, akutes Koronarsyndrom, transitorische ischämische Attacke oder Schlaganfall innerhalb von 30 Tagen vor der Intervention, Indikation für eine Herzoperation aus anderen Gründen, Lebenserwartung <12 Monate und begleitende schwere Trikuspidalklappeninsuffizienz. Um Erfahrungen mit dem PASCAL<sup>®</sup>-System zu sammeln, haben wir in dieser Zeit keine MitraClip<sup>®</sup>-Behandlung durchgeführt. Die Kriterien für die Behandlung eines Patienten oder einer Patientin mit dem PASCAL<sup>®</sup>-System waren die gleichen wie für das MitraClip<sup>®</sup>-System.

Die prä- und post-interventionellen Echokardiographien wurden standardisiert und von unabhängigen, nicht an der Prozedur beteiligten Untersucher:innen durchgeführt. Je nach der Ätiologie ihrer Mitralregurgitation, wurden die Patient:innen in zwei Gruppen eingeteilt: FMR oder DMR (Abb. 16). Für beide Gruppen (FMR und DMR) wurden folgenden Parameter vor und 7 Monaten nach der PASCAL<sup>®</sup>-Prozedur erhoben: die NYHA-Funktionsklasse, das N-terminales-pro-brain natriuretische Peptid (NT-proBNP) im Serum, die 6-Minuten-Gehstrecke sowie eine Selbsteinschätzung mit dem Kansas City Cardiomyopathy Fragebogen (KCCQ) und dem europäischen Quality of Life-Fragebogen EQ5D. Zusätzlich wurden bei allen eingeschlossenen Patient:innen kurz vor der PASCAL<sup>®</sup>-Behandlung und bei der Nachsorge hämodynamische Parameter im Rahmen einer standardmäßigen Rechtsherzkatheteruntersuchung unter Lokalanästhesie gemessen: Lungenkapillarenverschußdruck (PCWP-mean), pulmonalarterieller Druck (PAP syst, PAP dia, PAP-mean), rechtsventrikulärer Druck (RVP sys, RVP dia), rechtsatrialer Druck (RAP-mean), pulmonalvaskulärer Widerstand (PVR), pulmonalarterielle Sauerstoffsättigung und der Herzindex (nach dem Fick-Prinzip berechnet). Unsere retrospektive, monozentrische Studie wurde von der lokalen Ethikkommission der Universität Marburg genehmigt.

**Tabelle 3. Patientencharakteristika der Studienkohorte**

	Gesamt (n=92)	FMR (n=63)	DMR (n=29)
<b>Demographische Daten</b>			
Alter, Jahre	78.9 ± 8	78.8 ± 8	79.2 ± 9
Geschlecht, männlich, n (%)	56 (60.9)	40 (63.5)	16 (55.2)
Body-Mass-Index	26.7 ± 5	27.0 ± 7	26.1 ± 4
Logistischer EuroSCORE II	20.7 ± 17	23.0 ± 18	15.9 ± 11
STS Score für Mitralklappenrekonstruktion (%)	7.8 ± 7	7.7 ± 7	8.0 ± 8
<b>Komorbiditäten:</b>			
Diabetes mellitus, n (%)	19 (20.7)	13 (20.6)	6 (20.7)
Hypertonie, n (%)	78 (84.8)	56 (88.9)	22 (75.9)
Ischämische CMP, n (%)	41 (44.6)	33 (52.4)	8 (27.6)
Nicht-ischämische CMP, n (%)	14 (15.2)	12 (19.0)	2 (6.9)
Vorhofflimmern, n (%)	63 (68.5)	46 (73.0)	17 (58.6)
Früherer Schlaganfall, n (%)	9 (9.8)	8 (12.7)	1 (3.4)
Frühere Herzoperation, n (%)	30 (32.6)	21 (33.3)	9 (31.0)
ICD, CRT bei Einschluss, n (%)	4 (4.3)	4 (6.3)	0 (0.0)
<b>Schwergrad der Herzinsuffizienz</b>			
NYHA III oder IV, n (%)	91 (99.0)	63 (100.0)	28 (96.6)
<b>Echocardiographie</b>			
EROA, cm <sup>2</sup>	0.43 ± 0.2	0.39 ± 0.2	0.51 ± 0.3
MR Grad ≥3, n (%)	92 (100)	63 (100)	29 (100)

Die Werte sind als Mittelwert ± SD angegeben. Die Werte in Klammern sind Prozentangaben. CMP: Kardiomyopathie, CRT: kardiale resynchronisationstherapie, DMR: degenerative Mitralklappenregurgitation, EROA: effektive Regurgitationsöffnungsfläche, FMR: funktionelle Mitralklappenregurgitation, ICD: implantierbarer Kardioverter-Defibrillator, MR: Mitralklappenregurgitation.

#### 4.2 Konstruktionsmerkmale des Mitralklappen-Reparatursystems PASCAL®

Das Einführungssystem besteht aus einer 22 Fr. Führungsschleuse mit einem steuerbaren Katheter und einem Implantkatheter. Von Juli 2019 bis August 2020 haben wir das PASCAL®- und seit September 2020 ausschließlich das PASCAL Ace®-Implantatsystem eingesetzt. Beide PASCAL®-Implantatsysteme bestehen aus zwei Paddles und zwei sogenannten Clasps. Diese Clasps können entweder gleichzeitig oder unabhängig voneinander bedient werden, um das Greifen der Klappen Segel zu erleichtern.

Im Gegensatz zum PASCAL Ace<sup>®</sup>, das aus einem dünneren Profil besteht, verfügt das PASCAL<sup>®</sup>-Implantat über einen zentralen „Spacer“, der zum Ausfüllen der Regurgitationsöffnungsfläche der MR und zur Reduktion der Spannung an der Klappensegeln dient. Beide PASCAL<sup>®</sup>-Systeme können elongiert werden. Dies ermöglicht ein atraumatisches Manövrieren des Implantatsystems unterhalb der Mitralklappe im subvalvulären Halteapparat.

### **4.3 Verfahren**

Die transvenöse Mitralklappenrekonstruktion mit dem PASCAL<sup>®</sup>-System erfolgte unter Vollnarkose, in einem mit einer Siemens Artis zee-Angiographiesystem (Siemens, Erlangen, Deutschland) ausgestatteten Hybrid-Operationssaal. Das transösophageale echokardiographische Guiding wurde mit einem Philips iE33 Echokardiographie-Gerät und mit einer 3D-TEE-Sonde (Philips, Best, Niederlande) durchgeführt. Das PASCAL<sup>®</sup>- oder PASCAL Ace<sup>®</sup>-Implantat wurde entsprechend der Gebrauchsanweisung des Herstellers verwendet.

### **4.4 Studienendpunkte**

Die Endpunkte unserer Studie folgten den Definitionen des „Mitral Valve Academic Research Consortium“ (66). Ein *device success* nach 30 Tagen und 7 Monaten wurde definiert als dauerhafte Reduktion des MR-Grades auf  $\leq$ II, das Fehlen einer Mitralklappenstenose (transvalvulärer Gradient  $\leq$ 5 mmHg oder effektive Mitralklappenöffnungsfläche  $>$  1,5 cm<sup>2</sup>), kein Tod oder Schlaganfall sowie kein ungeplanter chirurgischer oder interventioneller Eingriff in Zusammenhang mit dem Device. Der primäre Sicherheitsendpunkt wurde als eine Kombination aus der Rate schwerer unerwünschter Ereignisse (MAE) jeweils nach 30 Tagen und 7 Monaten definiert: Gesamtmortalität, Schlaganfall, Myokardinfarkt, neu begonnene Nierenersatztherapie oder schwere Blutung (schwere oder lebensbedrohliche Blutungen).

### **4.5 Statistische Analyse**

Deskriptive Statistiken für kategoriale Variablen wurden als Zahlen (Prozentangaben) und für kontinuierliche Variablen als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung angegeben. Kontinuierliche Variablen wurden mit dem Student's-t-Test bei Normalverteilung (überprüft durch den Kolmogorov-Smirnov-Test) oder ansonsten mit dem nichtparametrischen Wilcoxon-Test verglichen. Das Überleben wurde mit der Kaplan-Meier-Methode analysiert. Ein zweiseitiger p-Wert von  $<$  0,05 wurde als statistisch signifikant angesehen. Die Datenanalyse erfolgte mit dem Statistikprogramm von IBM SPSS Statistics for Windows, Version 27 (IBM Corp., Armonk, NY, USA).

## **5. Ergebnisse**

### **5.1 Klinische Basisparameter**

Zwischen Juni 2019 und Mai 2021 wurden am RHÖNKLINIKUM Campus Bad Neustadt 92 konsekutive Patient:innen mit dem PASCAL<sup>®</sup>-Implantatsystem (PASCAL<sup>®</sup> oder PASCAL Ace<sup>®</sup>) behandelt. Das Durchschnittsalter betrug 78,9 Jahre (38–91), etwa zwei Drittel der Patient:innen waren männlich. Vor der Intervention stellten sich alle Patient:innen mit einem MR-Grad 3+ oder 4+ vor; 63 Patient:innen (68,5%) hatten eine funktionelle, 22 Patient:innen (23,9%) eine degenerative und 7 Patient:innen (7,6%) eine gemischte Ätiologie. Die Fälle mit gemischter Ätiologie wurden im Weiteren als überwiegend degenerativ (DMR) kategorisiert, was zu insgesamt 29 Patient:innen (31,5%) mit DMR führte. 91 von 92 Patient:innen (99%) befanden sich im NYHA-Stadium III oder IV. Weitere Einzelheiten sind in der Tabelle 3 angegeben.

### **5.2 Ergebnisse des Verfahrens**

Eine erfolgreiche Implantation des PASCAL<sup>®</sup>-Systems konnte bei 90/92 Patient:innen (97,8%) durchgeführt werden. Bei 2 Patient:innen gelang keine Implantation. Im ersten Fall musste der Eingriff aufgrund eines Perikardergusses während der transseptalen Punktion abgebrochen werden. Im zweiten Fall war ein erfolgreiches Greifen eines verkürzten und eingerollten posterioren Segels nicht möglich. Bei einem anderen Fall, mit einem ausgeprägten Flail des vorderen Segels, kam es während der Prozedur zu einem Herausrutschen des anterioren Mitralklappensegels (Single-Leaflet-Device-Attachment, SLDA), so dass 2 weitere PASCAL<sup>®</sup>-System lateral und medial vom Ersten zur Stabilisierung implantiert werden mussten. Der *device-success* für FMR und DMR war hoch (94,8% FMR, 92,3% DMR). Die Mehrzahl der Patient:innen wurden mit nur einem PASCAL<sup>®</sup>-Implantat behandelt (66,7% FMR, 62,1% DMR). 19 Patient:innen mit FMR (30,2 %) und 10 Patient:innen mit DMR (34,5 %) benötigten zwei PASCAL<sup>®</sup>-Implantate, 2 Patient:innen mit FMR erhielten drei PASCAL<sup>®</sup>-Implantate (3,2 %). Die durchschnittliche Prozedur-Zeit (Zeit vom Hautinzision bis zum Verschluss des Femoralvenenzugangs) betrug  $70 \pm 33$  min bei FMR und  $81 \pm 44$  min bei DMR ( $p = 0,438$ ). Eine Nachsorge in unserer Klinik nach 7 Monaten erfolgte bei 38/63 Patient:innen mit FMR (60,3%) und 18/29 Patienten mit DMR (61,1%). Zehn Patient:innen starben vor der Nachuntersuchung. Zwei Patient:innen wurden während der Nachbeobachtungszeit an der Mitralklappe nachoperiert.

Eine akute Reduktion der MR auf einen MR-Grad  $\leq I+$  wurde bei 82,5% bei Patient:innen mit FMR und 82,9% bei Patient:innen mit DMR erreicht (Abb. 17 A). Die durchschnittliche Verweildauer im Krankenhaus betrug 10 Tage, davon durchschnittlich 1,6 Tage auf einer Intermediate Care Station.

### 5.3 Hämodynamische und echokardiographische Ergebnisse

Bei 56 Patient:innen mit kompletter Nachsorge in unserer Klinik wurde im Vergleich zur prä-interventionellen Messung eine signifikante Reduktion des PCWP-mean erreicht (Gesamtkohorte  $21 \pm 9$  mmHg vs.  $16 \pm 8$  mmHg,  $p = 0,007$ , FMR  $21 \pm 9$  mmHg vs.  $17 \pm 8$  mmHg,  $p = 0,046$ , DMR  $19 \pm 9$  mmHg vs.  $13 \pm 7$  mmHg,  $p = 0,069$ ). Ebenso kam es zu einer statistisch relevanten Reduktion des PAP-mean (Gesamtkohorte  $30 \pm 11$  mmHg vs.  $25 \pm 11$  mmHg,  $p = 0,033$ , FMR  $30 \pm 12$  mmHg vs.  $25 \pm 10$  mmHg,  $p = 0,063$ , DMR  $31 \pm 15$  mmHg vs.  $26 \pm 13$  mmHg,  $p = 0,052$ ). Gleichzeitig zeigte sich eine Zunahme des Herzindex und der pulmonalarteriellen Sauerstoffsättigung. Dieser Anstieg war jedoch nicht statistisch signifikant. Die echokardiographischen Parameter sind in der Tabelle 4 dargestellt. Nach erfolgreicher Implantation von PASCAL<sup>®</sup>-System wurde eine periprozedurale MR  $\leq I$  bei insgesamt 82,2% (82,5% FMR, 82,9% DMR) und im Follow-up bei 85,7% der Patient:innen (89,2% FMR, 77,7% DMR) erreicht. Patient:innen mit FMR zeigten eine relevante Verbesserung der LV-Ejektionsfraktion (FMR  $42 \pm 16\%$  auf  $47 \pm 12\%$ ,  $p = 0,006$ ) und eine Abnahme der LV-Diameter als Zeichen eines reversen Remodelings des linken Ventrikels (LVEDD  $57 \pm 7$  mm bis  $56 \pm 7$  mm,  $p = 0,028$ ; LVESD  $46 \pm 9$  mm bis  $45 \pm 9$  mm,  $p = 0,084$ ). Die LV-Funktion in der DMR-Gruppe war bei Einschluss in die Studie uneingeschränkt und änderte sich nach der der Prozedur nicht ( $56 \pm 8\%$  bis  $56 \pm 9\%$ ,  $p = 0,228$ ).

Nach MR-Reduktion nahm die LVEDD signifikant ab, während sich die LVESD nicht änderte (LVEDD  $52 \pm 5$  mm bis  $51 \pm 8$  mm,  $p = 0,031$ ), (LVESD  $37 \pm 6$  mm bis  $36 \pm 7$  mm,  $p = 0,068$ ) (Tabelle 4). Die doppelte Mitralklappenöffnung nach dem erfolgten Edge-to-Edge-Repair mit dem PASCAL<sup>®</sup> System führte nicht zu einer relevanten Mitralklappenstenose in den Nachsorgeuntersuchungen (mittlerer transmitraler Gradient  $2.3 \pm 1$  mmHg bei FMR,  $2.8 \pm 1$  bei DMR).

**Tabelle 4. Hämodynamische und echocardiographische Effekte der Transkatheter - Mitralklappenrekonstruktion mit dem PASCAL®-System vor und 7 Monate nach Therapie, aufgeteilt in FMR (n=63) und DMR (n=29)**

	Overall (n=92)			FMR (n=63)			DMR (n=29)		
	Basis (n=56)	7 Monate (n=56)	p-Wert <sup>1</sup>	Basis (n=38)	7 Monate (n=38)	p-Wert <sup>1</sup>	Basis (n=18)	7 Monate (n=18)	p-Wert <sup>1,2</sup>
Mittlere Beobachtungszeit (Tage)		204 ± 150							
Intraprozedurale Parameter									
Implantierte clips/Patient									0.351
0 clip, n (%)	1/92 (1.1)			0/63 (0.0)			1/29 (3.4)		
1 Clip, n (%)	60/92 (65.2)			42/63 (66.7)			18/29 (62.1)		
2 Clips, n (%)	29/92 (31.5)			19/63 (30.2)			10/29 (34.5)		
3 Clips, n (%)	2/92 (2.2)			2/63 (3.2)			0/29 (0.0)		
Prozedurzeit <sup>b</sup> (min)	74 ± 37			70 ± 33			81 ± 44		0.438
Device-Zeit <sup>a</sup> (min)	46 ± 33			43 ± 28			51 ± 40		0.262
Durchleuchtungszeit (min)	7.9 ± 5			7.6 ± 4			8.5 ± 5		0.437
Flächendosis (cgy × cm <sup>2</sup> )	1232 ± 914			1276 ± 936			1207 ± 894		0.389
Rechtsherzkatheter									
Herzindex (l/min/m <sup>2</sup> )	2.1 ± 0.7	2.3 ± 0.7	0.222	2.1 ± 0.8	2.3 ± 0.6	0.315	2.3 ± 0.7	2.5 ± 0.5	0.495
PCWPmean (mmHg)	21 ± 9	16 ± 8	0.007	21 ± 9	17 ± 8	0.046	19 ± 9	13 ± 7	0.069
PAPsys (mmHg)	47 ± 26	42 ± 17	0.202	45 ± 16	42 ± 15	0.411	50 ± 26	42 ± 21	0.338
PAPdias (mmHg)	18 ± 9	15 ± 9	0.054	18 ± 8	15 ± 8	0.062	18 ± 10	16 ± 11	0.397
PAPmean (mmHg)	30 ± 11	25 ± 11	0.033	30 ± 12	25 ± 10	0.063	31 ± 15	26 ± 13	0.052
RVPsys (mmHg)	48 ± 16	43 ± 19	0.196	46 ± 14	40 ± 14	0.127	53 ± 23	48 ± 27	0.199
RVPdias (mmHg)	5 ± 5	3 ± 5	0.081	5 ± 5	4 ± 5	0.585	7 ± 6	3 ± 6	0.093
RAPmean (mmHg)	9 ± 5	7 ± 6	0.070	9 ± 6	7 ± 5	0.152	10 ± 6	6 ± 5	0.055
PVR (dyn/s/cm <sup>5</sup> )	242 ± 165	212 ± 120	0.296	229 ± 111	196 ± 104	0.274	265 ± 27	250 ± 151	0.792
PA O <sup>2</sup> -Sättigung (%)	62 ± 9	65 ± 6	0.110	61 ± 9	65 ± 6	0.044	64 ± 9	64 ± 7	0.874
Echocardiographie									
LVEF (%)	46 ± 15	50 ± 11	0.035	42 ± 16	47 ± 12	0.006	56 ± 8	56 ± 9	0.228
LVEDD (mm)	56 ± 7	54 ± 7	0.002	57 ± 7	56 ± 7	0.028	52 ± 5	51 ± 8	0.031
LVESD (mm)	43 ± 9	42 ± 9	0.017	46 ± 9	45 ± 9	0.084	37 ± 6	36 ± 7	0.068
Mittlerer transmitraler Druckgradient (mmHg) nach PASCAL®		2.5 ± 1			2.3 ± 1			2.8 ± 1	0.029

Werte sind als Mittelwert ± SD angegeben.

DMR: degenerative Mitralklappenregurgitation, FMR: funktionelle Mitralklappenregurgitation, LVEDD: linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser, LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion, LVESD: linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser, MR: Mitralklappenregurgitation, PA: Pulmonalarterie, PAP: pulmonalarterieller Druck, PCWP: pulmonalkapillärer Verschlussdruck (Wedg-Druck), PVR: pulmonalvaskulärer Widerstand; RAP: rechtsatrialer Druck, RVP: rechtsventrikulärer Druck.

<sup>1</sup> Die p-Werte wurden unter Verwendung des Wilcoxon-signed-rank-test für den Vergleich zwischen Baseline- und FU-Werten berechnet

<sup>2</sup> Die p-Werte wurden unter Verwendung des Wilcoxon-signed-rank-test für den Vergleich zwischen FMR und DMR berechnet

**Fett** markierte Werte zeigen eine statistische Signifikanz auf.

<sup>a</sup> Prozedurzeit ist definiert, als die Zeit von der Punktion der Femoralvene bis zum Verschluss der Punktionsstelle.

<sup>b</sup> Device-Zeit ist definiert, als die Zeit vom Einführen des PASCAL-Implantat bis zur Freisetzung.

**Tabelle 5: klinisches Outcome von Patient:innen nach 30 Tagen und 7 Monaten nach PASCAL®-Therapie**

	Gesamt		FMR		DMR	
	30 Tage (n=84)	7 Monate (n=56)	30 Tage (n=58)	7 Monate (n=38)	30 Tage (n=26)	7 Monate (n=18)
Prozedurerfolg, n (%)	90/92 (97.8)		62/63 (98.4)		28/29 (96.6)	
Device success*, n (%)	79/84 (94.0)	71/84 (84.5)	55/58 (94.8)	50/58 (82.8)	24/26 (92.3)	21/26 (84.6)
Gesamt mortalität, n (%)	1 (1.2)	10 (11.9)	0 (0.0)	7 (12.1) <sup>†</sup>	1 (3.8)	3 (11.5) <sup>‡</sup>
Kardiovaskuläre Mortalität, n (%)	1 (1.2)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (3.8) <sup>‡</sup>
- Bezogen auf PASCAL®-Device, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
30-Tage-Mortalität, n (%)	1 (1.2)		0 (0.0)		1 (3.8)	
Myokardinfarkt, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Akute Niereninsuffizienz, n (%)	7 (8.3)		5 (8.6)		2 (7.7)	
- Akute Niereninsuffizienz AKIN 1, n (%)	6 (7.1)		4 (6.9)		2 (7.7)	
- Akute Niereninsuffizienz AKIN 2, n (%)	1 (1.2)		1 (1.7)		0 (0.0)	
- Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Strukturelle kardiale Komplikationen in Zusammenhang mit dem Zgangsweg						
- Perikarderguss, n (%)	2 (2.4)	0 (0.0)	2 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Technische und Device-assoziierte Komplikationen						
- Single Leaflet Detachment ohne Embolisation, n (%)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)
- Erneuter Eingriff an der Mitralklappe	0 (0.0)	2 (2.4)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (3.8)
Zerebrovaskuläre Ereignisse, n (%)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Blutungskomplikationen						
- Minor, n (%)	4 (4.8)	0 (0.0)	3 (5.2)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)
- Major, n (%)	2 (2.4)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)
- Lebensbedrohlich, n (%)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)
Summe der Majorkomplikationen, n (%)	7/84 (6.0)	10/84 (11.9)	4/58 (6.0)	7/58 (12.1)	3/26 (11.5)	3/26 (11.5)

Werte sind als Mittelwert ± SD angegeben. Werte in Klammern sind Prozentsätze.

