

## Rechtsventrikuläres Remodeling nach MitraClip Implantation

Carmen Maria Fellner

Vollständiger Abdruck der von der TUM School of Medicine and Health der Technischen Universität München zur Erlangung einer

Doktorin der Medizin (Dr. med.)

genehmigten Dissertation.

Vorsitz: Prof. Dr. Florian Eyer

Prüfende der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. Christian Kupatt-Jeremias
2. Prof. Dr. Michael Joner

Die Dissertation wurde am 12.07.2023 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die TUM School of Medicine and Health am 10.04.2024 angenommen.



# Inhalt

Eidesstattliche Erklärung.....	2
Verzeichnis der Abkürzungen.....	6
1) Einführung.....	9
1.1) Anatomische Grundlagen.....	9
1.2) Epidemiologie.....	10
1.3) Ätiologie.....	11
1.3.1) Primäre Mitralklappeninsuffizienz.....	12
1.3.2) Sekundäre Mitralklappeninsuffizienz.....	15
1.4) Pathophysiologie.....	17
1.5) Therapeutische Möglichkeiten.....	18
1.6) Weiterführende pathophysiologische Prozesse.....	21
1.6.1) Pulmonale Hypertonie.....	21
1.6.2) Rechtsventrikuläre Dysfunktion.....	24
2) Methodik.....	27
2.1) Population.....	27
2.2) Echokardiographie.....	28
2.3) MitraClip Verfahren und Nachsorge.....	31
2.4) Statistische Analyse.....	34
2.5) Ziele der Arbeit.....	34

3) Ergebnisse .....	36
3.1) Basischarakteristika .....	36
3.2) MitraClip Implantation und unerwünschte Ereignisse während der Hospitalisation...	39
3.3) Echokardiographisches Follow-Up und rechtsventrikuläres Remodeling .....	41
3.4) Klinisches Follow-Up.....	47
3.5) Subanalyse: pulmonale Hypertonie .....	51
3.5.1) Basischarakteristika .....	52
3.5.2) Echokardiographisches Follow-Up und Auswirkungen des systolischen pulmonal- arteriellen Druckes.....	54
3.5.3) Klinisches Follow-Up .....	56
4) Diskussion .....	58
4.1) Basischarakteristika .....	59
4.2) Periprozedurale Ergebnisse.....	60
4.3) Rechtsventrikuläres Remodeling und echokardiographisches Follow-Up.....	61
4.4) Mit rechtsventrikulärem Remodeling assoziierte Prozesse .....	64
4.4.1) Linksventrikuläres Remodeling.....	64
4.4.2) Linksatriales Remodeling .....	66
4.4.3) Auswirkungen auf die pulmonalen Druckverhältnisse.....	67
4.4.4) Trikuspidalklappeninsuffizienz.....	68
4.4.5) Prozedurale Faktoren und ihre Assoziation mit rechtsventrikulärem Remodeling	69
4.5) Klinisches Follow-Up.....	71

4.6) Mortalität und deren Prädiktoren.....	72
4.7) Pulmonale Hypertonie.....	73
5) Limitationen .....	77
6) Zusammenfassung .....	79
7) Quellenangaben.....	81
8) Anhang .....	99
9) Abbildungsverzeichnis .....	100
10) Tabellenverzeichnis.....	103

## Verzeichnis der Abkürzungen

ACVB	aorto-coronarer-Venen-Bypass
ACC	American College of Cardiology
AHA	American Heart Association
AI	Aortenklappeninsuffizienz
AS	Aortenklappenstenose
BMI	Body-Mass-Index
COAPT	Cardiovascular Outcomes Assessment of the MitraClip Percutaneous Therapy for Heart Failure Patients with Functional Mitral Regurgitation
COPD	chronisch obstruktive Lungenerkrankung (Chronic Obstructive Pulmonary Disease)
EACTS	European Association for Cardio-Thoracic Surgery
EF	Ejektionsfraktion
EK	Erythrozytenkonzentrat
ESC	European Society of Cardiology
ERS	European Respiratory Society
EVEREST	Endovascular Valve Edge-to-Edge REpair Study
FAC	fractional area change
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
iASD	iatrogener Atriumseptumdefekt
ICD	implantierbarer Kardioverter-Defibrillator
ICD-CRT	kardiale Resynchronisationstherapie (Cardiac Resynchronization Therapy)

KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcome
KHK	koronare Herzkrankheit
LA	linkes Atrium
LHD	Linksherzerkrankung (left heart disease)
log. EuroSCORE	logistic European System for Cardiac Operative Risk Evaluation
LV	linker Ventrikel
LVEDD	linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser
LVESD	linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser
MAC	Mitralklappenringverkalkung (mitral annular calcification)
MACCE	schwere unerwünschte kardiale und zerebrovaskuläre Ereignisse (major adverse cardiac and cerebrovascular events)
MI	Mitralklappeninsuffizienz
MS	Mitralklappenstenose
MV	Mitralklappe (mitral valve)
MVARC	Mitral Valve Academic Research Consortium
MVP	Mitralklappenprolaps (mitral valve prolapse)
NYHA	New York Heart Association
PAP	Pulmonalarteriendruck (pulmonary artery pressure)
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCI	perkutane transluminale Koronarangioplastie (percutaneous coronary intervention)
PH	pulmonale Hypertonie
RV	rechter Ventrikel

sPAP	systolischer Pulmonalarteriendruck (systolic pulmonary artery pressure)
STS	Society of Thoracic Surgery
TAPSE	tricuspid annular plane systolic excursion
TCVT	Transcatheter Valve Treatment Sentinel Pilot Registry
TEE	transösophageale Echokardiographie (transesophageal echocardiography)
TIA	transitorische ischämische Attacke
TI	Trikuspidalklappeninsuffizienz
TRAMI	transcatheter mitral valve interventions
TTE	transthorakale Echokardiographie
TVT	kathetergesteuerte Klappenintervention (transcatheter valve therapy)



## 1) Einführung

Bei der Mitralklappeninsuffizienz (MI) kommt es während der Systole durch einen unvollständigen Schluss der Mitralklappe zum Rückstrom von Blut in den linken Vorhof. Die Volumenmehrbelastung kann im Krankheitsverlauf zu einer Dilatation des linken Atriums (LA) und des linken Ventrikels (LV) führen. Mit Fortschreiten der Erkrankung kann eine pulmonale Hypertonie (PH) und in deren Folge eine vermehrte Rechtsherzbelastung entstehen.

Es wird eine akute Form der Mitralklappeninsuffizienz, z.B. bei einer Endokarditis oder durch einen Papillarmuskelausriss im Rahmen eines Myokardinfarktes, von einer chronischen Form unterschieden. Die chronische MI wird wiederum in eine primäre (auch organische) oder sekundäre (auch funktionelle) MI eingeteilt, genaueres siehe unter *1.3) Ätiologie*. In vorliegender Arbeit wird die perkutane Mitralklappenrekonstruktion mittels MitraClip Implantation als Therapiemöglichkeit insbesondere einer chronischen MI genauer beleuchtet.

Eine schwere, funktionelle MI entwickelt sich typischerweise schleichend über mehrere Jahre. Als Folge leiden die Patienten häufig unter Symptomen einer Herzinsuffizienz. Bei symptomatischen Patienten liegt die jährliche Todesrate bei mindestens fünf Prozent. (Alvarez et al., 1996; Ambler et al., 2005; Carabello, 2008, 2009; Feldman, Foster, Glower, Kar, Rinaldi, Fail, Smalling, Siegel, Rose, Engeron, Loghin, Trento, Skipper, Fudge, Letsou, Massaro, & Mauri, 2011; Feldman & Young, 2014; Trichon, Felker, Shaw, Cabell, & O'Connor, 2003)

### 1.1) Anatomische Grundlagen

Die Mitralklappe (MV) trennt das linke Atrium vom linken Ventrikel und verhindert durch den physiologischen Klappenschluss während der Systole einen Rückstrom von Blut von der linken Kammer in den linken Vorhof. Für den physiologischen Schluss der MV ist ein optimal

aufeinander abgestimmtes Zusammenspiel des gesamten Klappenapparates, bestehend aus den beiden Klappensegeln selbst (anteriores und posteriores Mitralklappensegel), des Mitralklappenannulus, der Chordae tendinae und der Papillarmuskeln, sowie des LVs nötig. Eine Pathologie eines dieser Bestandteile kann demnach eine Klappeninsuffizienz zur Folge haben (Grayburn, Weissman, & Zamorano, 2012; P. Lancellotti et al., 2010; Zamorano, Fernández-Golfín, & González-Gómez, 2015).

## 1.2) Epidemiologie

In einer Analyse gepoolter bevölkerungsbasierter Studien zu Herzklappenerkrankungen von Nkomo et al. an 11.911 Patienten erwies sich die MI als das häufigste Vitium (Nkomo et al., 2006). In der bevölkerungsbasierten Kohorte der *Framingham Heart Study* wurde für eine MI mit Grad  $\geq 1$  eine Prävalenz von 19,0% bei Männern und 19,1% bei Frauen erhoben, wobei sich ein positiver Zusammenhang zwischen Alter und Ausmaß der MI zeigte (Singh et al., 1999). *The Strong Heart Study* bestätigte den altersbezogenen Anstieg der Prävalenz der MI.

Dabei litten:

18%	der 1.155	< 55-jährigen Teilnehmern
20%	der 1.383	Teilnehmer der 55- bis 64- Jährigen
27%	der 813	Teilnehmer der 65- bis 74- Jährigen
29%	der 150	> 75-jährigen Teilnehmer an einer MI,

wobei eine Gesamtprävalenz von 21,3% festgestellt wurde (Jones et al., 2001). Ähnliche Zahlen wurden von Berger et al. veröffentlicht (Berger, Hecht, Van Tosh, & Lingam, 1989). Bei den über 75-Jährigen in den USA ist die MI das am häufigsten auftretende Klappenvitium, in Europa das Zweithäufigste (Gheorghe et al., 2019; Kodali, Velagapudi, Hahn, Abbott, & Leon, 2018). Dabei leiden deutlich mehr Patienten an einer milden MI als an einer moderaten oder







schweren Insuffizienz (Jones et al., 2001; Singh et al., 1999). Durch die Zunahme des Schweregrades und der Prävalenz mit steigendem Alter und die aus demographischer Sicht alternde Gesellschaft werden die Belastungen im Rahmen von Klappenerkrankungen zukünftig an Bedeutung gewinnen, wie Nkomo et al. konstatierten (Nkomo et al., 2006).

### 1.3) Ätiologie

Die MI lässt sich nach zugrundeliegender Ursache in zwei Gruppen einteilen, die primäre und sekundäre MI. Bei der primären (oder organischen) MI sind eine oder mehrere Komponenten des Klappenapparates strukturell verändert, wodurch eine Schlussunfähigkeit der MV resultiert (Ancona R, 2018; Zoghbi et al., 2017). Dagegen entsteht bei Patienten mit sekundärer (oder funktioneller) MI die Regurgitation - bei (zumindest a priori) strukturell unauffälliger MV - aus einer veränderten Geometrie, Dilatation des Mitralklappenannulus und / oder Dysfunktion des LVs. Dies führt sekundär zur Maladaptation der Klappensegel. (Asgar, Mack, & Stone, 2015; Baumgartner et al., 2017; G. Nickenig, 2013; R. A. Levine & Schwammenthal, 2005; Obadia et al., 2018; Sannino et al., 2017)

Nach Carpentier wird die MI anhand der Carpentier Klassifikation in drei Typen eingeteilt (Carpentier, 1983), vgl. Abbildung 1:

- Typ I: normale Größe und Bewegung der Mitralklappensegel
- Typ II: übermäßige Bewegung der Klappensegel
- Typ III: eingeschränkte Beweglichkeit der Klappensegel
  - Typ IIIa: in Systole und Diastole
  - Typ IIIb: in der Systole

	Carpentier Type I (normal leaflet motion and position)	Carpentier Type II (excess leaflet motion)	Carpentier Type IIIa (restricted leaflet motion in systole and diastole)	Carpentier Type IIIb (restricted leaflet motion in systole)
<b>PRIMARY MR</b>	 <p>Leaflet Perforation Cleft</p>	 <p>Mitral Valve Prolapse</p>	 <p>Rheumatic Valve Disease Mitral Annular Calcification Drug Induced MR</p>	
<b>SECONDARY MR</b>	 <p>Atrial MR</p>	 <p>Nonischemic Cardiomyopathy</p>		 <p>Ischemic Cardiomyopathy</p>

**Abbildung 1** Übersicht über die Ätiologie der MI nach der Carpentier Klassifikation:

Abdallah El Sabbagh, Yogesh N.V. Reddy, Rick A. Nishimura, Mitral Valve Regurgitation in the Contemporary Era: Insights Into Diagnosis, Management, and Future Directions, JACC: Cardiovascular Imaging, 2018, Vol number 11, Issue number 4, Pages No. 628-643, reprinted from JACC with permission from Elsevier.

Nachfolgend werden die Ursachen der primären und sekundären MI anhand der Carpentier Klassifikation eingehender erläutert.

### 1.3.1) Primäre Mitralklappeninsuffizienz

Der primären MI können folgende Ursachen zugrunde liegen (Ancona R, 2018; Baumgartner et al., 2017; G. Nickenig, 2013; Zoghbi et al., 2017):

- Carpentier Typ I: Bei Patienten mit angeborenem gespaltenen Mitralklappensegel oder im Zustand nach infektiöser Endokarditis kann eine Klappeninsuffizienz trotz normaler

Bewegung der MV durch beschädigte Klappensegel oder durch einen angeborenen Spalt entstehen (El Sabbagh, Reddy, & Nishimura, 2018).

- Carpentier Typ II: Eine übermäßige Bewegung der Klappensegel kann verursacht werden durch einen Mitralklappenprolaps (MVP) oder ein (partiell)es „flail leaflet“.

Als MVP wird das Vorwölben eines oder beider Mitralklappensegel in den linken Vorhof bezeichnet, wobei sich definitionsgemäß das / die Segel während der ventrikulären Systole um mind. 2mm von der Mitralklappenebene in das LA verschieben (Freed et al., 1999; Thomson & Enriquez-Sarano, 2001; Zoghbi et al., 2017). Ein MVP kann verursacht werden durch die Ruptur oder Elongation eines Chorda tendinae oder eines Papillarmuskels (Carpentier, 1983). Bei der Analyse der *Framingham Heart Study* lag die Prävalenz des MVPs in der bevölkerungsbasierten Kohorte bei 2,4% (Freed et al., 1999), womit der Prolaps zu den häufigsten Klappenanomalien gehört. Dabei kann ein MVP einerseits mit oder ohne Verdickung der Klappe ( $\geq 5\text{mm}$ ) und andererseits auch mit oder ohne MI vorkommen. Des Weiteren leiden Patienten mit Marfan-Syndrom, Ehlers-Danlos-Syndrom, Osteogenesis imperfecta oder anderen Bindegewebserkrankungen häufiger an einem MVP. (Ancona R, 2018)

Von einem „flail leaflet“ wird gesprochen, wenn sich der Großteil des anterioren oder posterioren Segels losgelöst vom Papillarmuskel freibeweglich im LA befindet. Bei einem partiellen „flail leaflet“ ist hiervon nur ein kleinerer Anteil eines Klappensegels betroffen. Ein „flail leaflet“ wiederum kann durch einen MVP, durch eine infektiöse Endokarditis oder (am häufigsten) durch Ruptur eines marginalen Sehnenfadens, bis hin zur Ruptur eines Papillarmuskels hervorgerufen werden. Dabei verursacht ein „flail

leaflet“ in den meisten Fällen eine schwere MI. (Grigioni et al., 1999; Grigioni et al., 2008; H. J. Levine & Gaasch, 1996; Ling et al., 1996; Zoghbi et al., 2017)

- Carpentier Typ IIIa:

- Rheumatische MV Erkrankung: Bis zu 50% der Patienten mit rheumatischem Fieber entwickeln im Verlauf eine rheumatische Herzkrankheit, in deren Rahmen sich eine MI entwickeln kann (Carapetis, McDonald, & Wilson, 2005; Faé et al., 2006; Guilherme, Faé, Oshiro, & Kalil, 2005). Während vor allem bei Kindern eine isolierte MI entsteht, leiden Patienten in höherem Alter als Folge der rheumatischen Karditis eher an einer isolierten Mitralklappenstenose (MS) oder an einer Aortenklappenerkrankung (Zühlke et al., 2015). Der Verlauf der Mitralklappenerkrankung hängt von der Intensität und dem zeitlichen Ablauf des Entzündungsprozesses ab (Zühlke, & Peters, 2022). Durch verbesserte Lebensumstände, erleichterten Zugang zu medizinischer Versorgung und breiter Verfügbarkeit einer antibiotischen Therapie konnte die Prävalenz der rheumatischen Herzerkrankung im Laufe des letzten Jahrhunderts in industrialisierten Ländern gesenkt werden. Das akute rheumatische Fieber und die rheumatische Herzerkrankung stellen heutzutage vor allem in Entwicklungsländern ein gesundheitliches Problem dar. (Carapetis et al., 2005)
- Kalzifizierung des Mitralklappenannulus (MAC): Zwar steigt die Häufigkeit einer MAC mit dem Patientenalter an, jedoch ist die dadurch verursachte MI im Ausmaß meist mild bis moderat und nur gelegentlich schwer. (Abramowitz, Jilaihawi, Chakravarty, Mack, & Makkar, 2015)

- Medikamenteninduzierte MI: Es steht zur Diskussion, ob die Entwicklung einer MI in Zusammenhang stehen könnte mit einer längeren medikamentösen Therapie mit Ergotaminen, vgl. (Pintero, Marcos-Alberca, & Fortes, 2005; Redfield, Nicholson, Edwards, & Tajik, 1992; Van Camp et al., 2004).

### **1.3.2) Sekundäre Mitralklappeninsuffizienz**

Bei der sekundären MI wird zwischen folgenden Varianten unterschieden: (G. Nickenig, 2013; Sannino et al., 2017)

- Carpentier Typ I:
  - MI bedingt durch Veränderungen des linken Vorhofs: Bei Patienten mit isoliert vergrößertem linken Vorhof mit oder ohne Vorhofflimmern kann durch einen vergrößerten Mitralklappenannulus eine Maladaptation der Klappensegel und damit eine schwere funktionelle MI entstehen. (Ancona R, 2018; Asgar et al., 2015; Baumgartner et al., 2017; Gertz et al., 2011; Obadia et al., 2018)
  - Nicht-ischämische MI infolge einer nicht-ischämischen Kardiomyopathie: Dieser liegt beispielsweise eine lange bestehende arterielle Hypertonie, eine idiopathische dilatative Kardiomyopathie, oder auch eine Myokarditis zugrunde. (Asgar et al., 2015)
- Carpentier Typ IIIb: Ischämische MI: Dabei entsteht die MI als Komplikation einer koronaren Herzkrankheit (KHK). Nach einem akuten Myokardinfarkt leiden ca. 20 - 25% der Patienten an einer MI. Kodali et al. mutmaßten, dass bei älteren Menschen - mit der im Alter zunehmenden Prävalenz der ischämischen Herzerkrankung – die Prävalenz der sekundären MI die Prävalenz der Primären übersteige (Kodali et al., 2018). Wie Grigioni et al. zeigten, weisen Patienten mit ischämischer MI unabhängig

ihrer Baseline-Charakteristika und dem Ausmaß der LV Dysfunktion höhere Sterberaten auf (Grigioni, Enriquez-Sarano, Zehr, Bailey, & Tajik, 2001). (Fattouch, Punjabi, & Lancellotti, 2013; Kumanohoso et al., 2003; R. A. Levine & Schwammenthal, 2005)

Folgende pathologische Umbauprozesse des LVs können die Funktion der MV stören und so wiederum für eine sekundäre MI verantwortlich sein (G. Nickenig, 2013; Sannino et al., 2017):

- Mitralklappenannulus: Für die normale Funktion der MV spielt die Sattelform des Mitralklappenannulus eine Rolle (Dal-Bianco & Levine, 2013). Geht diese Form durch die Gefügedilatation des LVs verloren, werden die Klappensegel durch den aufgeweiteten und abgeflachten Klappenring auseinandergezogen. Dies erzeugt eine verstärkte Beanspruchung der Segel und kann sekundär eine MI verursachen. (Asgar et al., 2015; G. Nickenig, 2013; Goliash et al., 2018; Nickenig et al., 2014)
- Klappenhalteapparat: Fokales myokardiales Narbengewebe oder ein global dilatierter LV erzeugen einen starken ggf. asymmetrischen Zug auf die Papillarmuskeln und Sehnenfäden. Infolgedessen ist die Beweglichkeit der Segel vermindert und damit der komplette Schluss der Klappe beeinträchtigt. (Asgar et al., 2015; G. Nickenig, 2013; Goliash et al., 2018; Nickenig et al., 2014)
- Linker Ventrikel: Überdies wird die Schließkraft der MV durch eine systolische LV Dysfunktion mit asynchronen Kontraktionen weiter geschwächt. (Asgar et al., 2015; G. Nickenig, 2013; Goliash et al., 2018; Nickenig et al., 2014)

Dabei verändert sich das Ausmaß der MI dynamisch abhängig vom Volumenstatus, vom Herzrhythmus, von der Phase des Herzzyklus und von der Nachlast, da oben genannte Veränderungen auch hierdurch beeinflusst werden (Asgar et al., 2015; Nickenig et al., 2014).



## 1.4) Pathophysiologie

Die chronische MI entwickelt sich klassischerweise progredient über Jahre, sodass sich das Herz mit strukturellen und hämodynamischen Veränderungen an die permanente Volumenbelastung anpassen kann (Godino et al., 2016). Der natürliche Verlauf der chronischen MI zeigt dabei typischerweise drei aufeinanderfolgende Stadien: die kompensierte, die Übergangs- und die dekompenzierte Phase.

Im kompensierten Stadium entsteht für das LA durch das MI-bedingte Regurgitationsvolumen eine Volumenmehrbelastung. Indem sich das LA durch Vergrößerung der Volumenzunahme anpasst, steigt der mittlere linksatriale Druck nicht signifikant an. Aufgrund der Volumenüberlastung reagiert auch der LV mit einer exzentrischen Hypertrophie. In dieser Phase ist der pulmonalarterielle Druck unverändert. Die meisten Patienten sind asymptomatisch.

Die genauen Pathomechanismen, die dem Übergang von einem kompensierten zu einem dekompenzierten Stadium zugrunde liegen, sind in ihrer Gesamtheit bisher nicht verstanden. Gemutmaßt wird, dass hierfür folgende Faktoren ursächlich sein könnten: eine Verschlechterung der linksventrikulären Kontraktilität, eine kontinuierliche Zunahme des Regurgitationsvolumens, ein Anstieg der Nachlast, oder ein Zusammenspiel dieser Veränderungen. Als Folge der Entwicklung einer linksventrikulären systolischen oder diastolischen Dysfunktion und Verschlechterung der LA Compliance steigt in der Übergangsphase sowohl der linksatriale als auch der pulmonale Druck an. Im Laufe der Erkrankung führt ein weiteres LV Remodeling mit progredienter LV Dilatation und fortschreitender Abnahme der LV Kontraktilität im dekompenzierten Stadium zu einer erhöhten LV Wandspannung und einem Ansteigen der enddiastolischen LV Drücke. Durch die Volumenüberlastung im Pulmonalkreislauf und einem weiteren Druckanstieg kann es zur

Entwicklung einer pulmonalen Hypertonie kommen. Das linksventrikuläre Remodeling hat auch eine Verstärkung der MI zu Folge, sodass daraus ein Circulus vitiosus resultiert. In diesem Stadium entwickeln Patienten typischerweise Symptome einer Herzinsuffizienz. (Ciarka & Van de Veire, 2011; Fattouch et al., 2013; G. Nickenig, 2013; Gaasch & Meyer, 2008; Patel, Desai, Tuzcu, Griffin, & Kapadia, 2014; Ross, Braunwald, & Morrow, 1958; Vachieri et al., 2013)

### **1.5) Therapeutische Möglichkeiten**

Während mittels einer medikamentösen Therapie zwar die Symptome der MI gelindert werden können, bleiben die oben beschriebenen progredienten pathologischen Umbauprozesse davon unbeeinflusst (Carabello, 2008; Feldman & Young, 2014). Zu den chirurgischen Behandlungsmöglichkeiten zählen die operative Rekonstruktion oder ein Klappenersatz. Dabei weist die Mitralklappenrekonstruktion gegenüber dem Ersatz höhere Überlebensraten, eine niedrigere Krankenhausmortalität, eine bessere ventrikuläre Funktion, weniger thromboembolische Ereignisse und ein niedrigeres Risiko für eine Endokarditis auf (Alfieri et al., 2001; Yun & Miller, 1991).

1991 entwickelten Alfieri et al. eine neue Methode der Mitralklappenreparatur bei degenerativer MI, die sogenannte „*edge-to-edge*“ Technik oder „*Alfieri Stich*“ (Alfieri et al., 2001; Maisano et al., 1998). Hierbei wird der freie Rand des prolabierten Klappensegels an den korrespondierenden freien Rand des anderen Segels genäht, sodass die Klappenbeweglichkeit eingeschränkt wird und in der Systole weniger Blut in das LA zurückströmen kann. Befindet sich der Prolaps im mittleren Bereich der Segel, resultiert durch die Naht eine Klappe mit zwei Öffnungen („*double orifice repair*“). Ist der Prolaps paracommissural lokalisiert, wird mit dieser Technik die Klappenöffnungsfläche verkleinert. (Alfieri et al., 2001; Maisano et al., 1998) Zum besseren Verständnis vgl. Abbildung 2.