AKIN: acute kidney injury Network, DMR: degenerative Mitralregurgitation, FMR: funktionelle Mitralregurgitation.

\*Gemäß der Definitionen des "Mitral Valve Academic Research Consortium"

<sup>†</sup> Todesursache konnte in 3 Fällen nicht identifiziert werden.

<sup>‡</sup> Todesursache konnte in 1 Fall nicht identifiziert werden.

## 5.4 Klinische Ergebnisse

Insgesamt 56 von 92 (60,9%) Patient:innen schlossen nach  $204 \pm 150$  Tagen eine klinische, hämodynamische und echokardiographische Nachsorge in unserer Klinik ab. Zu Studienbeginn präsentierten sich fast alle Patient:innen (98,9%) mit der NYHA-Funktionsklasse III oder IV (100% FMR, 96,4% DMR) (Abb. 17B). Nach erfolgreicher PASCAL®-Behandlung verbesserte sich die Funktionsfähigkeit im Follow-up von NYHA-Funktionsklasse  $3,1 \pm 0,3$  auf  $1,5 \pm 0,6$  (FMR  $3,1 \pm 0,3$  auf  $1,4 \pm 0,6$ , DMR  $3,1 \pm 0,5$  auf  $1,6 \pm 0,6$ ). Die mittlere 6-min-Gehstrecke verlängerte sich signifikant um 96 m (FMR 92 m, DMR 106 m) (Abb. 17C).

Der Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) und der European Quality of Life 5 Dimensions Questionnaire (EQ5D) verbesserten sich insgesamt um 19 Punkte (FMR 19 Punkte, DMR 19 Punkte) bzw. um 18 Punkte (FMR 18 Punkte, DMR 18 Punkte) (Abb. 17E und F).

Biochemisch lagen bei allen Patient:innen (56/56) baseline und 7-Monats- NT-proBNP-Werte vor. Der mittlere NT-pro-BNP-Spiegel im Serum sank signifikant von 4673 pg/ml auf 2179 pg/ml (FMR 5239 pg/ml auf 2018 pg/ml, DMR 3418 auf 2530 pg/ml) (Abb. 17D).

Der primäre Sicherheitsendpunkt, definiert als Zusammensetzung der Rate schwerer unerwünschter Ereignisse (MACE) nach jeweils 30 Tagen und 7 Monaten, betrug insgesamt 8,3% (6,9% FMR, 11,9% DMR) bzw. insgesamt 11,9% (12,1% FMR, 11,5% DMR) (Tabelle 5). Die Gesamtmortalität nach 30 Tagen lag bei 1,2 % (FMR 0%, DMR 3,8%) und 14% (14% FMR, 14% DMR) nach 1 Jahr. Insgesamt verstarben zehn Patient:innen. Bei keiner der bekannten Todesursachen gab es Hinweise auf eine Device-Fehlfunktion. Zwei Patient:innen starben an den Folgen einer vorbestehenden Rechtsherzinsuffizienz mit Multiorganversagen. Ein weiterer Patient verstarb 2 Monate nach der PASCAL-Behandlung an einer Sepsis aufgrund einer Phlegmone des Fußes. Ein weiterer Patient starb an einer Endokarditis einer zuvor implantierten Transkatheter-Aortenklappenprothese (TAVI) und ein anderer an atypischer Pneumonie. Ein weiterer Patient verweigerte eine Nahrungsaufnahme und ein Patient starb an Darmverschluss. Bei vier Patient:innen konnte die Todesursache nicht identifiziert werden. Zum Zeitpunkt der Datenerhebung benötigten acht Patient:innen nach der PASCAL-Behandlung noch eine stationäre Behandlung. Daher sind in der Kaplan-Meier-Auswertung nur 84 Patient:innen „at risk“ (Abb. 18). Zwei Patient:innen (1 FMR und 1 DMR) benötigten während der Nachsorge eine chirurgische Versorgung der Mitralklappe (Tabelle 5).

A

Schwergrad der MR

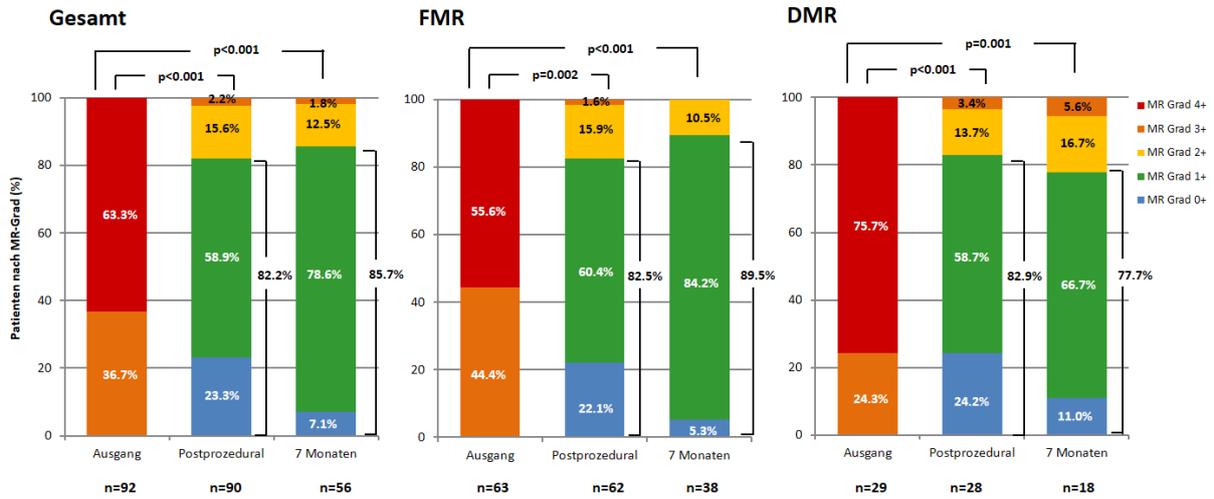


Abb. 17A: Schweregrad der Mitralregurgitation (MR) vor der Behandlung und zum Zeitpunkt des Follow-ups nach 7 Monaten für die Gesamt-, FMR- und DMR-Kohorte. Die p-Werte wurden unter Verwendung des Wilcoxon-signed-rank-tests für gepaarte Patient:innen berechnet.

B

NYHA Funktionsklasse

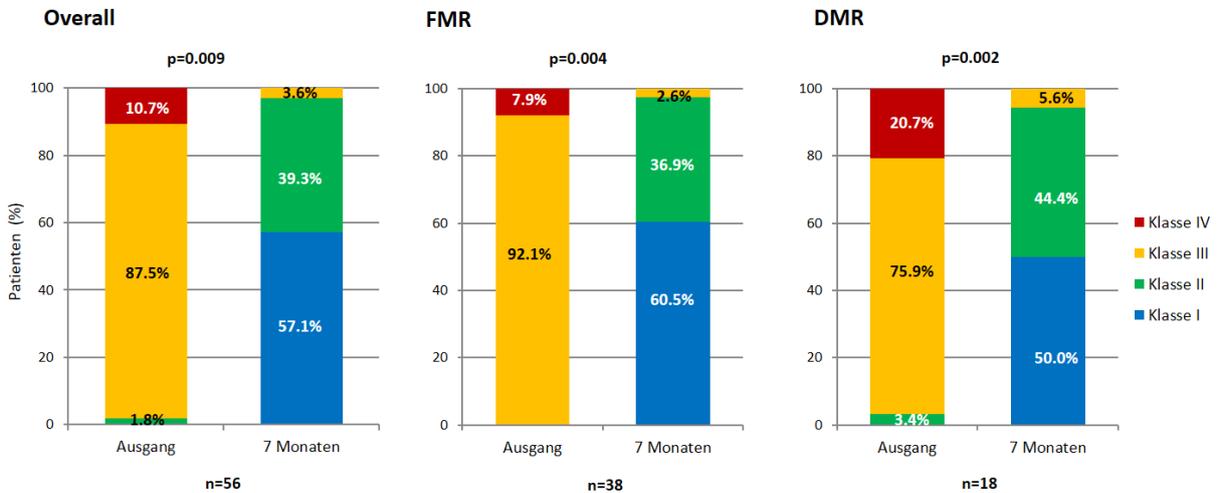


Abb. 17B: NYHA-Funktionsklasse vor der Behandlung und zum Zeitpunkt des Follow-ups nach 7 Monaten für die Gesamt-, FMR- und DMR-Kohorte. Die p-Werte wurden unter Verwendung des Wilcoxon-signed-rank-tests für gepaarte Patient:innen berechnet. Abkürzungen wie in Abb. 17A.

C

6 Minuten Gehstest

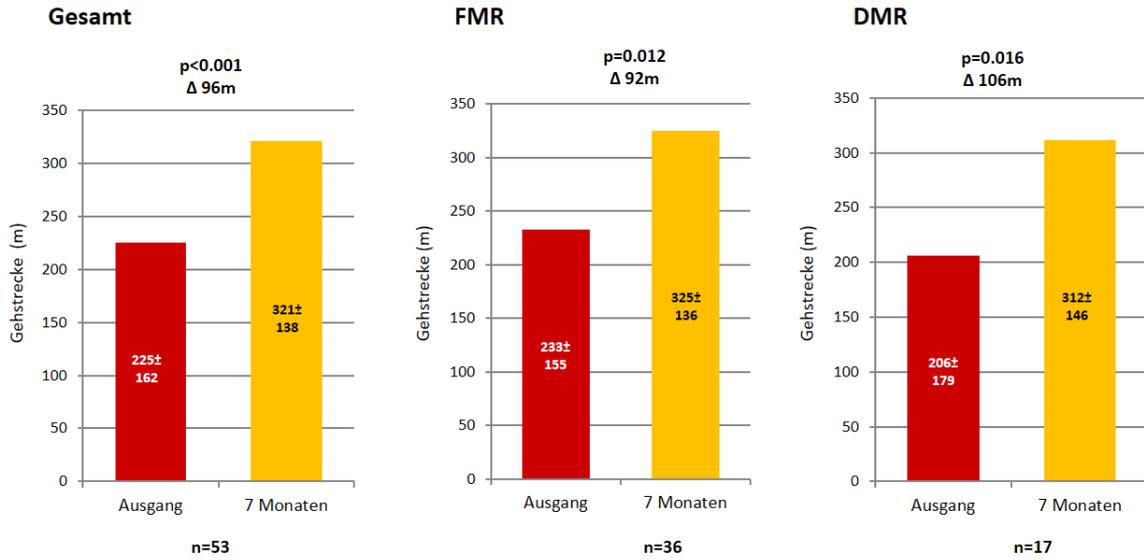


Abb. 17C: 6 Minuten Gehstest vor der Behandlung und zum Zeitpunkt des Follow-ups nach 7 Monaten für die Gesamt-, FMR- und DMR-Kohorte. Die p-Werte wurden unter Verwendung des Wilcoxon-signed-rank-tests für gepaarte Patient:innen berechnet. Abkürzungen wie in Abb. 17A.

D

proBNP

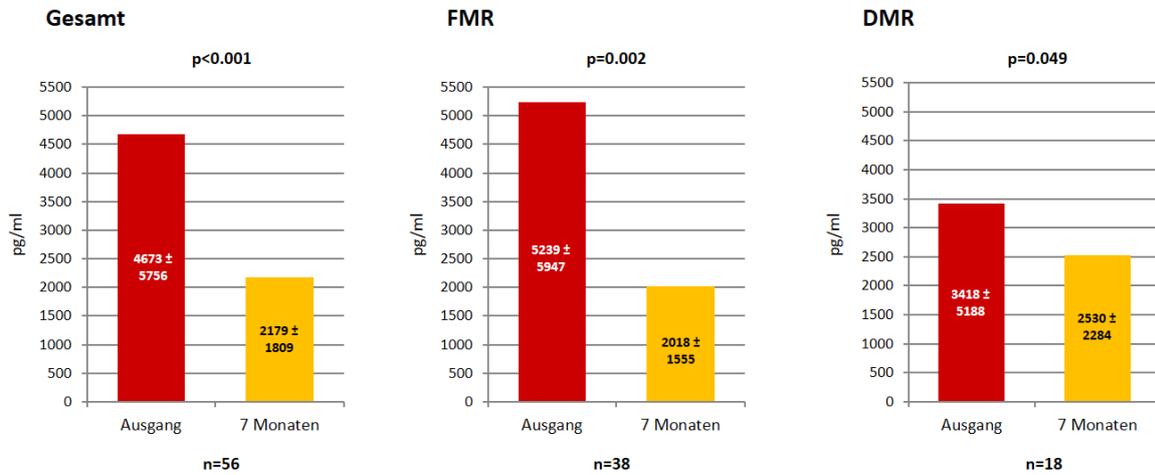


Abb. 17D: ProBNP Spiegel vor der Behandlung und zum Zeitpunkt des Follow-ups nach 7 Monaten für die Gesamt-, FMR- und DMR-Kohorte. Die p-Werte wurden unter Verwendung des Wilcoxon-signed-rank-tests für gepaarte Patient:innen berechnet. Abkürzungen wie in Abb. 17A.

E

KCCQ

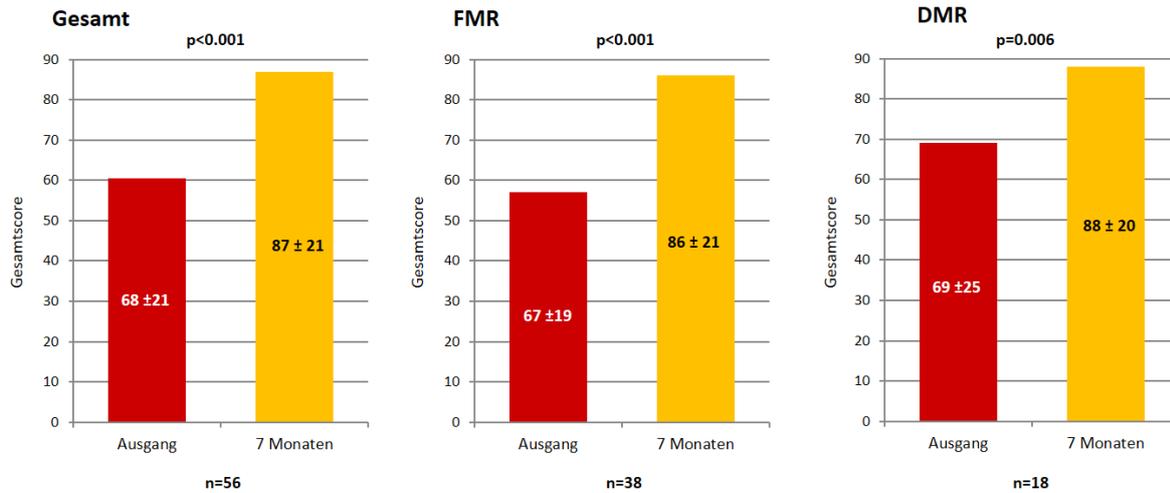


Abb. 17E: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) vor der Behandlung und zum Zeitpunkt des Follow-ups nach 7 Monaten für die Gesamt-, FMR- und DMR-Kohorte. Die p-Werte wurden unter Verwendung des Wilcoxon-signed-rank-tests für gepaarte Patient:innen berechnet. Abkürzungen wie in Abb. 17A.

F

EQ5D

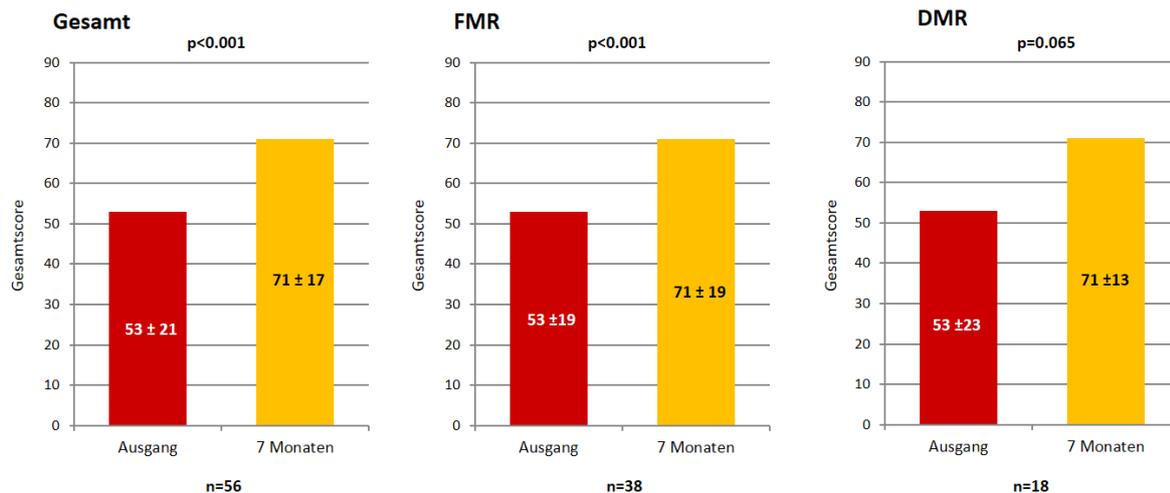


Abb. 17F: European Quality of Life 5 Dimensions Questionnaire (EQ5D) vor der Behandlung und zum Zeitpunkt des Follow-ups nach 7 Monaten für die Gesamt-, FMR- und DMR-Kohorte. Die p-Werte wurden unter Verwendung des Wilcoxon-signed-rank-tests für gepaarte Patient:innen berechnet. Abkürzungen wie in Abb. 2A.

## 6. Diskussion

Ziel dieser Arbeit war es das mittelfristige Outcome von Patient:innen nach Transkatheter-Mitralklappenrekonstruktion mit dem PASCAL<sup>®</sup>-Reparatursystem in Abhängigkeit der zugrundeliegenden Ätiologie im klinischen Versorgungsalltag zu untersuchen. Im Gegensatz zur CLASP-Studie, bei der es zahlreiche strenge Ein- und Ausschlusskriterien gab (74), ist unsere Studienpopulation Ausdruck des klinischen Versorgungsalltags.

Die Analyse umfasste Patient:innen mit komplexen Pathologien der Mitralklappe, die weit über die EVEREST-Kriterien (27,28) hinausgingen und somit die Vielfalt im Versorgungsalltag widerspiegeln. Neben einer umfassenden Analyse klinischer, funktioneller und echokardiographischer Parameter erfolgte erstmals auch eine invasive Messung der Hämodynamik für FMR- und DMR-Patienten zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses und in der Nachsorge.

Als Ergebnis unserer Untersuchung konnten wir nach TEER der Mitralklappe mit dem PASCAL-Reparatursystem eine anhaltende MR-Reduktion bei Patient:innen mit hochgradiger Mitralregurgitation nachweisen. Dieser Effekt war unabhängig von den zugrundeliegenden Mechanismen und der Klappenmorphologie. Obwohl eine MR-Reduktion bei FMR und DMR mit der gleichen Anzahl von Clips erreicht wurde, war der mittlere transmitrale Druckgradient bei der DMR Gruppe signifikant höher. Dies könnte am ehesten mit anatomischen Besonderheiten in dieser Gruppe zusammenhängen. Dazu zählen zum Beispiel ein kleinerer Mitralklappenannulus und/oder Verkalkungen der Segel bzw. des subvalvulären Halteapparates.

Die beiden Ätiologien (FMR und DMR) unterschieden sich darüber hinaus in der mittelfristigen MR-Reduktion. Trotz vergleichbarer primärer periprozeduraler MR-Reduktion nahm in der FMR Gruppe die Zahl der Patient:innen mit MR > II im Zeitverlauf ab. Im Gegensatz dazu entwickelten in der DMR-Gruppe nach 7 Monaten fast doppelt so viele Patient:innen im Vergleich zur FMR-Gruppe eine MR > II. Dies hängt am ehesten mit einem bereits prä-interventionell höherem MR-Grad in der DMR-Gruppe zusammen. Darüber hinaus begünstigten möglicherweise die vorbestehende Pathologie der Segel eine erneute Zunahme der MR.

Als Folge der reduzierten Volumenüberlastung des linken Ventrikels nach PASCAL<sup>®</sup>-Implantation kam es bei beiden Gruppen (FMR und DMR) zu einer signifikanten Abnahme des enddiastolischen LV-Diameters. Gleichzeitig verbesserte sich die LVEF in der FMR- Gruppe signifikant, während die LVEF in der DMR-Gruppe unverändert blieb. Dies liegt darin begründet, dass die LVEF in der DMR-Gruppe bereits prä-interventionell uneingeschränkt war und somit hier keine weitere Verbesserung zu erwarten war. Diese positiven Effekte korrelierten sowohl bei den FMR- als auch den DMR-Patient:innen mit einer relevanten Abnahme des NT-pro-BNP-Spiegels im Serum bei den Nachsorge-Untersuchungen.