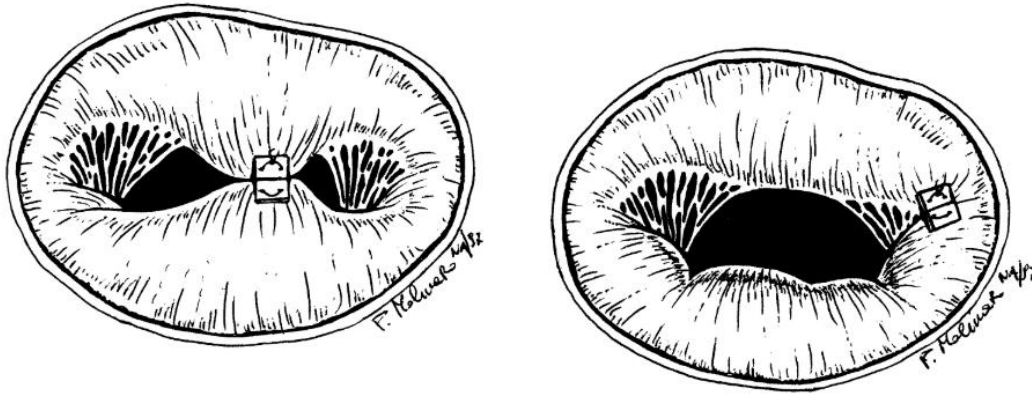


Abbildung 2 Die „edge-to-edge“ Technik, links: „double orifice repair“, rechts: paracommissurale Naht: Maisano, F., Torracca, L., Oppizzi, M., Stefano, P. L., D'Addario, G., La Canna, G., Zogno, M., Alfieri, O., The edge-to-edge technique: a simplified method to correct mitral insufficiency, European Journal of Cardio-Thoracic Surgery, 1998, Vol number 13, Issue number 3, Pages No. 240-245, reprinted from European Journal of Cardio-Thoracic Surgery with permission from Oxford University Press.

Im Verlauf zeigte sich, dass die „edge-to-edge“ Technik auch erfolgreich bei rheumatischer oder ischämischer MI eingesetzt werden kann (Maisano et al., 1998).

Allerdings eignen sich etwa 50% der Patienten mit schwerer, symptomatischer MI aufgrund hoher perioperativer Sterblichkeit bei hohem Alter und Komorbiditäten nicht für einen herzchirurgischen Eingriff (Goel et al., 2014; Khan et al., 2019). Eine Meta-Analyse mit über 5.000 über 80-jährigen Patienten ergab eine perioperative Sterblichkeit von 15% während eines MV-Eingriffs (Biancari et al., 2013; Kodali et al., 2018). Zusätzlich gelingt bei erfolgreicher operativer Therapie nur eine fragliche Verbesserung der Lebensqualität ohne positiven Einfluss auf die Lebenserwartung (Andalib et al., 2014).

Diese Zahlen unterstreichen die Bedeutung des MitraClip Verfahrens, welches Anfang des 21. Jahrhunderts entwickelt wurde. Dieses perkutane Mitralklappenrekonstruktionsverfahren

basiert auf Alfieri's *edge-to-edge* Prinzip und stellt eine weniger invasive Methode dar (Feldman & Young, 2014). In der *EVEREST (Endovascular Valve Edge-to-Edge REpair Study) I* Studie konnte das MitraClip Verfahren die Sicherheit und Effektivität mit signifikanter Reduktion des MI Grades unter Beweis stellen (Feldman et al., 2005). In der *EVEREST II* Studie wurde ein Vergleich mit der etablierten chirurgischen Behandlung durchgeführt. Es zeigte sich, dass Patienten der Clip-Gruppe zum Zeitpunkt der Klinikentlassung zwar eine geringere Reduktion des MI Grades aufwiesen, im 12- und 24-Monats-Follow-Up allerdings ähnliche klinische Ergebnisse wie Patienten der operierten Gruppe erzielten. Insbesondere gelang die sichere und erfolgreiche Durchführung des MitraClip-Eingriffs auch bei Hoch-Risikopatienten, die klinisch auch von einer leichten Verbesserung der MI profitieren können. (Alfieri & Denti, 2011; Feldman, Foster, Glower, Kar, Rinaldi, Fail, Smalling, Siegel, Rose, Engeron, Loghin, Trento, Skipper, Fudge, Letsou, Massaro, & Mauri, 2011; Feldman & Young, 2014) Zudem konnte auch im 4-Jahres-Follow-Up bei den Patienten der *EVEREST II* Studie kein Unterschied im Überleben und der Prävalenz einer höhergradigen MI gefunden werden (Feldman & Young, 2014; Mauri et al., 2013). Im Rahmen der *COAPT (Cardiovascular Outcomes Assessment of the MitraClip Percutaneous Therapy for Heart Failure Patients with Functional Mitral Regurgitation)* Studie wurde das Outcome von Patienten mit Herzinsuffizienz und schwerer sekundärer MI, die trotz leitliniengerechter medikamentöser Therapie an Symptomen litten, und mittels perkutaner Mitralklappenintervention behandelt wurden (Interventionsgruppe) mit Patienten, die die alleinige medikamentöse Therapie erhielten (Kontrollgruppe), verglichen. Hierbei konnte für Patienten der Interventionsgruppe eine in den ersten 24 Monaten post interventionem signifikant niedrigere jährliche Hospitalisierungsrate aufgrund kardialer Dekompensation (35,8% pro Patientenjahr vs. 67,9%,  $p < 0.001$ ) und eine signifikant

niedrigere Gesamtmortalität (29,1% vs. 46,1%,  $p < 0.001$ ) beobachtet werden (Stone et al., 2018).

Gestützt von diesen Daten konnte sich das MitraClip Verfahren als Behandlungsmethode etablieren. Gemäß der europäischen Leitlinie zu Herzklappenerkrankungen von 2021 kann die Implantation eines MitraClips als Option für symptomatische Patienten mit primärer, schwerer MI in Betracht gezogen werden, die ein hohes Operationsrisiko haben und die Eignungskriterien für die perkutane Mitralklappenintervention erfüllen. Für Patienten mit sekundärer, schwerer MI ist eine Herzklappenoperation oder perkutane Mitralklappenintervention indiziert bei persistierender Symptomatik trotz Ausschöpfen der leitliniengerechten medikamentösen Therapie (und falls benötigt auch kardialer Resynchronisationstherapie) und nach Evaluation durch ein multidisziplinäres Herzteam. Für ausgewählte symptomatische Patienten ohne begleitende KHK oder andere kardiale Erkrankung, die sich nicht für einen herzchirurgischen Eingriff eignen und gemäß bestimmter Kriterien mit hoher Wahrscheinlichkeit auf die perkutane Klappenintervention ansprechen, sollte die MitraClip Behandlung in Betracht gezogen werden. (Vahanian et al., 2021)

## **1.6) Weiterführende pathophysiologische Prozesse**

### **1.6.1) Pulmonale Hypertonie**

Ätiologisch wird eine PH am häufigsten, sogar in 65-80% der Fälle, durch eine Linksherzerkrankung (LHD) verursacht, der sogenannten PH-LHD (Rosenkranz et al., 2016). Mit Fortschreiten der LHD steigt auch die Prävalenz der PH-LHD an (Magne et al., 2015; W. L. Miller, Grill, & Borlaug, 2013; W. L. Miller et al., 2011; Tigges et al., 2018; Vanhercke et al., 2015). Auch die MI wird zu den LHDs gezählt. Während fast die Hälfte der Patienten mit chronischer, hochgradiger MI im Rahmen des linksventrikulären Remodelings eine signifikante

PH entwickeln, liegt die Prävalenz bei Patienten mit symptomatischer MI und NYHA III° oder IV° sogar bei bis zu 64% (Ben-Yehuda et al., 2020; Borer & Bonow, 2003; Giannini et al., 2014; Godino et al., 2016; Inohara & Vemulapalli, 2018; Maeder et al., 2018; McLaughlin & Rich, 2004).

Zwar sind die komplexen pathophysiologischen Vorgänge, die zur Entwicklung einer PH bei Patienten mit MI führen, bisher unvollständig verstanden. Es wird jedoch von einer multifaktoriellen Genese ausgegangen (Patel et al., 2014). Wie unter 1.4) *Pathophysiologie* beschrieben kann es bei chronischer MI zum Druckanstieg im linken Vorhof kommen. Pathophysiologisch entwickelt sich die PH dann durch die passive, rückwärtsgerichtete Übertragung des erhöhten LA Drucks auf die Pulmonalvenen. Dort kann der chronische Druckanstieg zur Ruptur des Alveolar-Kapillar-Komplexes führen und ein Kapillarleck infolgedessen ein akutes alveoläres Ödem verursachen (Magne et al., 2015; Patel et al., 2014; West & Mathieu-Costello, 1995). Während diese Läsionen initial vollständig reversibel sind, können mit der Zeit irreversible Remodeling-Prozesse im Alveolar-Kapillar-Komplex einsetzen (Magne et al., 2015; Patel et al., 2014; Townsley, Fu, Mathieu-Costello, & West, 1995; Tsukimoto, Mathieu-Costello, Prediletto, Elliott, & West, 1991). Im weiter fortgeschrittenen Stadium kann der chronisch erhöhte pulmonalvenöse Druck wiederum passiv zu einem Druckanstieg in den Pulmonalarterien führen, wo ebenso strukturelle und funktionelle Veränderungen stattfinden. Die präkapilläre Komponente der pulmonalarteriellen Druckerhöhung als auch die passive Komponente der pulmonalvenösen Hypertonie bestimmen dann das Ausmaß der PH. (Ben-Yehuda & Rubin, 2016; Ben-Yehuda et al., 2020; Magne et al., 2015; Patel et al., 2014; Pietra et al., 2004)

Die Entwicklung einer PH-LHD zählt zu den Komplikationen eines fortgeschrittenen Stadiums der Mitralklappenerkrankung. Die PH-LHD kann zu verminderter körperlicher Belastbarkeit und verstärkten Symptomen führen und geht mit einer schlechteren Prognose einher. (Fang et al., 2012; Ghio et al., 2001; Guazzi & Borlaug, 2012; Patel et al., 2014; Rosenkranz et al., 2016; Vachriery et al., 2013) Eine PH fließt auch als Risikofaktor in das logistic European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (log. EuroSCORE) zur Abschätzung des OP-Risikos ein (Yucel, Al-Bawardy, & Bertrand, 2019). Aufgrund der nachteilig prognostischen Bedeutung sollte gemäß der Empfehlungen der ESC/ EACTS (European Society of Cardiology/ European Association for Cardio-Thoracic Surgery) Leitlinien zu Herzklappenerkrankungen von 2021 die operative Mitralklappenkorrektur für asymptomatische Patienten mit schwerer, primärer MI, erhaltener LV Funktion (linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser (LVESD) < 40mm und LVEF > 60%) und PH (definiert als Ruhe-sPAP > 50mmHg) oder mit Vorhofflimmern als Folge der MI in Betracht gezogen werden (Vahanian et al., 2021). Nach operativen Mitralklappeneingriffen zeigen Patienten mit PH jedoch eine erhöhte Mortalität (Ghoreishi et al., 2011; Wang et al., 2014; Yucel et al., 2019).

Al-Bawardy et al. bestätigten in einer Analyse der mit MitraClip behandelten Patienten des STS/ ACC TVT (Society of Thoracic Surgery/ American College of Cardiology transcatheter valve therapy) Registers, dass die perkutane Mitralklappenintervention für PH Patienten sicher ist (Al-Bawardy et al., 2020). Der Effekt einer präinterventionell bestehenden PH auf die klinischen Ergebnisse nach perkutaner Mitralklappenintervention wurde in zahlreichen Studien untersucht: Matsumoto et al. beobachteten an Patienten mit funktioneller MI beim Follow-Up zwar einen signifikanten Abfall des sPAPs in der PH Gruppe, jedoch nicht unter die Werte der Patienten ohne PH. Trotz der signifikant erhöhten Gesamtmortalität der PH Gruppe

im Follow-Up verbesserten die Patienten ihre Symptome entsprechend der NYHA Klasse und zeigten einen Trend zu reverssem LV Remodeling. Zusätzlich identifizierten die Autoren eine präinterventionelle bestehende PH als stärksten Prädiktor für die Gesamtmortalität. (Matsumoto et al., 2014) Während Tigges et al. mit einer Analyse des deutschen *TRAMI* (*transcatheter mitral valve interventions*) Registers das Vorhandensein einer PH als unabhängigen Risikofaktor für die Sterblichkeit bestätigten, beobachteten sie beim 1-Jahres-Follow-Up bei Patienten mit präinterventionell höherem sPAP auch häufiger schwere unerwünschte kardiale und zerebrovaskuläre Ereignisse (MACCEs) (Tigges et al., 2018).

Zusammenfassend konnte in einigen Studien die Bedeutung einer präinterventionell bestehenden PH erläutert werden. Inwieweit Änderungen des sPAPs nach erfolgreicher Implantation des MitraClips klinische Veränderungen bewirken, ist jedoch nur inkomplett untersucht. Im Rahmen dieser Studie sollen in der PH Subanalyse die Auswirkungen der postinterventionellen Veränderung des sPAPs auf echokardiographische und klinische Parameter sowie deren Einfluss auf die Mortalität genauer beleuchtet werden.

### **1.6.2) Rechtsventrikuläre Dysfunktion**

Das unter 1.4) *Pathophysiologie* genauer beschriebene Remodeling zeigt durch die Veränderungen im Pulmonalkreislauf auch Auswirkungen auf den rechten Ventrikel (RV). Physiologisch entsteht die geringe Nachlast des RVs durch die Niederdruckverhältnisse in den Pulmonalgefäßen. Eine PH, als Folge der MI, lässt die rechtsventrikuläre Nachlast jedoch ansteigen. Dadurch kommt es kompensatorisch initial zu einer myokardialen Hypertrophie, im Verlauf auch zu Fibrose und zur Abnahme der Wandstärke. Die fehlangepasste RV Dilatation bewirkt eine Formänderung von einem sichelförmigen zu einem eher kugelförmigen RV, wodurch eine funktionelle Trikuspidalklappeninsuffizienz (TI) und eine Abnahme der



Kontraktilität entstehen kann. Die rechtsventrikuläre Dysfunktion kann bei geringem Auswurf wiederum ein Rechtsherzversagen zur Folge haben. (Champion, Michelakis, & Hassoun, 2009; Giannini et al., 2014; Godino et al., 2016; Patel et al., 2014; Rosenkranz et al., 2016) In einem Review zu linksventrikulärer Herzinsuffizienz und PH von Rosenkranz et al. beschreiben die Autoren die Entwicklung des „rechtsventrikulären Phänotyps“ mit dilatiertem und in seiner Funktion eingeschränktem RV aus dem „linksventrikulären Phänotyp“, bei dem Veränderungen des LVs bei (noch) unbeeinträchtigtem rechten Herzen vorliegen (Rosenkranz et al., 2016). Mit dem Umbau zum rechtsventrikulären Phänotyp verschlechtert sich die Prognose der betroffenen Patienten. Der Zusammenhang zwischen rechtsventrikulärer Dysfunktion und erhöhter Mortalität konnte in zahlreichen Studien für Patienten mit Herzversagen gezeigt werden (de Groot et al., 2012; de Groot et al., 1998; Di Salvo, Mathier, Semigran, & Dec, 1995; Gavazzi et al., 1997; Ghio et al., 2001; Juillière et al., 1997; Karatasakis et al., 1998; Kjaergaard et al., 2007; Polak, Holman, Wynne, & Colucci, 1983; Wencker et al., 2000). Dini et al. bestätigen die Bedeutung der RV Funktion als Einflussfaktor auf das Überleben von Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie und dadurch verursachter moderater bis schwerer MI (Dini et al., 2007). Auch nach einem operativen Eingriff an der MV zählt die RV Dysfunktion zu den Prädiktoren für eine erhöhte Mortalität (Frangieh et al., 2016; Le Tourneau et al., 2013; Osteresch et al., 2018).

Seit der Entwicklung der perkutanen Mitralklappenintervention wird nach Prädiktoren für die Mortalität der damit behandelten Patienten gesucht. Neben Symptomen im Sinne von NYHA IV°, hohem Alter, hohen NT-proBNP-Spiegeln und stark reduzierter Ejektionsfraktion (EF) des LVs, bietet auch eine eingeschränkte RV Funktion einen gewissen Vorhersagewert (Giannini et al., 2016; Neuss et al., 2013; Orban et al., 2015; Osteresch et al., 2018). In einer Studie von

Giannini et al. weisen Patienten mit präinterventionellem RV Versagen trotz MitraClip Implantation eine erhöhte kardiovaskuläre Mortalität auf (Giannini et al., 2016). Wenngleich Patienten mit RV Dysfunktion durch den MitraClip eine ähnliche Verbesserung der MI erfahren wie Patienten mit erhaltener RV Funktion, so zeigen sie in einer Untersuchung von Kaneko et al. trotzdem signifikant niedrigere Überlebensraten (Kaneko, Neuss, Weissenborn, & Butter, 2016).

Allerdings birgt die Implantation eines MitraClips auch das Potential einer Verbesserung der RV Funktion (Giannini et al., 2014; Hünlich et al., 2018). Godino et al. beobachten die signifikante Verbesserung der RV Funktion nach MitraClip Implantation vor allem bei Patienten mit Baseline RV Dysfunktion (Godino et al., 2016). Die Autoren deuten ebenso an, dass eine RV Dysfunktion präinterventionell demnach nicht geeignet erscheint als Prädiktor für einen (zumindest mittelfristigen) ungünstigen klinischen Verlauf. Demgegenüber erhoben Frangieh et al. jedoch bei der echokardiographischen Nachsorge keine signifikante Änderung der systolischen RV Funktion (Frangieh et al., 2016).

Insgesamt scheint die Bedeutung des reversen RV Remodelings, induziert durch die Implantation eines MitraClips, unvollständig verstanden. Mit dieser Studie soll die prä- und postinterventionelle rechtsventrikuläre Funktion nach erfolgreicher perkutaner Behandlung der MI mit dem MitraClip System genauer untersucht und ihr Einfluss auf klinische Ergebnisse identifiziert werden.

## 2) Methodik

### 2.1) Population

Die der vorliegenden Arbeit zugrunde liegende prospektive Beobachtungsstudie wurde unter der Identifikationsnummer NCT03488732 auf ClinicalTrials.gov registriert. Die Studie wurde nach den Prinzipien der Deklaration von Helsinki durchgeführt und erhielt die Zustimmung der lokalen Ethikkommission des Universitätsklinikums der Technischen Universität München.

Die Rekrutierung des Patientenkollektivs erfolgte an der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I am Klinikum Rechts der Isar in München, Deutschland. Alle symptomatischen Patienten mit schwerer MI, bei denen bei einer Untersuchung mittels transthorakaler Echokardiographie (TTE) und transösophagealer Echokardiographie (TEE) das Ausmaß der MI klassifiziert wurde und die Klappenmorphologie in Anlehnung an die „*EVEREST anatomic eligibility criteria*“ (Feldman, Foster, Glower, Kar, Rinaldi, Fail, Smalling, Siegel, Rose, Engeron, Loghin, Trento, Skipper, Fudge, Letsou, Massaro, Mauri, et al., 2011; Feldman et al., 2005) als für das MitraClip-Verfahren geeignet erschien, wurden im interdisziplinären Herzteam vorgestellt. Wurde in dieser Expertenrunde bestehend aus interventionell-tätigen Kardiologen, Herzchirurgen und auf Echokardiographie spezialisierte Kardiologen nach aktuellen Leitlinien (Vahanian et al., 2021) und unter Berücksichtigung eines hohen Operationsrisikos gemäß logistic euroSCORE (Roques, Michel, Goldstone, & Nashef, 2003) die Empfehlung zur interventionellen Korrektur der MI ausgesprochen, erfolgte nach ausführlicher Aufklärung und bei Vorhandensein einer schriftlichen Einverständniserklärung die Implantation eines oder mehrerer MitraClips.

Alle MitraClip Patienten, die schriftlich einer Datenerhebung zustimmten, wurden in das Patientenregister eingeschlossen. In der prospektiv geführten Datenbank wurden Daten zu Baseline-Charakteristika, dem Eingriff selbst und zur Nachsorge erfasst. Zu den Basisdaten zählt eine Anamnese (inkl. Vorerkrankungen, kardiovaskuläre Risikofaktoren, Medikamente, Familienanamnese), eine klinische Untersuchung (inkl. NYHA Klasse), Blutentnahmen (Blutbild, Nierenfunktionsparameter, Troponin, NTproBNP, Elektrolyte) und die Daten der TTE und TEE.

In der dieser Arbeit zugrundeliegenden Analyse der rechtsventrikulären Funktion und des pulmonalarteriellen Druckes wurden alle Patienten des Registers eingeschlossen, die sich im Zeitraum August 2015 bis Mai 2018 einer nach den MVARC (Mitral Valve Academic Research Consortium) Kriterien (Stone et al., 2015) technisch erfolgreichen katheterinterventionellen Therapie mittels MitraClip unterzogen und bei denen eine echokardiographische Nachsorge mindestens drei Monate postoperativ stattgefunden hatte.

## **2.2) Echokardiographie**

Alle Patienten erhielten präinterventionell ein TTE und TEE zur Beurteilung des Schweregrades und der zugrundeliegenden Pathologie der MI sowie deren Auswirkungen auf Funktion und Geometrie des Herzens. In die Einschätzung des Ausmaßes der MI und die Eignung für das MitraClip-Verfahren fließt u. a. die Morphologie der MV inklusive des Kalzifizierungsgrades, die Eigenschaften des farbduplexsonographisch dargestellten MI-Jets, die Mitralklappenöffnungsfläche, der Druckgradient über der MV und das Mitraleinstromsignal, die linksventrikuläre und linksatriale Größe und das Muster der Pulmonalvenenflussgeschwindigkeit ein. Der MI-Schweregrad wird in mild, mittelgradig oder schwer eingestuft (P. Lancellotti et al., 2010; Zoghbi et al., 2017).

Zur Beurteilung der hämodynamischen Effekte der MI erfolgt die Analyse der LV- und der LA-Funktion. LV-Dimensionen und linksventrikuläre EF werden mittels biplaner Simpson Methode im Zwei- und Vierkammerblick bestimmt (Lang et al., 2015). Für die Analyse der LA Volumina wird die Flächen-Längen-Technik („*area-length technique*“) angewandt (Lang et al., 2015). Das minimale LA Volumen wird am Ende der atrialen Systole vor Schluss der MV gemessen, während das Maximale am Ende der atrialen Diastole vor Öffnung der MV ermittelt wird. Mittels dieser biplanen LA Volumina lässt sich die globale linksatriale EF berechnen aus

$$\text{LA-EF} = \frac{\text{enddiastolisches LA Volumen} - \text{endsystolisches LA Volumen}}{\text{enddiastolisches LA Volumen}}$$

Die Messung des rechtsventrikulären Durchmessers erfolgt am Ende der Diastole. Die Einschätzung der RV Funktion gelingt über den apikalen Vierkammerblick mittels TAPSE (tricuspid annular plane systolic excursion) und FAC (fractional area change). Dabei dient TAPSE als Maß der longitudinalen RV Funktion. Denn der RV besteht im Vergleich zum LV vor allem aus longitudinalen Muskelfasern, sodass sich der Trikuspidalklappenring systolisch nach basoapikal bewegt. (Hünlich et al., 2018; Lang et al., 2015; Rudski et al., 2010) In mehreren Analysen konnte gezeigt werden, dass TAPSE leicht und reproduzierbar bestimmt werden kann und bei hoher Spezifität einen hohen negativen Vorhersagewert für das Erkennen einer systolischen RV Dysfunktion bietet (Dini et al., 2007; Ghio et al., 2000; Hung et al., 1998; Kaul, Tei, Hopkins, & Shah, 1984; Meluzín et al., 2003; D. Miller et al., 2004). Zur Bestimmung der TAPSE wird der M-Mode Cursor in den Trikuspidalklappenannulus gelegt und die größte Auslenkung des Trikuspidalklappenrings entlang der Längsachse in der Systole gemessen. Hierbei gilt, dass die systolische RV Funktion umso besser ist, je größer die Auslenkung der RV Basis ist. FAC wird als Schätzer der globalen systolischen RV Funktion genutzt und im RV-fokussierten apikalen Vierkammerblick berechnet über

$$\text{RV FAC (\%)} = \frac{\text{enddiastolische Fläche} - \text{endsystolische Fläche}}{\text{enddiastolische Fläche}} * 100. \text{ (Lang et al., 2015; Rudski et al., 2010)}$$

Bei Vorhofflimmern werden fünf Messungen durchgeführt und daraus der Mittelwert berechnet. Eine rechtsventrikuläre Dysfunktion wurde definiert als TAPSE  $\leq$  16 mm oder FAC  $<$  35%. (Lang et al., 2015; Rudski et al., 2010)

Ähnlich der MI folgt die Schweregradeinteilung der TI ebenso wie die möglicher Begleitvitien der Aortenklappe einer dreistufigen Skala von mild bis schwer (Vahanian et al., 2021).

Mittels der höchsten Geschwindigkeit über dem TI-Jet und einer Schätzung des rechtsatrialen Druckes wird der sPAP abgeschätzt (Rudski et al., 2010). Unter Berücksichtigung mehrerer Studien, die zeigen konnten, dass ein sPAP-Wert von über 50mmHg mit schlechteren Kurz- und Langzeit Ergebnissen korreliert (Barbieri et al., 2011; Ghoreishi et al., 2011; Matsumoto et al., 2014; Tigges et al., 2018), wurde eine pulmonale Hypertonie nach der ESC/ ERS (European Society of Cardiology/ European Respiratory Society) Leitlinie zur Diagnostik und Behandlung von PH (Galiè et al., 2009) als sPAP  $>$  50mmHg definiert.

Die Echokardiographien wurden allesamt durch erfahrene, nicht am MitraClipping beteiligte Kardiologen durchgeführt (J.L., R.D.).

Die vorliegende Analyse untersucht die Änderung der rechtsventrikulären Funktion zwischen Baseline und einem echokardiographischem Follow-Up, welches innerhalb der ersten drei bis sechs Monate postinterventionell stattfand. Dabei wurde eine relevante und reproduzierbare Veränderung der RV Funktion als relative Ab- oder Zunahme von mindestens 10% der TAPSE oder FAC definiert. Demnach erfolgte die Unterteilung der Studienpopulation in:

- Gruppe 1 (schlechtere RV Funktion),
- Gruppe 2 (unveränderte RV Funktion) und

- Gruppe 3 (verbesserte RV Funktion).

Bei der Subanalyse zur PH wurden die Gruppen anhand der Änderung des sPAPs eingeteilt. Eine relevante und reproduzierbare Verbesserung des sPAPs wurde als Abnahme um mindestens 5mmHg definiert, wonach die

- Gruppe 1\* (unveränderter oder schlechterer sPAP) und
- Gruppe 2\* (verbesserter sPAP) gebildet wurden.

### **2.3) MitraClip Verfahren und Nachsorge**

Alle Eingriffe erfolgten im Kathetherlabor des Klinikums Rechts der Isar unter Allgemeinanästhesie und gleichzeitiger TEE- und Fluoroskopie-Kontrolle. Die genaue Vorgehensweise wurde unter (Feldman et al., 2005; Sherif et al., 2017) detailliert erläutert.

Kurz zusammengefasst folgt der Eingriff folgenden Schritten:

- 1) Punktion der Femoralvene und Vorschieben eines Führungsdrahtes in das rechte Atrium.
- 2) Transeptale Punktion. Der optimale Punktionsort ist abhängig von der Pathologie, in der Regel jedoch superior und posterior in der Fossa ovalis.
- 3) Vorbringen des steuerbaren Führungskatheters mit Dilatator in den linken Vorhof, Abbildung 3 A.
- 4) Einführen des *Clip Delivery Systems* in das LA und Positionierung des MitraClips oberhalb des größten MI Jets, Abbildung 3 B.
- 5) Öffnen der MitraClip Arme und Greifer und Einbringen des Clips in den LV unterhalb der Mitralklappensegel.

- 6) Greifen der Klappensegel an der Stelle der größten Insuffizienz zur Koaptation der Segel, Abbildung 3 C.
- 7) Evaluation der Clip-Position mittels Fluoroskopie und Echokardiographie in Bezug auf Klappenfunktion und Reduktion der MI. Falls nötig, kann eine neue Positionierung des Clips erfolgen. Bei zufriedenstellendem Ergebnis erfolgt die endgültige Fixierung des Clips.
- 8) Falls notwendig, können zusätzliche Clips zur weiteren Reduktion der MI angebracht werden.

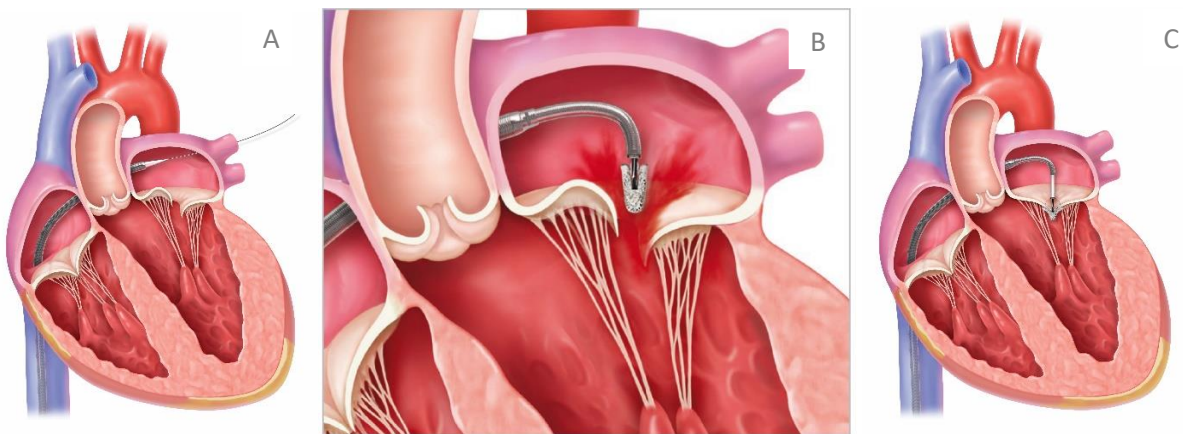


Abbildung 3      Schematische Darstellung des Abbott MitraClip™ Systems: transseptale Punktion (A), Positionieren des Clips oberhalb des MI Jets unter echokardiographischer Sicht (B), Greifen der Klappensegeln (C). (MitraClip™ is a trademark of Abbott or its related companies. Reproduced with permission of Abbott, © 2022. All rights reserved.)

Mittels TTE und TEE wird während des Eingriffs der unmittelbare Interventionserfolg beurteilt und anhand folgender Kriterien in Erfolg oder Misserfolg eingeteilt:

- misslungene Intervention: Notwendiger Umstieg auf ein operatives Vorgehen, Abbruch der Intervention oder residuale schwere MI;



- moderat erfolgreiche Intervention: Implantation mindestens eines Clips und residuale MI zweiten Grades;
- erfolgreicher Eingriff: Implantation mindestens eines Clips und Reduktion der MI auf Grad  $\leq 1$ .

Postoperativ wurden im Rahmen der Hospitalisierung folgende Endpunkte nach MVARC Kriterien erfasst (Stone et al., 2015):

- perioperative Mortalität (innerhalb von 30 Tagen postoperativ);
- akute Nierenschädigung nach KDIGO-Klassifikation (Khwaja, 2012);
- erhöhte Biomarker im Sinne eines Myokardschadens;
- Apoplex: ischämischer / hämorrhagischer Schlaganfall, transitorische ischämische Attacke (TIA);
- Blutung: nach MVARCs primärer Blutungsskala - lebensgefährlich oder extensiv, schwer, mild, Notwendigkeit der Transfusion von Erythrozytenkonzentraten (EKs);
- vaskuläre Komplikationen, u.a. Ventrikelperforation, Dissektion/ Stenose/ Perforation des Zugangsortes, Pseudoaneurysma, irreversible Nervenschäden etc.: schwer, mild;
- Clip Ablösung;
- Infektion;
- postoperatives Delir.

Die Nachsorge fand standardisiert nach 3, 6 und 12 Monaten postinterventionell und danach jährlich bevorzugt in der Klappensprechstunde der Kardiologie am Klinikum Rechts der Isar statt. Falls ein Termin nicht wahrgenommen werden konnte, wurde telefonisch sowohl mit den Patienten als auch nach Einverständnis mit den niedergelassenen, betreuenden Kardiologen Kontakt aufgenommen. Der Follow-Up Termin beinhaltete ein ausführliches

Anamnesegespräch inkl. Erfassung klinischer Endpunkte (Stone et al., 2015), eine laborchemische Diagnostik und die Durchführung eines TTE. Mortalität und Hospitalisierung wurden in kardiovaskulär (z.B. Herzversagen, Myokardinfarkt, schwere Blutung, Thromboembolie, Apoplex usw.) und nicht-kardiovaskulär unterteilt.

## **2.4) Statistische Analyse**

Kategoriale Variablen werden als Zahlen und prozentual ausgedrückt und wurden mittels Chi-Quadrat- oder Freeman-Halton-Test (falls  $N < 20$ ) verglichen. Intervallskalierte Variablen werden als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung (SD) dargestellt. Mittels eines Kolmogorov-Smirnov-Tests wurden intervallskalierte Variablen auf Normalverteilung geprüft. Bei normalverteilten Variablen erfolgte der Vergleich der drei Gruppen mittels ANOVA und bei nicht-normalverteilten Variablen mittels Kruskal-Wallis-Test. Um Unterschiede zwischen Baseline und Follow-Up innerhalb jeder der drei Gruppen zu analysieren, wurde der t-Test für verbundene Stichproben (bei normalverteilten Variablen) bzw. der Wilcoxon-Test genutzt. Mithilfe des Kaplan-Meier-Schätzers und Log-rank Tests konnte die Überlebenszeit zwischen den Gruppen dargestellt werden. Um den Effekt verschiedener Einflussgrößen auf die Mortalität zu überprüfen, wurden (univariate/ multiple) Cox Regressionen durchgeführt. Als statistisch signifikant wurde ein p-Wert kleiner 0.05 definiert, wobei die p-Werte über zweiseitige Tests berechnet wurden. Die statistische Auswertung erfolgte mittels SPSS, Version 22 (SPSS, Chicago, IL, USA).

## **2.5) Ziele der Arbeit**

Ziel dieser Arbeit ist ein mögliches reverses RV Remodeling nach MitraClip Implantation zu identifizieren und die Auswirkungen einer Änderung der RV Funktion anhand echokardiographischer und klinischer Parameter genauer zu untersuchen. Darüber hinaus soll

der Einfluss einer postinterventionellen Änderung der Druckverhältnisse im Lungenkreislauf anhand des systolischen pulmonalarteriellen Druckes eingehender beleuchtet werden. Zudem wird der prognostische Einfluss der Änderung der RV Funktion und des sPAPs auf die Mortalität evaluiert.

## 3) Ergebnisse

### 3.1) Basischarakteristika

Insgesamt konnten zwischen August 2015 und Mai 2018 109 Patienten in die Studie eingeschlossen werden. Von der Primäranalyse wurden 16 Patienten aus nachfolgenden Gründen ausgeschlossen: frustrane MitraClip Implantation bei drei Patienten (*ID 6, 11, 94*), sechs Patienten verstarben vor der echokardiographischen Nachsorge (*ID 8, 9, 13, 74, 78, 87*), fünf weitere erschienen nicht zur Durchführung einer Echokardiographie (*ID 23, 54, 67, 89, 102*) und zwei Patienten konnten nicht nachuntersucht werden („*lost to Follow-Up*“, *ID 16, 63*). Demnach wurden 93 Patienten in die finale Analyse eingeschlossen. Im Vergleich eingeschlossener und zensierter Patienten zeigten sich bezüglich der Baseline Charakteristika bis auf das Vorhandensein einer chronischen Niereninsuffizienz keine signifikanten Unterschiede, siehe *Tabelle 9* im Anhang. Demnach lag mit hoher Wahrscheinlichkeit kein relevanter Selektionseffekt bezüglich nachverfolgter und nicht-nachverfolgter Patienten vor.

Die demographischen Basischarakteristika - unterteilt nach Veränderung der RV Funktion - sind *Tabelle 1* zu entnehmen. Das durchschnittliche Alter der Studienpopulation betrug  $77 \pm 9$  Jahre. Alle Patienten litten an einer schweren MI, wobei diese bei 94% der Patienten funktionell bedingt war. Unterschiede zwischen den drei Gruppen zeigten sich zum einen bei der Geschlechterverteilung, wobei sich ein Trend zu einem höheren Frauenanteil in Gruppe 3 beobachten ließ (32% vs. 44% vs. 63%,  $p = 0.05$ ). Zum anderen präsentierten sich in Bezug auf Komorbiditäten mehr Patienten mit verschlechterter RV Funktion mit chronischem Vorhofflimmern (95% vs. 61% vs. 75%,  $p = 0.04$ ). Vor dem Eingriff diente der log. EuroSCORE

als Indikator für ein erhöhtes periprozedurales Risiko, wobei der Durchschnittswert bei  $24 \pm 15$  lag und kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen bestand.

**Tabelle 1** *Demographische Basischarakteristika*, Erweiterung des Table 1 aus (Ledwoch et al., 2020), reproduced by permission from Springer Nature, International Journal of Cardiovascular Imaging, “Impact of transcatheter mitral valve repair using MitraClip on right ventricular remodeling“, Ledwoch et al., Copyright (2020).

	Alle Patienten [n = 93]	Gruppe 1: Schlechtere RV Funktion [n= 19]	Gruppe 2: Unveränderte RV Funktion [n= 23]	Gruppe 3: Verbesserte RV Funktion [n= 51]	p-Wert
Alter $\pm$ SD, (Jahre)	77 $\pm$ 9	75 $\pm$ 10	76 $\pm$ 12	78 $\pm$ 8	0.39
Weiblich, n (%)	48 (52)	6 (32)	10 (44)	32 (63)	<b>0.05</b>
BMI $\pm$ SD, (kg/m <sup>2</sup> )	25 $\pm$ 4	25 $\pm$ 3	24 $\pm$ 3	25 $\pm$ 4	0.80
Funktionelle MI, n (%)	87 (94)	18 (95)	21 (91)	48 (94)	0.87
<b>Klinisches Bild</b>					
NYHA Funktionsklasse, n (%)					0.33
III°	53 (57)	12 (63)	15 (65)	26 (51)	
IV°	21 (23)	5 (26)	5 (23)	11 (22)	
<b>Kardiovaskuläre Risikofaktoren, n (%)</b>					
Arterielle Hypertonie	82 (90)	18 (95)	20 (91)	44 (88)	0.70
Diabetes mellitus	20 (22)	4 (22)	3 (13)	13 (26)	0.48
Hyperlipidämie	52 (56)	11 (61)	13 (57)	28 (55)	0.90
Nikotin(ex)abusus	33 (35)	7 (37)	6 (26)	20 (39)	0.55
<b>Komorbiditäten, n (%)</b>					
KHK	62 (67)	13 (68)	14 (61)	35 (69)	0.79
Vorangegangener Myokardinfarkt	27 (29)	8 (42)	5 (22)	14 (28)	0.33
Vorangegangene PCI	39 (42)	7 (41)	12 (54)	20 (49)	0.75
Vorangegangener ACVB	17 (18)	5 (26)	5 (22)	7 (14)	0.42
Chronisches Vorhofflimmern	70 (75)	18 (95)	14 (61)	38 (75)	<b>0.04</b>
Chronische Niereninsuffizienz	70 (75)	15 (79)	16 (70)	39 (77)	0.83

COPD	19 (20)	6 (32)	3 (13)	10 (20)	0.33
pAVK	14 (15)	3 (16)	5 (22)	6 (12)	0.54
Karotisstenose	6 (7)	0	3 (13)	3 (6)	0.22
ICD	4 (4)	0	0	4 (8)	0.40
ICD-CRT	10 (11)	3 (16)	3 (13)	4 (8)	0.54
<b>Risikoabschätzung</b>					
log. EuroSCORE ± SD	24 ± 15	24 ± 13	23 ± 13	25 ± 15	0.84

In der präprozedural durchgeführten Echokardiographie unterschieden sich die Gruppen signifikant bezüglich der linksventrikulären EF, wobei die Patienten in Gruppe 2 mit unveränderter RV Funktion die am besten erhaltene Auswurffraktion aufwiesen ( $43 \pm 12\%$  vs.  $48 \pm 11\%$  vs.  $41 \pm 12\%$ ,  $p = 0.047$ ). Als Parameter des rechten Herzens wurden in Gruppe 3 sowohl bei TAPSE ( $19 \pm 5\text{mm}$  vs.  $19 \pm 5\text{mm}$  vs.  $15 \pm 4\text{mm}$ ,  $p < 0.001$ ) als auch bei FAC ( $35 \pm 9\%$  vs.  $34 \pm 11\%$  vs.  $27 \pm 8\%$ ,  $p = 0.001$ ) niedrigere Ausgangswerte als in den beiden anderen Gruppen gemessen. Demnach litten definitionsgemäß in Gruppe 3 signifikant mehr Patienten an einer RV Dysfunktion (9 (47%) vs. 11 (48%) vs. 42 (82%),  $p = 0.002$ ). Bezüglich der pulmonalen Druckverhältnisse zeigte sich beim sPAP ein Trend zu niedrigeren Baseline Werten bei der Gruppe mit schlechterer RV Funktion in der Nachsorge ( $46 \pm 13\text{mmHg}$  vs.  $57 \pm 17\text{mmHg}$  vs.  $51 \pm 13\text{mmHg}$ ,  $p = 0.10$ ). (Tabelle 2)

Tabelle 2      *Echokardiographische Basischarakteristika, Erweiterung des Table 2 aus (Ledwoch et al., 2020), reproduced by permission from Springer Nature, International Journal of Cardiovascular Imaging, "Impact of transcatheter mitral valve repair using MitraClip on right ventricular remodeling", Ledwoch et al., Copyright (2020).*

Alle Patienten [n = 93]	Gruppe 1: Schlechtere RV Funktion [n= 19]	Gruppe 2: Unveränderte RV Funktion [n= 23]	Gruppe 3: Verbesserte RV Funktion [n= 51]	p-Wert
----------------------------	--	---	--	--------

**Linkes Herz**

LV-EF ± SD (%)	43 ± 12	43 ± 12	48 ± 11	41 ± 12	<b>0.047</b>
LVEDD ± SD (mm)	54 ± 9	55 ± 9	55 ± 10	53 ± 8	0.45
LVESD ± SD (mm)	42 ± 9	44 ± 11	42 ± 10	41 ± 8	0.40
LA-EF ± SD (%)	24 ± 13	26 ± 14	26 ± 13	22 ± 12	0.33
LA Durchmesser ± SD (mm)	52 ± 10	53 ± 7	50 ± 13	52 ± 9	0.49
max LA Volumen ± SD (ml)	115 ± 60	119 ± 44	125 ± 92	108 ± 44	0.51
min LA Volumen ± SD (ml)	79 ± 48	83 ± 38	85 ± 61	76 ± 46	0.73
<b>Rechtes Herz</b>					
TAPSE ± SD (mm)	17 ± 5	19 ± 5	19 ± 5	15 ± 4	<b>&lt;0.001</b>
FAC (%)	30 ± 10	35 ± 9	34 ± 11	27 ± 8	<b>0.001</b>
RV Dysfunktion, n (%)	62 (67)	9 (47)	11 (48)	42 (82)	<b>0.002</b>
RV Basisdurchmesser ± SD (mm)	43 ± 8	40 ± 7	42 ± 6	44 ± 9	0.32
RV Mittendurchmesser ± SD (mm)	36 ± 8	34 ± 7	34 ± 6	37 ± 9	0.31
sPAP ± SD (mmHg)	56 ± 14	46 ± 13	57 ± 17	51 ± 13	0.10
PH, n (%)	35 (61)	3 (33)	8 (67)	24 (67)	0.19
<b>Klappenfunktion</b>					
AS, n (%)					0.51
mild	16 (17)	4 (22)	4 (18)	8 (16)	
moderat	6 (6)	2 (11)	2 (9)	2 (4)	
schwer	1 (1)	-	1 (5)	-	
AI, n (%)					0.76
mild	17 (18)	4 (22)	3 (13)	10 (20)	
moderat	6 (7)	1 (5)	1 (4)	4 (8)	
schwer	-	-	-	-	
TI, n (%)					0.59
mild	48 (52)	9 (50)	12 (55)	27 (53)	
moderat	32 (34)	8 (44)	7 (32)	17 (33)	
schwer	10 (11)	1 (6)	2 (9)	7 (14)	

### 3.2) MitraClip Implantation und unerwünschte Ereignisse während der Hospitalisation

Bezüglich des Eingriffserfolgs zeigte sich ein Trend ( $p = 0.09$ ) zu höheren Raten einer nur moderat erfolgreichen MitraClip Implantation in der Gruppe der Patienten mit

verschlechterter oder unveränderter RV Funktion, während 98% der Patienten in Gruppe 3 per definitionem erfolgreich mittels MitraClip behandelt werden konnten.

Schwere Blutungen (17% der Patienten) sowie milde vaskuläre Komplikationen (12% der Patienten) und Infektionen (23% der Patienten) gehörten zu den häufigeren postinterventionellen Komplikationen. Die schweren Blutungen wurden bei den betroffenen Patienten aufgrund eines relevanten Hämoglobin-Abfalls als solche klassifiziert, weshalb bei 17 Patienten postinterventionell die Transfusion von EKs erfolgte. Von den elf Patienten mit milden vaskulären Komplikationen litten fünf an einem Pseudoaneurysma, drei an einer Nachblutung an der Zugangsstelle und ein Patient an einem verstärkten Hämatom im Bereich des Zugangs. In der postoperativen Versorgung der Patienten konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen bezüglich des Auftretens unerwünschter Ereignisse nach MVARC Kriterien festgestellt werden. (Table 3)

Table 3                      *Unerwünschte Ereignisse während der Hospitalisation; Definition der MVARC Kriterien nach (Stone et al., 2015).*

	Alle Patienten [n = 93]	Gruppe 1: Schlechtere RV Funktion [n= 19]	Gruppe 2: RV Funktion unverändert [n= 23]	Gruppe 3: Verbesserte RV Funktion [n= 51]	p-Wert
Interventionserfolg, n (%)					0.09
erfolgreich	87 (94)	17 (90)	20 (87)	50 (98)	
moderat erfolgreich	6 (6)	2 (10)	3 (13)	1	
Anzahl der implantierten Clips, n (%)					0.92
1	29 (31)	5 (26)	8 (35)	16 (32)	
2	59 (63)	13 (68)	15 (65)	31 (62)	
3	4 (4)	1 (5)	-	3 (6)	
30-Tages-Mortalität, n (%)	1 (1)	1 (5)	-	-	0.20
Akutes Nierenversagen, n (%)					
gefährdet	1 (1)	-	-	1	1.00



Schaden	-	-	-	-	
Versagen	-	-	-	-	
Dialyse	-	-	-	-	
Erhöhte Herzenzyme, n (%)	2	1 (5)	1 (4)	-	0.23
Apoplex, n (%)	-	-	-	-	
Blutungen, n (%)					
lebensgefährlich	-	-	-	-	
schwer	16 (17)	3 (16)	4 (17)	9 (18)	1.00
mild	6 (7)	1 (5)	2 (9)	3 (6)	0.86
Transfusion von EKs	17 (18)	3 (16)	4 (17)	10 (20)	1.00
Vaskuläre Komplikationen, n (%)					
schwer	4 (4)	-	2 (9)	2 (4)	0.51
mild	11 (12)	2 (11)	3 (13)	6 (12)	1.00
Clip Ablösung, n (%)	1 (1)	-	-	1	1.00
Infektion, n (%)	21 (23)	4 (21)	2 (9)	15 (29)	0.14
Postoperatives Delir, n (%)	3	-	1 (4)	2 (4)	0.83

### 3.3) Echokardiographisches Follow-Up und rechtsventrikuläres

#### Remodeling

Im Durchschnitt erfolgte das echokardiographische Follow-Up  $4,9 \pm 2,5$  Monate nach dem Eingriff. Bezüglich der rechtsventrikulären Funktion zeigte sich in der Gesamtpopulation ein signifikanter Anstieg der TAPSE von  $17 \pm 5$  mm auf  $19 \pm 5$  mm ( $p = 0.006$ ) und ein nicht-signifikanter Anstieg der FAC von  $31 \pm 9\%$  auf  $33 \pm 10\%$  ( $p = 0.20$ ). Definitionsgemäß wurden die Patienten nach der Veränderung dieser beiden Parameter den Gruppen 1, 2 und 3 zugeordnet, vgl. Abbildung 4 A. Bezüglich der TAPSE zeigte sich innerhalb der Gruppen im prä- und postinterventionellen Vergleich bei Gruppe 1 ein signifikanter Abfall ( $p < 0.001$ ) der TAPSE auf unter 16 mm, also definitionsgemäß in den Bereich der rechtsventrikulären Dysfunktion. In Gruppe 2 blieb TAPSE stabil ( $p = 0.06$ ), während in Gruppe 3 ein signifikanter Anstieg der TAPSE von  $15 \pm 4$  mm auf  $20 \pm 5$  mm ( $p < 0.001$ ), also über den Grenzwert für einen dysfunktionalen RV, verzeichnet wurde, siehe Abbildung 4 B. Ähnliche Veränderungen

innerhalb der Gruppen wurden bezüglich der FAC festgestellt, wie der Abbildung 4 C zu entnehmen ist. Demnach litten beim Follow-Up gemäß der Definition einer rechtsventrikulären Dysfunktion (TAPSE  $\leq 16$  mm oder FAC  $< 35\%$ ) 44 Patienten (47% der Gesamtpopulation) unter einem dysfunktionalem RV. Dabei unterschieden sich die drei Gruppen diesbezüglich signifikant: während 90% der Patienten aus Gruppe 1 eine RV Dysfunktion aufwiesen, so lag der Anteil in Gruppe 2 und 3 bei 35% respektive 37% (17 (90%) vs. 8 (35%) vs. 19 (37%),  $p < 0.001$ ).

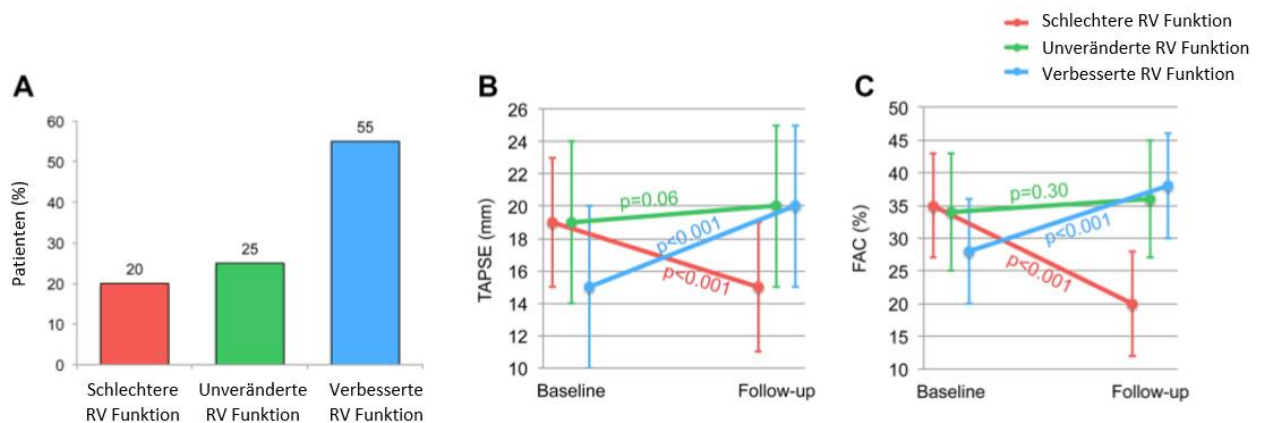


Abbildung 4 Veränderung der RV Funktion, RV und LV Remodeling. Prozentuale Aufteilung der Patienten in die Gruppen 1, 2 und 3 (A). Vergleich der Gruppen bezüglich TAPSE (B) und FAC (C) präinterventionell und zum Zeitpunkt des Follow-Ups. Adapted by permission from Springer Nature, International Journal of Cardiovascular Imaging, “Impact of transcatheter mitral valve repair using MitraClip on right ventricular remodeling“, Ledwoch et al., Copyright (2020). (Ledwoch et al., 2020)

In den Gruppen 2 und 3 konnte beim Follow-Up eine signifikante Abnahme des rechtsventrikulären Basisdurchmessers und in Gruppe 3 auch des RV Mittendurchmessers gemessen werden, während sich diese Parameter bei Patienten mit schlechterer RV Funktion nicht signifikant veränderten (Abbildung 5 A, B). Analog dazu zeigte sich bei Patienten mit

verbesserter und unveränderter RV Funktion eine signifikante Abnahme der TI, wohingegen in Gruppe 1 keine signifikante Änderung der TI beobachtet werden konnte (Abbildung 5 C).