Im Vergleich zur CLASP-Studie (74) konnte in unserer FMR-Kohorte bei fast 90% eine anhaltende MR-Reduktion  $\leq$  I in der Nachsorge erreicht werden. Dieser Anteil war höher als in der CLASP-Studie (79% nach 1 Jahr). Es ist jedoch darauf hinzuweisen, dass sich die Ergebnisse der CLASP-Studie auf eine längere Nachbeobachtungszeit (1 Jahr) im Gegensatz zu unserer 7-monatigen Nachbeobachtungszeit beziehen. Abgesehen davon scheint aber auch eine unterschiedliche Patientenauswahl dabei eine Rolle gespielt zu haben. Im Gegensatz zu unseren Ergebnissen hatten die Patient:innen in der CLASP-Studie einen milderen Grad der MR, einen stärker dilatierten linken Ventrikel und eine schlechtere LVEF zum Zeitpunkt des Einschlusses. Eine signifikante Besserung der LVEF in der FMR-Gruppe konnte in der CLASP-Studie nach 1 Jahr nicht beobachtet werden (74).

Somit scheinen unsere Patient:innen mit FMR in einem früheren Krankheitsstadium behandelt worden zu sein. Dadurch ist es nicht im gleichen Maße zu einer irreversiblen Schädigung des linken Ventrikels gekommen, was eine wesentliche Voraussetzung für die Erholung der LV-Funktion darstellte. Aus diesem Grund spielt die sorgfältige präinterventionelle Patientenauswahl, insbesondere bei FMR, eine entscheidende Rolle. Im Vergleich zur CLASP-Studie waren unsere Ergebnisse bezüglich der mittelfristigen MR-Reduktion in der DMR Gruppe schlechter, obwohl der enddiastolische Diameter, die LV-Funktion und der MR-Schweregrad unserer DMR-Kohorte zu Studienbeginn vergleichbar waren. Dies könnte damit zusammenhängen, dass wir im Gegensatz zur CLASP-Studie bei Studieneinschluss von DMR-Patient:innen auch komplexe Mitralklappen-Pathologien akzeptiert haben. Die Reduktion des Regurgitationsvolumens führte in unserer DMR-Gruppe zu einer Abnahme des linksventrikulären enddiastolischen Diameters als Ausdruck einer verminderten Volumenbelastung des linken Ventrikels. Eine Verbesserung der bereits prä-interventionell erhaltenen LVEF konnte erwartungsgemäß nicht gesehen werden.

Ähnlich wie in der CLASP-Studie (74) konnte auch in unserer Kohorte unabhängig von der MR-Ätiologie eine signifikante Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit und Lebensqualität beobachtet werden. Unsere Device-Success-Rate nach 30 Tagen war dabei mit 94,8% in der FMR Gruppe und 92,3% in der DMR Gruppe bei niedriger Komplikationsrate vergleichbar hoch. Wie auch in der CLASP-Studie (74) kam es bei nur einer Patientin zu einem Single Leaflet Device Attachment „SLDA“ in unserer Studienpopulation.

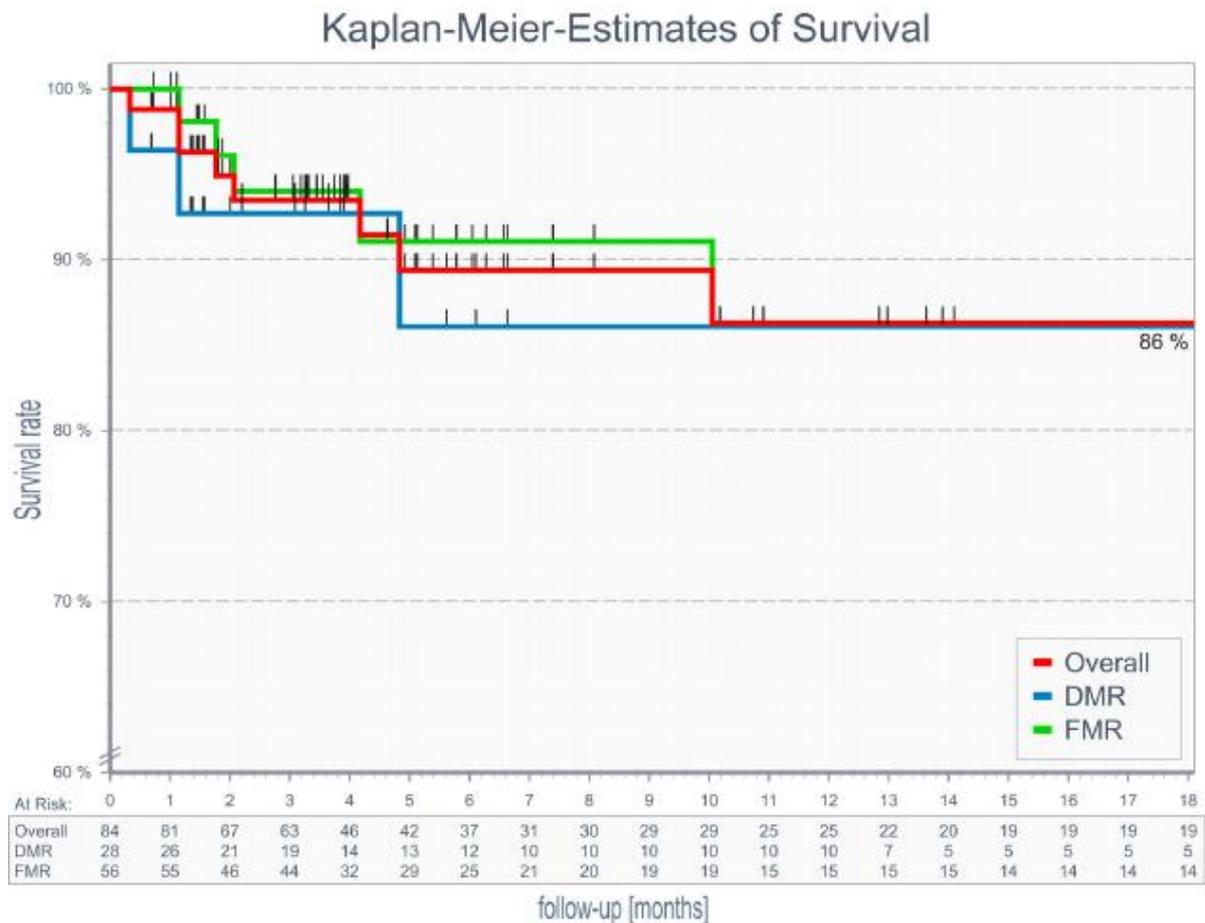
Im Vergleich zu den kürzlich publizierten vorläufigen Daten der CLASP IID Studie zum Vergleich MitraClip® vs. PASCAL® wiesen die Patient:innen in der DMR Gruppe in unserer Arbeit deutlich höhere Risiko-Scores (STS und Euro Score II) auf. Dennoch legten die DMR-Patient:innen in unserer Arbeit eine größere Distanz im 6-Minuten-Gehtest zurück und wiesen eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität im KCCQ auf. Hier ist darauf hinzuweisen, dass unsere DMR-Gruppe auch gemischte MR-Pathologien beinhaltete. In beiden Studien konnte gezeigt werden, dass die Rekonstruktion der Mitralklappe mit dem PASCAL®-System im Gegensatz zum MitraClip®-System zu einer verbesserten und anhaltenden MR-Reduktion geführt hat bei vergleichbaren transmitralen Gradienten über der Mitralklappe. Dadurch dass wir unsere Lernkurve für das PASCAL®-Device durch ausschließlichen Gebrauch während der Studienzeit kurz gehalten habe, konnten wir nahezu identische Prozedurzeiten für die TEER Prozeduren mit dem PASCAL®-Device im Vergleich zum MitraClip®-System und kürzere im Vergleich zu den Prozedurzeiten für PASCAL® in der CLASP IID-Studie erreichen (CLASP IID: 88 min bei PASCAL® und 79 min bei MitraClip® vs. 81 min bei DMR Arm unserer Arbeit). Darüber hinaus stehen sonst derzeit nur sehr limitierte Daten bezüglich des direkten Vergleichs von MitraClip® vs. PASCAL® zur Verfügung (30). Daher haben wir unsere Ergebnisse für FMR mit den Ergebnissen der COAPT-Studie (67) und für DMR mit den Ergebnissen der REALISM-Studie (43) verglichen. In der COAPT-Studie (67) war der Anteil an Patient:innen mit einer anhaltenden Reduktion des MR-Grades  $\leq$  I nach 1 Jahr geringer als in unserer Kohorte. Trotz des gleichen Schweregrads der Mitralregurgitation

zum Zeitpunkt des Einschlusses zeigten die Patient:innen in der COAPT-Studie ein fortgeschrittenes Stadium des LV-Remodelings mit einem stärker dilatierten linken Ventrikel und einer schlechteren LVEF im Vergleich zu unseren FMR Patient:innen.

Auffällig war, dass in der FMR-Gruppe eine anhaltende MR-Reduktion mit dem PASCAL<sup>®</sup>-System mit einer geringeren Anzahl von Clips im Vergleich zur COAPT-Studie erreicht wurde (1,4 vs. 1,7 pro Fall). Diese Befunde bestätigten die Ergebnisse der CLASP-Studie (68). Ein Grund dafür könnte das spezielle Design des PASCAL<sup>®</sup>-Implantats sein, was die Behandlung von komplexen und breiten Insuffizienzjets mit nur einem Clip ermöglicht. Allerdings ist zu beachten, dass das G4-System von MitraClip<sup>®</sup> zum Zeitpunkt der COAPT-Studie noch nicht verfügbar war. Aber auch im Vergleich zu einer im Jahr 2020 publizierten Studie mit dem MitraClip<sup>®</sup> G4-System (18), welches die Implantation breiterer Clips als bisher ermöglichte, wurden in unserer Studie weniger Clips zur MR-Reduktion benötigt (1,4 vs. 2,0 pro Fall).

Im Gegensatz zur COAPT-Studie (67) waren im REALISM-Trial (43) nur Patient:innen mit schwerer DMR eingeschlossen. In unserer Kohorte führte die MR-Reduktion mit dem PASCAL<sup>®</sup>-System im Vergleich zum REALISM-Trial häufiger zu einem MR-Grad  $\leq$  II bei den Nachsorgeuntersuchungen. Während des Zeitpunktes des Studieneinschlusses gab es keine Unterschiede in der LVEF und den LV-Diametern. In beiden Studien wurde eine MR-Reduktion mit der gleichen Anzahl von Clips erreicht. Auffallend waren signifikant kürzere Prozedur- und Durchleuchtungszeiten in unserer Studienpopulation im Vergleich zum REALISM-Trial (43).

Erstmals konnte gezeigt werden, dass die MR-Reduktion mit dem PASCAL<sup>®</sup>-System zu einer anhaltenden, signifikanten Abnahme des mittleren PCWP- und PAP-Druckes bei den Nachsorgeuntersuchungen führte. Diese positiven Effekte konnten sowohl in der FMR- als auch in der DMR Gruppe beobachtet werden. Gleichzeitig konnte bei den beiden Gruppen ein Anstieg des Herzindex dokumentiert werden. Dieser war jedoch ohne statistische Signifikanz. Bisher haben nur zwei kleine nicht-randomisierte Studien aus unserer Klinik die mittelfristigen hämodynamischen Effekte nach Edge-to-Edge Therapie mit dem MitraClip<sup>®</sup>-System bei Patient:innen im Endstadium ihrer Herzinsuffizienz mit höchstgradig eingeschränkter LVEF und FMR untersucht (9,10). Unsere hämodynamischen Ergebnisse für das PASCAL<sup>®</sup>-System bei Patient:innen mit FMR bestätigten dabei diese früheren Daten (9,10). Möglicherweise deuten diese ersten Daten mit dem PASCAL<sup>®</sup>-System darauf hin, dass eine Reduktion des Regurgitationsvolumens dauerhaft zu einer Verbesserung der Hämodynamik bei Patient:innen mit FMR führen kann. Diese hämodynamische Verbesserung wurde auch in der DMR Gruppe in unserer „real-world“ Kohorte beobachtet.



**Abb. 18. Kaplan-Meier-Überlebensschätzung für die Gesamtkohorte (FMR und DMR). DMR: degenerative Mitralregurgitation, FMR: funktionelle Mitralregurgitation.**

## **7. Limitationen**

Unsere Studie hat mehrere Limitationen, die bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden müssen: die Daten basieren auf einer retrospektiven Single-Center-Studie. In unserer nicht randomisierten, nicht verblindeten Studie haben wir nur eine kleine Anzahl von Patient:innen eingeschlossen. Des Weiteren erfolgte die echokardiographische Graduierung der Mitralregurgitation bei der Nachsorge ausschließlich über eine visuelle Beurteilung. Es gab kein echokardiographisches Kernlabor.

## **8. Schlussfolgerungen**

Die kathetergestützte Mitralklappenrekonstruktion mit dem PASCAL<sup>®</sup>-Device war sicher und effektiv bei der Reduktion des MR-Schweregrades bei Patient:innen mit einer MR-Grad III+. Die Ergebnisse waren dabei unabhängig von der zugrundeliegenden Ätiologie bei Patient:innen im klinischen Versorgungsalltag. Darüber hinaus konnte nachgewiesen werden, dass das TEER mit dem PASCAL<sup>®</sup>-

System mit einer anhaltenden MR-Reduktion einhergeht. Dies führte im mittelfristigen Verlauf bei Patient:innen mit FMR und DMR zu einer deutlichen Verbesserung der klinischen Belastbarkeit und der Lebensqualität sowie einem reversen kardialen Remodeling.

Erstmals konnte gezeigt werden, dass die Volumenentlastung des linken Ventrikels nach PASCAL<sup>®</sup>-Implantation bei beiden Ätiologien zu einer anhaltenden Verbesserung der Hämodynamik geführt hat. Derzeit stehen die Ergebnisse der laufenden prospektiven, multizentrischen und randomisierten CLASP IID/IIF pivotal-Studie zur Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit der kathetergestützten Mitralklappenrekonstruktion mit dem PASCAL<sup>®</sup>-System im Vergleich zu MitraClip<sup>®</sup>-Prozedur bei Patient:innen mit FMR und DMR noch aus.

Inzwischen wurde im September 2022 eine Zwischenanalyse des CLASP IID Trials publiziert (44). Bei Patient:innen mit DMR konnte eine Nicht-Unterlegenheit des PASCAL<sup>®</sup>-Systems gegenüber dem MitraClip<sup>®</sup>-System bezüglich des primären Sicherheits- und Effektivitäts- Endpunktes nachgewiesen werden. Zusätzlich konnte ein Vorteil des PASCAL<sup>®</sup>-Systems gegenüber dem MitraClip<sup>®</sup>-System bezüglich einer anhaltenden MR-Reduktion nach 6 Monaten nachgewiesen werden (44).

## **9. Zusammenfassung**

### **9.1 Einleitung und Ziel der Arbeit**

Die chronische Mitralklappenregurgitation (MR) ist der zweithäufigste Klappenfehler in Europa und in den westlichen Ländern. Nach der Ätiologie wird die MR in zwei verschiedene Kategorien unterteilt: primäre bzw. degenerative Mitralklappenregurgitation (DMR) und sekundäre bzw. funktionelle Mitralklappenregurgitation (FMR). Beide Formen (FMR und DMR) können im chronischen Verlauf ineinander übergehen, sodass eine sogenannte Mischform der MR entstehen kann. Die relevante chronische MR erzeugt eine progrediente Druckerhöhung im Lungenkreislauf, welche zu einer sekundären pulmonalen Hypertonie mit funktioneller Insuffizienz der Trikuspidalklappe und damit einer zusätzlichen Druck- und Volumenbelastung des rechten Herzens führen kann. Des Weiteren kann die MR-Mortalität beim Auftreten von Symptomen, strukturellen Veränderungen und anderen Risikofaktoren bis zu 10%/Jahr betragen. Zudem steigen sowohl die Mortalität als auch die Hospitalisierungsrate aufgrund der MR deutlich mit zunehmendem Alter. Eine konventionelle Operation, der Goldstandard zur Therapie von hochgradiger MR, wird bei älteren, multimorbiden Patient:innen aufgrund ihres erhöhten peri- und postinterventionellen Risikos von herzchirurgischer Seite in ca. 50 % der Fälle abgelehnt.

In den letzten zwei Jahrzehnten hat sich die interventionelle Behandlung der Mitralklappe bei diesem Patientenkollektiv zu einer wertvollen Therapieoption etabliert. Aufgrund der Komplexität und dynamischen dreidimensionalen Anatomie der Mitralklappe sowie der verschiedenen Mechanismen der Mitralklappenregurgitation gab es seitdem weitere technische Entwicklungen in diesem Bereich. Es stehen aktuell insgesamt 5 CE-zertifizierte Katheterinterventionen bzw. hybride Techniken mit entsprechenden

Systemen zur Behandlung der Mitralregurgitation am schlagenden Herzen ohne Einsatz der Herz-Lungen-Maschine zur Verfügung. Darunter ist TEER „transkatheter edge to edge repair“ das Verfahren mit der längsten Erfahrung. Bei dieser Therapie werden die freien Ränder des vorderen und des hinteren Mitralklappensegels aneinandergeheftet und damit die Koaptation wiederhergestellt. Das MitraClip®-Device (Abbott Vascular Evalve inc. Menlo Park, CA, USA) ist dabei das am häufigsten eingesetzte System. Mit dem PASCAL®-Device (Edwards Lifesciences, Irvine, CA, USA) steht seit 2019 neben dem MitraClip®-System ein zweites CE-zertifiziertes System zur Verfügung. Beide Systeme werden durch einen venösen transfemorale Zugangsweg nach transseptaler Punktion implantiert. Beide Systeme der neuen Generation (PASCAL Ace® und MitraClip®-G4) ermöglichen ein separates Greifen des anterioren und posterioren Segels, um bei schwierigen anatomischen Voraussetzungen den Griff von ausreichenden Segelanteilen zu gewährleisten. Die Empfehlung für das TEER Verfahren bei symptomatischer schwerer FMR mit geeigneter Anatomie wurde in den aktuellsten Leitlinien bzw. ACC/AHA Leitlinien 2020 und ESC/EACTS Leitlinien 2021 auf Iia hochgestuft. Ausschlaggebend dafür waren die beiden im Jahr 2018 publizierten prospektiven randomisierten MitraClip®-Studien MITRA-FR und COAPT. Auch für die Behandlung der hochsymptomatischen DMR bei inoperablen Patienten hat das TEER Verfahren eine Iia bzw. Iib Indikation in den aktuellsten ACC/AHA bzw. ESC/EACTS Leitlinien erhalten.

Mit ihren speziellen Designs bieten beide PASCAL®-Implantatsysteme (PASCAL® und PASCAL Ace®) die Möglichkeit, auch anspruchsvolle und komplexe Morphologien jenseits der EVEREST Kriterien im klinischen Alltag zu behandeln. Erste viel versprechende Ergebnisse wurden in der prospektiven CLASP-Studie bei Patient:innen mit funktioneller oder degenerativer MR (FMR/DMR) publiziert. Unklar ist jedoch bisher, ob das funktionelle und hämodynamische Ergebnis sowohl bei funktioneller als auch degenerativer Ätiologie im klinischen Versorgungsalltag gleichermaßen erreicht werden kann. Daher war das Ziel unserer Studie, die funktionelle und hämodynamische Ergebnisse nach der interventionellen Behandlung (TEER) der funktionellen Mitralregurgitation (FMR) und degenerativen Mitralregurgitation (DMR) mit dem PASCAL® System im klinischen Alltag zu untersuchen.

## **9.2 Methoden und Ergebnisse**

Insgesamt waren 92 konsekutiven Patient:innen mit symptomatischer MR III+/IV+ in unserer Einrichtung kathetergestützt mit dem PASCAL®-System behandelt. Primäre Endpunkte waren Prozedur-Erfolg, klinischer Erfolg und die Rate der major Komplikationen jeweils nach 30 Tagen und nach 7 Monaten. 68,5% der Patient:innen hatten eine funktionelle und 31,5% eine degenerative Ätiologie. Erfolgreich behandelt wurden 97,8% der Patient:innen (98,4% FMR, 94,4% DMR). In der Nachsorge hatten 85,7% der Patient:innen (89,2% FMR, 78,3% DMR) MR Grad  $\leq$ I, 96,4% (97,4 FMR, 94,4 DMR) waren in NYHA Klasse I oder II. Verbesserung der Gehstrecke im 6-Minuten Gehstest um 96m (92m FMR und 106 m DMR), der Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) besserte

sich um 19 Punkten (19 Punkte FMR, 19 Punkte DMR), der NT-Pro-BNP Spiegel sank von 4673 auf 2179 pg/dl (5239-2018 pg/dl FMR und 3418 -2530 pg/dl DMR), der mittlere pulmonalkapilläre Druck (PCWP) reduzierte sich von 21 mmHg auf 16 mmHg (21-17 mmHg FMR, 19-13 mmHg DMR).

Nach 30 Tagen gab es einen kardiovaskulären Tod (1,2%) in der DMR Gruppe. Das Kaplan-Meier Überleben nach einem Jahr lag bei 86% (86% FMR, 86% DMR).

### **9.3 Diskussion und Schlussfolgerung**

Unsere Analyse umfasste Patient:innen mit komplexen Pathologien der Mitralklappe, die weit über die EVEREST-Kriterien hinausgingen und somit die Vielfalt im Versorgungsalltag widerspiegelten. Auffallend war die Abnahme der Zahl von Patient:innen mit MR > II im Zeitverlauf in der FMR Gruppe. Im Gegensatz dazu entwickelten in der DMR-Gruppe nach 7 Monaten fast doppelt so viele Patient:innen im Vergleich zur FMR-Gruppe eine MR > II.