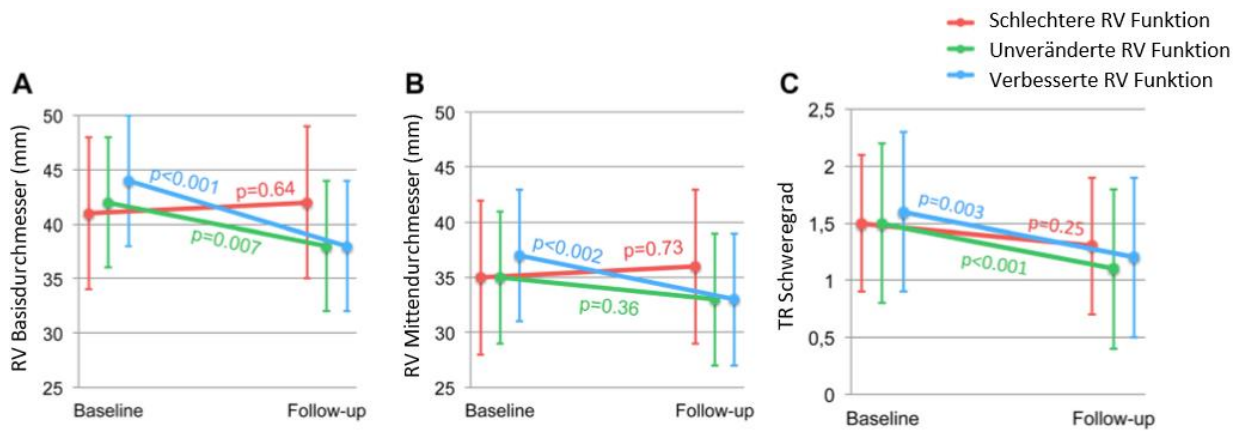


Abbildung 5 RV Remodeling. Vergleich des RV Basis- (A) und Mittendurchmessers (B) sowie des Schweregrades der TI (C) präinterventionell und beim Follow-Up. Adapted by permission from Springer Nature, International Journal of Cardiovascular Imaging, “Impact of transcatheter mitral valve repair using MitraClip on right ventricular remodeling“, Ledwoch et al., Copyright (2020). (Ledwoch et al., 2020)

In Bezug auf den LV betrug die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LV-EF) beim Follow-Up in der Gesamtpopulation  $45 \pm 13\%$ , wobei sich die Gruppen diesbezüglich signifikant unterschieden ( $38 \pm 13\%$  vs.  $48 \pm 12\%$  vs.  $46 \pm 12\%$ ,  $p = 0.013$ ). Beim Vergleich der Baseline- und Follow-Up – Werte wurde eine signifikante Abnahme der LV-EF in Gruppe 1 ( $p < 0.05$ ) beobachtet, während diese in der Gruppe mit unveränderter RV Funktion konstant blieb und in Gruppe 3 signifikant zunahm ( $p < 0.001$ ). Im Vergleich der drei Gruppen konnte dieser Unterschied auch als signifikant gewertet werden ( $p < 0.001$ ). Betrachtet man das LA wurde hinsichtlich des endsystolischen Volumens ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt ( $96 \pm 37\text{ml}$  vs.  $87 \pm 67\text{ml}$  vs.  $65 \pm 42\text{ml}$ ,  $p = 0.048$ ). Während bei den Patienten mit schlechterer RV Funktion das minimale LA Volumen anstieg, zeigte sich in der

Gruppe mit verbesserter RV Funktion eine Reduktion des endsystolischen linksatrialen Volumens ( $9 \pm 31\text{ml}$  vs.  $-2 \pm 30\text{ml}$  vs.  $-19 \pm 27\text{ml}$ ,  $p = 0.002$ ). Ähnlich verhält es sich auch in Bezug auf die linksatriale EF, welche beim Follow-Up in Gruppe 1 signifikant geringer gemessen wurde als in den Gruppen 2 und 3 ( $18 \pm 9\%$  vs.  $31 \pm 15\%$  vs.  $33 \pm 15\%$ ,  $p = 0.001$ ). Ebenso wurde in Gruppe 1 im zeitlichen Vergleich eine Abnahme der LA Auswurf Funktion beobachtet, wohingegen diese in Gruppe 2 und 3 zunahm ( $-9 \pm 14\%$  vs.  $4 \pm 15\%$  vs.  $8 \pm 12\%$ ,  $p < 0.001$ ).

Des Weiteren konnte eine Verringerung des sPAPs in den Gruppen mit unveränderter und verbesserter RV Funktion festgestellt werden ( $p = 0.001$ ), währenddessen in Gruppe 1 keine signifikante Änderung des sPAPs verzeichnet wurde. Dementsprechend zeigte sich im Gruppenvergleich ein signifikanter Unterschied des  $\Delta$  sPAPs ( $-2 \pm 11\text{mmHg}$  vs.  $-15 \pm 12\text{mmHg}$  vs.  $-8 \pm 11\text{mmHg}$ ,  $p = 0.045$ ).

Bei der Analyse der Klappenfunktionen konnte kein signifikanter Unterschied in Bezug auf die residuale MI und den Mitralklappengradienten gezeigt werden. Auch wurde zwischen den drei Gruppen kein signifikanter Unterschied im Vorliegen eines Aortenklappenvitiums oder einer Trikuspidalklappeninsuffizienz gefunden. Bei 34 % der Patienten zeigte sich beim Follow-Up ein iatrogenes Atriumseptumdefekt (iASD), wobei es zwischen den Gruppen keinen signifikanten Unterschied bezüglich des Auftretens eines iASDs gab. Ein relevanter Shuntfluss war in der Mehrzahl der Fälle von links nach rechts zu beobachten. Bei vier Patienten erforderte der iASD im Verlauf einen Verschluss mittels ASD-Okkluder. (*Tabelle 4*)

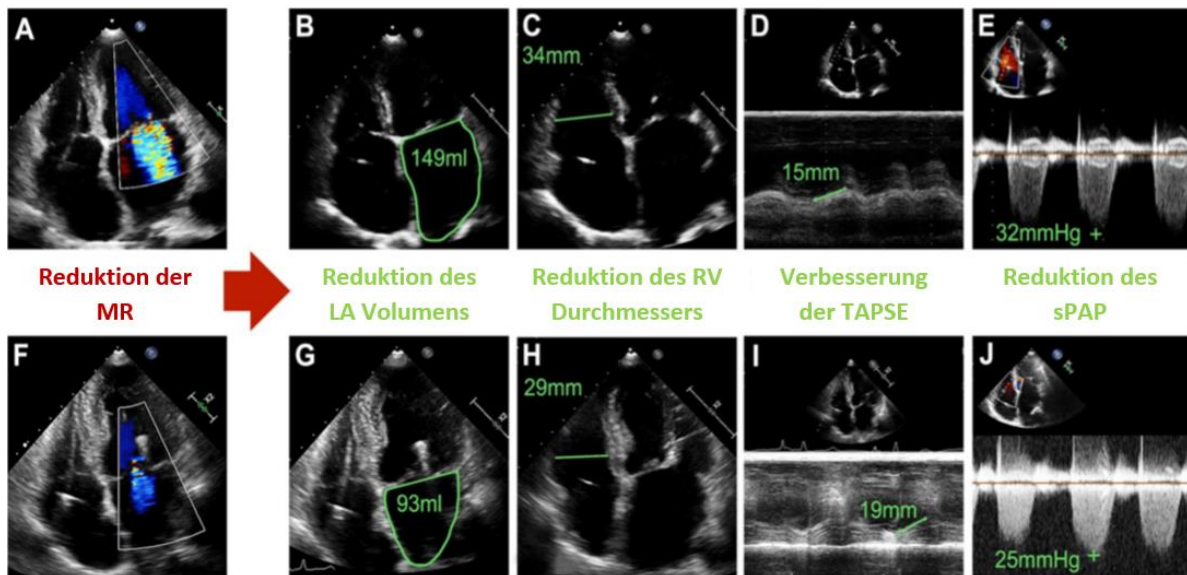
*Tabelle 4*                      *Follow-Up: echokardiographische Charakteristika*, Erweiterung des Table 3 aus (Ledwoch et al., 2020), reproduced by permission from Springer Nature,

International Journal of Cardiovascular Imaging, “Impact of transcatheter mitral valve repair using MitraClip on right ventricular remodeling“, Ledwoch et al., Copyright (2020).

	Alle Patienten [n = 93]	Gruppe 1: Schlechtere RV Funktion [n= 19]	Gruppe 2: Unveränderte RV Funktion [n= 23]	Gruppe 3: Verbesserte RV Funktion [n= 51]	p-Wert
<b>Linkes Herz</b>					
LV-EF ± SD (%)	45 ± 13	38 ± 13	48 ± 12	46 ± 12	<b>0.013</b>
Δ LV-EF ± SD (%)	2 ± 8	-6 ± 8	0 ± 4	5 ± 7	<b>&lt;0.001</b>
LVEDD ± SD (mm)	53 ± 9	56 ± 10	54 ± 11	52 ± 8	0.15
Δ LVEDD ± SD (mm)	-1 ± 6	0 ± 5	-1 ± 8	-1 ± 6	0.67
LVESD ± SD (mm)	41 ± 10	45 ± 12	40 ± 12	40 ± 9	0.23
Δ LVESD ± SD (mm)	-1 ± 7	0 ± 5	-2 ± 8	-1 ± 8	0.75
LA-EF ± SD (%)	29 ± 15	18 ± 9	31 ± 15	33 ± 15	<b>0.001</b>
Δ LA-EF ± SD (%)	3 ± 15	-9 ± 14	4 ± 15	8 ± 12	<b>&lt;0.001</b>
max LA Volumen ± SD (ml)	105 ± 58	116 ± 39	122 ± 88	93 ± 45	0.11
Δ max LA volume ± SD (ml)	-10 ± 29	-4 ± 28	-4 ± 30	-16 ± 28	0.17
min LA Volumen ± SD (ml)	77 ± 50	96 ± 37	87 ± 67	65 ± 42	<b>0.048</b>
Δ min LA Volumen(ml)	-9 ± 31	9 ± 31	-2 ± 30	-19 ± 27	<b>0.002</b>
<b>Rechtes Herz</b>					
TAPSE ± SD (mm)	19 ± 5	15 ± 5	20 ± 5	20 ± 5	<b>0.001</b>
FAC ± SD (%)	33 ± 11	19 ± 7	37 ± 10	37 ± 8	<b>&lt;0.001</b>
Δ FAC ± SD (%)	3 ± 14	-15 ± 10	2 ± 9	10 ± 10	<b>&lt;0.001</b>
RV Dysfunktion, n (%)	44 (47)	17 (90)	8 (35)	19 (37)	<b>&lt;0.001</b>
RV Basisdurchmesser ± SD (mm)	40 ± 6	43 ± 7	38 ± 5	39 ± 6	0.08
Δ RV Basisdurchmesser ± SD (mm)	-3 ± 7	2 ± 8	-3 ± 6	-5 ± 6	<b>0.002</b>
RV Mittendurchmesser ± SD (mm)	34 ± 6	36 ± 6	34 ± 6	33 ± 6	0.12
Δ RV Mittendurchmesser ± SD (mm)	-2 ± 7	2 ± 7	-1 ± 6	-4 ± 6	<b>0.005</b>
sPAP ± SD (mmHg)	44 ± 13	44 ± 13	38 ± 12	40 ± 14	0.88
Δ sPAP ± SD (mmHg)	-9 ± 12	-2 ± 11	-15 ± 12	-8 ± 11	<b>0.045</b>
PH, n (%)	23 (28)	6 (35)	6 (29)	11 (25)	0.68
<b>Klappenfunktion</b>					
Residuale MI, n (%)					0.29
keine	17 (18)	4 (21)	4 (17)	9 (18)	

mild	66 (71)	14 (74)	15 (65)	37 (73)	
moderat	8 (9)	-	4 (17)	4 (10)	
schwer	2	1 (5)	-	1	
Mitralklappengradient ± SD (mmHg)	3.6 ± 1.3	4.1 ± 1.1	3.3 ± 1.4	3.6 ± 1.3	0.62
AS, n (%)					0.23
mild	18 (19)	5 (28)	3 (13)	10 (20)	
moderat	5 (5)	2 (11)	2 (9)	1	
schwer	1 (1)	-	1 (4)	-	
AI, n (%)					0.33
mild	15 (16)	4 (22)	1 (4)	10 (20)	
moderat	3	-	1 (4)	2 (4)	
schwer	-	-	-	-	
TI, n (%)					0.56
mild	53 (57)	14 (74)	12 (52)	27 (53)	
moderat	23 (25)	3 (16)	6 (26)	14 (28)	
schwer	3	1 (5)	-	2 (4)	
iASD, n (%)	25 (34)	5 (31)	10 (48)	10 (20)	0.21
iASD Shunt, n (%)					0.75
links > rechts	16 (20)	3 (18)	6 (27)	7 (17)	
bidirektional	5 (6)	1 (6)	2 (9)	2 (5)	
Rechts > links	-	-	-	-	
iASD Verschluss nötig, n (%)	4 (5)	1 (6)	2 (9)	1	0.49

Abbildung 6 dient der Visualisierung oben genannter echokardiographischer Veränderungen, die bei einem Patienten mit nach MitraClip Implantation verbesserter RV Funktion beobachtet werden konnten.



**Abbildung 6** Beobachtete echokardiographische Veränderungen eines Patienten mit verbesserter RV Funktion nach MitraClip Implantation. A – E: Baseline MI (A), LA Volumen (B), RV Mittendurchmesser (C), TAPSE (D), RV-RA Gradient (E). F – J: Entsprechende Messungen beim Follow-Up. Adapted by permission from Springer Nature, International Journal of Cardiovascular Imaging, “Impact of transcatheter mitral valve repair using MitraClip on right ventricular remodeling“, Ledwoch et al., Copyright (2020). (Ledwoch et al., 2020)

### 3.4) Klinisches Follow-Up

Das klinische Follow-Up fand durchschnittlich  $11 \pm 7$  Monate nach der MitraClip Implantation statt. Zwischen den Gruppen wurde kein Unterschied bezüglich kardial und nicht kardial bedingter Hospitalisierung beobachtet. Aufgrund einer kardialen Dekompensation mussten 26% der Patienten erneut hospitalisiert werden. Hierfür zeigte sich ein Trend unter den Patienten mit verschlechterter RV Funktion (47% vs. 17% vs. 22%,  $p = 0.06$ ), siehe Table 5.

**Table 5** Klinisches Follow-Up.

	Gruppe 1:	Gruppe 2:	Gruppe 3:	
Alle Patienten	Schlechtere RV Funktion	RV Funktion unverändert	Verbesserte RV Funktion	p-Wert

	[n = 93]	[n= 19]	[n= 23]	[n= 51]	
Kardiale Hospitalisierung, n (%)	40 (43)	9 (47)	12 (52)	19 (37)	0.44
Nicht kardial bedingte Hospitalisierung, n (%)	8 (9)	4 (21)	1 (4)	3 (6)	0.09
NYHA Funktionsklasse, n (%)					0.45
I°	21 (23)	2 (10)	6 (26)	13 (25)	
II°	46 (49)	8 (42)	9 (39)	29 (57)	
III°	24 (26)	8 (42)	8 (35)	8 (16)	
IV°	2	1 (5)	-	1	
Myokardinfarkt, n (%)	1 (1)	-	-	1	1.00
Kardiale Dekompensation, n (%)	24 (26)	9 (47)	4 (17)	11 (22)	0.06
Apoplex, n (%)					
ischämisch	1 (1)	1 (5)	-	-	0.20
hämorrhagisch	-	-	-	-	
ungeklärt	-	-	-	-	
TIA	1 (1)	-	1 (4)	-	0.45
Andere Komplikationen, n (%)	24 (26)	9 (47)	3 (13)	12 (24)	<b>0.03</b>

Beim Follow-Up präsentierten sich 28% der Gesamtpopulation mit einer NYHA Klasse  $\geq$  III°, wobei sich unter den Patienten mit schlechterer RV Funktion ein Trend zu einem klinisch schlechteren Zustand im Sinne einer NYHA Klasse  $\geq$  III° zeigte (47% vs. 35% vs. 18%,  $p = 0.05$ , vgl. Abbildung 7).



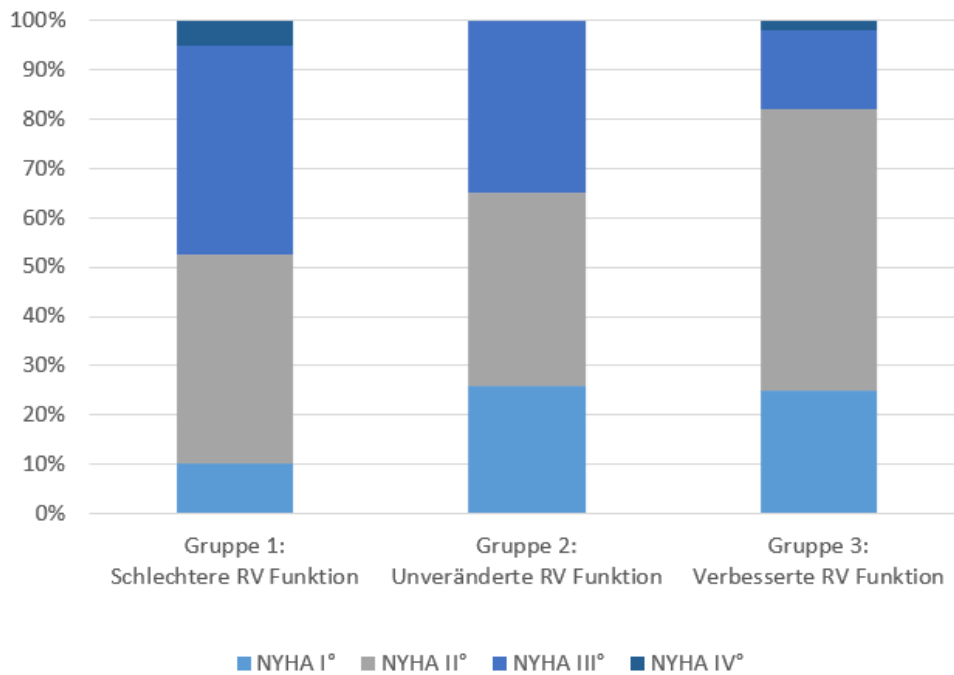
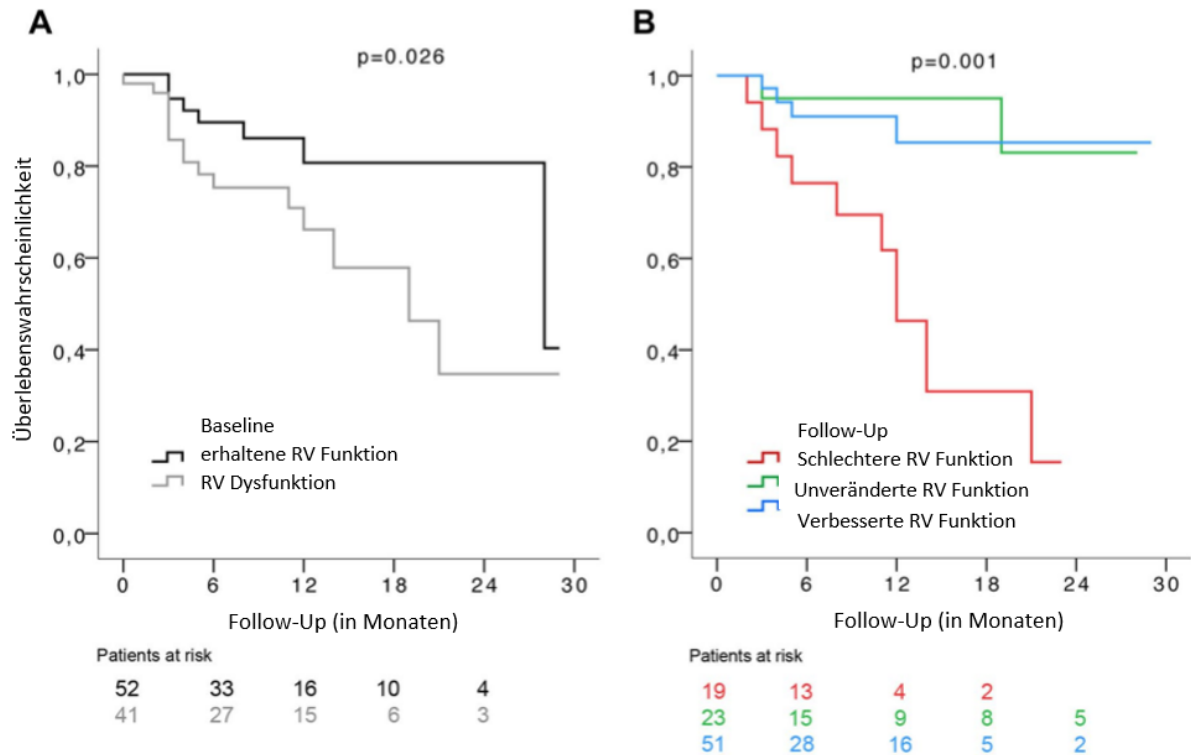


Abbildung 7 Vergleich der NYHA Funktionsklassen beim Follow-Up.

In der Überlebenszeitanalyse mittels Kaplan-Meier-Schätzer wird zum einen die prognostisch negative Auswirkung einer RV Dysfunktion visualisiert: beim Vergleich von Patienten mit präinterventionell erhaltener RV Funktion vs. mit RV Dysfunktion konnte unabhängig vom interventionellen Ergebnis bei der Gruppe mit präinterventionell bestehender RV Dysfunktion eine signifikant höhere Mortalität beobachtet werden (Abbildung 8 A). Zum anderen konnte gezeigt werden, dass Patienten mit unveränderter und verbesserter RV Funktion in der Nachsorge deutlich hinsichtlich der Überlebenszeit profitierten und 12 Monate postinterventionell mit einer Wahrscheinlichkeit > 80% am Leben waren, während Patienten mit verschlechterter RV Funktion Mortalitätsraten > 50% innerhalb der ersten 12 Monate aufwiesen (Abbildung 8 B).



**Abbildung 8** Überlebenszeitanalyse. Bei bereits präinterventionell bestehender RV Dysfunktion wurde im Vergleich zu Patienten mit erhaltener RV Funktion eine höhere Mortalität beobachtet (A). Patienten der Gruppen 2 und 3 zeigten signifikant höhere Überlebensraten (B). Adapted by permission from Springer Nature, International Journal of Cardiovascular Imaging, “Impact of transcatheter mitral valve repair using MitraClip on right ventricular remodeling“, Ledwoch et al., Copyright (2020). (Ledwoch et al., 2020)

Als unabhängige Prädiktoren für das Überleben konnte mittels einer Cox Regression das weibliche Geschlecht ( $p = 0.03$ ), die glomeruläre Filtrationsrate ( $p = 0.006$ ) und eine Veränderung der TAPSE ( $p = 0.04$ ) identifiziert werden. Dagegen ließ sich der in der univariaten Regression festgestellte Einfluss einer präinterventionell bestehenden RV Dysfunktion in der multivariaten Analyse nicht bestätigen. Dasselbe gilt für den Einfluss des Alters, des log. EuroSCOREs sowie der Veränderung der linksventrikulären EF, siehe [Abbildung 9](#).

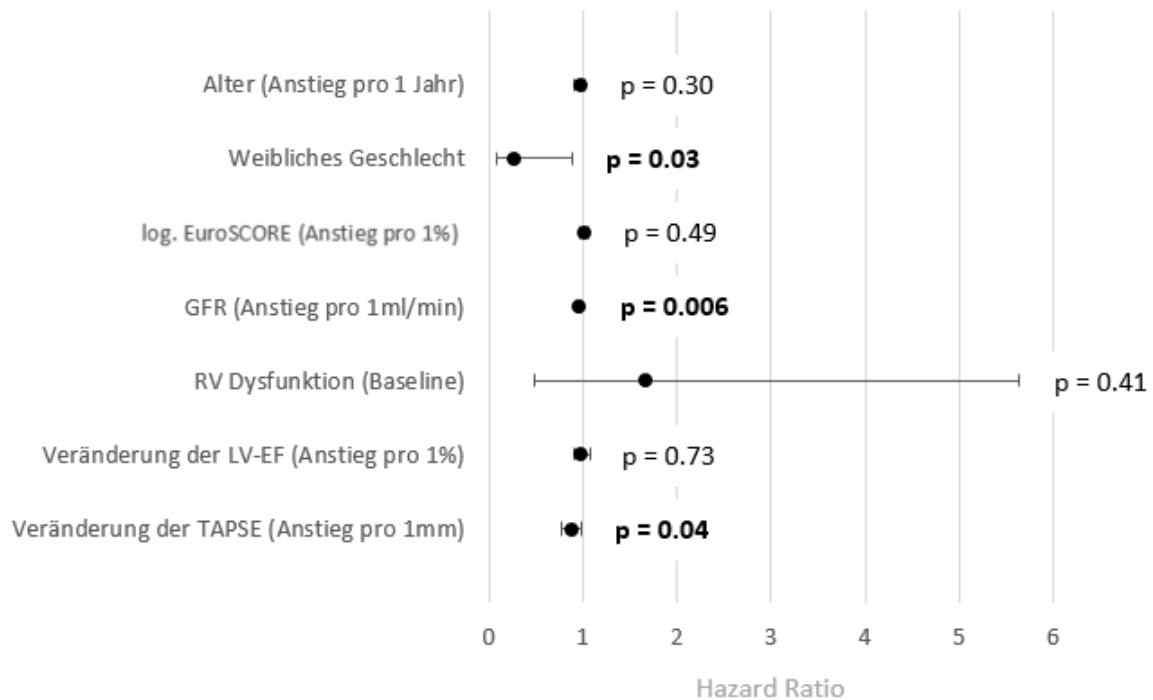
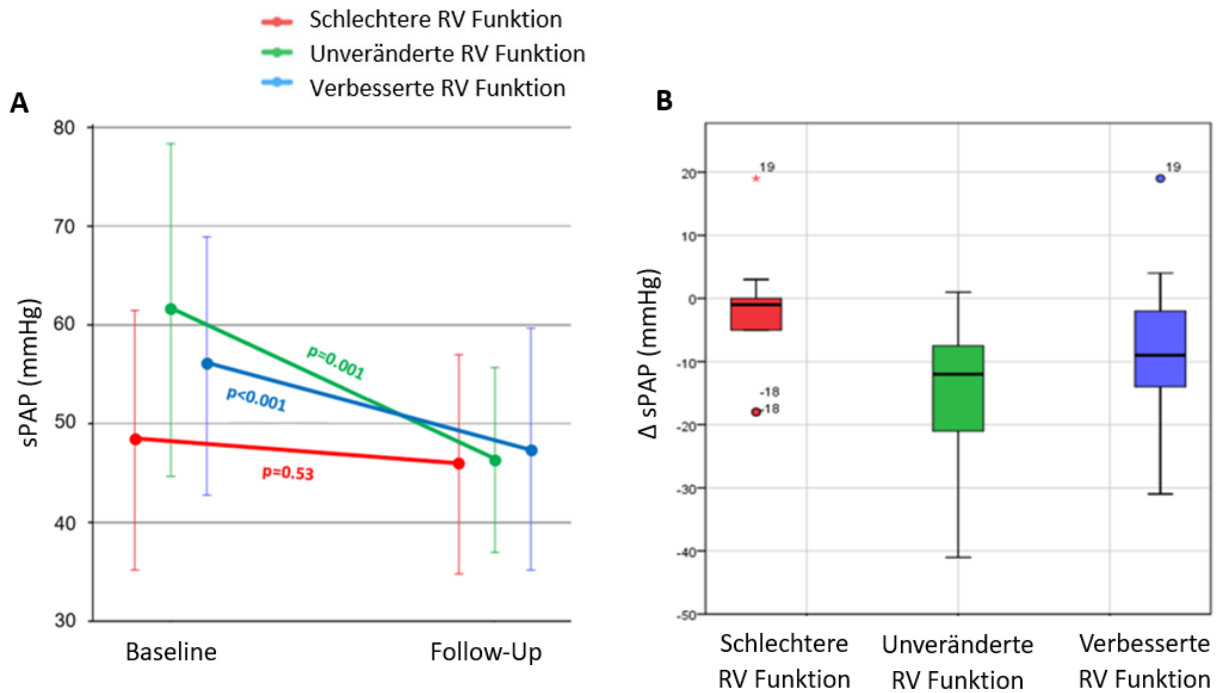


Abbildung 9 Cox Regression: Die Überlebenszeit beeinflussende Faktoren (Darstellung mittels Forrest Plot).