Als Folge der reduzierten Volumenüberlastung des linken Ventrikels nach PASCAL<sup>®</sup>-Implantation kam es bei beiden Gruppen (FMR und DMR) zu einer signifikanten Abnahme des enddiastolischen LV-Diameters. Darüber hinaus konnte erstmals gezeigt werden, dass die MR-Reduktion mit dem PASCAL<sup>®</sup>-System sowohl in der FMR- als auch in der DMR-Gruppe zu einer anhaltenden, signifikanten Abnahme des mittleren PCWP- und PAP-Druckes bei den Nachsorge-Untersuchungen führt. Es konnte auch in unserer Kohorte unabhängig von der MR-Ätiologie eine signifikante Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit und Lebensqualität gezeigt werden.

Die Limitationen unserer kleineren nicht randomisierter und nicht verblindeten retrospektiven Single-Center-Studie sind bei der Interpretation der Daten zu berücksichtigen.

## **10. Zusammenfassung auf Englisch (Summary)**

The chronic MR is the second most common valvular disease in Europe and western countries. According to etiology, there are two different forms of MR: primary or degenerative mitral regurgitation (DMR) and secondary or functional mitral regurgitation (FMR). Both forms (FMR and DMR) can interfere with each other in the chronic course. As a result, a special form of MR with mixed etiology may develop in some cases. The chronic severe MR induces a progressive pulmonary hypertension in addition to a secondary tricuspid regurgitation, which in turn increases the pressure and volume overload on the right heart. The MR mortality could reach 10%/year in symptomatic patients with structural cardiac changes and other risk factors. Furthermore, both MR-mortality and hospitalisation increase significantly in older patients.

Due to prohibitive perioperative risk, conventional surgery as gold standard treatment for patients with severe MR is being differed by cardiac surgeons in about 50% of elderly patients with concomitant diseases. In the past two decades, transcatheter mitral valve therapy has become a valuable and established treatment option in those patients. Since then, there have been further developments for percutaneous mitral valve repair due to the inherent, dynamic and three-dimensional anatomical complexity of the mitral valve with different mechanisms of regurgitation. Among currently 5 different CE-certified catheter and hybrid techniques with corresponding systems for the treatment of MR, without conventional cardiac surgery, TEER „transcatheter edge to edge repair“ is the most widely used technology. TEER is adapting the free edges of anterior and posterior mitral valve leaflets by grasping them with a clipping device.

The MitraClip® system (Abbott Vascular Evalve inc. Menlo Park, CA, USA) is the most widely used technology for percutaneous mitral valve leaflet repair. With the PASCAL® system (Edwards Lifescience, Irvine, CA, USA), another new transcatheter valve repair system has been approved in 2019 for interventional treatment of MR. Both Systems MitraClip® and PASCAL® are implanted via transfemoral venous access with transseptal puncture, and allow an independent grasping of anterior and posterior leaflet in order to ensure sufficient grasping of each leaflet in challenging anatomies.

The recent guidelines ESC/EACTS 2021 and ACC/AHA 2020 gave the TEER procedure for FMR an upgraded IIa recommendation. This upgrade was the result of the two randomised controlled trials MITRA-FR and COAPT, published in 2018. The TEER procedure also received IIa recommendation in the latest ACC/AHA and IIb recommendation in ESC/EASCT guidelines for the treatment of severe DMR with a prohibitive operational risk.

Because of their unique design, both PASCAL® implant systems appear to be applicable in patients with complex morphological features beyond the EVEREST criteria and challenging complex anatomies in real world setting. First promising results have been reported in the prospective CLASP study treating patients with functional or degenerative MR (FMR/DMR). However, it is still unknown whether functional or degenerative etiologies can be equally treated with the PASCAL® repair system in everyday clinical practice. Therefore, the aim of our study was to assess the hemodynamic effects,

procedural and clinical outcome after TEER intervention of functional mitral regurgitation (FMR) and degenerative mitral regurgitation (DMR) using the *PASCAL*<sup>®</sup> - and *PASCAL ace*<sup>®</sup> repair system in a real world setting.

## **Methods and results**

A total 92 consecutive patients with symptomatic MR 3 + /4 + were treated in our institute using the *PASCAL* device. Primary endpoints included procedural success, clinical success, and major adverse event rate at 30 days and 7 months. 68.5% patients had a functional and 31.5% patients had a degenerative etiology. Overall success rate was achieved in 97.8% patients (98.4% FMR, 96.6% DMR). At follow-up, 85.7% of the patients (89.2% FMR, 78.3% DMR) had MR grade  $\leq 1$ . Altogether, 96.4% (97.4% FMR, 94.4% DMR) were in New York Heart Association class I or II. Six-minute walking distance improved by 96 m (92 m FMR, 106 m DMR), Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire improved by 19 points (19 points FMR, 19 points DMR). Pro-B-type natriuretic peptide (proBNP) levels decreased from 4673 to 2179 pg/dl (5239–2018 pg/ml FMR, 3418–2530 pg/ml DMR) and mean pulmonary capillary wedge pressure from 21 to 16 mmHg (21–17 mmHg FMR, 19–13 mmHg DMR). At 30 days, there was 1 cardiovascular death (1.2%) with DMR. At 1 year, Kaplan-Meier survival was 86% (86% FMR, 86% DMR).

## **Discussion**

The analysis included patients with challenging complex pathologies of the mitral valve beyond the EVEREST criteria, representing the diversity in everyday care. It was striking that the number of patients with MR $>2$  in FMR group decreased over time. In contrast, in the DMR group more patients developed a MR $>2$  at follow-up and were nearly twice as much as in the FMR group. As a result of reduced volume overload of the left ventricle after *PASCAL*<sup>®</sup> Implantation, there was a significant decrease in the end-diastolic LV diameter in FMR and DMR. A new finding was that MR reduction using the *PASCAL*<sup>®</sup> repair system resulted in a significant decrease of the PCWP<sub>mean</sub> and PAP<sub>mean</sub> in the overall population at follow-up. These favorable effects could be observed in FMR as well as in DMR. Our results showed also a significant improvement in the functional capacity and in the quality of life, irrespective of the underlying MR-etiology. The limitations of our small, non-randomized and non-blinded retrospective single center study must be taken in account when interpreting the results.

## **Conclusions**

Transcatheter mitral valve repair using the *PASCAL*<sup>®</sup>-device was feasible and safe in reducing MR severity in patients with at least MR grade 3 +, irrespective of the underlying etiology in a real-world setting. In addition, we showed a sustained MR reduction with a consecutive improvement in clinical

outcome and quality of life at follow-up. Moreover, successful MR reduction promoted an improvement of hemodynamics regarding PCWP<sub>mean</sub> and PAP<sub>mean</sub> after PASCAL<sup>®</sup>-implantation in both etiologies. In *FMR* as well as *DMR*, MR reduction led to a reverse cardiac remodelling. The results of the ongoing prospective, multicenter and randomized CLASP IID/IIF pivotal trial to evaluate the safety and effectiveness of transcatheter mitral valve repair with the PASCAL<sup>®</sup> system compared to MitraClip in patients with *FMR* and *DMR* are still awaited. Meanwhile, an interim analysis of the CLASP IID trial was published in September 2022, in patients with *DMR* and prohibitive surgical risk, PASCAL<sup>®</sup> system met non-inferiority endpoints to the MitraClip<sup>®</sup> system, in addition it has shown a better rate of sustained MR reduction at follow-up.

## **11. Analyse und Kommentar des Verfassers**

Unsere Studie liefert wichtige Zusatzinformationen bezüglich der noch geringen Datenlage des neuartigen PASCAL<sup>®</sup>-Systems zur Therapie der Mitralregurgitation. Erstmals wurden die klinischen Auswirkungen der hämodynamischen Veränderungen nach PASCAL<sup>®</sup>-Implantation untersucht. Es existieren lediglich 2 kleinere Studien aus unserer Einrichtung mit geringerer Patientenzahl (8,10), bei denen dieser Effekt nach Verwendung des PASCAL<sup>®</sup>-Systems untersucht wurde. In der vorliegenden Arbeit lag der Schwerpunkt auf der Fragestellung, inwieweit sich das klinische Outcome und die Sicherheit dieses Verfahrens in Abhängigkeit von der Ätiologie unterscheiden.

Das TEER Verfahren für die interventionelle Behandlung der schweren symptomatischen MR ist aktuell bei geeigneter Anatomie die erste Option bei Patient:innen mit erhöhtem Risiko für eine konventionelle Operation. Im Gegensatz zur gut etablierten medikamentösen sowie CRT-Device Therapie der Herzinsuffizienz bei *FMR* Patient:innen, stehen bei der Behandlung der *DMR*-Patient:innen keine Evidenz basierten effektiven Medikamente zur Verfügung. Unsere Studie hat gezeigt, dass auch die *DMR*-Patient:innen effektiv und sicher mit dem PASCAL<sup>®</sup>-System behandelt werden können. Die bisher erhobenen Daten zum neueren PASCAL<sup>®</sup>-Device für *DMR* Patient:innen sind insgesamt vielversprechend (8,10,42,44). Die zuletzt im September 2022 publizierte Zwischenanalyse von 180 Patient:innen aus dem CLASP IID Trial haben inzwischen die Nichtunterlegenheit dieses Device im Vergleich zum MitraClip<sup>®</sup> G4-System gezeigt (44).

Seit Kurzem steht das Delivery System „PASCAL Precision<sup>®</sup>“ von (Edwards Lifescience, Irvine, CA, USA, seit August 2022 CE-zertifiziert) für den klinischen Einsatz zur Verfügung. Dieses weiterentwickelte System ermöglicht dem Anwender/der Anwenderin im Gegensatz zum Vorgänger-Modell eine einfachere und intuitivere Handhabung. Darüber hinaus weist das Device aufgrund eines zusätzlichen Stabilizers und seines überarbeiteten Designs eine stabilere Manövrierbarkeit auf.

Durch die Verfügbarkeit von zwei verschiedenen Systemen für das TEER Verfahren bzw. die dadurch entstehende wirtschaftliche Konkurrenz bietet sich die Möglichkeit, die notwendige technische Entwicklung voranzutreiben und weitere Daten im Rahmen von randomisierten klinischen Studien zu

generieren. Gegenstand weiterer randomisierter Studien wird es sein, die Patientenauswahl und den richtigen Zeitpunkt einer solchen Intervention bei FMR Patienten zu konkretisieren. Wichtige Studie, die hier zur Klärung entscheidend beitragen wird ist die CLASP IIF Trial, deren Ergebnisse in den nächsten Jahren erwartet werden.

## **12. Abkürzungsverzeichnis**

<b>AHA</b>	American Heart Association
<b>ACC</b>	American College of Cardiology
<b>AML</b>	Anteriores Mitralsegel
<b>AKIN</b>	Acute Kidney Injury, Akutes Nierenversagen
<b>CMP</b>	Cardiomyopathy, Kardiomyopathie
<b>CRT</b>	Cardiac Resynchronization Therapy, Kardiale Resynchronisationstherapie
<b>CT</b>	Computer Tomographie
<b>DGK</b>	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
<b>DMR</b>	Degenerative Mitralregurgitation
<b>EACTS</b>	European Association for Cardio-Thoracic Surgery
<b>EROA</b>	Effective Regurgitant Orifice Area, Effektive Regurgitationsöffnungsfläche
<b>ESC</b>	European Society of Cardiology
<b>ePTFE</b>	Expandiertes Polytetrafluorethylen
<b>EuroSCORE</b>	European System for Cardiac Operative Risk Evaluation
<b>EQ-5D</b>	European Quality of Life 5 Dimensions Questionnaire
<b>EVEREST</b>	Endovascular Valve Edge-to-Edge Repair Study
<b>FED</b>	Fibroelastische Defizienz
<b>FMR</b>	Funktionelle Mitralregurgitation
<b>HFpEF</b>	Heart Failure with preserved Ejection Fraction
<b>HF<sub>r</sub>EF</b>	Heart Failure with reduced Ejection Fraction
<b>HOCM</b>	Hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie
<b>ICD</b>	Intracardial Defibrillator, Implantierter Kardioverter-Defibrillator
<b>KCCQ</b>	Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire
<b>LA</b>	Linkes Atrium
<b>LV</b>	Linker Ventrikel
<b>LVAD</b>	Left Ventricular Assist Device
<b>LVEDD</b>	Linksventrikularer enddiastolischer Diameter
<b>LVESD</b>	Linksventrikularer endsystolischer Diameter
<b>LVEF</b>	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
<b>LVOT</b>	Linksventrikulärer Ausflusstrakt
<b>MACE</b>	Major Adverse Cardiovascular Events
<b>Mean</b>	Mittelwert
<b>MKR</b>	Mitralklappenrekonstruktion
<b>MR</b>	Mitralregurgitation
<b>NNT</b>	Number Needed to Treat

<b>NT-pro-BNP</b>	N-Terminal-Pro-B-Type-Natriuretic Peptide
<b>NYHA</b>	New York Heart Association
<b>PA</b>	Pulmonalarterie
<b>PAP</b>	Pulmonalarteriendruck
<b>PCWP</b>	Lungenkapillärer Verschlussdruck
<b>PISA</b>	Proximal Isovelocity Surface Area
<b>PML</b>	Posteriores Mitralsegel
<b>PVR</b>	Pulmonary vascular Resistance, Pulmonalvaskulärer Widerstand
<b>RA</b>	Rechtes Atrium
<b>RAP</b>	Rechtsatrialer Druck
<b>RV</b>	Right Ventricle, Rechter Ventrikel
<b>RVP</b>	Right Ventricular Pressure, Rechtsventrikulärer Druck
<b>SLDA</b>	Single Leaflet Device Attachment
<b>STS-Score</b>	Society of Thoracic Surgery Risk Score
<b>SPAP</b>	Systolischer Pulmonalarteriendruck
<b>TAVI</b>	Transcatheter Aortic Valve Implantation
<b>TEE</b>	Transösophageale Echokardiographie
<b>TEER</b>	Transkatheter Edge-to Edge Repair

### **13. Abbildungsverzeichnis**

- Abb. 1:** A Schematische apikale lange Achse des Herzen in de Systole mit dem Apex oben. **Seite: 6**  
B chiurgischer Blick der geöffneten Mitralklappe in der Diastole, nach Entfernung der atrialen Wand (Vorhofsgewebe).  
C chirurgischer Blick der geschlossenen Mitralklappe in der Systole nach Entfernung der atrialen Wand.  
Darstellung B und C mod. nach Carpentier et al. Saunders Elsevier 2010 (17)  
Darstellung A mod. nach Dal-Bianco et al. 2013 (21)
- Abb. 2:** Aufgefaltete Darstellung der Mitralklappe **Seite: 7**  
modifiziert nach Carpentier A et al. Saunders Elsevier 2010 (17)
- Abb.3:** Schematische Darstellung eines dreidimensional rekonstruierten Mitralanulus. **Seite: 7**  
modifiziert nach Grewal J et al (33)
- Abb.4:** Schematische Darstellung der Mechanismen von Mitralregurgitation nach **Seite: 10**  
Carpentier A et al. Saunders Elsevier 2010 (17)
- Abb.5:** Schematische Darstellung der Durchführung vom Alfieri Stich in dem zentralen **Seite: 15**  
Segment der Mitralklappe (A2/P2) mod. nach Belluschi et al. 2020 (13)
- Abb.6:** PASCAL Ace<sup>®</sup>-Implantat (Edwards, Lifesciences, Irvine, CA, USA) **Seite: 15**
- Abb.7:** Schematische Darsetllung PASCAL<sup>®</sup>-Implantation **Seite: 15**  
(Edwards, Lifesciences, Irvine, CA, USA)
- Abb.8:** Cardioband<sup>®</sup>-Implantationssystem (Edwards, Lifesciences, Irvine, CA, USA) **Seite: 17**  
mod. nach Maisano F et al. (46)
- Abb.9:** Cardioband<sup>®</sup>-Raffung. (Edwards, Lifesciences, Irvine, CA, USA) **Seite: 17**  
mod. nch Maisano F et al. (46)
- Abb.10:** Schematische Darstellung des Carillo<sup>®</sup> Mitral Contour System **Seite: 18**  
(NeoChord Inc., St. Louis Park, MN, USA), modifiziert nach Witte, K.K. et al (75)
- Abb. 11:** En face (A) und longitudinal (B) Blicke der Tendyne<sup>®</sup> Prothese **Seite: 20**  
(Abbott, Chicago,IL, USA). mod. nach Muller DWM et al (51).
- Abb.12:** Mod. Diagramm nach AHA/ACC Leitlinien 2020 zur Behandlung der Patient:innen **Seite: 21**  
mit valvüären Herzerkrankungen 2020, Management der primären  
Mitralregurgitation (DMR)
- Abb.13:** Mod. Diagramm nach ESC/EACTS Leitlinien zur Behndlung der valvaulären **Seite: 22**  
Herzerkrankungen 2021, Management der Patient:innen mit hochgradiger  
chronischer primärer Mitralregurgitation Mitralregurgitation (DMR).
- Abb.14:** Mod. Diagramm nach AHA/AAC Leitlinien zur Behandlung der Patient:innen mit **Seite: 24**  
valvulären Herzerkrankungen 2020: Management der sekundären  
Mitralregurgitation (FMR).
- Abb.15:** Mod. Diagramm nach ESC/EACTS Leitlinien zur Behandlung der Patient:innen **Seite: 25**  
mit valvulären Herzerkrankungen 2021, Management der Patienten mit schwerer  
chronischer sekundärer Mitralregurgitation (FMR).

<b>Abb. 16:</b> Einschluß und Follow-up der Studienpopulation	<b>Seite: 27</b>
<b>Abb. 17A:</b> Schweregrad der Mitralregurgitation (MR) vor der Behandlung und zum Zeitpunkt des Follow-ups nach 7 Monaten für die Gesamt-Kohorte, FMR-Kohorte und DMR-Kohorte.	<b>Seite: 36</b>
<b>Abb. 17B:</b> NYHA-Funktionsklasse vor der Behandlung und zum Zeitpunkt des Follow-ups nach 7 Monaten für die Gesamt-Kohorte, FMR-Kohorte und DMR-Kohorte.	<b>Seite: 36</b>
<b>Abb. 17C:</b> 6 Minuten Gehstest vor der Behandlung und zum Zeitpunkt des Follow-ups nach 7 Monaten für die Gesamt-Kohorte, FMR-Kohorte und DMR-Kohorte.	<b>Seite: 37</b>
<b>Abb. 17D:</b> ProBNP Spiegel vor der Behandlung und zum Zeitpunkt des Follow-ups nach 7 Monaten für die Gesamt-Kohorte, FMR-Kohorte und DMR-Kohorte.	<b>Seite: 37</b>
<b>Abb. 17E:</b> Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) vor der Behandlung und zum Zeitpunkt des Follow-ups nach 7 Monaten für die Gesamt-Kohorte, FMR-Kohorte und DMR-Kohorte.	<b>Seite: 38</b>
<b>Abb.17F:</b> European Quality of Life 5 Dimensions Questionnaire (EQ5D) vor der Behandlung und zum Zeitpunkt des Follow-ups nach 7 Monaten für die Gesamt-Kohorte, FMR- Kohorte und DMR-Kohorte.	<b>Seite: 38</b>
<b>Abb. 18:</b> Kaplan-Meier-Überlebensschätzung für die Gesamtkohorte (FMR und DMR).	<b>Seite: 42</b>

## **14. Tabellenverzeichnis**

<b>Tabelle 1:</b>	Ursachen und Mechanismen der Mitralregurgitation Nickenig G. et al. 2013 (53)	<b>Seite: 9</b>
<b>Tabelle 2:</b>	Prognostische Faktoren bei Mitralregurgitation Nickenig G. et al. 2013 (53)	<b>Seite: 11</b>
<b>Tabelle 3:</b>	Patientencharakteristika der Studienkohorte	<b>Seite: 29</b>
<b>Tabelle 4:</b>	Hämodynamische und echocardiographische Effekte der Transkatheter -Mitralklappenrekonstruktion mit dem PASCAL <sup>®</sup> -System vor und 7 Monate nach Therapie aufgeteilt in FMR (n=63) und DMR (n=29)	<b>Seite: 33</b>
<b>Tabelle 5:</b>	Klinisches Outcome von Patient:innen nach 30 Tagen und 7 Monaten nach PASCAL <sup>®</sup> -Therapie	<b>Seite: 34</b>

## 15. Literaturverzeichnis

- 1- Acker MA, Jessup M, Bolling SF, Oh J, Starling RC, Mann DL, Sabbah HN, Shemin R, Kirklin J, Kubo SH. Mitral valve repair in heart failure: five-year follow-up from the mitral valve replacement stratum of the Acorn randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011 Sep;142(3):569-74, 574.e1. doi: 10.1016/j.jtcvs.2010.10.051. Epub 2011 Jan 26. PMID: 21269649.
- 2- 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 Jan 2;370(1):23-32. doi: 10.1056/NEJMoa1312808. Epub 2013 Nov 18. PMID: 24245543; PMCID: PMC4128011.
- 3- Alfieri O, Maisano F, De Bonis M, Stefano PL, Torracca L, Oppizzi M, La Canna G. The double-orifice technique in mitral valve repair: a simple solution for complex problems. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2001 Oct;122(4):674-81. doi: 10.1067/mtc.2001.117277. PMID: 11581597.
- 4- Asgar AW, Mack MJ, Stone GW. Secondary mitral regurgitation in heart failure: pathophysiology, prognosis, and therapeutic considerations. *J Am Coll Cardiol.* 2015 Mar 31;65(12):1231-1248. doi: 10.1016/j.jacc.2015.02.009. Erratum in: *J Am Coll Cardiol.* 2015 May 26;65(20):2265. PMID: 25814231.
- 5- Báez-Ferrer N, Izquierdo-Gómez MM, Marí-López B, Montoto-López J, Duque-Gómez A, García-Niebla J, Miranda-Bacallado J, de la Rosa Hernández A, Laynez-Cerdeña I, Lacalzada-Almeida J. Clinical manifestations, diagnosis, and treatment of ischemic mitral regurgitation: a review. *J Thorac Dis.* 2018 Dec;10(12):6969-6986. doi: 10.21037/jtd.2018.10.64. PMID: 30746243; PMCID: PMC6344722.
- 6- Baldus, S., Kuck, K.H., Rudolph, V. et al. Interventionelle Therapie von AV-Klappenerkrankungen – Fokus Mitralklappeninsuffizienz. *Kardiologie* 12, 128–144 (2018). <https://doi.org/10.1007/s12181-018-0232-y>
- 7- Baldus, S., v. Bardeleben, R.S., Eggebrecht, H. et al. Erratum zu: Interventionelle Therapie von AV-Klappenerkrankungen – Kriterien für die Zertifizierung von Mitralklappenzentren. *Positionspapier der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie. Kardiologie* 14, 480–481 (2020). <https://doi.org/10.1007/s12181-020-00424-x>
- 8- Barth S, Hautmann MB, Arvaniti E, Kikec J, Kerber S, Zacher M, Halbfass P, Ranosch P, Lehmkuhl L, Foldyna B, Lüsebrink U, Hamm K. Mid-term hemodynamic and functional results after transcatheter mitral valve leaflet repair with the new PASCAL device. *Clin Res Cardiol.* 2021 May;110(5):628-639. doi: 10.1007/s00392-020-01733-7. Epub 2020 Aug 26. PMID: 32845361.
- 9- Barth S, Hautmann MB, Kerber S, Gietzen F, Reents W, Zacher M, Halbfass P, Griese DP, Schieffer B, Hamm K. Left ventricular ejection fraction of <20%: Too bad for MitraClip®? *Catheter Cardiovasc Interv.* 2017 Nov 15;90(6):1038-1045. doi: 10.1002/ccd.27159. Epub 2017 Jun 1. PMID: 28568427.
- 10- Barth S, Hautmann MB, Kerber S, Gietzen F, Zacher M, Halbfass P, Müller P, Schade A, Deneke T, Diegeler A, Schieffer B, Hamm K. Hemodynamic Improvement at Three Months after MitraClip® Treatment in End-Stage Heart Failure Patients with Functional Mitral Regurgitation. *J Heart Valve Dis.* 2016 Jul;25(4):475-482. PMID: 28009952.
- 11- Barth S, Hautmann MB, Muñoz Pérez C, Kerber S, Kikec J, Zacher M, Foldyna B, Lehmkuhl L, Halbfass P, Lüsebrink U, Hamm K. Functional and hemodynamic result with the PASCAL Ace percutaneous mitral valve repair: A single-center experience. *Hellenic J Cardiol.* 2022 May-Jun;65:8-14. doi: 10.1016/j.hjc.2022.02.004. Epub 2022 Feb 26. PMID: 35231607.
- 12- Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, Iung B, Lancellotti P, Lansac E, Rodriguez Muñoz D, Rosenhek R, Sjögren J, Tornos Mas P, Vahanian A, Walther T, Wendler O, Windecker S, Zamorano JL; ESC Scientific Document Group.