### 3.5) Subanalyse: pulmonale Hypertonie

In der Gesamtpopulation konnte beim Follow-Up eine Abnahme des sPAPs um  $-9 \pm 12$  mmHg ( $p < 0.001$ ) beobachtet werden. Dabei zeigte sich bei den Gruppen mit unveränderter und verbesserter rechtsventrikulärer Funktion eine signifikante Abnahme des sPAPs, wohingegen bei den Patienten mit schlechterer RV Funktion keine relevante Änderung des sPAPs gefunden wurde, siehe Abbildung 10.



**Abbildung 10** Vergleich des systolischen pulmonal-arteriellen Druckes prä- und postinterventionell (A). Änderung des sPAPs nach Gruppen (B).

Im Folgenden wird genauer untersucht, wie das MitraClip-Verfahren neben dem reversen rechtsventrikulären Remodeling auch den sPAP günstig beeinflussen kann. Hierfür wurde die Gesamtpopulation anhand der Änderung des sPAPs beim Follow-Up in die Gruppen 1\* (unveränderter oder schlechterer sPAP) und 2\* (verbessertes sPAP) eingeteilt, wobei eine relevante und reproduzierbare Verbesserung des sPAPs als Abnahme um mindestens 5mmHg definiert wurde.

### 3.5.1) Basischarakteristika

Präinterventionell konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten mit verbessertem respektive gleichbleibendem / verschlechtertem sPAP bezüglich der kardiovaskulären Risikofaktoren oder der Komorbiditäten erhoben werden. Jedoch präsentierten sich in der Gruppe mit verbessertem sPAP präinterventionell signifikant mehr

Patienten in einer NYHA Klasse  $\geq$  III° (p = 0.039) im Sinne eines klinisch schlechteren Zustandes vor Intervention, siehe Tabelle 6.

Tabelle 6

*PH Subgruppen Analyse - Demographische Basischarakteristika.*

	Gruppe 1*: Unveränderter oder schlechterer sPAP [n= 21]	Gruppe 2*: Verbesserter sPAP [n= 33]	p-Wert
Alter $\pm$ SD, (Jahre)	79 $\pm$ 9	77 $\pm$ 11	0.54
Weiblich, n (%)	13 (62)	18 (55)	0.78
BMI $\pm$ SD (kg/m <sup>2</sup> )	24 $\pm$ 4	24 $\pm$ 6	0.96
<b>Klinisches Bild</b>			
NYHA Funktionsklasse, n (%)			<b>0.039</b>
III°	8 (38)	21 (64)	
IV°	5 (24)	8 (24)	
<b>Kardiovaskuläre Risikofaktoren, n (%)</b>			
Hypertonie	17 (81)	29 (88)	0.70
Diabetes mellitus	3 (14)	7 (21)	0.72
Hyperlipidämie	12 (60)	14 (42)	0.26
Nikotin(ex)abusus	3 (14)	8 (24)	0.50
<b>Komorbiditäten, n (%)</b>			
KHK	13 (62)	20 (61)	1.00
Vorangegangener Myokardinfarkt	9 (43)	7 (21)	0.13
Vorangegangene PCI	18 (86)	30 (91)	0.67
Vorangegangener ACVB	2 (10)	3 (9)	1.00
Chronisches Vorhofflimmern	14 (67)	26 (79)	0.36
Chronische Niereninsuffizienz	16 (76)	24 (73)	1.00
COPD	2 (10)	6 (18)	0.46
pAVK	4 (19)	4 (12)	0.70
Karotisstenose	3 (14)	2 (6)	0.37
ICD	1 (5)	1	1.00
ICD-CRT	3 (14)	3 (9)	0.67
<b>Risikoabschätzung</b>			
log. EuroSCORE $\pm$ SD	23 $\pm$ 11	25 $\pm$ 16	0.72

Bei der präinterventionellen Echokardiographie konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen 1\* und 2\* in der Höhe des Baseline sPAPs ( $46 \pm 12\text{mmHg}$  vs.  $62 \pm 12\text{mmHg}$ ,  $p < 0.001$ ) gemessen werden, wobei per definitionem der Mittelwert in der Gruppe 2\* mit postinterventionell verbessertem sPAP präinterventionell im Bereich der PH lag.

### **3.5.2) Echokardiographisches Follow-Up und Auswirkungen des systolischen pulmonal-arteriellen Druckes**

Bei der echokardiographischen Nachsorge konnte bei der Gruppe 2\* eine signifikante Abnahme des endsystolischen linksventrikulären Durchmessers ( $p = 0.007$ ) beobachtet werden. Bei den Patienten mit unverändertem oder verschlechtertem sPAP zeigte sich dagegen keine signifikante Änderung des LVEDDs ( $p = 0.79$ ). Dieser Unterschied war auch zwischen den beiden Gruppen signifikant ( $\Delta$  LVEDD:  $1 \pm 7\text{mm}$  vs.  $-3 \pm 6\text{mm}$ ,  $p = 0.022$ ). Andere Parameter des linken Herzens wiesen keine relevanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen auf.

Auch am rechten Herzen konnte bei den Patienten mit verbessertem sPAP eine signifikante Verkleinerung des rechtsventrikulären Mittendurchmessers ( $p = 0.012$ ) als auch des Basisdurchmessers ( $p < 0.001$ ) beschrieben werden, während sich diese Größen in Gruppe 1\* nicht signifikant änderten (RV Mittendurchmesser:  $p = 0.72$ ; RV Basisdurchmesser:  $p = 0.69$ ). Hierbei handelt es sich auch um signifikante Unterschiede zwischen den beiden Patientengruppen ( $\Delta$  RV Mittendurchmesser:  $-1 \pm 5\text{mm}$  vs.  $-3 \pm 6\text{mm}$ ,  $p = 0.046$ ;  $\Delta$  RV Basisdurchmesser:  $-1 \pm 6\text{mm}$  vs.  $-5 \pm 6\text{mm}$ ,  $p = 0.041$ ). Die weiteren echokardiographischen Messwerte des rechten Herzens sowie die Klappenvitien zeigten keine relevanten Unterschiede zwischen den Gruppen auf, siehe [Tabelle 7](#).

Tabelle 7

*PH Subgruppen Analyse - Echokardiographisches Follow-Up.*

	Gruppe 1*: Unveränderter oder schlechterer sPAP [n= 21]	Gruppe 2*: Verbesserter sPAP [n= 33]	p-Wert
<b>Linkes Herz</b>			
LV-EF ± SD (%)	43 ± 13	48 ± 12	0.26
Δ LV-EF ± SD (%)	2 ± 9	3 ± 7	0.96
LVEDD ± SD (mm)	50 ± 11	52 ± 9	0.32
Δ LVEDD ± SD (mm)	0 ± 6	-2 ± 6	0.28
LVESD ± SD (mm)	41 ± 12	39 ± 10	0.85
Δ LVESD ± SD (mm)	1 ± 7	-3 ± 6	<b>0.022</b>
LA-EF ± SD	26 ± 13	29 ± 15	0.67
Δ LA-EF ± SD	1 ± 14	3 ± 14	0.22
max LA Volumen ± SD (ml)	91 ± 28	125 ± 78	0.15
Δ max LA volume ± SD (ml)	-12 ± 26	-11 ± 36	0.94
min LA Volumen ± SD (ml)	70 ± 30	92 ± 65	0.35
Δ min LA Volumen(ml)	-8 ± 31	-7 ± 32	0.88
<b>Rechtes Herz</b>			
TAPSE ± SD (mm)	17 ± 5	19 ± 5	0.30
FAC ± SD (%)	30 ± 14	34 ± 8	0.25
Δ FAC ± SD (%)	2 ± 20	5 ± 10	0.46
RV Basisdurchmesser ± SD (mm)	40 ± 7	39 ± 6	0.93
Δ RV Basisdurchmesser ± SD (mm)	-1 ± 6	-5 ± 6	<b>0.041</b>
RV Mittendurchmesser ± SD (mm)	33 ± 6	34 ± 7	0.67
Δ RV Mittendurchmesser ± SD (mm)	-1 ± 5	-3 ± 6	<b>0.046</b>
sPAP ± SD (mmHg)	48 ± 14	46 ± 10	0.74
PH, n (%)	7 (33)	11 (33)	1.00
<b>Klappenfunktion</b>			
Residuale MI, n (%)			0.68
keine	3 (14)	6 (18)	
mild	17 (81)	22 (67)	
moderat	1 (5)	5 (15)	
schwer	-	-	
Mitralklappengradient ± SD (mmHg)	3.7 ± 1.5	3.6 ± 1.5	0.83
AS, n (%)			0.95
mild	5 (25)	3 (9)	
moderat	-	4 (12)	
schwer	-	-	

AI, n (%)			0.65
mild	4 (20)	6 (18)	
moderat	-	2 (6)	
schwer	-	-	
TI, n (%)			0.69
mild	12 (57)	17 (52)	
moderat	7 (33)	13 (39)	
schwer	-	-	
iASD, n (%)	6 (29)	11 (33)	0.72
iASD Shunt, n (%)			0.83
links > rechts	6 (29)	6 (18)	
bidirektional	-	2 (6)	
Rechts > links	-	-	
iASD Verschluss nötig, n (%)	-	3 (9)	0.16

### 3.5.3) Klinisches Follow-Up

Bei der Analyse der klinischen Follow-Up Daten konnten keine relevanten Unterschiede im klinischen Outcome zwischen den sPAP-Gruppen festgestellt werden, vgl. Tabelle 8.

Tabelle 8 PH Subgruppen Analyse - Klinisches Follow-Up.

	Gruppe 1*: Unveränderter oder schlechterer sPAP [n= 21]	Gruppe 2*: Verbesserter sPAP [n= 33]	p-Wert
Kardiale Hospitalisierung, n (%)	9 (43)	15 (46)	1.00
Nicht kardial bedingte Hospitalisierung, n (%)	1 (5)	1	0.40
NYHA Funktionsklasse, n (%)			1.00
I°	5 (24)	8 (27)	
II°	11 (52)	15 (50)	
III°	4 (19)	6 (20)	
IV°	1 (5)	1	
Myokardinfarkt / Kardiale Dekompensation, n (%)	8 (38)	11 (33)	0.78
Apoplex, n (%)			0.38
ischämisch	1 (5)	-	
hämorrhagisch	-	-	
ungeklärt	-	-	



TIA	-	-	
Andere Komplikationen, n (%)	4 (19)	8 (24)	0.75

Ebenso konnte bei der Überlebenszeitanalyse mittels Kaplan-Meier-Schätzer keine relevante Auswirkung einer sPAP Abnahme auf die Mortalität beobachtet werden, siehe Abbildung 11.

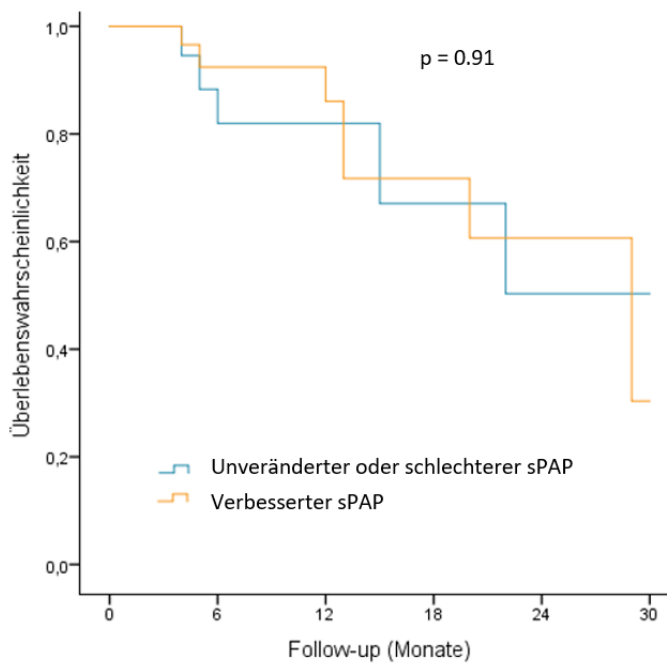


Abbildung 11 Überlebenszeitanalyse. Mehrmaliges Kreuzen der Kaplan-Meier-Kurven.

## 4) Diskussion

Die Untersuchungsergebnisse dieser Studie bieten bedeutsame Erkenntnisse für die klinische Nachbetreuung der mit einem MitraClip behandelten Patienten. Die wesentlichen Ergebnisse dieser real-world Analyse an 93 Patienten, die sich aufgrund einer schweren MI einer MitraClip Implantation unterzogen, sind folgende:

1. Die Daten sprechen dafür, dass die Mehrheit der Patienten nach einer MitraClip Implantation ein reverses RV Remodeling erfährt. Bei 20% der Patienten wurde allerdings eine Verschlechterung der RV Funktion beobachtet.
2. Als Novum konnte erstmals gezeigt werden, dass eine Verschlechterung der RV Funktion nach MitraClip Implantation mit einer erhöhten Gesamtmortalität assoziiert ist.
3. Wie bereits aus anderen Studien bekannt, steht auch in dieser Analyse eine präinterventionell bestehende RV Dysfunktion im Zusammenhang mit erhöhter postoperativer Mortalität. Die Änderung der RV Funktion zeigte allerdings eine stärkere Assoziation zum klinischen Outcome als eine präinterventionell bestehende RV Dysfunktion.
4. Die Änderung der RV Funktion ist mit einer Änderung des systolischen pulmonalen Druckes assoziiert. Konkret deuten die Daten darauf hin, dass eine Verbesserung oder der Erhalt der RV Funktion mit einer Abnahme des systolischen Druckes in den Pulmonalarterien einhergeht.
5. Die Ergebnisse sprechen dafür, dass eine sPAP Abnahme vornehmlich bei Patienten mit hohen sPAP-Ausgangswerten möglich ist.

6. Die Arbeit zeigt zudem, dass sich Patienten mit postinterventionell verbessertem sPAP präinterventionell in einem klinisch schlechteren Zustand präsentieren, wenn auch durch eine Abnahme des sPAPs beim Follow-Up keine Auswirkung auf das klinische Outcome und die Mortalität festgestellt werden konnte.
7. In der Gesamtpopulation zeigte sich eine sehr hohe Rate erfolgreicher Interventionen. Bei der Inzidenz postinterventioneller unerwünschter Ereignisse nach MVARC wurde zwischen den RV Gruppen kein relevanter Unterschied erfasst. Dieses Ergebnis bestätigt die aus anderen real-world Analysen bekannte komplikationsarme Durchführbarkeit der wenig invasiven perkutanen Mitralklappenintervention, auch bei Hochrisikopatienten (Al-Bawardy et al., 2020; Maisano et al., 2013; Puls et al., 2016).

Im Folgenden werden detailliert Aspekte zu Basischarakteristika, periprozeduraler Beobachtungen, rechtsventrikulärem Remodeling und damit assoziierte Prozesse sowie pulmonaler Hypertonie beleuchtet.

#### **4.1) Basischarakteristika**

In den letzten Jahren hat sich das MitraClip Verfahren als neue, wenig invasive Behandlungsoption etabliert. Die Teilnehmer dieser Studie zeigten Symptome einer schweren MI und wurden von einem interdisziplinären Heart Team als inoperabel eingestuft.

Wie bereits in großen Registerstudien beschrieben, unterscheiden sich die real-world Patienten deutlich von den Teilnehmern der *EVEREST* Studie (Feldman, Foster, Glower, Kar, Rinaldi, Fail, Smalling, Siegel, Rose, Engeron, Loghin, Trento, Skipper, Fudge, Letsou, Massaro, & Mauri, 2011; Maisano et al., 2013; Puls et al., 2016). So lag auch in vorliegender Analyse das durchschnittliche Teilnehmeralter bei  $77 \pm 9$  Jahren. Bei den Teilnehmenden handelte es sich primär um herzinsuffiziente Patienten. An Symptomen entsprechend einer NYHA Klasse  $\geq$  III°

litten präprozedural 80% der Patienten, ähnlich zu den Studien *TRAMI* (NYHA Klasse III°/IV°: 89%) und *ACCESS-EU* (NYHA Klasse III°/IV°: 85%), aber deutlich höher als bei den Teilnehmern von *EVEREST II* (NYHA Klasse III°/IV°: 51%) (Feldman, Foster, Glower, Kar, Rinaldi, Fail, Smalling, Siegel, Rose, Engeron, Loghin, Trento, Skipper, Fudge, Letsou, Massaro, & Mauri, 2011; Maisano et al., 2013; Puls et al., 2016). Ebenso litt die überwiegende Mehrheit der Teilnehmer im Unterschied zu den *EVEREST* Patienten an einer funktionellen anstatt degenerativen MI. Neben dem hohen Alter und der hohen Prävalenz an Komorbiditäten sollte bei der Interpretation der Daten auch das stark erhöhte Operationsrisiko (log. EuroSCORE 24 ± 15%) berücksichtigt werden.

#### **4.2) Periprozedurale Ergebnisse**

Trotz des erhöhten Risikoprofils der häufig älteren Patienten konnte in real-world Studien zum MitraClip Verfahren die Sicherheit, Effektivität und niedrige periprozedurale Komplikationsrate der Intervention bestätigt werden (Maisano et al., 2013; Puls et al., 2016). In dem hier analysierten Patientenkollektiv zeigte sich ebenso eine sehr hohe Rate erfolgreicher Interventionen. Dabei wurde der Interventionserfolg bei Patienten, die eine Verbesserung der RV Funktion erfuhren, im Vergleich zu den beiden anderen Gruppen etwas häufiger als erfolgreich statt moderat erfolgreich eingestuft (90% vs. 87% vs. 98%,  $p = 0.09$ ). Analog zu oben genannten Studien zählten schwere Blutungen (bei 17% der Patienten) zu den häufigsten interventionsbezogenen Komplikationen (schwere, transfusionspflichtige Blutung: *TRAMI* 7%, *ACCESS-EU* 3,9%, *TCVT* 11,2%, *EVEREST II* 13%) (Feldman, Foster, Glower, Kar, Rinaldi, Fail, Smalling, Siegel, Rose, Engeron, Loghin, Trento, Skipper, Fudge, Letsou, Massaro, & Mauri, 2011; Maisano et al., 2013; Puls et al., 2016). Ein möglicher Grund für den in vorliegender Analyse vergleichsweise höheren Anteil ( $n = 17$  (18%)) an Patienten, die

periinterventionell eine Transfusion von  $\geq 2$  EKs erhielten, könnte der leicht erniedrigte Ausgangs-Hämoglobinwert von  $11,8 \pm 1,9$  g/dl sein. Zu betonen ist, dass in dieser Studie keine lebensbedrohlichen Blutungen auftraten. Das Eintreten unerwünschter periprozeduraler Ereignisse zeigte keinen Einfluss auf das rechtsventrikuläre Outcome.

Insgesamt unterstreichen die Ergebnisse dieser Arbeit die Bedeutung des MitraClips als sichere Therapiemöglichkeit für Hochrisikopatienten.

### **4.3) Rechtsventrikuläres Remodeling und echokardiographisches**

#### **Follow-Up**

Eine RV Dysfunktion kann bei Patienten mit MI im Rahmen komplexer pathophysiologischer Prozesse infolge rechtsventrikulärer Adaptationsvorgänge an steigende pulmonale Drücke entstehen. Nach chirurgischem Mitralklappenersatz oder -reparatur wurden hinsichtlich eines möglichen rechtsventrikulären reversen Remodelings in verschiedenen Studien unterschiedliche Auswirkungen auf die RV Funktion beobachtet (Desai et al., 2013; Elgharably et al., 2020; Grapsa et al., 2012; Hyllén et al., 2014; Le Tourneau et al., 2013; Onorati et al., 2009; Radunski et al., 2014; Rajbanshi et al., 2014; Sun, Ellis, Kanda, & Corso, 2013). Allerdings sollte erwähnt werden, dass ein operativer Eingriff am offenen Herzen einen größeren Myokardschaden verursachen kann als die Implantation eines MitraClips und damit einen maßgeblichen Effekt auf einen bereits pathologisch veränderten RV haben könnte (Christakis et al., 1990; Godino et al., 2016). Für Patienten mit MI wurde der negative prognostische Einfluss einer eingeschränkten RV Funktion, auch nach perkutaner Mitralklappenintervention, bereits dargestellt (Dini et al., 2007; Giannini et al., 2016; Kaneko et al., 2016; Osteresch et al., 2018).

Die Bedeutung einer postinterventionellen Änderung der RV Funktion ist bisher allerdings ungeklärt. Einige Studien zum Zusammenhang von RV Funktion und MitraClip fokussierten sich lediglich auf mögliche (teils konträre) Veränderungen der RV Funktion während des Follow-Ups ohne die Auswirkungen der RV Funktionsänderung auf das Outcome oder auf den prognostischen Wert zu untersuchen (Frangieh et al., 2016; Giannini et al., 2014; Godino et al., 2016; Hünlich et al., 2018; Vitarelli et al., 2015). Im Detail beobachteten Giannini et al. an 35 Patienten mit funktioneller MI innerhalb eines sechs-monatigen Nachsorgezeitraums nach MitraClip Implantation ein inverses rechtsventrikuläres Remodeling mit progredienter, signifikanter Abnahme des sPAPs und signifikanter Zunahme der TAPSE, während auch eine Verbesserung der Lebensqualität der Patienten gemessen wurde (Giannini et al., 2014). In einer von Hünlich et al. veröffentlichten Studie an 70 Patienten mit schwerer MI, PH und zusätzlich Symptomen eines Rechtsherzversagens, die eine MitraClip Implantation erhielten, wurde im Follow-Up nach 12 Monaten echokardiographisch weder eine signifikante Änderung des basalen, des mittleren und des longitudinalen RV Durchmessers noch des RA Durchmessers im Vergleich mit den Basisparametern erhoben. Allerdings konnten die Autoren bei ihren Studienteilnehmern einen signifikanten Anstieg der TAPSE als Ausdruck für eine verbesserte RV Kontraktilität messen. (Hünlich et al., 2018) Dagegen fanden Frangieh et al. keine signifikante Änderung der anhand der Parameter TAPSE und FAC gemessenen systolischen RV Funktion und der RV Dimensionen (Frangieh et al., 2016).

In vorliegender Studie wurde in der Gesamtpopulation ein signifikanter Anstieg der TAPSE von  $17 \pm 5$  mm auf  $19 \pm 5$  mm ( $p = 0.006$ ) im Follow-Up gemessen, was sich im Bereich der anderen RV Studien bewegt:

- (Godino et al., 2016):  $19 \pm 4,5$  auf  $21 \pm 4$ ,  $p = 0.018$ ,

- (Giannini et al., 2014):  $16,8 \pm 3,9$  auf  $18,7 \pm 3,4$ ,  $p = 0.001$ ,
- (Hünlich et al., 2018):  $16,5$  (13,0; 20,1) auf  $18,1$  (15,0; 21,0) [Median (Interquartilsabstand)],  $p = 0.002$ ,
- (Frangieh et al., 2016):  $19,3 \pm 5,6$  auf  $18,2 \pm 5,7$ ,  $p = 0.188$ .

Betrachtet man die Veränderung der RV Funktion, so zeigten im Follow-Up 25% der Patienten eine stabile RV Funktion und bei über 50% der Teilnehmer konnte eine Verbesserung verzeichnet werden. In diesen beiden Gruppen ist besonders darauf hinzuweisen, dass beim Follow-Up im Vergleich zu den Ausgangswerten TAPSE > 16mm und FAC > 35% gemessen wurde. Definitionsgemäß fällt die RV Funktion damit nicht mehr in den Bereich eines dysfunktionalen RVs. Im Gegensatz dazu nahm bei etwa 20% der Patienten, die der Gruppe 1 (schlechtere RV Funktion) angehörten, TAPSE auf  $15 \pm 5$ mm und FAC auf  $19 \pm 7\%$ , entsprechend einer RV Dysfunktion, ab (TAPSE  $15 \pm 5$ mm vs.  $20 \pm 5$ mm vs.  $20 \pm 5$ mm,  $p = 0.001$ ; FAC  $19 \pm 7\%$  vs.  $37 \pm 10\%$  vs.  $37 \pm 8\%$ ,  $p < 0.001$ ). Demnach spielte sich die Veränderung der RV Funktion in allen drei Gruppen in einem klinisch relevanten Bereich ab. Bemerkenswert ist, dass der Großteil der Patienten mit präinterventioneller RV Dysfunktion der Gruppe mit verbesserter RV Funktion im Follow-Up angehörte (9 (47%) vs. 11 (48%) vs. 42 (82%),  $p = 0.002$ ). Hieraus lässt sich schlussfolgern, dass die signifikante Verbesserung der RV Funktion in der Gesamtpopulation v.a. durch die Verbesserung bei Patienten mit präinterventioneller RV Dysfunktion verursacht wurde. Eine ähnliche Beobachtung konnte von Godino et al. angestellt werden: In dieser Studie wurde bei 79% der Patienten mit Baseline RV Dysfunktion im Follow-Up ein signifikanter Anstieg der TAPSE erhoben (Godino et al., 2016).

TAPSE  $\leq 16$ mm und FAC < 35% wurde in vorliegender Arbeit als RV Dysfunktion definiert. In der Literatur werden jedoch auch andere für das Outcome relevante Grenzwerte diskutiert.

So identifizierten Ghio et al. bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz TAPSE  $\leq$  14mm als unabhängigen Prädiktor der Mortalität oder für eine dringliche Herztransplantation (Ghio et al., 2000). Neuss et al. wiesen darauf hin, dass sich die Prognose bei Patienten mit MI und fortgeschrittener Herzinsuffizienz nach MitraClip Implantation nicht entscheidend bessert, wenn sie zusätzlich an einer eingeschränkten RV Funktion mit TAPSE  $<$  15mm leiden (Neuss et al., 2013). In Anlehnung an die Empfehlung der American Society of Echocardiography und der European Association of Cardiovascular Imaging wurde in dieser Arbeit der mit TAPSE  $\leq$  16mm strengere Wert zur Definition einer systolischen RV Dysfunktion gewählt (Lang et al., 2015; Rudski et al., 2010). Insgesamt sollten für zukünftige Vergleiche von Studien zur RV-Dysfunktion einheitliche, den Leitlinien entsprechende Grenzwerte der TAPSE und FAC berücksichtigt werden.

In den Gruppen mit gleichbleibender oder besserer RV Funktion konnte beim echokardiographischen Follow-Up eine Verkleinerung der RV Durchmesser festgestellt werden. Diese Beobachtung ist allerdings konträr zu unveränderten RV Durchmessern bzw. Dimensionen anderer Studien (Frangieh et al., 2016; Giannini et al., 2014; Godino et al., 2016; Hünlich et al., 2018; van Riel et al., 2014). Es kann nur gemutmaßt werden, dass in dieser Patientensubgruppe das Potential zur Größenabnahme des RVs möglicherweise als weiterer Aspekt des inversen rechtsventrikulären Remodelings bei verminderter Rückwärtsstauung gesehen werden kann.

#### **4.4) Mit rechtsventrikulärem Remodeling assoziierte Prozesse**

##### **4.4.1) Linksventrikuläres Remodeling**

In anderen Studien konnte gezeigt werden, dass mittels perkutaner Mitralklappenintervention einerseits die LV Kontraktilität erhalten werden und andererseits



über die Abnahme der linksventrikulären Vorlast sogar ein reverses LV Remodeling induziert werden kann (Franzen et al., 2011; Gaemperli et al., 2013; Giannini et al., 2014; Ohno et al., 2014; Whitlow et al., 2012). Bei Patienten mit schlechterer RV Funktion konnte in dieser Studie in Bezug auf den LV im Follow-Up jedoch eine signifikant geringere Auswurfleistung im Vergleich zu den Patienten mit gleichbleibender oder verbesserter RV Funktion beobachtet werden. Zudem nahm bei diesen Patienten im Vergleich zur präprozeduralen Echokardiographie auch die LV Funktion signifikant ab. Da bei verminderter Auswurfleistung der Druck im LV ansteigt, könnte dies bei Patienten mit eingeschränkter LV Funktion über eine rückwärtsgerichtete Stauung zur Beeinträchtigung der RV Funktion führen. Daraus lässt sich wiederum ableiten, dass ein ungünstiges linksventrikuläres Remodeling nach MitraClip Implantation mit einem negativen rechtsventrikulären Remodeling in Zusammenhang stehen könnte. Die klinischen Auswirkungen eines ausbleibenden positiven reversen LV Remodelings wurden von Nita et al. genauer untersucht: in der Studienpopulation traten bei Patienten ohne reverses LV Remodeling (allerdings definiert als < 10% Abnahme des LVEDD nach 12 Monaten) im 2-Jahres-Follow-Up signifikant mehr MACCEs auf. Eine stark reduzierte LV-EF wurde u.a. als Prädiktor eines ausbleibenden reversen LV Remodelings identifiziert. (Nita et al., 2020) In diesem Zusammenhang sollte jedoch bedacht werden, dass die systolische linksventrikuläre Funktion und insbesondere eine mögliche postinterventionelle Verbesserung der Herzleistung bei schwerer MI von der LV-EF nur unzureichend widerspiegelt werden könnten. Eine Messung des hierfür besser geeigneten globalen longitudinalen LV Strains wurde in dieser Studie jedoch nicht durchgeführt. (Kim et al., 2009; Nita et al., 2020; Witkowski et al., 2013) Nichtsdestotrotz stellte sich in einer von Asch et al. veröffentlichten echokardiographischen Analyse der COAPT Kohorte heraus, dass die LV-EF nicht geeignet ist postinterventionell die Mortalität oder Krankenhauswiederaufnahme

aufgrund kardialer Dekompensation vorherzusagen (Asch et al., 2019). Dies unterstreicht die Bedeutung neben der LV Funktion weitere Parameter im Rahmen der Nachsorge zu berücksichtigen.

#### **4.4.2) Linksatriales Remodeling**

Bezüglich der demographischen Basischarakteristika unterscheiden sich Patienten mit im Follow-Up schlechterer RV Funktion von den anderen beiden Gruppen durch eine erhöhte Prävalenz chronischen Vorhofflimmerns. Zum einen kann Vorhofflimmern eine sekundäre Mitralklappeninsuffizienz zur Folge haben (Carpentier Typ I, siehe 1.3) *Ätiologie*) (Asgar et al., 2015; Gertz et al., 2011), zum anderen kann auch ein MI-bedingtes Regurgitationsvolumen eine zunehmende linksatriale Dilation und infolgedessen Vorhofflimmern verursachen (Gertz et al., 2021). Vorhofflimmern anstelle eines regelmäßigen Sinusrhythmus beeinträchtigt die Kontraktilität des linken Vorhofs und weist auf ein fortgeschrittenes Stadium hämodynamischer Beeinträchtigung hin (Arora et al., 2019; Blume et al., 2011). In zahlreichen Studien wurde der negative prognostische Einfluss präinterventionell bestehenden Vorhofflimmerns auf die Mortalität und Rehospitalisierung aufgrund kardialer Dekompensation nach MitraClip Implantation erhoben (Arora et al., 2019; De Rosa et al., 2018; Gertz et al., 2021; Jabs et al., 2017). Neben der erhöhten Mortalität konnten in einer Meta-Analyse von 23 Studien von De Rosa et al. an insgesamt 3.253 Patienten auch die negativen Auswirkungen von Vorhofflimmern auf das LV Remodeling gezeigt werden (De Rosa et al., 2018). Darüber hinaus weisen die vorliegenden Daten darauf hin, dass präinterventionell bestehendes Vorhofflimmern auch Auswirkungen auf ein potenzielles rechtsventrikuläres Remodeling nach MitraClip Implantation hat. Durch die aufgrund des Vorhofflimmerns gestörten Vorhofkontraktionen können die aufgrund einer MI erhöhten

linksseitigen Drücke und die vermehrte Volumenbelastung verstärkt auf den RV übertragen werden und scheinen dadurch entscheidend zu pathophysiologischen Prozessen im RV beizutragen (Obokata, Reddy, Melenovsky, Pislaru, & Borlaug, 2019).

Zusätzlich zeigten in der vorliegenden Analyse Patienten mit verschlechterter RV Funktion bei der echokardiographischen Nachsorge eine signifikante Zunahme des linksatrialen endsystolischen Volumens bei signifikanter Abnahme der linksatrialen EF. Pathophysiologisch betrachtet kann sich durch die reduzierte LA Compliance der erhöhte Druck im LA rückwärtsgerichtet auf den Lungenkreislauf übertragen. Die stärkere hämodynamische Belastung des pulmonalen Gefäßsystems kann wiederum Umbauprozesse begünstigen und eine Erhöhung der pulmonalen Drücke verursachen (Toprak et al., 2016). Neben den Auswirkungen von präinterventionell bestehendem Vorhofflimmern könnte auch die Verschlechterung der LA Funktion über eine verstärkte rückwärtsgerichtete Transmission bei dieser Patientensubgruppe zur erhöhten RV Nachlast und der Entwicklung einer Rechtsherzinsuffizienz beitragen (Ledwoch et al., 2019; Rosenkranz et al., 2016).

#### **4.4.3) Auswirkungen auf die pulmonalen Druckverhältnisse**

In mehreren Studien konnte beobachtet werden, dass sich die durch die MitraClip Implantation verursachte Abnahme des LV Füllungsdruckes über Veränderungen der pulmonalen Druckverhältnisse positiv auf die Hämodynamik des rechten Herzens auswirkt (Giannini et al., 2014; Godino et al., 2016; Hünlich et al., 2018). Während in vorliegender Analyse unter allen teilnehmenden Patienten beim Follow-Up eine signifikante Abnahme des sPAPs beobachtet werden konnte, so stellte sich in der Analyse nach RV Gruppen heraus, dass diese Beobachtung von den Patienten mit unveränderter und verbesserter

rechtsventrikulärer Funktion getragen wird. Im Unterschied dazu wurde bei Patienten mit schlechterer RV Funktion keine relevante Änderung des sPAPs verzeichnet.

Es ist bekannt, dass die Leistung des RVs bei schwerer chronischer MI durch einen erhöhten sPAP beeinflusst werden kann (Godino et al., 2016). Auch Ghio et al. stellten in ihrer Studie zur Assoziation der rechtsventrikulären EF und des Pulmonalarteriendrucks bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz, eingeschränkter LV-EF und dilatativer Kardiomyopathie oder ischämischer Herzerkrankung verallgemeinernd fest, dass ein erhöhter PAP mit einer reduzierten systolischen RV Funktion in Zusammenhang steht (Ghio et al., 2001). Ein höherer Pulmonalarteriendruck verursacht eine höhere Nachlast für den RV, womit das ungünstige RV Remodeling bei den Patienten mit postinterventionell schlechterer RV Funktion erklärt werden könnte. Dass sich die Höhe des sPAPs bei Patienten mit schlechterer RV Funktion nicht ändert, könnte wiederum begründet sein in einem beim Fortschreiten des Krankheitsverlaufs irreversiblen präkapillären Anteils der PH (siehe 4.7) *Pulmonale Hypertonie*).

#### **4.4.4) Trikuspidalklappeninsuffizienz**

Häufig leiden Patienten mit einer linksseitigen Herzklappenerkrankung an einer funktionellen TI. Diese entsteht bei strukturell unauffälligen Segelklappen sekundär durch eine RV Dilatation und Hypertrophie, bedingt durch einen Anstieg des sPAPs, oder eine Dehnung des Trikuspidalklappenannulus (Ben-Yehuda et al., 2020; Patrizio Lancellotti et al., 2013; Magne et al., 2015). Eine TI selbst kann wiederum zu einer Dilatation des rechten Ventrikels und Vorhofs führen und damit eine weitere Vergrößerung des Trikuspidalklappenannulus verursachen. Dies verstärkt eine bereits bestehende Trikuspidalinsuffizienz und verschlechtert die rechtsventrikuläre Dysfunktion (Patrizio Lancellotti et al., 2013).

Die vorliegenden Daten bestätigen, dass eine ungenügende Besserung der RV Funktion mit einer ausbleibenden Änderung des Schweregrades der TI in Zusammenhang steht. Denn während bei Patienten mit verbesserter und unveränderter RV Funktion eine signifikante Abnahme einer Trikuspidalinsuffizienz beobachtet werden konnte, zeigte sich bei Patienten mit schlechterer RV Funktion keine signifikante Änderung der TI. Es ist bekannt, dass durch eine ungenügende Abnahme des TI Schweregrades nach der MitraClip Implantation ein ungünstiges RV Remodeling bei diesen Patienten zusätzlich verstärkt werden kann. (Ben-Yehuda et al., 2020; Magne et al., 2015)

Aus anderen Studien zur Änderung der Trikuspidalklappeninsuffizienz nach MitraClip Implantation ist folgendes bekannt: Toyama et al. beobachteten in ihrer Studie für Patienten mit postinterventionell verbesserter TI einen relevanten RV Remodeling Prozess mit Abnahme des RV Diameters, des Durchmessers des Trikuspidalklappenannulus und einer Zunahme der RV FAC sowie auch eine signifikante Abnahme des systolischen pulmonalarteriellen Druckes (Toyama et al., 2017). Frangieh et al. stellten fest, dass das Ausmaß der sPAP und der TI Änderung direkt miteinander korreliert, und identifizierten die Änderung des sPAPs als relevanten Prädiktor für beobachtete Veränderungen der TI. Zudem beobachteten die Autoren bei der Patientengruppe mit verbesserter TI signifikant höhere sPAP Ausgangswerte sowie ein signifikant größeres Ausmaß der sPAP Abnahme. (Frangieh et al., 2016)

#### **4.4.5) Prozedurale Faktoren und ihre Assoziation mit rechtsventrikulärem Remodeling**

Angelehnt an einer Beobachtung nach operativer Mitralklappenannuloplastie (Magne et al., 2008), äußerten Godino et al. folgende Vermutung: bei Patienten mit RV Dysfunktion verhindert ein hoher Druckgradient über der MV, welcher durch die vom MitraClip erzeugte

iatrogene MS entsteht, zwar eine progrediente LV Dilatation. Dadurch wird aber ein bereits eingeschränkter RV zusätzlich beansprucht. (Godino et al., 2016) In vorliegender Analyse stellte sich jedoch kein Zusammenhang zwischen Veränderungen der RV Funktion und der Höhe des Mitralklappengradienten dar. Umgekehrt zeigte sich auch in Bezug auf die nach MitraClip verbleibende MI kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen 1, 2 und 3.

Ein weiterer Aspekt, der sich möglicherweise nachteilig auf die RV Funktion auswirken könnte, ist ein verbleibender iASD, welcher sich als Folge der Clipping Prozedur bei 25-50% der Patienten 6 Monate nach transseptaler Punktion weiterhin finden lässt und typischerweise einen Links-Rechts-Shunt verursacht (Hart et al., 2017; Hoffmann, Altiok, Reith, Brehmer, & Almalla, 2014; Schueler et al., 2015; Yucel et al., 2019). In vorliegender Analyse zeigte sich diesbezüglich jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Hierfür lässt sich die Vermutung aufstellen, dass der durch den iASD verursachte Blutfluss vom linken in das rechte Atrium im Vergleich beispielsweise zur beobachteten sPAP Reduktion geringere Auswirkungen auf die RV Funktion hat und damit klinisch nicht relevant erscheint. In einer von Schueler et al. publizierten Studie zum Einfluss eines persistierenden iASDs zeigte sich im 6-Monats-Follow-Up bei der Gruppe ohne iASD zwar ein signifikant geringerer RV Durchmesser und eine signifikant kleinere RA Fläche im Vergleich zu Patienten mit verbleibendem iASD, allerdings bestanden diese Unterschiede bereits präprozedural. Postinterventionelle Veränderungen der TAPSE wurden nicht evaluiert. Während des Follow-Ups beobachteten die Autoren jedoch in der iASD Gruppe eine signifikante Verschlechterung des sPAPs und die beiden Gruppen unterschieden sich auch signifikant in der Höhe des sPAPs (Schueler et al., 2015).

## 4.5) Klinisches Follow-Up

Einer der Hauptgründe, der heutzutage für die MitraClip Implantation spricht, ist die Linderung kardial bedingter Symptomatik (Osteresch et al., 2018). Während präinterventionell 80% der Population an Symptomen im Sinne einer NYHA Klasse  $\geq$  III° litt, so reduzierte sich beim Follow-Up der Anteil dieser Patienten deutlich auf 28% der Gesamtpopulation und bewegte sich damit im Bereich anderer real-world Studien (*TRAMI*: 36,7%, *TCVT*: 25,8%, *ACCESS-EU*: 28,6%) (Maisano et al., 2013; Nickenig et al., 2014; Puls et al., 2016). Gleichzeitig scheint eine Verschlechterung der RV Funktion mit stärkerer Symptomatik zu korrelieren (NYHA Klasse  $\geq$  III°: 47% vs. 35% vs. 18%,  $p = 0.05$ ), d.h. diese Patienten profitieren klinisch langfristig weniger von dem Eingriff. Der Anteil an Patienten, die aufgrund einer kardialen Dekompensation während des Follow-Up-Zeitraums hospitalisiert werden mussten, lag mit 26% im Vergleich zu anderen Studien etwas höher (*TRAMI* 14,1%, *TCVT* 22,8%). Allerdings mussten im *TCVT* Register signifikant mehr Patienten aus der Gruppe mit funktioneller MI stationär behandelt werden als Patienten mit degenerativer MI (25,8% vs. 12,0%,  $p = 0.009$ ) (Nickenig et al., 2014; Puls et al., 2016). Der in vorliegender Untersuchung sehr hohe Anteil an Patienten mit funktioneller MI könnte demnach einen Einfluss auf die Hospitalisierungsrate haben. Osteresch et al. beobachteten ebenso vergleichsweise häufigere Krankenhausaufnahmen aufgrund einer kardialen Dekompensation (40%), wobei signifikant mehr Patienten mit präinterventioneller RV Dysfunktion betroffen waren (Osteresch et al., 2018). In vorliegender Analyse zeigte sich für Patienten mit verschlechterter RV Funktion ein Trend zu häufigerer kardialer Dekompensation (47% vs. 17% vs. 22%,  $p = 0.06$ ) (wobei diese wiederum signifikant seltener präinterventionell eine RV Dysfunktion aufwiesen). Für Patienten mit unveränderter oder verbesserter RV Funktion lag demgegenüber die Rate kardialer Dekompensationen im Bereich oben genannter Studien.

#### 4.6) Mortalität und deren Prädiktoren

Bekanntermaßen geht das Vorliegen einer rechtsventrikulären Dysfunktion bei Patienten mit Herzinsuffizienz und MI mit einer ungünstigen Prognose einher (Dini et al., 2007). Wie in verschiedenen Studien diskutiert, bleibt der negative Einfluss einer präinterventionellen RV Dysfunktion auch nach perkutaner Mitralklappenintervention erhalten; diese Patienten zeigen weiterhin eine erhöhte Gesamtmortalität (Giannini et al., 2016; Kaneko et al., 2016; Osteresch et al., 2018). So erhoben Kaneko et al. bei Patienten mit rechtsventrikulärer Dysfunktion signifikant niedrigere Überlebensraten als bei Patienten mit erhaltener RV Funktion (36,2% vs. 69,9%,  $p = 0.008$ ) (Kaneko et al., 2016). Auch bei der Analyse von Osteresch et al. zeigte sich in der Gruppe mit reduzierter RV Funktion eine signifikant erhöhte Gesamtmortalität im Vergleich zu den Patienten mit erhaltener RV Funktion (43,1% vs. 23,6%, log-rank  $p = 0.039$ ) (Osteresch et al., 2018). Die in vorliegender Auswertung mittels Kaplan-Meier-Kurve visualisierten Überlebenszeiten von Patienten mit vs. ohne präinterventioneller RV Dysfunktion bestätigten die signifikant erhöhte Mortalitätsrate bei bereits präinterventionell bestehender RV Dysfunktion (präinterventionell erhaltene RV Funktion vs. RV Dysfunktion,  $p = 0.026$ ).

Nach Einteilung der Population nach Veränderung der RV Funktion ergab die Überlebenszeitanalyse mittels Kaplan-Meier-Schätzer nochmals ausgeprägtere Unterschiede bezüglich der Mortalität. So wiesen die Patienten mit verbesserter und unveränderter RV Funktion signifikant höhere Überlebensraten auf ( $p = 0.001$ ). Demnach kann aus den Daten dieser Studie geschlossen werden, dass eine Verschlechterung der RV Funktion im Follow-Up ein deutlich erhöhtes Mortalitätsrisiko zur Folge hat. Insbesondere stellte sich in der durchgeführten Cox Regression die Veränderung der RV Funktion, anders als eine



präinterventionell eingeschränkte RV Funktion, als unabhängiger Prädiktor für das Überleben heraus. Demnach erscheint eine erneute Beurteilung der postinterventionellen echokardiographischen Parameter für die individuelle Patientennachbetreuung und zur verbesserten Prognoseabschätzung sinnvoll.

#### **4.7) Pulmonale Hypertonie**

In Bezug auf die aktuelle Studienlage ist unklar, inwieweit eine vorbestehende PH durch die MitraClip Implantation beeinflusst werden kann. In vorliegender Arbeit wurde ausgehend von der signifikanten Abnahme des sPAPs in der Gesamtpopulation während des Follow-Up-Zeitraums eine eingehendere Analyse der sPAP Veränderung nach perkutaner Mitralklappenintervention durchgeführt.

Zwischen den Gruppen 1\* und 2\* zeigte sich bei der sPAP Subanalyse ein signifikanter Unterschied bezüglich der präinterventionellen NYHA Klasse: Patienten mit Potential zur sPAP Verbesserung befanden sich präoperativ in einem klinisch schlechteren Zustand. Zudem wurde präinterventionell ebenso ein signifikanter Unterschied in der Höhe des sPAPs zwischen den Gruppen gemessen ( $46 \pm 12\text{mmHg}$  vs.  $62 \pm 12\text{mmHg}$ ,  $p < 0.001$ ). Diese Daten bestätigten die des *TRAMI* Registers von Tigges et al.: während die MitraClip Implantation bei Patienten ohne PH den sPAP nicht beeinflusste, so konnte vor allem bei Patienten mit hohen präinterventionellen sPAP-Werten eine Reduktion des sPAPs beobachtet werden (Tigges et al., 2018). Auch Rashi et al. stellten eine Reduktion des sPAPs nur in der Patientengruppe mit präprozeduraler PH fest (Rashi et al., 2020). Bekannterweise beeinflusst eine Abnahme des MI-Ausmaßes nur die postkapilläre Komponente der PH (Matsumoto et al., 2014; Nickenig et al., 2014; Rashi et al., 2020). Rashi et al. erklärten hiermit auch die postinterventionelle Verbesserung des klinischen Zustandes (nach NYHA Klasse) bei Patienten mit schwerer

präprozeduraler PH (Rashi et al., 2020). Diese Beobachtung kann in vorliegender Auswertung in dem Sinne bestätigt werden, dass zwischen den beiden Gruppen im Follow-Up bezüglich der NYHA Klasse kein Unterschied mehr festgestellt werden konnte.

Bei Patienten mit chronischer MI lässt sich durch die dauerhaft erhöhten Füllungsdrücke im linken Herzen häufig die Entwicklung einer PH beobachten. Während der pulmonale Gefäßwiderstand in der frühen Krankheitsphase der Mitralklappeninsuffizienz normal ist, so führen im weiteren Verlauf die chronisch erhöhten linksventrikulären und -atrialen Drücke über eine passive, rückwärtsgerichtete Transmission zu einem Ansteigen des pulmonalvenösen Drucks. Der konstant erhöhte Druck im pulmonalvenösen System kann wiederum pulmonale Gefäßverletzungen, zunächst des Alveolar-Kapillar-Komplexes verursachen, was ein Kapillarleck und dadurch ein akutes alveoläres Ödem zur Folge hat (Magne et al., 2015; Patel et al., 2014; West & Mathieu-Costello, 1995). Diese Veränderungen können sich initial vollständig zurückbilden. Bleibt der pulmonalvenöse Druck jedoch erhöht, stößt dies eine Kaskade im Verlauf irreversibler Veränderungen des pulmonalen Gefäßsystems an. So können in der Alveolar-Kapillar-Membran irreversible Umbauprozesse mit vermehrtem Einbau von Kollagen Typ IV einsetzen und eine Verbreiterung der alveolar-kapillären Membran zur Folge haben. (Magne et al., 2015; Patel et al., 2014; Townsley et al., 1995; Tsukimoto et al., 1991). Im weiter fortgeschrittenen Stadium verursacht der chronisch erhöhte pulmonalvenöse Druck wiederum passiv ein Ansteigen des pulmonalarteriellen Druckes, was ebenso strukturelle und funktionelle Veränderungen hervorruft (Magne et al., 2015; Vachieri et al., 2013). Die induzierten histologischen Veränderungen des pulmonalen Gefäßsystems beinhalten eine Hypertrophie der Tunica media, eine intimale und adventitielle Fibrose, eine Muskularisierung von Arteriolen und eine Neo-Intimabildung distaler Pulmonalarterien.

Dieses Gefäßremodeling kann wiederum eine feste Komponente des erhöhten Pulmonaldruckes und damit eine eigenständige, irreversible präkapilläre PH verursachen. (Ben-Yehuda & Rubin, 2016; Ben-Yehuda et al., 2020; Galie et al., 2016; Magne et al., 2015; Matsumoto et al., 2014; Patel et al., 2014; Pietra et al., 2004; Rashi et al., 2020; Tigges et al., 2018) Ist der Krankheitsverlauf vor MitraClip Implantation bereits weit fortgeschritten, könnte so eine ungenügende Rückbildung einer „nicht-reaktiven“ PH trotz Korrektur der MV erklärt werden. Denn nur die postkapilläre Komponente der PH kann mittels Eingriff an der MV beeinflusst werden. (Matsumoto et al., 2014; Nickenig et al., 2014)

Bei der Analyse der klinischen Follow-Up Daten konnten keine relevanten Unterschiede bezüglich des Outcomes zwischen den sPAP-Gruppen 1\* und 2\* gefunden werden. Auch zeigte eine Verbesserung des sPAPs im Vergleich zu den restlichen Patienten keinen Einfluss auf deren Überleben ( $p = 0.91$ ). Bei Patienten mit präoperativer PH, die sich einem operativen Mitralklappenersatz unterziehen, ist bekannt, dass sie nicht nur eine erhöhte perioperative Mortalität, sondern auch eine erhöhte postoperative Mortalität aufweisen (Ghoreishi et al., 2011). In Studien zur perkutanen Mitralklappenintervention wurde beschrieben, dass trotz Behandlung mit dem MitraClip eine präinterventionell bestehende PH mit einer erhöhten Mortalität einhergeht (Al-Bawardy et al., 2020; Matsumoto et al., 2014; Tigges et al., 2018). Wie oben behandelt, wurde in vorliegender Auswertung vor allem bei Patienten mit präinterventionell erhöhten sPAP Werten eine Verbesserung des sPAPs beobachtet. Hinsichtlich der Mortalität unterschieden sich diese zumindest nicht von denen mit unverändertem oder verschlechtertem sPAP. Über mögliche Gründe, warum bei den Patienten mit gebessertem sPAP keine Auswirkung auf das Überleben beobachtet werden kann, kann nur gemutmaßt werden. Neben diversen Einflussfaktoren auf die PH, könnten

auch Aspekte wie das Alter oder die Komorbiditäten der teilnehmenden Patienten die Auswirkungen der sPAP Veränderung auf die Mortalität mindern. Zudem muss auch auf die geringe Gruppengröße der Subanalyse hingewiesen werden.