- 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2017 Sep 21;38(36):2739-2791. doi: 10.1093/eurheartj/ehx391. PMID: 28886619.
- 13- Belluschi I, Buzzatti N, Castiglioni A, Alfieri O, De Bonis M. The Alfieri's edge-to-edge technique for mitral valve repair: from a historical milestone of cardiac surgery to the origin of the transcatheter era. *Mini-invasive Surg* 2020;4:58. <http://dx.doi.org/10.20517/2574-1225.2020.48>
  - 14- Bertrand PB, Schwammenthal E, Levine RA, Vandervoort PM. Exercise Dynamics in Secondary Mitral Regurgitation: Pathophysiology and Therapeutic Implications. *Circulation*. 2017 Jan 17;135(3):297-314. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025260. PMID: 28093494; PMCID: PMC5245732.
  - 15- Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, de Leon AC Jr, Faxon DP, Freed MD, Gaasch WH, Lytle BW, Nishimura RA, O'Gara PT, O'Rourke RA, Otto CM, Shah PM, Shanewise JS; 2006 Writing Committee Members; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force. 2008 Focused update incorporated into the 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): endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*. 2008 Oct 7;118(15):e523-661. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.190748. Epub 2008 Sep 26. PMID: 18820172.
  - 16- Carpentier A. Cardiac valve surgery--the "French correction". *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1983 Sep;86(3):323-37. PMID: 6887954.
  - 17- Carpentier A, Adams D, Filsoufi F, Carpentier's Reconstructive Valve Surgery. From Valve Analysis to Valve Reconstruction Souders Elsevier 2010, eBook ISBN: 9781455710775.
  - 18- Chakravarty T, Makar M, Patel D, Oakley L, Yoon SH, Stegic J, Singh S, Skaf S, Nakamura M, Makkar RR. Transcatheter Edge-to-Edge Mitral Valve Repair With the MitraClip G4 System. *JACC Cardiovasc Interv*. 2020 Oct 26;13(20):2402-2414. doi: 10.1016/j.jcin.2020.06.053. Epub 2020 Sep 30. PMID: 33011141.
  - 19- Coats AJS, Anker SD, Baumbach A, Alfieri O, von Bardeleben RS, Bauersachs J, Bax JJ, Boveda S, Čelutkienė J, Cleland JG, Dargès N, Deneke T, Farmakis D, Filippatos G, Hausleiter J, Hindricks G, Jankowska EA, Lainscak M, Leclercq C, Lund LH, McDonagh T, Mehra MR, Metra M, Mewton N, Mueller C, Mullens W, Muneretto C, Obadia JF, Ponikowski P, Praz F, Rudolph V, Ruschitzka F, Vahanian A, Windecker S, Zamorano JL, Edvardsen T, Heidbuchel H, Seferovic PM, Prendergast B. The management of secondary mitral regurgitation in patients with heart failure: a joint position statement from the Heart Failure Association (HFA), European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI), European Heart Rhythm Association (EHRA), and European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021 Mar 18;42(13):1254–69. doi: 10.1093/eurheartj/ehab086. Epub ahead of print. PMID: 33734354; PMCID: PMC8014526.
  - 20- Colli A, Manzan E, Rucinkas K, Janusauskas V, Zucchetta F, Zakarkaitė D, Aidietis A, Gerosa G. Acute safety and efficacy of the NeoChord procedure†. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2015 May;20(5):575-80; discussion 580-1. doi: 10.1093/icvts/ivv014. Epub 2015 Feb 16. PMID: 25690455.
  - 21- Dal-Bianco JP, Levine RA. Anatomy of the mitral valve apparatus: role of 2D and 3D echocardiography. *Cardiol Clin*. 2013 May;31(2):151-64. doi: 10.1016/j.ccl.2013.03.001. Epub 2013 Apr 15. PMID: 23743068; PMCID: PMC3856635.
  - 22- 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 May 21;73(19):2465-2476. doi: 10.1016/j.jacc.2019.02.061. PMID: 31097168.

- 23- Deja MA, Grayburn PA, Sun B, Rao V, She L, Krejca M, Jain AR, Leng Chua Y, Daly R, Senni M, Mokrzycki K, Menicanti L, Oh JK, Michler R, Wróbel K, Lamy A, Velazquez EJ, Lee KL, Jones RH. Influence of mitral regurgitation repair on survival in the surgical treatment for ischemic heart failure trial. *Circulation*. 2012 May 29;125(21):2639-48. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.072256. Epub 2012 May 2. PMID: 22553307; PMCID: PMC3776601.
- 24- 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 Jul 14;40(27):2194-2202. doi: 10.1093/eurheartj/ehz314. PMID: 31121021.
- 25- Enriquez-Sarano M, Akins CW, Vahanian A. Mitral regurgitation. *Lancet*. 2009 Apr 18;373(9672):1382-94. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60692-9. Epub 2009 Apr 6. PMID: 19356795.
- 26- Enriquez-Sarano M, Avierinos JF, Messika-Zeitoun D, Detaint D, Capps M, Nkomo V, Scott C, Schaff HV, Tajik AJ. Quantitative determinants of the outcome of asymptomatic mitral regurgitation. *N Engl J Med*. 2005 Mar 3;352(9):875-83. doi: 10.1056/NEJMoa041451. PMID: 15745978.
- 27- Feldman T, Kar S, Rinaldi M, Fail P, Hermiller J, Smalling R, Whitlow PL, Gray W, Low R, Herrmann HC, Lim S, Foster E, Glower D; EVEREST Investigators. 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 Aug 18;54(8):686-94. doi: 10.1016/j.jacc.2009.03.077. PMID: 19679246.
- 28- Feldman T, Foster E, Glower DD, Kar S, Rinaldi MJ, Fail PS, Smalling RW, Siegel R, Rose GA, Engeron E, Loghin C, Trento A, Skipper ER, Fudge T, Letsou GV, Massaro JM, Mauri L; EVEREST II Investigators. Percutaneous repair or surgery for mitral regurgitation. *N Engl J Med*. 2011 Apr 14;364(15):1395-406. doi: 10.1056/NEJMoa1009355. Epub 2011 Apr 4. Erratum in: *N Engl J Med*. 2011 Jul 14;365(2):189. Glower, Donald G [corrected to Glower, Donald D]. PMID: 21463154.
- 29- 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 Jun;31(11):1373-81. doi: 10.1093/eurheartj/ehq050. Epub 2010 Mar 10. PMID: 20219746.
- 30- Gerçek M, Roder F, Rudolph TK, Fortmeier V, Zittermann A, Rudolph V, Friedrichs KP. PASCAL mitral valve repair system versus MitraClip: comparison of transcatheter edge-to-edge strategies in complex primary mitral regurgitation. *Clin Res Cardiol*. 2021 Dec;110(12):1890-1899. doi: 10.1007/s00392-021-01845-8. Epub 2021 Apr 10. PMID: 33837469; PMCID: PMC8639575.
- 31- 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 Sep 27;58(14):1474-81. doi: 10.1016/j.jacc.2011.06.032. PMID: 21939832.
- 32- Goldstein D, Moskowitz AJ, Gelijns AC, Ailawadi G, Parides MK, Perrault LP, Hung JW, Voisine P, Dagenais F, Gillinov AM, Thourani V, Argenziano M, Gammie JS, Mack M, Demers P, Atluri P, Rose EA, O'Sullivan K, Williams DL, Bagiella E, Michler RE, Weisel RD, Miller MA, Geller NL, Taddei-Peters WC, Smith PK, Moquete E, Overbey JR, Kron IL, O'Gara PT, Acker MA; CTSN. Two-Year Outcomes of Surgical Treatment of Severe Ischemic Mitral Regurgitation. *N Engl J Med*. 2016 Jan 28;374(4):344-53. doi: 10.1056/NEJMoa1512913. Epub 2015 Nov 9. PMID: 26550689; PMCID: PMC4908819.
- 33- Grewal J, Suri R, Mankad S, Tanaka A, Mahoney DW, Schaff HV, Miller FA, Enriquez-Sarano M. Mitral annular dynamics in myxomatous valve disease: new insights with

- real-time 3-dimensional echocardiography. *Circulation*. 2010 Mar 30;121(12):1423-31. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.901181. Epub 2010 Mar 15. PMID: 20231533.
- 34- Herold Gerold, *Innere Medizin* 2021, ISBN 9783982116600.
- 35- Jung JC, Jang MJ, Hwang HY. Meta-Analysis Comparing Mitral Valve Repair Versus Replacement for Degenerative Mitral Regurgitation Across All Ages. *Am J Cardiol*. 2019 Feb 1;123(3):446-453. doi: 10.1016/j.amjcard.2018.10.024. Epub 2018 Nov 6. PMID: 30471709.
- 36- Kajimoto K, Sato N, Takano T; investigators of the Acute Decompensated Heart Failure Syndromes (ATTEND) registry. Functional mitral regurgitation at discharge and outcomes in patients hospitalized for acute decompensated heart failure with a preserved or reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2016 Aug;18(8):1051-9. doi: 10.1002/ejhf.562. Epub 2016 May 23. PMID: 27212582.
- 37- Kingué S, Ba SA, Balde D, Diarra MB, Anzouan-Kacou JB, Anisubia B, Damorou JM, Ndobo 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 May;109(5):321-9. doi: 10.1016/j.acvd.2015.12.004. Epub 2016 Mar 14. PMID: 26988837.
- 38- Klues HG, Proschan MA, Dollar AL, Spirito P, Roberts WC, Maron BJ. Echocardiographic assessment of mitral valve size in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. Anatomic validation from mitral valve specimen. *Circulation*. 1993 Aug;88(2):548-55. doi: 10.1161/01.cir.88.2.548. PMID: 8339417.
- 39- Kumanohoso T, Otsuji Y, Yoshifuku S, Matsukida K, Koriyama C, Kisanuki A, Minagoe S, Levine RA, Tei C. Mechanism of higher incidence of ischemic mitral regurgitation in patients with inferior myocardial infarction: quantitative analysis of left ventricular and mitral valve geometry in 103 patients with prior myocardial infarction. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003 Jan;125(1):135-43. doi: 10.1067/mtc.2003.78. PMID: 12538997.
- 40- Lancellotti P, Zamorano JL, Vannan MA. Imaging challenges in secondary mitral regurgitation: unsolved issues and perspectives. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2014 Jul;7(4):735-46. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.114.000992. PMID: 25027455.
- 41- Lazam S, Vanoverschelde JL, Tribouilloy C, Grigioni F, Suri RM, Avierinos JF, de Meester C, Barbieri A, Rusinaru D, Russo A, Pasquet A, Michelena HI, Huebner M, Maalouf J, Clavel MA, Szymanski C, Enriquez-Sarano M; MIDA (Mitral Regurgitation International Database) Investigators. Twenty-Year Outcome After Mitral Repair Versus Replacement for Severe Degenerative Mitral Regurgitation: Analysis of a Large, Prospective, Multicenter, International Registry. *Circulation*. 2017 Jan 31;135(5):410-422. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023340. Epub 2016 Nov 29. PMID: 27899396.
- 42- Lim DS, Kar S, Spargias K, Kipperman RM, O'Neill WW, Ng MKC, Fam NP, Walters DL, Webb JG, Smith RL, Rinaldi MJ, Latib A, Cohen GN, Schäfer U, Marcoff L, Vandrangi P, Verta P, Feldman TE. Transcatheter Valve Repair for Patients With Mitral Regurgitation: 30-Day Results of the CLASP Study. *JACC Cardiovasc Interv*. 2019 Jul 22;12(14):1369-1378. doi: 10.1016/j.jcin.2019.04.034. Epub 2019 Jun 26. PMID: 31255562.
- 43- 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 Jul 15;64(2):182-92. doi: 10.1016/j.jacc.2013.10.021. Epub 2013 Oct 31. PMID: 24184254.
- 44- Lim DS, Smith RL, Gillam LD, Zahr F, Chadderdon S, Makkar R, Stephan von Bardeleben R, Kipperman RM, Rassi AN, Szerlip M, Goldman S, Inglessis-Azuaje I, Yadav P, Lurz P, Davidson CJ, Mumtaz M, Gada H, Kar S, Kodali SK, Laham R, Hiesinger W, Fam NP, Keßler M, O'Neill WW, Whisenant B, Klinger C, Kapadia S,

- Rudolph V, Choo J, Hermiller J, Morse MA, Schofer N, Gafoor S, Latib A, Koulogiannis K, Marcoff L, Hausleiter J; CLASP IID Pivotal Trial Investigators. Randomized Comparison of Transcatheter Edge-to-Edge Repair for Degenerative Mitral Regurgitation in Prohibitive Surgical Risk Patients. *JACC Cardiovasc Interv.* 2022 Sep 8;S1936-8798(22)01704-6. doi: 10.1016/j.jcin.2022.09.005. Epub ahead of print. PMID: 36121247.
- 45- Lung B, Delgado V, Rosenhek R, Price S, Prendergast B, Wendler O, De Bonis M, Tribouilloy C, Evangelista A, Bogachev-Prokophiev A, Apor A, Ince H, Laroche C, Popescu BA, Piérard L, Haude M, Hindricks G, Ruschitzka F, Windecker S, Bax JJ, Maggioni A, Vahanian A; EORP VHD II Investigators. Contemporary Presentation and Management of Valvular Heart Disease: The EURObservational Research Programme Valvular Heart Disease II Survey. *Circulation.* 2019 Oct;140(14):1156-1169. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.041080. Epub 2019 Sep 12. PMID: 31510787.
- 46- 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 Mar 7;37(10):817-25. doi: 10.1093/eurheartj/ehv603. Epub 2015 Nov 18. PMID: 26586779.
- 47- Messika-Zeitoun D, Nickenig G, Latib A, Kuck KH, Baldus S, Schueler R, La Canna G, Agricola E, Kreidel F, Huntgeburth M, Zuber M, Verta P, Grayburn P, Vahanian A, Maisano F. Transcatheter mitral valve repair for functional mitral regurgitation using the Cardioband system: 1 year outcomes. *Eur Heart J.* 2019 Feb 1;40(5):466-472. doi: 10.1093/eurheartj/ehy424. PMID: 30124798.
- 48- Millington-Sanders C, Meir A, Lawrence L, Stolinski C. Structure of chordae tendineae in the left ventricle of the human heart. *J Anat.* 1998 May;192 (Pt 4)(Pt 4):573-81. doi: 10.1046/j.1469-7580.1998.19240573.x. PMID: 9723984; PMCID: PMC1467811.
- 49- 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 Jun;28(11):1358-65. doi: 10.1093/eurheartj/ehm001. Epub 2007 Mar 9. PMID: 17350971.
- 50- Monteagudo Ruiz JM, Galderisi M, Buonauro A, Badano L, Aruta P, Swaans MJ, Sanchis L, Saraste A, Monaghan M, Theodoropoulos KC, Papitsas M, Liel-Cohen N, Kobal S, Bervar M, Berlot B, Filippatos G, Ikonomidis I, Katsanos S, Tanner FC, Cassani D, Faletra FF, Leo LA, Martinez A, Matabuena J, Grande-Trillo A, Alonso-Rodriguez D, Mesa D, Gonzalez-Alujas T, Sitges M, Carrasco-Chinchilla F, Li CH, Fernandez-Golfín C, Zamorano JL. Overview of mitral regurgitation in Europe: results from the European Registry of mitral regurgitation (EuMiClip). *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2018 May 1;19(5):503-507. doi: 10.1093/ehjci/jev011. PMID: 29529191.
- 51- Muller DWM, Farivar RS, Jansz P, Bae R, Walters D, Clarke A, Grayburn PA, Stoler RC, Dahle G, Rein KA, Shaw M, Scalia GM, Guerrero M, Pearson P, Kapadia S, Gillinov M, Pichard A, Corso P, Popma J, Chuang M, Blanke P, Leipsic J, Sorajja P; Tendyne Global Feasibility Trial Investigators. Transcatheter Mitral Valve Replacement for Patients With Symptomatic Mitral Regurgitation: A Global Feasibility Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2017 Jan 31;69(4):381-391. doi: 10.1016/j.jacc.2016.10.068. Epub 2016 Dec 28. Erratum in: *J Am Coll Cardiol.* 2017 Mar 7;69(9):1213. PMID: 28040318.
- 52- Muller DWM, Sorajja P, Duncan A, Bethea B, Dahle G, Grayburn P, Babaliaros V, Guerrero M, Thourani VH, Bedogni F, Denti P, Dumonteil N, Modine T, Jansz P, Chuang ML, Blanke P, Leipsic J, Badhwar V. 2-Year Outcomes of Transcatheter Mitral Valve Replacement in Patients With Severe Symptomatic Mitral Regurgitation. *J Am Coll Cardiol.* 2021 Nov 9;78(19):1847-1859. doi: 10.1016/j.jacc.2021.08.060. PMID: 34736561.
- 53- 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. *Kardiologie* 7, 76–90 (2013). <https://doi.org/10.1007/s12181-013-0488-1>.
- 54- Niikura H, Gössl M, Sorajja P. Transcatheter Mitral Valve Replacement with Tendyne. *Interv Cardiol Clin*. 2019 Jul;8(3):295-300. doi: 10.1016/j.iccl.2019.02.003. Epub 2019 Apr 6. PMID: 31078185.
- 55- Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Fleisher LA, Jneid H, Mack MJ, McLeod CJ, O'Gara PT, Rigolin VH, Sundt TM 3rd, Thompson A. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2017 Jun 20;135(25):e1159-e1195. doi: 10.1161/CIR.0000000000000503. Epub 2017 Mar 15. PMID: 28298458.
- 56- Nishino S, Watanabe N, Ashikaga K, Morihisa K, Kuriyama N, Asada Y, Shibata Y. Reverse Remodeling of the Mitral Valve Complex After Radiofrequency Catheter Ablation for Atrial Fibrillation: A Serial 3-Dimensional Echocardiographic Study. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2019 Oct;12(10):e009317. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.119.009317. Epub 2019 Oct 9. PMID: 31594407.
- 57- Obadia JF, Messika-Zeitoun D, Leurent G, Iung B, Bonnet G, Piriou N, Lefèvre T, Piot C, Rouleau F, Carrié D, Nejjari M, Ohlmann P, Leclercq F, Saint Etienne C, Teiger E, Leroux L, Karam N, Michel N, Gilard M, Donal E, Trochu JN, Cormier B, Armoiry X, Boutitie F, Maucort-Boulch D, Barnel C, Samson G, Guerin P, Vahanian A, Mewton N; MITRA-FR Investigators. Percutaneous Repair or Medical Treatment for Secondary Mitral Regurgitation. *N Engl J Med*. 2018 Dec 13;379(24):2297-2306. doi: 10.1056/NEJMoa1805374. Epub 2018 Aug 27. PMID: 30145927.
- 58- Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Gentile F, Jneid H, Krieger EV, Mack M, McLeod C, O'Gara PT, Rigolin VH, Sundt TM 3rd, Thompson A, Toly C. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2021 Feb 2;143(5):e35-e71. doi: 10.1161/CIR.0000000000000932. Epub 2020 Dec 17. Erratum in: *Circulation*. 2021 Feb 2;143(5):e228. Erratum in: *Circulation*. 2021 Mar 9;143(10):e784. PMID: 33332149.
- 59- Pfannmüller, Bettina; Borger, Michael A., Mitralklappeninsuffizienz: Warum und wann operiert werden sollte, *Dtsch Arztebl* 2018; 115(13): [4]; DOI: 10.3238/PersKardio.2018.03.30.01
- 60- Praz F, Spargias K, Chrissoheris M, Büllsfeld L, Nickenig G, Deuschl F, Schueler R, Fam NP, Moss R, Makar M, Boone R, Edwards J, Moschovitis A, Kar S, Webb J, Schäfer U, Feldman T, Windecker S. 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 Aug 19;390(10096):773-780. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31600-8. PMID: 28831993.
- 61- Ray S. The echocardiographic assessment of functional mitral regurgitation. *Eur J Echocardiogr*. 2010 Dec;11(10):i11-17. doi: 10.1093/ejechocard/jeq121. PMID: 21078834.
- 62- Rosenhek R, Rader F, Klaar U, Gabriel H, Krejc M, Kalbeck D, Schemper M, Maurer G, Baumgartner H. Outcome of watchful waiting in asymptomatic severe mitral regurgitation. *Circulation*. 2006 May 9;113(18):2238-44. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.599175. Epub 2006 May 1. PMID: 16651470.
- 63- Rossi A, Dini FL, Faggiano P, Agricola E, Cicoira M, Frattini S, Simioniuc A, Gullace M, Ghio S, Enriquez-Sarano M, Temporelli PL. Independent prognostic value of functional mitral regurgitation in patients with heart failure. A quantitative analysis of 1256 patients with ischaemic and non-ischaemic dilated cardiomyopathy. *Heart*. 2011 Oct;97(20):1675-80. doi: 10.1136/hrt.2011.225789. Epub 2011 Jul 31. PMID: 21807656.