In der Follow-Up-Echokardiographie konnte bei Patienten mit verbessertem sPAP im Vergleich zu den anderen Patienten eine signifikante Abnahme der RV Durchmesser beobachtet werden. Als Folge der Änderung der Druckverhältnisse bei Abnahme des sPAPs reduziert sich die Nachlast für den RV und kann so ein Remodeling induzieren. Allerdings zeigt die Größenänderung der RV Durchmesser bei dieser Patientengruppe keinen Einfluss auf die mittels TAPSE und FAC beurteilte RV Funktion. Für Patienten mit idiopathischer pulmonalarterieller Hypertonie ist im Gegensatz dazu der negative Zusammenhang eines größenprogreredienten RVs und der Abnahme der RV Pumpfunktion bekannt (Fischer et al., 2018; van de Veerdonk et al., 2015). In vorliegender Auswertung kann nur gemutmaßt werden, weshalb der größensignifikante Umbau des RVs keine klinisch relevante Funktionsverbesserung mit sich bringt. Zum einen sollte bei dieser Überlegung die begrenzte Gruppengröße des Patientenkollektivs und der zeitlich möglicherweise zu kurze Nachverfolgungszeitraum berücksichtigt werden. Zum anderen wurden weitere Methoden zur eingehenderen Beurteilung der RV Funktion nicht durchgeführt, siehe *Limitationen*.

Insgesamt unterstützen vorliegende Daten die Beobachtungen anderer Studien, dass MI Interventionen in einem zu weit fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung erfolgen und eine Intervention vor Entwicklung einer (irreversiblen) PH und irreversiblen RV Dysfunktion die Prognose verbessern könnten (Al-Bawardy et al., 2020; Matsumoto et al., 2014; Tigges et al., 2018; Yucel et al., 2019).

## 5) Limitationen

Abschließend soll auf einige Limitationen der Studie hingewiesen werden, welche bei der Interpretation der Daten zu berücksichtigen sind.

- An der Studie nahmen insgesamt 109 Patienten teil, weshalb die Auswertung bei begrenzter Teilnehmerzahl eine eingeschränkte statistische Robustheit aufweisen könnte. Aufgrund fehlender Datenpunkte ist diese Limitation bei der sPAP Subanalyse noch bedeutsamer.
- Die RV Funktion wurde echokardiographisch mithilfe der Parameter TAPSE und FAC abgeschätzt. Zudem erschwert die komplexe RV Anatomie eine exakte Messung der RV Maße mittels 2D-Echokardiographie. Eine 3D-Echokardiographie, mit der sich RV Volumina genauer bestimmen lassen, oder andere Methoden wie die systolische RV Auslenkungsgeschwindigkeit mittels Gewebe-Doppler und Speckle Tracking wurden nicht angewandt.
- In dieser Studie wurde nicht berücksichtigt, dass TAPSE ein von der kardialen Vorlast abhängiger Parameter ist.
- Die diastolische LV Dysfunktion wurde nicht genauer bestimmt.
- Es wurde prä- und postinterventionell keine invasive Rechtsherzkatheterisierung zur Bestimmung intrakardialer Druckverhältnisse und Abklärung der Ätiologie der PH durchgeführt. Obwohl die sPAP Messung mittels Rechtsherzkatheter den Goldstandard darstellt, korrelieren die echokardiographisch gemessenen Werte gut mit den invasiv gemessenen. Deshalb konnte sich die sonographische Bestimmung als klinischer Standard etablieren. (Ben-Yehuda et al., 2020; Ghio et al., 2013)

- Die Daten wurden nicht im Rahmen einer randomisierten Studie, sondern mittels eines Registers erfasst.

## 6) Zusammenfassung

Ziel der Arbeit: Es ist bisher noch nicht vollständig erforscht, ob und in welchem Ausmaß mittels perkutaner Implantation eines MitraClips die RV Funktion und eine pulmonale Hypertonie beeinflusst werden kann. Im Rahmen dieser Arbeit sollte durch die Analyse klinischer und echokardiographischer Daten sowohl der Einfluss einer Änderung der rechtsventrikulären Funktion als auch die Auswirkung einer sPAP Änderung genauer untersucht werden.

Methodik und Ergebnisse: In diese Registerstudie konnten zwischen August 2015 und Mai 2018 93 Patienten ( $77 \pm 9$  Jahre alt, 52% weiblich) mit hohem Operationsrisiko (log. EuroSCORE  $24 \pm 15$ ) und schwerer MI eingeschlossen werden, die am Klinikum Rechts der Isar in München, Deutschland, eine kathetergestützte Therapie mittels MitraClip Implantation erhielten. Die Studienteilnehmer nahmen ein Follow-Up inkl. Echokardiographie mindestens drei Monate nach der MitraClip Implantation wahr. Im Anschluss daran wurden die Patienten anhand der Änderung der RV Funktion (definiert als Änderung der TAPSE oder FAC von mindestens  $\pm 10\%$ ) einer der drei Studiengruppen zugeordnet.

Beim echokardiographischen Follow-Up (nach  $4,9 \pm 2,5$  Monaten) wurden folgende Änderungen der RV Funktion beobachtet: bei 55% der Patienten verbesserte sich die RV Funktion, bei 25% blieb sie erhalten und bei 20% der Patienten wurde eine Verschlechterung der RV Funktion festgestellt. Für Patienten mit einer schlechteren RV Funktion konnte mittels Kaplan-Meier Analyse eine signifikant höhere Mortalitätsrate im Vergleich zu den beiden anderen Gruppen beobachtet werden (85% vs. 17% vs. 17%;  $p =$

0.001). Anhand einer Cox Regression konnte die Veränderung der TAPSE als unabhängiger Prädiktor für die Gesamtmortalität identifiziert werden [HR 0.88 (0.77–0.99);  $p = 0.04$ ].

Beim Follow-Up wurde eine signifikante Verbesserung des sPAPs (definiert als Abnahme von mindestens 5mmHg) bei Patienten mit unveränderter oder verbesserter RV Funktion beobachtet, während sich der sPAP bei Patienten mit schlechterer RV Funktion nicht signifikant änderte ( $-2 \pm 11\text{mmHg}$  vs.  $-15 \pm 12\text{mmHg}$  vs.  $-8 \pm 11\text{mmHg}$ ,  $p = 0.045$ ). In der sPAP Subanalyse konnte gezeigt werden, dass im Vergleich zu den Patienten mit beim Follow-Up unveränderten oder schlechteren sPAP Werten bei denjenigen Patienten, die beim Follow-Up eine Verbesserung des sPAPs aufwiesen, signifikant höhere sPAP Ausgangswerte (definitionsgemäß im Bereich pulmonaler Hypertonie) gemessen wurden ( $46 \pm 12\text{mmHg}$  vs.  $62 \pm 12\text{mmHg}$ ,  $p < 0.001$ ). Zudem präsentierten sich die Patienten mit Potential zur sPAP Verbesserung präinterventionell signifikant häufiger in einem klinisch schlechteren Zustand im Sinne einer NYHA Klasse  $\geq \text{III}^\circ$  ( $p = 0.039$ ).

Zusammenfassung: Im Rahmen dieser Studie konnte gezeigt werden, dass die bei 20% der Patienten beobachtete Verschlechterung der RV Funktion nach perkutaner Implantation eines MitraClips mit einer ungünstigen Prognose einhergeht. Allerdings profitierte die Mehrheit der teilnehmenden Patienten in Bezug auf ein RV Remodeling. Besonders hervorzuheben ist, dass die Veränderung der RV Funktion im Gegensatz zur Baseline RV Funktion als unabhängiger Prädiktor für die Gesamtmortalität identifiziert wurde und demnach zur Prognoseabschätzung in die individualisierte Nachsorge nach MitraClip Implantation einfließen sollte.



## 7) Quellenangaben

- Abramowitz, Y., Jilaihawi, H., Chakravarty, T., Mack, M. J., & Makkar, R. R. (2015). Mitral Annulus Calcification. *J Am Coll Cardiol*, 66(17), 1934-1941. doi:10.1016/j.jacc.2015.08.872
- Al-Bawardy, R., Vemulapalli, S., Thourani, V. H., Mack, M., Dai, D., Stebbins, A., . . . Elmariah, S. (2020). Association of Pulmonary Hypertension With Clinical Outcomes of Transcatheter Mitral Valve Repair. *JAMA Cardiol*, 5(1), 47-56. doi:10.1001/jamacardio.2019.4428
- Alfieri, O., & Denti, P. (2011). Alfieri stitch and its impact on mitral clip. *Eur J Cardiothorac Surg*, 39(6), 807-808. doi:10.1016/j.ejcts.2011.01.017
- Alfieri, O., Maisano, F., De Bonis, M., Stefano, P. L., Torracca, L., Oppizzi, M., & La Canna, G. (2001). The double-orifice technique in mitral valve repair: a simple solution for complex problems. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 122(4), 674-681. doi:10.1067/mtc.2001.117277
- Alvarez, J. M., Deal, C. W., Loveridge, K., Brennan, P., Eisenberg, R., Ward, M., . . . Choong, C. (1996). Repairing the degenerative mitral valve: ten- to fifteen-year follow-up. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 112(2), 238-247. doi:10.1016/s0022-5223(96)70244-1
- Ambler, G., Omar, R. Z., Royston, P., Kinsman, R., Keogh, B. E., & Taylor, K. M. (2005). Generic, simple risk stratification model for heart valve surgery. *Circulation*, 112(2), 224-231. doi:10.1161/circulationaha.104.515049
- Ancona R, C. P. S. (2018). Mitral valve incompetence: epidemiology and causes. *E-Journal of Cardiology Practice, Vol. 16(N° 11)* .
- Andalib, A., Mamane, S., Schiller, I., Zakem, A., Mylotte, D., Martucci, G., . . . Piazza, N. (2014). A systematic review and meta-analysis of surgical outcomes following mitral valve surgery in octogenarians: implications for transcatheter mitral valve interventions. *EuroIntervention*, 9(10), 1225-1234. doi:10.4244/eijv9i10a205
- Arora, S., Vemulapalli, S., Stebbins, A., Ramm, C. J., Kosinski, A. S., Sorajja, P., . . . Vavalle, J. P. (2019). The Prevalence and Impact of Atrial Fibrillation on 1-Year Outcomes in Patients Undergoing Transcatheter Mitral Valve Repair: Results From the Society of Thoracic Surgeons/American College of Cardiology Transcatheter Valve Therapy Registry. *JACC Cardiovasc Interv*, 12(6), 569-578. doi:10.1016/j.jcin.2018.12.012

- Asch, F. M., Grayburn, P. A., Siegel, R. J., Kar, S., Lim, D. S., Zaroff, J. G., . . . Weissman, N. J. (2019). Echocardiographic Outcomes after Transcatheter Leaflet Approximation in Patients with Secondary Mitral Regurgitation: The COAPT Trial. *J Am Coll Cardiol*. doi:10.1016/j.jacc.2019.09.017
- Asgar, A. W., Mack, M. J., & Stone, G. W. (2015). Secondary mitral regurgitation in heart failure: pathophysiology, prognosis, and therapeutic considerations. *J Am Coll Cardiol*, *65*(12), 1231-1248. doi:10.1016/j.jacc.2015.02.009
- Barbieri, A., Bursi, F., Grigioni, F., Tribouilloy, C., Avierinos, J. F., Michelena, H. I., . . . Enriquez-Sarano, M. (2011). Prognostic and therapeutic implications of pulmonary hypertension complicating degenerative mitral regurgitation due to flail leaflet: a multicenter long-term international study. *Eur Heart J*, *32*(6), 751-759. doi:10.1093/eurheartj/ehq294
- Baumgartner, H., Falk, V., Bax, J. J., De Bonis, M., Hamm, C., Holm, P. J., . . . Group, E. S. D. (2017). 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *European Heart Journal*, *38*(36), 2739-2791. doi:10.1093/eurheartj/ehx391
- Ben-Yehuda, O., & Rubin, L. J. (2016). Pulmonary Hypertension Overlap Syndromes: A Real Entity? *J Am Coll Cardiol*, *68*(4), 379-381. doi:10.1016/j.jacc.2016.05.045
- Ben-Yehuda, O., Shahim, B., Chen, S., Liu, M., Redfors, B., Hahn, R. T., . . . Stone, G. W. (2020). Pulmonary Hypertension in Transcatheter Mitral Valve Repair for Secondary Mitral Regurgitation: The COAPT Trial. *J Am Coll Cardiol*, *76*(22), 2595-2606. doi:10.1016/j.jacc.2020.09.609
- Berger, M., Hecht, S. R., Van Tosh, A., & Lingam, U. (1989). Pulsed and continuous wave Doppler echocardiographic assessment of valvular regurgitation in normal subjects. *J Am Coll Cardiol*, *13*(7), 1540-1545. doi:10.1016/0735-1097(89)90345-8
- Biancari, F., Schifano, P., Pighi, M., Vasques, F., Juvonen, T., & Vinco, G. (2013). Pooled estimates of immediate and late outcome of mitral valve surgery in octogenarians: a meta-analysis and meta-regression. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, *27*(2), 213-219. doi:10.1053/j.jvca.2012.11.007
- Blume, G. G., McLeod, C. J., Barnes, M. E., Seward, J. B., Pellikka, P. A., Bastiansen, P. M., & Tsang, T. S. (2011). Left atrial function: physiology, assessment, and clinical implications. *Eur J Echocardiogr*, *12*(6), 421-430. doi:10.1093/ejechocard/jeq175
- Borer, J. S., & Bonow, R. O. (2003). Contemporary approach to aortic and mitral regurgitation. *Circulation*, *108*(20), 2432-2438. doi:10.1161/01.Cir.0000096400.00562.A3

- Carabello, B. A. (2008). The current therapy for mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol*, *52*(5), 319-326. doi:10.1016/j.jacc.2008.02.084
- Carabello, B. A. (2009). Mitral valve repair in the treatment of mitral regurgitation. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*, *11*(6), 419-425. doi:10.1007/s11936-009-0044-2
- Carapetis, J. R., McDonald, M., & Wilson, N. J. (2005). Acute rheumatic fever. *Lancet*, *366*(9480), 155-168. doi:10.1016/s0140-6736(05)66874-2
- Carpentier, A. (1983). Cardiac valve surgery--the "French correction". *J Thorac Cardiovasc Surg*, *86*(3), 323-337.
- Champion, H. C., Michelakis, E. D., & Hassoun, P. M. (2009). Comprehensive invasive and noninvasive approach to the right ventricle-pulmonary circulation unit: state of the art and clinical and research implications. *Circulation*, *120*(11), 992-1007. doi:10.1161/circulationaha.106.674028
- Christakis, G. T., Weisel, R. D., Mickle, D. A., Ivanov, J., Tumiati, L. C., Zuech, P. E., . . . Liu, P. (1990). Right ventricular function and metabolism. *Circulation*, *82*(5 Suppl), Iv332-340.
- Ciarka, A., & Van de Veire, N. (2011). Secondary mitral regurgitation: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Heart*, *97*(12), 1012-1023. doi:10.1136/hrt.2010.219170
- Dal-Bianco, J. P., & Levine, R. A. (2013). Anatomy of the mitral valve apparatus: role of 2D and 3D echocardiography. *Cardiol Clin*, *31*(2), 151-164. doi:10.1016/j.ccl.2013.03.001
- de Groote, P., Fertin, M., Goeminne, C., Petyt, G., Peyrot, S., Foucher-Hossein, C., . . . Lamblin, N. (2012). Right ventricular systolic function for risk stratification in patients with stable left ventricular systolic dysfunction: comparison of radionuclide angiography to echoDoppler parameters. *Eur Heart J*, *33*(21), 2672-2679. doi:10.1093/eurheartj/ehs080
- de Groote, P., Millaire, A., Foucher-Hossein, C., Nugue, O., Marchandise, X., Ducloux, G., & Lablanche, J. M. (1998). Right ventricular ejection fraction is an independent predictor of survival in patients with moderate heart failure. *J Am Coll Cardiol*, *32*(4), 948-954. doi:10.1016/s0735-1097(98)00337-4
- De Rosa, R., Silverio, A., Baldi, C., Di Maio, M., Prota, C., Radano, I., . . . Galasso, G. (2018). Transcatheter Repair of Functional Mitral Regurgitation in Heart Failure Patients- A Meta-Analysis of 23 Studies on MitraClip Implantation. *Circ J*. doi:10.1253/circj.CJ-18-0571

- Desai, R. R., Vargas Abello, L. M., Klein, A. L., Marwick, T. H., Krasuski, R. A., Ye, Y., . . . Pettersson, G. B. (2013). Tricuspid regurgitation and right ventricular function after mitral valve surgery with or without concomitant tricuspid valve procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg*, *146*(5), 1126-1132.e1110. doi:10.1016/j.jtcvs.2012.08.061
- Di Salvo, T. G., Mathier, M., Semigran, M. J., & Dec, G. W. (1995). Preserved right ventricular ejection fraction predicts exercise capacity and survival in advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol*, *25*(5), 1143-1153. doi:10.1016/0735-1097(94)00511-n
- Dini, F. L., Conti, U., Fontanive, P., Andreini, D., Banti, S., Braccini, L., & De Tommasi, S. M. (2007). Right ventricular dysfunction is a major predictor of outcome in patients with moderate to severe mitral regurgitation and left ventricular dysfunction. *Am Heart J*, *154*(1), 172-179. doi:10.1016/j.ahj.2007.03.033
- El Sabbagh, A., Reddy, Y. N. V., & Nishimura, R. A. (2018). Mitral Valve Regurgitation in the Contemporary Era: Insights Into Diagnosis, Management, and Future Directions. *JACC Cardiovasc Imaging*, *11*(4), 628-643. doi:10.1016/j.jcmg.2018.01.009
- Elgharably, H., Javadikasgari, H., Koprivanac, M., Lowry, A. M., Sato, K., Blackstone, E. H., . . . Navia, J. L. (2020). Right versus left heart reverse remodelling after treating ischaemic mitral and tricuspid regurgitation. *Eur J Cardiothorac Surg*. doi:10.1093/ejcts/ezaa326
- Faé, K. C., da Silva, D. D., Oshiro, S. E., Tanaka, A. C., Pomerantzeff, P. M., Douay, C., . . . Guilherme, L. (2006). Mimicry in recognition of cardiac myosin peptides by heart-intralesional T cell clones from rheumatic heart disease. *J Immunol*, *176*(9), 5662-5670. doi:10.4049/jimmunol.176.9.5662
- Fang, J. C., DeMarco, T., Givertz, M. M., Borlaug, B. A., Lewis, G. D., Rame, J. E., . . . Benza, R. L. (2012). World Health Organization Pulmonary Hypertension group 2: pulmonary hypertension due to left heart disease in the adult--a summary statement from the Pulmonary Hypertension Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant*, *31*(9), 913-933. doi:10.1016/j.healun.2012.06.002
- Fattouch, K., Punjabi, P., & Lancellotti, P. (2013). Definition of moderate ischemic mitral regurgitation: it's time to speak the same language. *Perfusion*, *28*(2), 173-175. doi:10.1177/0267659112464095
- Feldman, T., Foster, E., Glower, D. D., Kar, S., Rinaldi, M. J., Fail, P. S., . . . Mauri, L. (2011). Percutaneous repair or surgery for mitral regurgitation. *N Engl J Med*, *364*(15), 1395-1406. doi:10.1056/NEJMoa1009355

- Feldman, T., Foster, E., Glower, D. D., Kar, S., Rinaldi, M. J., Fail, P. S., . . . Investigators, E. I. (2011). Percutaneous repair or surgery for mitral regurgitation. *N Engl J Med*, *364*(15), 1395-1406. doi:10.1056/NEJMoa1009355
- Feldman, T., Wasserman, H. S., Herrmann, H. C., Gray, W., Block, P. C., Whitlow, P., . . . Foster, E. (2005). Percutaneous mitral valve repair using the edge-to-edge technique: six-month results of the EVEREST Phase I Clinical Trial. *J Am Coll Cardiol*, *46*(11), 2134-2140. doi:10.1016/j.jacc.2005.07.065
- Feldman, T., & Young, A. (2014). Percutaneous approaches to valve repair for mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol*, *63*(20), 2057-2068. doi:10.1016/j.jacc.2014.01.039
- Fischer, L., Benjamin, N., Blank, N., Egenlauf, B., Fischer, C., Harutyunova, S., . . . Grünig, E. (2018). Right heart size and function significantly correlate in patients with pulmonary arterial hypertension - a cross-sectional study. *Respir Res*, *19*(1), 216. doi:10.1186/s12931-018-0913-x
- Frangieh, A. H., Gruner, C., Mikulicic, F., Attinger-Toller, A., Tanner, F. C., Taramasso, M., . . . Gaemperli, O. (2016). Impact of percutaneous mitral valve repair using the MitraClip system on tricuspid regurgitation. *EuroIntervention*, *11*(14), e1680-1686. doi:10.4244/EIJV11I14A320
- Franzen, O., van der Heyden, J., Baldus, S., Schluter, M., Schillinger, W., Butter, C., . . . Auricchio, A. (2011). MitraClip(R) therapy in patients with end-stage systolic heart failure. *Eur J Heart Fail*, *13*(5), 569-576. doi:10.1093/eurjhf/hfr029
- Freed, L. A., Levy, D., Levine, R. A., Larson, M. G., Evans, J. C., Fuller, D. L., . . . Benjamin, E. J. (1999). Prevalence and clinical outcome of mitral-valve prolapse. *N Engl J Med*, *341*(1), 1-7. doi:10.1056/nejm199907013410101
- G. Nickenig, F. W. M., · M. Kelm, · K.-H. Kuck, · P. Boekstegers, · J. Hausleiter, W. Schillinger, · J. Brachmann, · R. Lange, · H. Reichenspurner. (2013). Konsensus der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung – und der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie zur Behandlung der Mitralklappeninsuffizienz. *Der Kardiologe*, *2*(7), 76–90. doi:10.1007/s12181-013-0488-1
- Gaasch, W. H., & Meyer, T. E. (2008). Left ventricular response to mitral regurgitation: implications for management. *Circulation*, *118*(22), 2298-2303. doi:10.1161/circulationaha.107.755942

- Gaemperli, O., Biaggi, P., Gugelmann, R., Osranek, M., Schreuder, J. J., Buhler, I., . . . Corti, R. (2013). Real-time left ventricular pressure-volume loops during percutaneous mitral valve repair with the MitraClip system. *Circulation*, *127*(9), 1018-1027. doi:10.1161/circulationaha.112.135061
- Galiè, N., Hoeper, M. M., Humbert, M., Torbicki, A., Vachiery, J. L., Barbera, J. A., . . . Simonneau, G. (2009). Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*, *34*(6), 1219-1263. doi:10.1183/09031936.00139009
- Galie, N., Humbert, M., Vachiery, J. L., Gibbs, S., Lang, I., Torbicki, A., . . . Hoeper, M. (2016). 2015 ESC/ERS Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*, *69*(2), 177. doi:10.1016/j.rec.2016.01.002
- Gavazzi, A., Berzuini, C., Campana, C., Inserra, C., Ponzetta, M., Sebastiani, R., . . . Recusani, F. (1997). Value of right ventricular ejection fraction in predicting short-term prognosis of patients with severe chronic heart failure. *J Heart Lung Transplant*, *16*(7), 774-785.
- Gertz, Z. M., Herrmann, H. C., Lim, D. S., Kar, S., Kapadia, S. R., Reed, G. W., . . . Mack, M. J. (2021). Implications of Atrial Fibrillation on the Mechanisms of Mitral Regurgitation and Response to MitraClip in the COAPT Trial. *Circ Cardiovasc Interv*, *14*(4), e010300. doi:10.1161/circinterventions.120.010300
- Gertz, Z. M., Raina, A., Saghy, L., Zado, E. S., Callans, D. J., Marchlinski, F. E., . . . Silvestry, F. E. (2011). Evidence of atrial functional mitral regurgitation due to atrial fibrillation: reversal with arrhythmia control. *J Am Coll Cardiol*, *58*(14), 1474-1481. doi:10.1016/j.jacc.2011.06.032
- Gheorghe, L., Ielasi, A., Rensing, B., Eefting, F. D., Timmers, L., Latib, A., & Swaans, M. J. (2019). Complications Following Percutaneous Mitral Valve Repair. *Front Cardiovasc Med*, *6*, 146. doi:10.3389/fcvm.2019.00146
- Ghio, S., Gavazzi, A., Campana, C., Inserra, C., Klersy, C., Sebastiani, R., . . . Tavazzi, L. (2001). Independent and additive prognostic value of right ventricular systolic function and pulmonary artery pressure in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*, *37*(1), 183-188. doi:10.1016/s0735-1097(00)01102-5
- Ghio, S., Recusani, F., Klersy, C., Sebastiani, R., Laudisa, M. L., Campana, C., . . . Tavazzi, L. (2000). Prognostic usefulness of the tricuspid annular plane systolic excursion in patients with congestive heart failure secondary to idiopathic or ischemic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*, *85*(7), 837-842. doi:10.1016/s0002-9149(99)00877-2