- 64- Salgo IS, Gorman JH 3rd, Gorman RC, Jackson BM, Bowen FW, Plappert T, St John Sutton MG, Edmunds LH Jr. Effect of annular shape on leaflet curvature in reducing mitral leaflet stress. *Circulation*. 2002 Aug 6;106(6):711-7. doi: 10.1161/01.cir.0000025426.39426.83. PMID: 12163432.
- 65- Silaschi M, Treede H. Moderne operative Therapie der Mitralklappeninsuffizienz. *CardioVasc* 2019; 19: 29-32. doi:10.1007/s15027-019-1597-y
- 66- Stone GW, Adams DH, Abraham WT, Kappetein AP, Généreux P, Vranckx P, Mehran R, Kuck KH, Leon MB, Piazza N, Head SJ, Filippatos G, Vahanian AS; Mitral Valve Academic Research Consortium (MVARC). 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 Jul 21;66(3):308-321. doi: 10.1016/j.jacc.2015.05.049. PMID: 26184623.
- 67- Stone GW, Lindenfeld J, Abraham WT, Kar S, Lim DS, Mishell JM, Whisenant B, Grayburn PA, Rinaldi M, Kapadia SR, Rajagopal V, Sarembock IJ, Brieke A, Marx SO, Cohen DJ, Weissman NJ, Mack MJ; COAPT Investigators. Transcatheter Mitral-Valve Repair in Patients with Heart Failure. *N Engl J Med*. 2018 Dec 13;379(24):2307-2318. doi: 10.1056/NEJMoa1806640. Epub 2018 Sep 23. PMID: 30280640.
- 68- 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 Jul 26;14(14):1538-1548. doi: 10.1016/j.jcin.2021.04.001. Epub 2021 May 18. Erratum in: *JACC Cardiovasc Interv*. 2022 Jul 11;15(13):1395. PMID: 34020928..
- 69- 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 Mar 1;91(5):538-43. doi: 10.1016/s0002-9149(02)03301-5. PMID: 12615256.
- 70- Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Barón-Esquivias G, Baumgartner H, Borger MA, Carrel TP, De Bonis M, Evangelista A, Falk V, Iung B, Lancellotti P, Pierard L, Price S, Schäfers HJ, Schuler G, Stepinska J, Swedberg K, Takkenberg J, Von Oppell UO, Windecker S, Zamorano JL, Zembala M. , Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC); European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J*. 2012 Oct;33(19):2451-96. doi: 10.1093/eurheartj/ehs109. Epub 2012 Aug 24. PMID: 22922415.
- 71- Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J, Capodanno D, Conradi L, De Bonis M, De Paulis R, Delgado V, Freemantle N, Gilard M, Haugaa KH, Jeppsson A, Jüni P, Pierard L, Prendergast BD, Sádaba JR, Tribouilloy C, Wojakowski W; ESC/EACTS Scientific Document Group. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2022 Feb 12;43(7):561-632. doi: 10.1093/eurheartj/ehab395. Erratum in: *Eur Heart J*. 2022 Feb 18;: PMID: 34453165.
- 72- Van Mieghem NM, Piazza N, Anderson RH, Tzikas A, Nieman K, De Laet LE, McGhie JS, Geleijnse ML, Feldman T, Serruys PW, de Jaegere PP. Anatomy of the mitral valvular complex and its implications for transcatheter interventions for mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Aug 17;56(8):617-26. doi: 10.1016/j.jacc.2010.04.030. PMID: 20705218.
- 73- von Bardeleben, Ralph Stephan; Keller, Karsten; Münzel, Thomas, *Dtsch Arztebl* 2019; 116(15): [38]; DOI: 10.3238/PersKardio.2019.04.12.08
- 74- 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 Oct 26;13(20):2344-2357. doi: 10.1016/j.jcin.2020.06.019. PMID: 33092709.
- 75- 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. doi: 10.1016/j.jchf.2019.06.011. Epub 2019 Sep 11. PMID: 31521683.
- 76- 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 Feb 1;45(3):381-7. doi: 10.1016/j.jacc.2004.09.073. PMID: 15680716.
- 77- Yadgir S, Johnson CO, Aboyans V, Adebayo OM, Adedoyin RA, Afarideh M, Alahdab F, Alashi A, Alipour V, Arabloo J, Azari S, Barthelemy CM, Benziger CP, Berman AE, Bijani A, Carrero JJ, Carvalho F, Daryani A, Durães AR, Esteghamati A, Farid TA, Farzadfar F, Fernandes E, Filip I, Gad MM, Hamidi S, Hay SI, Ilesanmi OS, Naghibi Irvani SS, Jürisson M, Kasaeian A, Kengne AP, Khan AR, Kisa A, Kisa S, Kolte D, Manafi N, Manafi A, Mensah GA, Mirrakhimov EM, Mohammad Y, Mokdad AH, Negoi RI, Thi Nguyen HL, Nguyen TH, Nixon MR, Otto CM, Patel S, Pilgrim T, Radfar A, Rawaf DL, Rawaf S, Rawasia WF, Rezapour A, Roever L, Saad AM, Saadatagah S, Senthilkumaran S, Sliwa K, Tesfay BE, Tran BX, Ullah I, Vaduganathan M, Vasankari TJ, Wolfe CDA, Yonemoto N, Roth GA; Global Burden of Disease Study 2017 Nonrheumatic Valve Disease Collaborators. Global, Regional, and National Burden of Calcific Aortic Valve and Degenerative Mitral Valve Diseases, 1990-2017. *Circulation.* 2020 May 26;141(21):1670-1680. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.043391. Epub 2020 Mar 29. Erratum in: *Circulation.* 2020 May 26;141(21):e836. PMID: 32223336.
- 78- Zeng X, Levine RA, Hua L, Morris EL, Kang Y, Flaherty M, Morgan NV, Hung J. Diagnostic value of vena contracta area in the quantification of mitral regurgitation severity by color Doppler 3D echocardiography. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2011 Sep;4(5):506-13. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.110.961649. Epub 2011 Jul 5. PMID: 21730026; PMCID: PMC3224848.
- 79- Zoghbi WA, Adams D, Bonow RO, Enriquez-Sarano M, Foster E, Grayburn PA, Hahn RT, Han Y, Hung J, Lang RM, Little SH, Shah DJ, Shernan S, Thavendiranathan P, Thomas JD, Weissman NJ. Recommendations for Noninvasive Evaluation of Native Valvular Regurgitation: A Report from the American Society of Echocardiography Developed in Collaboration with the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *J Am Soc Echocardiogr.* 2017 Apr;30(4):303-371. doi: 10.1016/j.echo.2017.01.007. Epub 2017 Mar 14. PMID: 28314623.

## **16. Anhang**

### **16.1 Ehrenwörtliche Erklärung**

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin Marburg zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel *Klinische und hämodynamische Effekte einer Transkatheter Mitralklappenrekonstruktion mit dem PASCAL®-System bei Patienten mit hochradiger Mitralklappeninsuffizienz in Abhängigkeit von der Ätiologie der Insuffizienz* in der Klinik für für Kardiologie, Angiologie und internistische Intensivmedizin der Philipps-Universität Marburg unter Leitung von Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Bernhard Schieffer mit Unterstützung durch meinen Referent Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Sebastian Barth ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe. Ich habe bisher an keinem in- oder ausländischen Medizinischen Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende oder eine andere Arbeit als Dissertation vorgelegt. Ich versichere, dass ich sämtliche wörtlichen oder sinngemäßen Übernahmen und Zitate kenntlich gemacht habe.

Mit dem Einsatz von Software zur Erkennung von Plagiaten bin ich einverstanden. Vorliegende Arbeit wurde in folgenden Publikationsorgan: Journal of Cardiology, Official Journal of the Japanese College of Cardiology veröffentlicht:

Barth S, Shalla A, Kikec J, Kerber S, Zacher M, Reents W, Lehmkuhl L, Foldyna B, Halbfass P, Lüsebrink U, Hautmann MB. Functional and hemodynamic results after transcatheter mitral valve leaflet repair with the PASCAL device depending on etiology in a real-world cohort. J Cardiol. 2021 Dec;78(6):577-585. doi: 10.1016/j.jjcc.2021.08.008. Epub 2021 Sep 1. PMID: 34479788.

**Ort, Datum, Unterschrift Doktorandin/Doktorand**

---

„Die Hinweise zur Erkennung von Plagiaten habe ich zur Kenntnis genommen.

**Ort, Datum, Unterschrift Referentin/Referent**

## 16.2 Danksagung

Ich möchte mich herzlich bei meinem Doktorvater und Betreuer, Herrn PD Dr. med. Sebastian Barth, für die Vergabe des Themas meiner Promotionsarbeit bedanken. Trotz seines stressigen Arbeitsalltags stand er jederzeit geduldig und verständnisvoll für Rückfragen zur Verfügung. Ohne seinen wertvollen Beitrag und seine Bemühungen wäre die Umsetzung dieser Arbeit nicht möglich gewesen.

Ebenso möchte ich mich bei Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Bernhard Schieffer herzlich bedanken, dass er mir die Möglichkeit gegeben hat, an seiner Klinik für Kardiologie, Angiologie und internistische Intensivmedizin an der Philipps-Universität Marburg zu promovieren.

Ein großer Dank gebührt auch meinem Chefarzt, Herrn Prof. Dr. med. Sebastian Kerber. Ohne seine Förderung und Unterstützung für wissenschaftliche Aktivitäten in der Klinik für Kardiologie I am Campus Bad Neustadt wäre diese Promotion nicht realisierbar gewesen.

Herrn Dr. Michael Zacher möchte ich für die statistischen Auswertungen dieser Arbeit und seine Software-Lösungen danken, die die Erhebung und Auswertung des komplexen Datensatzes ermöglicht haben.

Besonders dankbar bin ich meinen Kollegen und Freunden, Frau Dr. med. Eleni Arvaniti, Herrn Dr. med. Mahmoud Aljasseem, Herrn PD. Dr. med. Tarek Bekfani, Herrn Dr. med. Mohammad Cheikh Ibrahim und Herrn Dr. med. Hassan Soda, für ihre moralische Unterstützung sowie ihre motivierenden und ermutigenden Ratschläge. Sie haben mir die notwendige Kraft gegeben, diese Promotion erfolgreich abzuschließen.

Das größte Dankeschön gebührt jedoch meiner Familie – meiner Kinana, meinen Eltern und meinen Kindern Joud und Fares. Sie standen mir bedingungslos und liebevoll während der gesamten Zeit zur Seite.

### **16.3 Verzeichnis der akademischen Lehrer/-innen**

Abdulkader Tataa

Abdulnaser Radwan

Ahmad Shreitah

Akeel Hajouz

Akram Jahjah

Aktham Kenjrawi

Ali Darwish

Aziz Zaher

Bassam Abdin

Fatima Yaseen

Ghazal Deeb

Hassan Zaizafon

Hussam Balleh

Issa Layka

Kaser Aldau

Michael Amtanius

Michael Gerogos

Mohamad Alkhaier

Mohamad Yasen Kassab

Moustafa Monla

Muneef Merie

Muneer Shahoud

Nadim Zahlouk

Soulaiman Alkadi

Yousef Yousef

## **16.4 Lebenslauf**

Enthält persönliche Daten, Sie sind nicht Bestandteil der Veröffentlichung

**Lebenslauf:**

Enthält persönliche Daten, Sie sind nicht Bestandteil der Veröffentlichung

**Lebenslauf:**

Enthält persönliche Daten, Sie sind nicht Bestandteil der Veröffentlichung

**Lebenslauf:**

Enthält persönliche Daten, Sie sind nicht Bestandteil der Veröffentlichung

## 16.5 Originale Publikation





ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Cardiology

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/jjcc](http://www.elsevier.com/locate/jjcc)

Original article

## Functional and hemodynamic results after transcatheter mitral valve leaflet repair with the PASCAL device depending on etiology in a real-world cohort

Sebastian Barth MD<sup>a,\*</sup>, Alaa Shalla MD<sup>a</sup>, Jan Kikec MD<sup>a</sup>, Sebastian Kerber MD<sup>a</sup>, Michael Zacher MD<sup>b</sup>, Wilko Reents MD<sup>c</sup>, Lukas Lehmkuhl MD<sup>d</sup>, Borek Foldyna MD<sup>e</sup>, Philipp Halbfass MD<sup>f</sup>, Ulrich Lüsebrink MD<sup>g</sup>, Martina B. Hautmann MD<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Department of Cardiology, Cardiovascular Center Bad Neustadt, Von-Guttenberg-Straße 11, D-97616 Bad Neustadt a. d. Saale, Germany

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

<sup>c</sup> Department of Cardiac Surgery, Cardiovascular Center Bad Neustadt, Germany

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

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

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

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

### ARTICLE INFO

#### Article history:

Received 6 July 2021

Revised 6 August 2021

Accepted 10 August 2021

Available online xxx

#### Keywords:

PASCAL mitral valve repair system

Mitral valve etiology

Mitral valve regurgitation

### ABSTRACT

**Background:** The PASCAL system (Edwards Lifescience, Irvine, CA, USA) is a novel device for edge-to-edge treatment of mitral regurgitation (MR). The aim of our study was to examine the functional and hemodynamic outcome after repair of functional (FMR) and degenerative mitral regurgitation (DMR) using the PASCAL system in a real-world setting.

**Methods:** A total 92 consecutive patients with symptomatic MR 3+/4+ were treated in our institute using the PASCAL device. Primary endpoints included procedural success, clinical success, and major adverse event rate at 30 days and 7 months.

**Results:** 68.5% had a functional and 31.5% a degenerative etiology. Overall success rate was achieved in 97.8% patients (98.4% FMR, 96.6% DMR). At follow-up, 85.7% of the patients (89.2% FMR, 78.3% DMR) had MR grade  $\leq$  1. 96.4% (97.4% FMR, 94.4% DMR) were in New York Heart Association class I or II. Six-minute walking distance improved by 96 m (92 m FMR, 106 m DMR), Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire improved by 19 points (19 points FMR, 19 points DMR). Pro-B-type natriuretic peptide (proBNP) levels decreased from 4673 to 2179 pg/dl (5239–2018 pg/ml FMR, 3418–2530 pg/ml DMR) and mean pulmonary capillary wedge pressure from 21 to 16 mmHg (21–17 mmHg FMR, 19–13 mmHg DMR).

At 30 days, there was 1 cardiovascular death (1.2%) with DMR. At 1 year, Kaplan-Meier survival was 86% (86% FMR, 86% DMR).

**Conclusions:** Severe MR can successfully and safely be treated with the PASCAL device regardless of etiologies. This interventional approach resulted in a sustained MR reduction, improvement in exercise capacity, quality of life, proBNP levels, and hemodynamics in FMR and DMR at follow-up.

© 2021 Japanese College of Cardiology. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

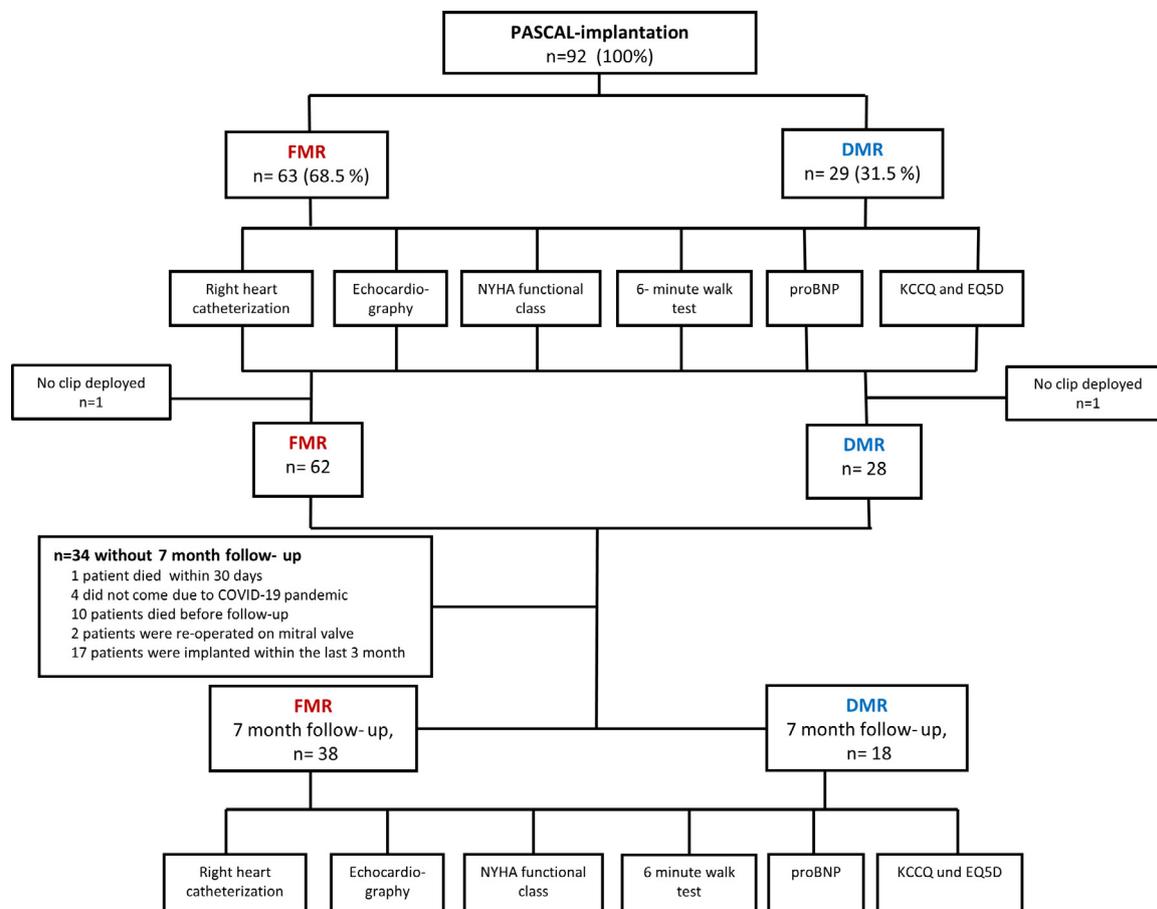
### Introduction

In the past two decades, transcatheter mitral valve therapy has become a valuable and established treatment option in patients with severe mitral regurgitation (MR) who are at high surgical risk. Since then, there have been further developments for percutaneous mitral valve repair due to the inherent anatomical complexity of

the valve and the different mechanisms of regurgitation [1]. Among these techniques, the MitraClip® system (Evalve Inc., Menlo Park, CA, USA) is the most widely used technology for percutaneous mitral valve leaflet repair [2–5]. With the PASCAL system (Edwards Lifescience, Irvine, CA, USA), another new transcatheter valve repair system has been approved for interventional treatment of MR. The PASCAL ace implant system an advanced version of the PASCAL has been available since September 2020. Because of their unique design, both PASCAL implant systems appear to be applicable in patients with morphological features beyond the EVEREST criteria [3,6] and challenging complex anatomies. First promising results

\* Corresponding author.

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



**Fig. 1.** Enrollment and follow-up of study population. DMR, degenerative mitral regurgitation; EQ5D, European Quality of Life 5 Dimensions; FMR, functional mitral regurgitation; KCCQ, Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; NYHA, New York Heart Association; BNP, brain natriuretic peptide.

have been reported in the prospective CLASP study treating patients with functional or degenerative MR (FMR/DMR) [7–9]. However, it is still unknown whether functional or degenerative etiologies can be equally treated with the PASCAL repair system and whether MR reduction improves midterm functional and hemodynamic outcome in a real-world setting.

Therefore, the aim of our study was to assess the hemodynamic effects, procedural and clinical outcome after transcatheter mitral valve repair using the PASCAL- and PASCAL ace repair system at follow-up.

## Methods

### Study population

Between July 2019 and May 2021 PASCAL-treatment was performed in 92 consecutive patients with symptomatic severe MR at our institution (Fig. 1). Almost all patients were in New York Heart Association (NYHA) functional class III or IV despite optimal medical therapy. MR was quantified by echocardiography and cardiac catheterization in accordance with the guidelines on valvular heart disease of the European Society of Cardiology [10]. Patients were discussed within our local interdisciplinary heart team consisting of interventional cardiologists and cardiac surgeons highly experienced in treating mitral valve disease.

PASCAL®-treatment was chosen for patients with an unacceptable high risk for conventional surgery due to (1) severe left ventricular (LV) dysfunction, (2) logistic EuroSCORE II > 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 LV ejection fraction (LVEF) <20%, mitral valve area <4.0 cm<sup>2</sup>, previous mitral valve surgery or transcatheter procedure, 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, life expectancy <12 months, and concomitant severe tricuspid valve regurgitation. To gain experience with the PASCAL system, we did not perform MitraClip procedures during this period. The criteria to treat a patient with a transcatheter mitral valve repair system were the same as for the MitraClip system.

Standardized echocardiography was performed by independent investigators (not involved in the procedure). Depending on etiology, patients were divided into two groups: FMR or DMR (Fig. 1). For both groups (FMR and DMR), the following parameters were assessed before PASCAL procedure and at 7 months: 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>), pulmonary 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 the PASCAL® procedure and at follow-up. The retrospective, single-center study was approved by the local ethics committee of University of Marburg, Germany.

### Design characteristics of the PASCAL® mitral valve repair system

The delivery system consists of a 22Fr. guide sheath with a steerable catheter and an implant catheter. From July 2019 to August 2020, we implanted the PASCAL and since September 2020 the PASCAL ace implant system exclusively. Both PASCAL implant systems are divided into two paddles and two clasps, which can be operated either simultaneously or independently to facilitate leaflet grasping. In contrast to the PASCAL ace, which consists of a thinner profile, the PASCAL implant had a central spacer which is intended to fill the regurgitant orifice area of the MR and to reduce the strain on the leaflets. Both PASCAL repair systems allow elongation of the implant system for atraumatic maneuvering out of the subvalvular chords. Since September 2020, we implanted exclusively the PASCAL ace clip to gain experience with this new implant system and to shorten the learning curve.

### Procedure

The transvenous mitral valve leaflet reconstruction with the PASCAL® device was performed under general anaesthesia in a hybrid-operating suite equipped with a Siemens Artis zee angiography system (Siemens, Erlangen, Germany). Echocardiographic guidance was performed with a Philips iE33 echocardiography system and a 3D-TOE probe (Philips, Best, The Netherlands). The PASCAL and PASCAL ace implant system were used according to the manufacturer's instructions.

### Study endpoints

The endpoints of our study followed the definitions of the Mitral Valve Academic Research Consortium [11].

Device success at 30 days and 7 months 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 and stroke, and freedom from unplanned surgical or interventional procedures related to the device.

The primary safety endpoint was defined as a composite of major adverse event (MAE) rate at 30 days and 7 months: all-cause mortality, stroke, myocardial infarction, and new need for renal replacement therapy or severe bleeding (major or life-threatening bleeding).

### 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 analyzed using the Kaplan-Meier method. A two-sided *p*-value of  $< 0.05$  was considered statistically significant. Data analysis was performed with IBM SPSS Statistics for Windows, Version 27 (IBM Corp., Armonk, NY, USA).

## Results

### Baseline characteristics

Between June 2019 and May 2021, 92 consecutive patients were treated with the PASCAL implant system in our institute. Mean age was 78.9 years (38 – 91) and approximately two thirds of the patients were male. Prior to intervention all patients presented with MR grade 3+ or 4+; 63 patients (68.5%) had a functional, 22 patients (23.9%) a degenerative and 7 patients (7.6%) a mixed etiology. The cases of mixed disease were further categorized as predominantly DMR, resulting in a total of 29 patients with DMR

(31.5%); 91/92 patients (99%) were in NYHA functional class III or IV. Additional details are provided in [Table 1](#).

### Procedural outcome

Successful implantation of the PASCAL device was achieved in 90/92 (97.8%) patients. Implantation failed in 2 patients. In the first case, the procedure had to be stopped due to pericardial effusion during transeptal puncture. In the second case, successful leaflet grasping of a shortened and enrolled posterior leaflet was not possible. One patient with a marked flail of the anterior leaflet had a single leaflet device attachment of one PASCAL device during the procedure. After deployment of two further devices laterally and medially of the first one the detached device was successfully stabilized. Device success for FMR and DMR was high (94.8% FMR, 92.3% DMR). The majority of patients were treated with one PASCAL device (66.7% FMR, 62.1% DMR). Two devices were implanted in 19 patients with FMR (30.2%) and 10 patients with DMR (34.5%), 2 patients with FMR received three PASCAL devices (3.2%). Mean total procedure time (time from skin incision to femoral vein access closure) was  $70 \pm 33$  min in FMR and  $81 \pm 44$  min in DMR ( $p=0.438$ ). On-site follow-up was performed in 38/63 patients with FMR (60.3%) and 18/29 patients with DMR (61.1%). Ten patients died before follow-up. Two patients were re-operated on the mitral valve during follow-up.

An acute reduction of MR with MR grade  $\leq 1+$  was achieved in 82.5% in patients with FMR and 82.9% in patients with DMR ([Fig. 2a](#)).

The mean length of hospital stay was 10 days, including 1.6 days in an intermediate care unit on average.

### Hemodynamic and echocardiographic results

In 56 patients with complete on-site-follow-up a significant reduction of PCWP<sub>mean</sub> was achieved (overall  $21 \pm 9$  mmHg vs.  $16 \pm 8$  mmHg,  $p=0.007$ , FMR  $21 \pm 9$  mmHg vs.  $17 \pm 8$  mmHg,  $p=0.046$ , DMR  $19 \pm 9$  mmHg vs.  $13 \pm 7$  mmHg,  $p=0.069$ ). Likewise, PAP<sub>mean</sub> fell significantly in total cohort (overall  $30 \pm 11$  mmHg vs.  $25 \pm 11$  mmHg,  $p=0.033$ , FMR  $30 \pm 12$  mmHg vs.  $25 \pm 10$  mmHg,  $p=0.063$ , DMR  $31 \pm 15$  mmHg vs.  $26 \pm 13$  mmHg,  $p=0.052$ ). Reduction of PAP<sub>sys-</sub>, PAP<sub>dias-</sub>, RAP<sub>mean</sub>, and PVR and increasing of cardiac index and pulmonary artery saturation was observed, but failed statistical significance.

The echocardiographic parameters are presented in [Table 2](#). After successful implantation of the PASCAL implant system, a periprocedural MR  $\leq 1$  was achieved overall in 82.2% (82.5% FMR, 82.9% DMR) and at 7-month follow-up in 85.7% of the patients (89.2% FMR, 77.7% DMR).

Patients with FMR showed a relevant improvement in LV ejection fraction (FMR:  $42 \pm 16\%$  to  $47 \pm 12\%$ ,  $p=0.006$ ) and LV diameters as a sign of reverse remodelling of the left ventricle (LVEDD  $57 \pm 7$  mm to  $56 \pm 7$  mm,  $p=0.028$ , LVESD  $46 \pm 9$  mm to  $45 \pm 9$  mm,  $p=0.084$ ). LV function in DMR was normal at baseline and did not change after the procedure ( $56 \pm 8\%$  to  $56 \pm 9\%$ ,  $p=0.228$ ). After MR reduction, LVEDD decreased significantly, whereas LVESD did not change (LVEDD  $52 \pm 5$  mm to  $51 \pm 8$  mm,  $p=0.031$ , LVESD  $37 \pm 6$  mm to  $36 \pm 7$  mm,  $p=0.068$ ) ([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  $2.3 \pm 1$  mmHg FMR,  $2.8 \pm 1$  DMR).

### Clinical outcomes

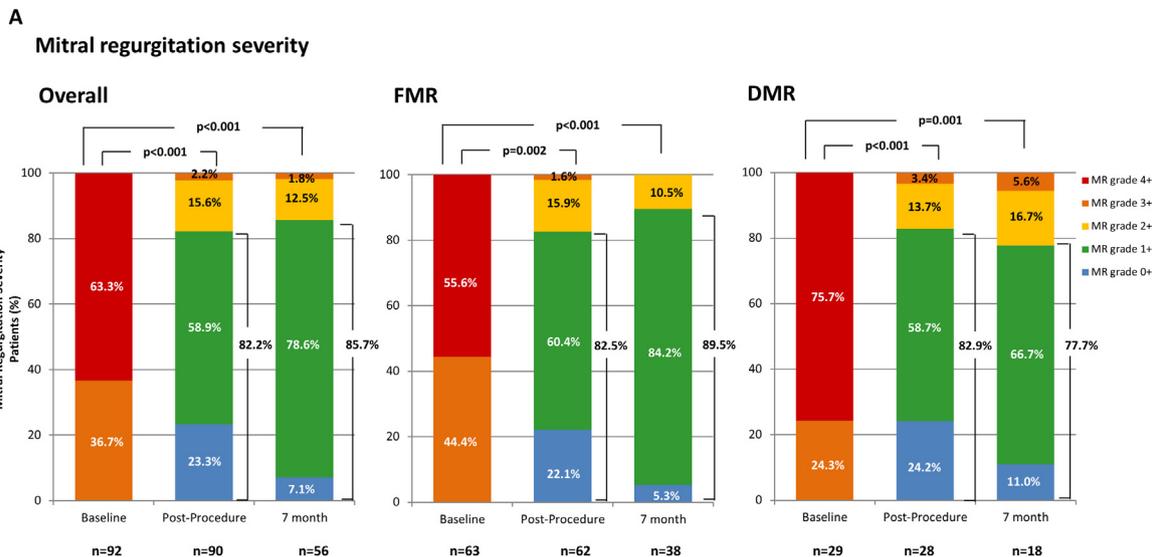
A total 56/92 (60.9%) patients completed clinical, hemodynamic, and echocardiographic on-site-follow-up after  $204 \pm 150$  days. At baseline, almost all patients (98.9%) presented in NYHA functional

**Table 1**  
Baseline characteristics.

	Overall (n=92)	FMR (n=63)	DMR (n=29)
Demographics			
Age, mean, years	78.9 ± 8	78.8 ± 8	79.2 ± 9
Sex, male, n (%)	56 (60.9)	40 (63.5)	16 (55.2)
Body mass index	26.7 ± 5	27.0 ± 7	26.1 ± 4
Logistic EuroSCORE II, mean	20.7 ± 17	23.0 ± 18	15.9 ± 11
STS PROM for mitral valve repair (%)	7.8 ± 7	7.7 ± 7	8.0 ± 8
Comorbidities			
Diabetes mellitus, n (%)	19 (20.7)	13 (20.6)	6 (20.7)
Hypertension, n (%)	78 (84.8)	56 (88.9)	22 (75.9)
Ischemic CMP, n (%)	41 (44.6)	33 (52.4)	8 (27.6)
Non-ischemic CMP, n (%)	14 (15.2)	12 (19.0)	2 (6.9)
Atrial fibrillation, n (%)	63 (68.5)	46 (73.0)	17 (58.6)
Previous stroke, n (%)	9 (9.8)	8 (12.7)	1 (3.4)
Previous cardiac surgery, n (%)	30 (32.6)	21 (33.3)	9 (31.0)
ICD, CRT baseline, n (%)	4 (4.3)	4 (6.3)	0 (0.0)
Heart failure severity			
NYHA Functional Class III or IV, n (%)	91 (99.0)	63 (100.0)	28 (96.6)
Echocardiography			
EROA, cm <sup>2</sup>	0.43 ± 0.2	0.39 ± 0.2	0.51 ± 0.3
MR grade ≥3, n (%)	92 (100)	63 (100)	29 (100)

Values are mean ± SD. Values in parentheses are percentages.

CMP, cardiomyopathy; CRT, cardiac resynchronization therapy; DMR, degenerative mitral regurgitation; EROA, effective regurgitant orifice area; FMR, functional mitral regurgitation; ICD, implanted cardioverter defibrillator; MR, mitral regurgitation; NYHA, New York Heart Association.



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

class III or IV (100% FMR, 96.4% DMR) (Fig. 2b). After successful PASCAL mitral valve repair functional capacity improved overall from  $3.1 \pm 0.3$  baseline to  $1.5 \pm 0.6$  (FMR  $3.1 \pm 0.3$  to  $1.4 \pm 0.6$ , DMR  $3.1 \pm 0.5$  to  $1.6 \pm 0.6$ ). The mean 6-min walking distance increased overall significantly by 96 m (FMR 92 m, DMR 106 m) (Fig. 2c).

The Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) and European Quality of Life 5 Dimensions Questionnaire (EQ5D) improved overall by 29 points (FMR 29 points, DMR 29 points) and by 18 points (FMR 18 points, DMR 18 points), respectively (Fig. 2d and e).

Baseline and 7-month proBNP values were available in all 56 patients (100%). Overall, mean proBNP levels decreased significantly from 4673 pg/ml to 2179 pg/ml (FMR 5239 pg/ml to 2018 pg/ml, DMR 3418 to 2530 pg/ml) (Fig. 2f).

The primary safety endpoint, defined as a composite of MAE rate at 30 days and at 7 months, was overall 8.3% (6.9% FMR, 11.5% DMR) and overall 11.9% (12.1% FMR, 11.5% DMR) (Table 3). All-cause mortality rate was overall 1.2% (0% FMR, 3.8% DMR) at 30 days and overall 14% (14% FMR, 14% DMR) at 1 year. Ten patients died, none of them related to device malfunction. Two patients died as a consequence of pre-existing right heart failure with multiorgan failure.

**Table 2**

Hemodynamic and echocardiographic effects of PASCAL therapy at baseline and follow-up divided into functional (n=63) and degenerative etiology (n=29).

	Overall (n=92)			FMR (n=63)			DMR (n=29)		
	Baseline (n=56)	7 months (n=56)	p-value <sup>1</sup>	Baseline (n=38)	7 months (n=38)	p-value <sup>1</sup>	Baseline (n=18)	7 months (n=18)	p-value <sup>1,2</sup>
Mean follow-up (days)		204 ± 150							
Intraprocedural parameters									
Implanted clips/patient									0.351
0 clip, n (%)	1/92 (1.1)			0/63 (0.0)			1/29 (3.4)		
1 clip, n (%)	60/92 (65.2)			42/63 (66.7)			18/29 (62.1)		
2 clips, n (%)	29/92 (31.5)			19/63 (30.2)			10/29 (34.5)		
3 clips, n (%)	2/92 (2.2)			2/63 (3.2)			0/29 (0.0)		
Procedure time <sup>b</sup> (min)	74 ± 37			70 ± 33			81 ± 44		0.438
Device time <sup>a</sup> (min)	46 ± 33			43 ± 28			51 ± 40		0.262
Fluoroscopy time (min)	7.9 ± 5			7.6 ± 4			8.5 ± 5		0.437
Area dosage (cgy × cm <sup>2</sup> )	1232 ± 914			1276 ± 936			1207 ± 894		0.389
Right heart catheterization									
Cardiac index (l/min/m <sup>2</sup> )	2.1 ± 0.7	2.3 ± 0.7	0.222	2.1 ± 0.8	2.3 ± 0.6	0.315	2.3 ± 0.7	2.5 ± 0.5	0.495
Mean PCWP (mmHg)	21 ± 9	16 ± 8	0.007	21 ± 9	17 ± 8	0.046	19 ± 9	13 ± 7	0.069
PAPsys (mmHg)	47 ± 26	42 ± 17	0.202	45 ± 16	42 ± 15	0.411	50 ± 26	42 ± 21	0.338
PAPdias (mmHg)	18 ± 9	15 ± 9	0.054	18 ± 8	15 ± 8	0.062	18 ± 10	16 ± 11	0.397
PAPmean (mmHg)	30 ± 11	25 ± 11	0.033	30 ± 12	25 ± 10	0.063	31 ± 15	26 ± 13	0.052
RVPsys (mmHg)	48 ± 16	43 ± 19	0.196	46 ± 14	40 ± 14	0.127	53 ± 23	48 ± 27	0.199
RVPdias (mmHg)	5 ± 5	3 ± 5	0.081	5 ± 5	4 ± 5	0.585	7 ± 6	3 ± 6	0.093
RAPmean (mmHg)	9 ± 5	7 ± 6	0.070	9 ± 6	7 ± 5	0.152	10 ± 6	6 ± 5	0.055
PVR (dyn/s/cm <sup>-5</sup> )	242 ± 165	212 ± 120	0.296	229 ± 111	196 ± 104	0.274	265 ± 27	250 ± 151	0.792
PA saturation (%)	62 ± 9	65 ± 6	0.110	61 ± 9	65 ± 6	0.044	64 ± 9	64 ± 7	0.874
Echocardiography									
LVEF (%)	46 ± 15	50 ± 11	0.035	42 ± 16	47 ± 12	0.006	56 ± 8	56 ± 9	0.228
LVEDD (mm)	56 ± 7	54 ± 7	0.002	57 ± 7	56 ± 7	0.028	52 ± 5	51 ± 8	0.031
LVESD (mm)	43 ± 9	42 ± 9	0.017	46 ± 9	45 ± 9	0.084	37 ± 6	36 ± 7	0.068
Mean mitral pressure gradient (mmHg) after PASCAL		2.5 ± 1			2.3 ± 1			2.8 ± 1	0.029

Values are mean ± SD.

DMR, degenerative mitral regurgitation; FMR, functional mitral regurgitation; 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, pulmonary vascular resistance; RAP, right atrial pressure; RVP, right ventricular pressure.

<sup>1</sup> The p values were calculated using Student's t-test or the Wilcoxon signed rank test compared with baseline.<sup>2</sup> The p values were calculated using Student's t-test or the Wilcoxon signed rank test, comparison between FMR and DMR. Bold values indicate statistical significance.<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.**Table 3**

Clinical Outcome of Patients at 30 days and 7 months.

	Overall		FMR		DMR	
	30 days (n=84)	7 months (n=56)	30 days (n=58)	7 months (n=38)	30 days (n=26)	7 months (n=18)
Successful implantation, n (%)	90/92 (97.8)		62/63 (98.4)		28/29 (96.6)	
Device success*, n (%)	79/84 (94.0)	71/84 (84.5)	55/58 (94.8)	50/58 (86.2)	24/26 (92.3)	21/26 (80.8)
All-cause mortality, n (%)	1 (1.2)	10 (11.9)	0 (0.0)	7 (12.1) <sup>†</sup>	1 (3.8)	3 (11.5) <sup>‡</sup>
Cardiovascular mortality, n (%)	1 (1.2)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (3.8) <sup>‡</sup>
Device related, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
30-day mortality, n (%)	1 (1.2)		0 (0.0)		1 (3.8)	
Myocardial infarction, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Acute kidney injury, n (%)	7 (8.3)		5 (8.6)		2 (7.7)	
AKIN 1, n (%)	6 (7.1)		4 (6.9)		2 (7.7)	
AKIN 2, n (%)	1 (1.2)		1 (1.7)		0 (0.0)	
Need for renal replacement therapy, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Cardiac structural complications due to access-related issues						
Pericardial effusion, n (%)	2 (2.4)	0 (0.0)	2 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Specific device-related technical failure issues and complications						
Single leaflet detachment						
without embolization, n (%)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)
Reintervention for mitral valve	0 (0.0)	2 (2.4)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (3.8)
Cerebrovascular event, n (%)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Bleeding complications						
Minor, n (%)	4 (4.8)	0 (0.0)	3 (5.2)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)
Major, n (%)	2 (2.4)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)
Life-threatening, n (%)	3 (3.6)	0 (0.0)	2 (3.4)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)
Composite Major Adverse Event rate, n (%)	7/84 (8.3)	10/84 (11.9)	4/58 (6.9)	7/58 (12.1)	3/26 (11.5)	3/26 (11.5)

Values are mean ± SD. Values in parentheses are percentages.

AKIN, acute kidney injury; DMR, degenerative mitral regurgitation; FMR, functional mitral regurgitation.

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

<sup>†</sup> cause of death could not be determined in 3 patients.<sup>‡</sup> cause of death could not be determined in 1 patient.

## B

## NYHA Classification

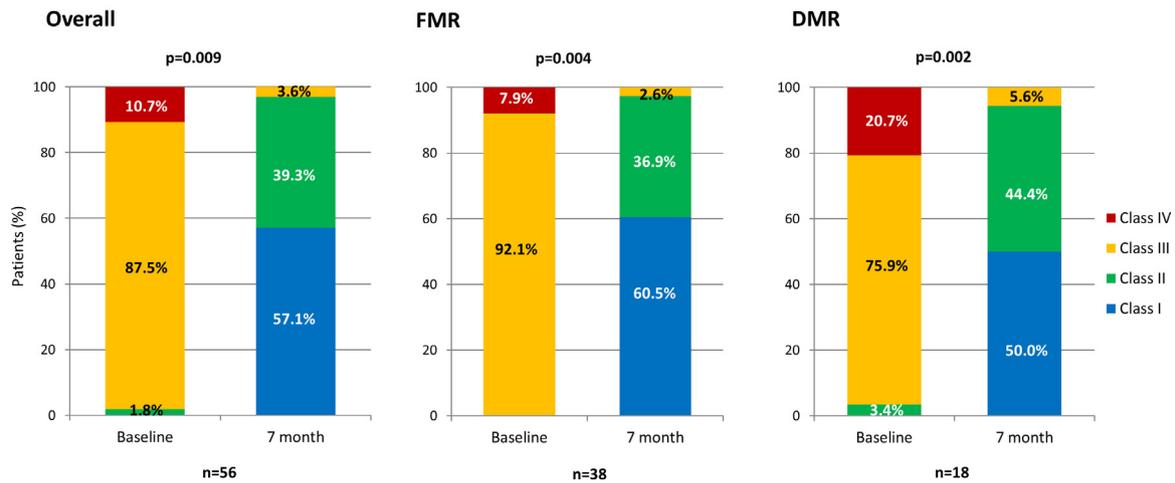


Figure 2. Continued

## C

## 6 Minute Walk Distance

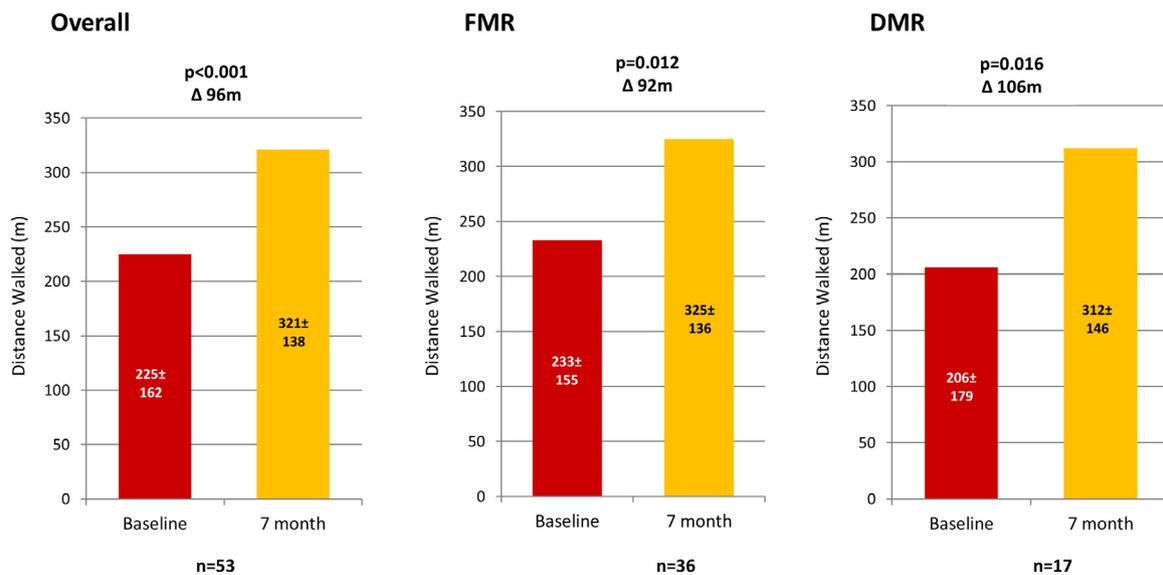


Figure 2. Continued

Another patient died 2 months after the PASCAL procedure of septicemia due to phlegmone of the foot. One patient died because of endocarditis of a previously implanted transcatheter aortic valve implantation-prosthesis and another of atypical pneumonia. One patient refused to eat and one patient died of bowel obstruction. In four patients, cause of death could not be determined. At the time of data collection, eight patients still required inpatient treatment after PASCAL treatment. Therefore, only 84 patients are at risk in the Kaplan-Meier-estimate (Fig. 3). Two patients (1 FMR and 1 DMR) required surgical repair of the mitral valve during follow-up (Table 3).

## Discussion

We report the midterm outcome of patients after repair of functional and degenerative MR using the PASCAL repair system

in a real-world setting. In contrast to the CLASP study with numerous strict inclusion and exclusion criteria [8], our study population reflected a real-world cohort. The analysis included patients with complex mitral valve anatomies beyond the EVEREST criteria [3, 6] representing the morphological diversity in everyday care. In addition to a comprehensive assessment of clinical, functional, and echocardiographic parameters, we provided for the first time hemodynamic parameters for FMR as well as DMR at baseline and at midterm follow-up.

We demonstrated a sustained MR reduction using the PASCAL mitral valve repair system in patients with grade 3+ or 4+ MR, irrespective of the underlying mitral valve morphology. Although, MR reduction in FMR and DMR was achieved with the same number of clips, the mean transmitral pressure gradient was significantly higher in patients with DMR. This could be related to anatomical characteristics such as a smaller mitral valve annulus

D

KCCQ

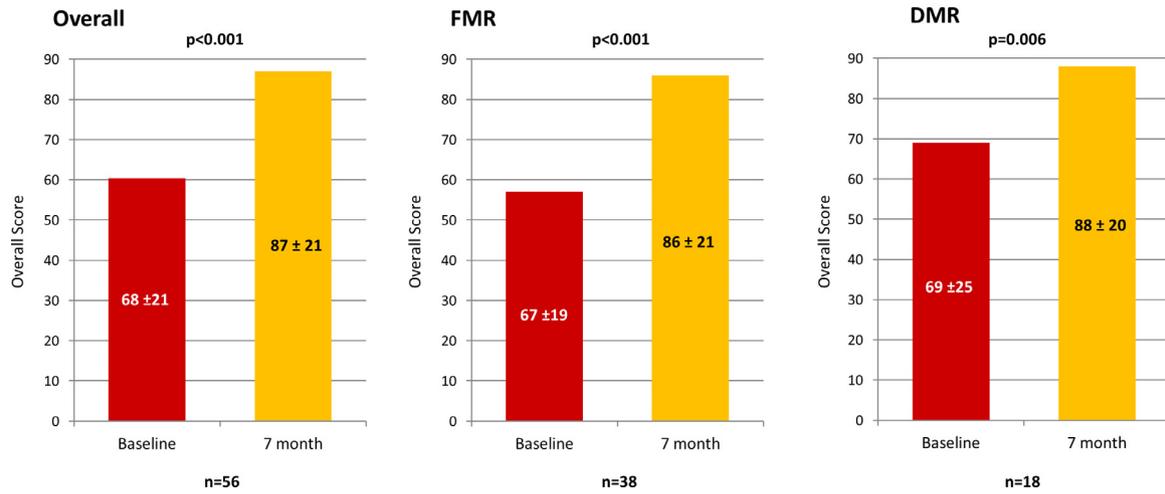


Figure 2. Continued

E

EQ 5D

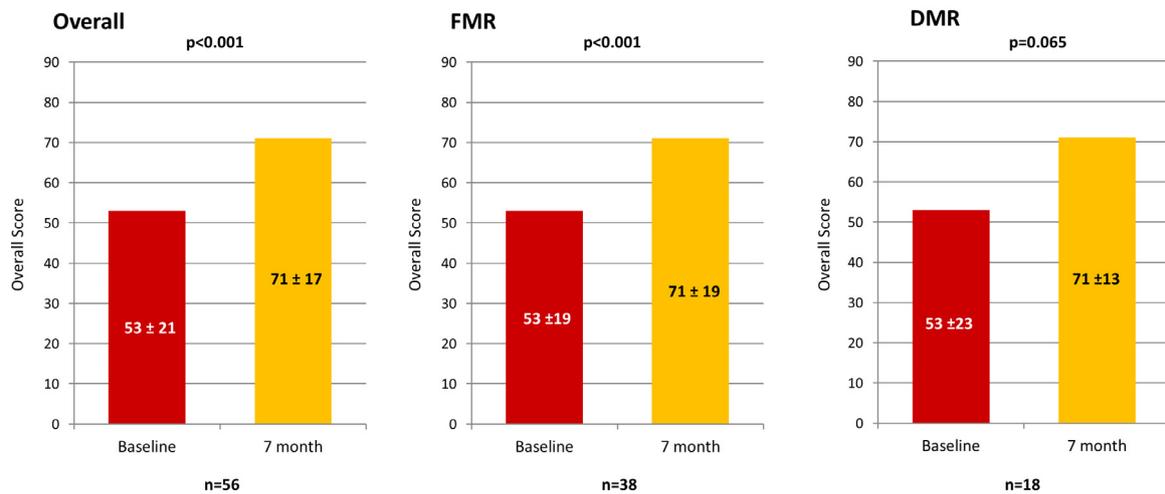


Figure 2. Continued

F

proBNP

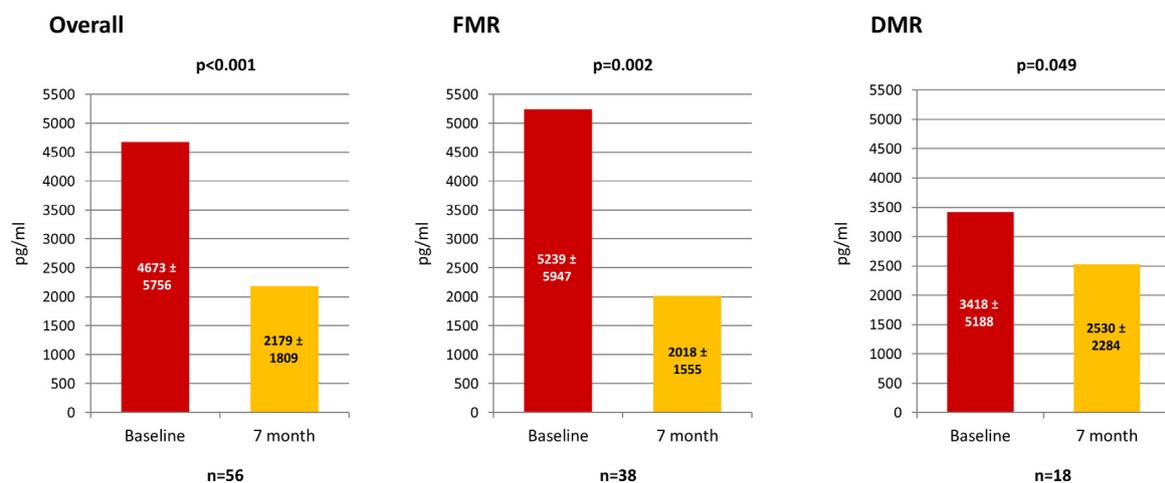
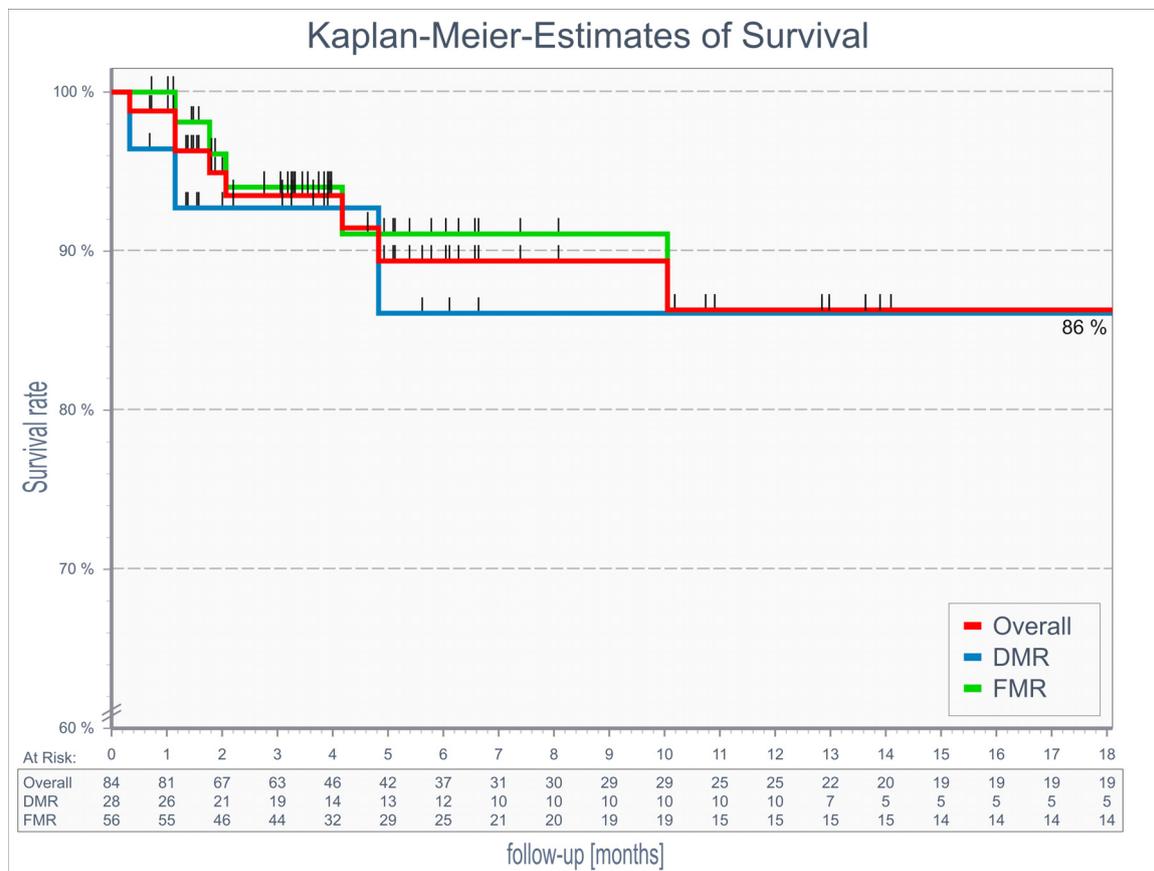


Figure 2. Continued



**Fig. 3.** Kaplan-Meier estimate of survival for overall population, FMR, and DMR cohort. DMR, degenerative mitral regurgitation; FMR, functional mitral regurgitation.

or calcifications of the subvalvular chords or leaflets. The two etiologies (*FMR* and *DMR*) also differed in terms of midterm MR reduction: While in both etiologies a comparable MR reduction was achieved periprocedurally, midterm success in MR reduction differed. In the *FMR* group, the number of patients with MR >2 decreased over time. In contrast, in the *DMR* group more patients developed a MR >2 and were nearly twice as much as in the *FMR* group. Potential reasons could be that the initial degree of MR was higher in *DMR* and pre-existing leaflet pathologies promoted recurrence of MR.

As a result of reduced volume overload of the left ventricle after PASCAL implantation, there was a significant decrease of the end-diastolic LV diameter in *FMR* and *DMR*. At the same time, LVEF increased significantly in *FMR*, whereas LVEF remained unchanged in *DMR*. This is related to the fact that LVEF in *DMR* was already preserved before intervention. These beneficial effects correlated with a relevant decrease of proBNP levels during follow-up period for *FMR* and *DMR*.

In comparison to the CLASP study [8], a sustained MR reduction  $\leq 1$  at follow-up could be achieved for *FMR* in almost 90% in our cohort, what was higher than in the CLASP study (79% at 1 year). However, it should be noted, that the results of the CLASP study related to a 1-year follow-up in comparison to our 7-month follow-up. A possible explanation could be differences in patient selection. In contrast to our results, the patients in the CLASP study had a milder degree of MR, a more dilated left ventricle, and a worse LVEF at baseline. A significant increase of the LVEF in *FMR* could not be observed in the CLASP study at 1 year [8]. In conclusion, our patients with *FMR* were presumably treated at an earlier stage of what seemed to be a prerequisite for recovery of LV function. For this reason, a careful pre-interventional patient selection especially

in *FMR* plays a crucial role. It is extremely important to treat these patients with *FMR* at an early stage to avoid irreversible damage of the left ventricle.

Compared to the CLASP study, results regarding midterm MR reduction in *DMR* were worse, although the end-diastolic diameter, LV function, and MR severity of our patients with *DMR* at baseline were comparable. This could be due to the fact that we included patients with challenging mitral valve pathologies. Similar to the CLASP study, MR reduction with the PASCAL implant system resulted in a decrease of the end-diastolic diameter of the left ventricle, while the LVEF remained unchanged.

Comparable to the CLASP study, an improvement in exercise capacity and quality of life in our cohort could be observed, irrespective of the underlying etiology.

Also consistent with the CLASP trial [8], we could demonstrate a high device success rate of 94.8% in acute MR reduction in *FMR* and 92.3% in *DMR* as well as adequate safety results using the PASCAL device. Comparable to the CLASP study [8], a single leaflet device attachment occurred in only 1 patient.

In the following our results will be compared to those after MR reduction using the MitraClip system as the first edge-to-edge transcatheter system on market with most evidence [3,4,6]. Currently, only very little data are available regarding a head-to-head comparison of MitraClip versus the PASCAL system [12]. Therefore, we compared our results for *FMR* with the results of the COAPT trial [4] and for *DMR* with the REALISM trial [13].

In the COAPT trial [4], a sustained reduction in MR grade  $\leq 1$  at 1 year was reported less frequently as in our cohort. Despite equal MR severity at baseline, the patients in the COAPT trial showed an advanced stage of LV remodelling with a more dilated left ventricle and a worse LVEF as compared to our patients with *FMR*. It

was striking that the sustained reduction in MR with the PASCAL repair system in *FMR* was achieved with a smaller number of clips as compared to the COAPT trial (1.4 vs. 1.7 per patient). These findings were also in line with the results of the CLASP study [9]. This could be due to the unique design of the PASCAL implant system, which allows the treatment of complex and wide insufficiency jets with only one clip. However, it should be noted that the G4 system was not yet available in the COAPT study at that time. But even compared to a study published in 2020 with the MitraClip G4 system [14], which allows the implantation of wider clips than before, fewer clips were implanted for MR reduction in our study (1.4 vs. 2.0 per patient).

In contrast to the COAPT trial [4], the REALISM trial [13] included only patients with severe *DMR*.

In our cohort, MR reduction with the PASCAL system resulted more frequently in a MR grade  $\leq 2$  at follow-up as compared to the results of the REALISM trial. There was no difference in LVEF and LV diameters at baseline. In both studies, MR reduction was achieved with the same number of devices. Notably, procedure time and fluoroscopy time were significantly shorter with the PASCAL device in comparison to the REALISM trial [13].

A new finding was that MR reduction using the PASCAL repair system resulted in a significant decrease of the PCWP<sub>mean</sub> and PAP<sub>mean</sub> in the overall population at follow-up. These favorable effects could be observed in *FMR* as well as in *DMR*. At the same time, an increase of the cardiac index in both etiologies could be observed, but failed to reach statistical significance. So far, only two small non-randomized studies in our institution evaluated the hemodynamic effects 3 months after edge-to-edge therapy using the MitraClip system in end-stage heart failure patients with severely impaired LVEF and *FMR* [15,16]. Our hemodynamic results for patients with *FMR* were in line with these previous data [16,17]. Therefore, our findings may indicate a sustained hemodynamic benefit of the MR reduction in *FMR* also for the PASCAL system. This hemodynamic improvement was also seen in *DMR* in our real world-cohort.

#### Study limitations

Our study has several limitations that must be taken in account when interpreting the results: Data are based on a single center retrospective study. We included only a small number of patients in our non-randomized, non-blinded study. Echocardiographic quantification of mitral regurgitation during follow-up was made by visual assessment only. There was no echocardiographic core laboratory.

#### Conclusions

Transcatheter mitral valve repair using the PASCAL-device was feasible and safe in reducing MR severity in patients with at least MR grade 3+, irrespective of the underlying etiology in a real-world setting. In addition, we showed a sustained MR reduction with a consecutive improvement in clinical outcome and quality of life at follow-up. Moreover, successful MR reduction promoted an improvement of hemodynamics regarding PCWP<sub>mean</sub> and PAP<sub>mean</sub> after PASCAL®-implantation in both etiologies. In *FMR* as well as *DMR*, MR reduction led to a reverse cardiac remodelling. The results of the ongoing prospective, multicenter and random-

ized CLASP IID/IIF pivotal trial to evaluate the safety and effectiveness of transcatheter mitral valve repair with the PASCAL system compared to MitraClip in patients with *FMR* and *DMR* are still awaited.

#### Declaration of Competing Interest

None.

#### Funding

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

#### References

- [1] Van Mieghem NM, Piazza N, Anderson RH, Tzikas A, Nieman K, De Laet LE, et al. Anatomy of the mitral valvular complex and its implications for transcatheter interventions for mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:617–26.
- [2] Franzen O, Baldus S, Rudolph V, Meyer S, Knap M, Koschyk D, et al. 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;31:1373–81.
- [3] Feldman T, Kar S, Rinaldi M, Fail P, Herrmiller 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.
- [4] Stone GW, Lindenfeld J, Abraham WT, Kar S, Lim DS, Mishell JM, et al. Transcatheter mitral-valve repair in patients with heart failure. *N Engl J Med* 2018;379:2307–18.
- [5] Obadia JF, Messika-Zeitoun D, Leurent G, Jung B, Bonnet G, Piriou N, et al. Percutaneous repair or medical treatment for secondary mitral regurgitation. *N Engl J Med* 2018;379:2297–306.
- [6] 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;364:1395–406.
- [7] 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;12:1369–78.
- [8] 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.
- [9] 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;14:1538–48.
- [10] Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2017;38:2739–91.
- [11] 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;66:308–21.
- [12] Gerçek M, Roder F, Rudolph TK, Fortmeier V, Zittermann A, Rudolph V, et al. PASCAL mitral valve repair system versus MitraClip: comparison of transcatheter edge-to-edge strategies in complex primary mitral regurgitation. *Clin Res Cardiol* 2021. doi:10.1007/s00392-021-01845-8.
- [13] Lim DS, Reynolds MR, Feldman T, Kar S, Herrmann HC, Wang A, et al. Improved functional status and quality of life in prohibitive surgical risk patients with degenerative mitral regurgitation after transcatheter mitral valve repair. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:182–92.
- [14] Chakravarty T, Makar M, Patel D, Oakley L, Yoon SH, Stegic J, et al. Transcatheter edge-to-edge mitral valve repair with the MitraClip G4 system. *JACC Cardiovasc Interv* 2020;13:2402–14.
- [15] Barth S, Hautmann MB, Kerber S, Gietzen F, Reents W, Zacher M, et al. Left ventricular ejection fraction of < 20%: too bad for MitraClip®? *Catheter Cardiovasc Interv* 2017;90:1038–45.
- [16] Barth S, Hautmann MB, Kerber S, Gietzen F, Zacher M, Halbfass P, et al. Hemodynamic improvement at three months after MitraClip® treatment in end-stage heart failure patients with functional mitral regurgitation. *J Heart Valve Dis* 2016;25:475–82.