- Ghio, S., Temporelli, P. L., Klersy, C., Simioniuc, A., Girardi, B., Scelsi, L., . . . Dini, F. L. (2013). Prognostic relevance of a non-invasive evaluation of right ventricular function and pulmonary artery pressure in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*, *15*(4), 408-414. doi:10.1093/eurjhf/hfs208
- Ghoreishi, M., Evans, C. F., DeFilippi, C. R., Hobbs, G., Young, C. A., Griffith, B. P., & Gammie, J. S. (2011). Pulmonary hypertension adversely affects short- and long-term survival after mitral valve operation for mitral regurgitation: implications for timing of surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*, *142*(6), 1439-1452. doi:10.1016/j.jtcvs.2011.08.030
- Giannini, C., Fiorelli, F., Colombo, A., De Carlo, M., Weisz, S. H., Agricola, E., . . . Petronio, A. S. (2016). Right ventricular evaluation to improve survival outcome in patients with severe functional mitral regurgitation and advanced heart failure undergoing MitraClip therapy. *Int J Cardiol*, *223*, 574-580. doi:10.1016/j.ijcard.2016.08.189
- Giannini, C., Petronio, A. S., De Carlo, M., Guarracino, F., Conte, L., Fiorelli, F., . . . Di Bello, V. (2014). Integrated reverse left and right ventricular remodelling after MitraClip implantation in functional mitral regurgitation: an echocardiographic study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, *15*(1), 95-103. doi:10.1093/ehjci/jet141
- Godino, C., Salerno, A., Cera, M., Agricola, E., Fragasso, G., Rosa, I., . . . Colombo, A. (2016). Impact and evolution of right ventricular dysfunction after successful MitraClip implantation in patients with functional mitral regurgitation. *Int J Cardiol Heart Vasc*, *11*, 90-98. doi:10.1016/j.ijcha.2016.05.017
- Goel, S. S., Bajaj, N., Aggarwal, B., Gupta, S., Poddar, K. L., Ige, M., . . . Kapadia, S. R. (2014). Prevalence and outcomes of unoperated patients with severe symptomatic mitral regurgitation and heart failure: comprehensive analysis to determine the potential role of MitraClip for this unmet need. *J Am Coll Cardiol*, *63*(2), 185-186. doi:10.1016/j.jacc.2013.08.723
- Goliasch, G., Bartko, P. E., Pavo, N., Neuhold, S., Wurm, R., Mascherbauer, J., . . . Hülsmann, M. (2018). Refining the prognostic impact of functional mitral regurgitation in chronic heart failure. *Eur Heart J*, *39*(1), 39-46. doi:10.1093/eurheartj/ehx402
- Grapsa, J., Dawson, D., Pandis, D., Ntalarizou, E., Cheung, W. S., Efthimiadis, I., . . . Nihoyannopoulos, P. (2012). Mitral valve repair results in better right ventricular remodelling than valve replacement for degenerative mitral regurgitation: a three-dimensional echocardiographic study. *Hellenic J Cardiol*, *53*(4), 279-286.
- Grayburn, P. A., Weissman, N. J., & Zamorano, J. L. (2012). Quantitation of mitral regurgitation. *Circulation*, *126*(16), 2005-2017. doi:10.1161/circulationaha.112.121590

- Grigioni, F., Enriquez-Sarano, M., Ling, L. H., Bailey, K. R., Seward, J. B., Tajik, A. J., & Frye, R. L. (1999). Sudden death in mitral regurgitation due to flail leaflet. *J Am Coll Cardiol*, *34*(7), 2078-2085. doi:10.1016/s0735-1097(99)00474-x
- Grigioni, F., Enriquez-Sarano, M., Zehr, K. J., Bailey, K. R., & Tajik, A. J. (2001). Ischemic mitral regurgitation: long-term outcome and prognostic implications with quantitative Doppler assessment. *Circulation*, *103*(13), 1759-1764. doi:10.1161/01.cir.103.13.1759
- Grigioni, F., Tribouilloy, C., Avierinos, J. F., Barbieri, A., Ferlito, M., Trojette, F., . . . Enriquez-Sarano, M. (2008). Outcomes in mitral regurgitation due to flail leaflets a multicenter European study. *JACC Cardiovasc Imaging*, *1*(2), 133-141. doi:10.1016/j.jcmg.2007.12.005
- Guazzi, M., & Borlaug, B. A. (2012). Pulmonary hypertension due to left heart disease. *Circulation*, *126*(8), 975-990. doi:10.1161/circulationaha.111.085761
- Guilherme, L., Faé, K., Oshiro, S. E., & Kalil, J. (2005). Molecular pathogenesis of rheumatic fever and rheumatic heart disease. *Expert Rev Mol Med*, *7*(28), 1-15. doi:10.1017/s146239940501015x
- Hart, E. A., Zwart, K., Teske, A. J., Voskuil, M., Stella, P. R., Chamuleau, S. A., & Kraaijeveld, A. O. (2017). Haemodynamic and functional consequences of the iatrogenic atrial septal defect following Mitraclip therapy. *Neth Heart J*, *25*(2), 137-142. doi:10.1007/s12471-016-0928-1
- Hoffmann, R., Altiok, E., Reith, S., Brehmer, K., & Almalla, M. (2014). Functional effect of new atrial septal defect after percutaneous mitral valve repair using the MitraClip device. *Am J Cardiol*, *113*(7), 1228-1233. doi:10.1016/j.amjcard.2013.12.035
- Hung, J., Koelling, T., Semigran, M. J., Dec, G. W., Levine, R. A., & Di Salvo, T. G. (1998). Usefulness of echocardiographic determined tricuspid regurgitation in predicting event-free survival in severe heart failure secondary to idiopathic-dilated cardiomyopathy or to ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*, *82*(10), 1301-1303, a1310. doi:10.1016/s0002-9149(98)00624-9
- Hünlich, M., Lubos, E., Beuthner, B. E., Puls, M., Bleckmann, A., Beißbarth, T., . . . Schillinger, W. (2018). Acute and Long-Term Hemodynamic Effects of MitraClip Implantation on a Preexisting Secondary Right Heart Failure. *Biomed Res Int*, *2018*, 6817832. doi:10.1155/2018/6817832



- Hyllén, S., Nozohoor, S., Ingvarsson, A., Meurling, C., Wierup, P., & Sjögren, J. (2014). Right ventricular performance after valve repair for chronic degenerative mitral regurgitation. *Ann Thorac Surg*, *98*(6), 2023-2030. doi:10.1016/j.athoracsur.2014.07.075
- Inohara, T., & Vemulapalli, S. (2018). Percutaneous edge-to-edge leaflet repair: a solution to the risk-treatment paradox of mitral regurgitation complicated by pulmonary hypertension? *Eur J Heart Fail*, *20*(3), 595-597. doi:10.1002/ejhf.903
- Jabs, A., von Bardeleben, R. S., Boekstegers, P., Puls, M., Lubos, E., Bekeredjian, R., . . . Hink, U. (2017). Effects of atrial fibrillation and heart rate on percutaneous mitral valve repair with MitraClip: results from the TRANscatheter Mitral valve Interventions (TRAMI) registry. *EuroIntervention*, *12*(14), 1697-1705. doi:10.4244/eij-d-16-00115
- Jones, E. C., Devereux, R. B., Roman, M. J., Liu, J. E., Fishman, D., Lee, E. T., . . . Howard, B. V. (2001). Prevalence and correlates of mitral regurgitation in a population-based sample (the Strong Heart Study). *Am J Cardiol*, *87*(3), 298-304. doi:10.1016/s0002-9149(00)01362-x
- Juillière, Y., Barbier, G., Feldmann, L., Grentzinger, A., Danchin, N., & Cherrier, F. (1997). Additional predictive value of both left and right ventricular ejection fractions on long-term survival in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J*, *18*(2), 276-280. doi:10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a015231
- Kaneko, H., Neuss, M., Weissenborn, J., & Butter, C. (2016). Prognostic Significance of Right Ventricular Dysfunction in Patients With Functional Mitral Regurgitation Undergoing MitraClip. *Am J Cardiol*, *118*(11), 1717-1722. doi:10.1016/j.amjcard.2016.08.054
- Karatasakis, G. T., Karagounis, L. A., Kalyvas, P. A., Manginas, A., Athanassopoulos, G. D., Aggelakas, S. A., & Cokkinos, D. V. (1998). Prognostic significance of echocardiographically estimated right ventricular shortening in advanced heart failure. *Am J Cardiol*, *82*(3), 329-334. doi:10.1016/s0002-9149(98)00344-0
- Kaul, S., Tei, C., Hopkins, J. M., & Shah, P. M. (1984). Assessment of right ventricular function using two-dimensional echocardiography. *Am Heart J*, *107*(3), 526-531. doi:10.1016/0002-8703(84)90095-4
- Khan, F., Winkel, M., Ong, G., Brugger, N., Pilgrim, T., Windecker, S., . . . Fam, N. (2019). Percutaneous Mitral Edge-to-Edge Repair: State of the Art and a Glimpse to the Future. *Front Cardiovasc Med*, *6*, 122. doi:10.3389/fcvm.2019.00122

- Khwaja, A. (2012). KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract*, 120(4), c179-184. doi:10.1159/000339789
- Kim, M. S., Kim, Y. J., Kim, H. K., Han, J. Y., Chun, H. G., Kim, H. C., . . . Park, Y. B. (2009). Evaluation of left ventricular short- and long-axis function in severe mitral regurgitation using 2-dimensional strain echocardiography. *Am Heart J*, 157(2), 345-351. doi:10.1016/j.ahj.2008.10.004
- Kjaergaard, J., Akkan, D., Iversen, K. K., Kober, L., Torp-Pedersen, C., & Hassager, C. (2007). Right ventricular dysfunction as an independent predictor of short- and long-term mortality in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail*, 9(6-7), 610-616. doi:10.1016/j.ejheart.2007.03.001
- Kodali, S. K., Velagapudi, P., Hahn, R. T., Abbott, D., & Leon, M. B. (2018). Valvular Heart Disease in Patients  $\geq 80$  Years of Age. *J Am Coll Cardiol*, 71(18), 2058-2072. doi:10.1016/j.jacc.2018.03.459
- Kumanohoso, T., Otsuji, Y., Yoshifuku, S., Matsukida, K., Koriyama, C., Kisanuki, A., . . . Tei, C. (2003). 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*, 125(1), 135-143. doi:10.1067/mtc.2003.78
- Lancellotti, P., Moura, L., Pierard, L. A., Agricola, E., Popescu, B. A., Tribouilloy, C., . . . Zamorano, J. L. (2010). European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 2: mitral and tricuspid regurgitation (native valve disease). *Eur J Echocardiogr*, 11(4), 307-332. doi:10.1093/ejechocard/jeq031
- Lancellotti, P., Tribouilloy, C., Hagendorff, A., Popescu, B. A., Edvardsen, T., Pierard, L. A., . . . On behalf of the Scientific Document Committee of the European Association of Cardiovascular Imaging: Thor Edvardsen, O. B., Bernard Cosyns, Erwan Donal, Raluca Dulgheru, Maurizio Galderisi, Patrizio Lancellotti, Denisa Muraru, Koen Nieman, Rosa Sicari, Document reviewers: Erwan Donal, Kristina Haugaa, Giovanni La Canna, Julien Magne, Edyta Plonska. (2013). Recommendations for the echocardiographic assessment of native valvular regurgitation: an executive summary from the European Association of Cardiovascular Imaging. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*, 14(7), 611-644. doi:10.1093/ehjci/jet105
- Lang, R. M., Badano, L. P., Mor-Avi, V., Afzalpoor, J., Armstrong, A., Ernande, L., . . . Voigt, J. U. (2015). Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European

- Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*, 28(1), 1-39.e14. doi:10.1016/j.echo.2014.10.003
- Le Tourneau, T., Deswarte, G., Lamblin, N., Foucher-Hossein, C., Fayad, G., Richardson, M., . . . Bauters, C. (2013). Right ventricular systolic function in organic mitral regurgitation: impact of biventricular impairment. *Circulation*, 127(15), 1597-1608. doi:10.1161/circulationaha.112.000999
- Ledwoch, J., Fellner, C., Hoppmann, P., Thalmann, R., Kossmann, H., Dommasch, M., . . . Kupatt, C. (2020). Impact of transcatheter mitral valve repair using MitraClip on right ventricular remodeling. *Int J Cardiovasc Imaging*. doi:10.1007/s10554-020-01771-2
- Ledwoch, J., Leidgschwendner, K., Fellner, C., Poch, F., Olbrich, I., Thalmann, R., . . . Hoppmann, P. (2019). Prognostic Impact of Left Atrial Function Following Transcatheter Mitral Valve Repair. *J Am Heart Assoc*, 8(9), e011727. doi:10.1161/jaha.118.011727
- Levine, H. J., & Gaasch, W. H. (1996). Vasoactive drugs in chronic regurgitant lesions of the mitral and aortic valves. *J Am Coll Cardiol*, 28(5), 1083-1091. doi:10.1016/s0735-1097(96)00288-4
- Levine, R. A., & Schwammenthal, E. (2005). Ischemic mitral regurgitation on the threshold of a solution: from paradoxes to unifying concepts. *Circulation*, 112(5), 745-758. doi:10.1161/circulationaha.104.486720
- Ling, L. H., Enriquez-Sarano, M., Seward, J. B., Tajik, A. J., Schaff, H. V., Bailey, K. R., & Frye, R. L. (1996). Clinical outcome of mitral regurgitation due to flail leaflet. *N Engl J Med*, 335(19), 1417-1423. doi:10.1056/nejm199611073351902
- Maeder, M. T., Weber, L., Buser, M., Gerhard, M., Haager, P. K., Maisano, F., & Rickli, H. (2018). Pulmonary Hypertension in Aortic and Mitral Valve Disease. *Front Cardiovasc Med*, 5, 40. doi:10.3389/fcvm.2018.00040
- Magne, J., Pibarot, P., Sengupta, P. P., Donal, E., Rosenhek, R., & Lancellotti, P. (2015). Pulmonary hypertension in valvular disease: a comprehensive review on pathophysiology to therapy from the HAVEC Group. *JACC Cardiovasc Imaging*, 8(1), 83-99. doi:10.1016/j.jcmg.2014.12.003
- Magne, J., Sénéchal, M., Mathieu, P., Dumesnil, J. G., Dagenais, F., & Pibarot, P. (2008). Restrictive annuloplasty for ischemic mitral regurgitation may induce functional mitral stenosis. *J Am Coll Cardiol*, 51(17), 1692-1701. doi:10.1016/j.jacc.2007.11.082

- Maisano, F., Franzen, O., Baldus, S., Schafer, U., Hausleiter, J., Butter, C., . . . Schillinger, W. (2013). Percutaneous mitral valve interventions in the real world: early and 1-year results from the ACCESS-EU, a prospective, multicenter, nonrandomized post-approval study of the MitraClip therapy in Europe. *J Am Coll Cardiol*, *62*(12), 1052-1061. doi:10.1016/j.jacc.2013.02.094
- Maisano, F., Torracca, L., Oppizzi, M., Stefano, P. L., D'Addario, G., La Canna, G., . . . Alfieri, O. (1998). The edge-to-edge technique: a simplified method to correct mitral insufficiency. *Eur J Cardiothorac Surg*, *13*(3), 240-245; discussion 245-246. doi:10.1016/s1010-7940(98)00014-1
- Matsumoto, T., Nakamura, M., Yeow, W. L., Hussaini, A., Ram, V., Makar, M., . . . Kar, S. (2014). Impact of pulmonary hypertension on outcomes in patients with functional mitral regurgitation undergoing percutaneous edge-to-edge repair. *Am J Cardiol*, *114*(11), 1735-1739. doi:10.1016/j.amjcard.2014.08.044
- Mauri, L., Foster, E., Glower, D. D., Apruzzese, P., Massaro, J. M., Herrmann, H. C., . . . Feldman, T. (2013). 4-year results of a randomized controlled trial of percutaneous repair versus surgery for mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol*, *62*(4), 317-328. doi:10.1016/j.jacc.2013.04.030
- McLaughlin, V. V., & Rich, S. (2004). Pulmonary hypertension. *Curr Probl Cardiol*, *29*(10), 575-634. doi:10.1016/j.cpcardiol.2004.04.001
- Meluzín, J., Spinarová, L., Dusek, L., Toman, J., Hude, P., & Krejčí, J. (2003). Prognostic importance of the right ventricular function assessed by Doppler tissue imaging. *Eur J Echocardiogr*, *4*(4), 262-271. doi:10.1016/s1525-2167(02)00171-3
- Miller, D., Farah, M. G., Liner, A., Fox, K., Schluchter, M., & Hoit, B. D. (2004). The relation between quantitative right ventricular ejection fraction and indices of tricuspid annular motion and myocardial performance. *J Am Soc Echocardiogr*, *17*(5), 443-447. doi:10.1016/j.echo.2004.01.010
- Miller, W. L., Grill, D. E., & Borlaug, B. A. (2013). Clinical features, hemodynamics, and outcomes of pulmonary hypertension due to chronic heart failure with reduced ejection fraction: pulmonary hypertension and heart failure. *JACC Heart Fail*, *1*(4), 290-299. doi:10.1016/j.jchf.2013.05.001
- Miller, W. L., Mahoney, D. W., Michelena, H. I., Pislaru, S. V., Topilsky, Y., & Enriquez-Sarano, M. (2011). Contribution of ventricular diastolic dysfunction to pulmonary hypertension complicating chronic systolic heart failure. *JACC Cardiovasc Imaging*, *4*(9), 946-954. doi:10.1016/j.jcmg.2011.06.017

- Neuss, M., Schau, T., Schoepp, M., Seifert, M., Holschermann, F., Meyhofer, J., & Butter, C. (2013). Patient selection criteria and midterm clinical outcome for MitraClip therapy in patients with severe mitral regurgitation and severe congestive heart failure. *Eur J Heart Fail*, *15*(7), 786-795. doi:10.1093/eurjhf/hfs214
- Nickenig, G., Estevez-Loureiro, R., Franzen, O., Tamburino, C., Vanderheyden, M., Luscher, T. F., . . . Di Mario, C. (2014). Percutaneous mitral valve edge-to-edge repair: in-hospital results and 1-year follow-up of 628 patients of the 2011-2012 Pilot European Sentinel Registry. *J Am Coll Cardiol*, *64*(9), 875-884. doi:10.1016/j.jacc.2014.06.1166
- Nita, N., Scharnbeck, D., Schneider, L. M., Seeger, J., Wöhrle, J., Rottbauer, W., . . . Markovic, S. (2020). Predictors of left ventricular reverse remodeling after percutaneous therapy for mitral regurgitation with the MitraClip system. *Catheter Cardiovasc Interv*, *96*(3), 687-697. doi:10.1002/ccd.28779
- Nkomo, V. T., Gardin, J. M., Skelton, T. N., Gottdiener, J. S., Scott, C. G., & Enriquez-Sarano, M. (2006). Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet*, *368*(9540), 1005-1011. doi:10.1016/s0140-6736(06)69208-8
- Obadia, J. F., Messika-Zeitoun, D., Leurent, G., Lung, B., Bonnet, G., Piriou, N., . . . Mewton, N. (2018). Percutaneous Repair or Medical Treatment for Secondary Mitral Regurgitation. *N Engl J Med*, *379*(24), 2297-2306. doi:10.1056/NEJMoa1805374
- Obokata, M., Reddy, Y. N. V., Melenovsky, V., Pislaru, S., & Borlaug, B. A. (2019). Deterioration in right ventricular structure and function over time in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Eur Heart J*, *40*(8), 689-697. doi:10.1093/eurheartj/ehy809
- Ohno, Y., Attizzani, G. F., Capodanno, D., Cannata, S., Dipasqua, F., Immé, S., . . . Grasso, C. (2014). Association of tricuspid regurgitation with clinical and echocardiographic outcomes after percutaneous mitral valve repair with the MitraClip System: 30-day and 12-month follow-up from the GRASP Registry. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, *15*(11), 1246-1255. doi:10.1093/ehjci/jeu114
- Onorati, F., Santarpino, G., Marturano, D., Rubino, A. S., Pasceri, E., Zinzi, S., . . . Renzulli, A. (2009). Successful surgical treatment of chronic ischemic mitral regurgitation achieves left ventricular reverse remodeling but does not affect right ventricular function. *J Thorac Cardiovasc Surg*, *138*(2), 341-351. doi:10.1016/j.jtcvs.2008.12.034
- Orban, M., Braun, D., Orban, M., Grebmer, C., Sibbing, D., Thaler, R., . . . Hausleiter, J. (2015). Long-term outcome of patients with severe biventricular heart failure and severe mitral regurgitation after percutaneous edge-to-edge mitral valve repair. *J Interv Cardiol*, *28*(2), 164-171. doi:10.1111/joic.12193

- Osteresch, R., Diehl, K., Kuhl, M., Fiehn, E., Schmucker, J., Backhaus, T., . . . Hambrecht, R. (2018). Impact of right heart function on outcome in patients with functional mitral regurgitation and chronic heart failure undergoing percutaneous edge-to-edge-repair. *J Interv Cardiol*, *31*(6), 916-924. doi:10.1111/joic.12566
- Patel, H., Desai, M., Tuzcu, E. M., Griffin, B., & Kapadia, S. (2014). Pulmonary hypertension in mitral regurgitation. *J Am Heart Assoc*, *3*(4). doi:10.1161/jaha.113.000748
- Pietra, G. G., Capron, F., Stewart, S., Leone, O., Humbert, M., Robbins, I. M., . . . Tuder, R. M. (2004). Pathologic assessment of vasculopathies in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*, *43*(12 Suppl S), 25s-32s. doi:10.1016/j.jacc.2004.02.033
- Pinero, A., Marcos-Alberca, P., & Fortes, J. (2005). Cabergoline-related severe restrictive mitral regurgitation. *N Engl J Med*, *353*(18), 1976-1977. doi:10.1056/nejm200511033531822
- Polak, J. F., Holman, B. L., Wynne, J., & Colucci, W. S. (1983). Right ventricular ejection fraction: an indicator of increased mortality in patients with congestive heart failure associated with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*, *2*(2), 217-224. doi:10.1016/s0735-1097(83)80156-9
- Puls, M., Lubos, E., Boekstegers, P., von Bardeleben, R. S., Ouarrak, T., Butter, C., . . . Schillinger, W. (2016). One-year outcomes and predictors of mortality after MitraClip therapy in contemporary clinical practice: results from the German transcatheter mitral valve interventions registry. *Eur Heart J*, *37*(8), 703-712. doi:10.1093/eurheartj/ehv627
- Radunski, U. K., Franzen, O., Barmeyer, A., Lange, M., Lund, G., Rudolph, V., . . . Muellerleile, K. (2014). Cardiac remodeling following percutaneous mitral valve repair - initial results assessed by cardiovascular magnetic resonance imaging. *Rofo*, *186*(10), 951-958. doi:10.1055/s-0034-1366216
- Rajbanshi, B. G., Suri, R. M., Nkomo, V. T., Dearani, J. A., Daly, R. C., Burkhart, H. M., . . . Schaff, H. V. (2014). Influence of mitral valve repair versus replacement on the development of late functional tricuspid regurgitation. *J Thorac Cardiovasc Surg*, *148*(5), 1957-1962. doi:10.1016/j.jtcvs.2014.04.041
- Rashi, Y., Haberman, D., Tonchev, I., Peretz, A., Medvedovsky, A. T., Gotsman, I., . . . Shuvy, M. (2020). Pulmonary artery pressures and outcomes after MitraClip. *ESC Heart Fail*, *7*(6), 4071-4079. doi:10.1002/ehf2.13018

- Redfield, M. M., Nicholson, W. J., Edwards, W. D., & Tajik, A. J. (1992). Valve disease associated with ergot alkaloid use: echocardiographic and pathologic correlations. *Ann Intern Med*, *117*(1), 50-52. doi:10.7326/0003-4819-117-1-50
- Roques, F., Michel, P., Goldstone, A. R., & Nashef, S. A. (2003). The logistic EuroSCORE. *Eur Heart J*, *24*(9), 881-882. doi:10.1016/s0195-668x(02)00799-6
- Rosenkranz, S., Gibbs, J. S., Wachter, R., De Marco, T., Vonk-Noordegraaf, A., & Vachiery, J. L. (2016). Left ventricular heart failure and pulmonary hypertension. *Eur Heart J*, *37*(12), 942-954. doi:10.1093/eurheartj/ehv512
- Ross, J., Jr., Braunwald, E., & Morrow, A. G. (1958). Clinical and hemodynamic observations in pure mitral insufficiency. *Am J Cardiol*, *2*(1), 11-23. doi:10.1016/0002-9149(58)90244-3
- Rudski, L. G., Lai, W. W., Afilalo, J., Hua, L., Handschumacher, M. D., Chandrasekaran, K., . . . Schiller, N. B. (2010). Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*, *23*(7), 685-713; quiz 786-688. doi:10.1016/j.echo.2010.05.010
- Sannino, A., Smith, R. L., 2nd, Schiattarella, G. G., Trimarco, B., Esposito, G., & Grayburn, P. A. (2017). Survival and Cardiovascular Outcomes of Patients With Secondary Mitral Regurgitation: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Cardiol*, *2*(10), 1130-1139. doi:10.1001/jamacardio.2017.2976
- Schueler, R., Öztürk, C., Wedekind, J. A., Werner, N., Stöckigt, F., Mellert, F., . . . Hammerstingl, C. (2015). Persistence of iatrogenic atrial septal defect after interventional mitral valve repair with the MitraClip system: a note of caution. *JACC Cardiovasc Interv*, *8*(3), 450-459. doi:10.1016/j.jcin.2014.10.024
- Sherif, M. A., Paranskaya, L., Yucel, S., Kische, S., Thiele, O., D'Ancona, G., . . . Öner, A. (2017). MitraClip step by step; how to simplify the procedure. *Neth Heart J*, *25*(2), 125-130. doi:10.1007/s12471-016-0930-7
- Singh, J. P., Evans, J. C., Levy, D., Larson, M. G., Freed, L. A., Fuller, D. L., . . . Benjamin, E. J. (1999). Prevalence and clinical determinants of mitral, tricuspid, and aortic regurgitation (the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol*, *83*(6), 897-902. doi:10.1016/s0002-9149(98)01064-9

- Stone, G. W., Adams, D. H., Abraham, W. T., Kappetein, A. P., Généreux, P., Vranckx, P., . . . Vahanian, A. S. (2015). 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. *Eur Heart J*, *36*(29), 1878-1891. doi:10.1093/eurheartj/ehv333
- Stone, G. W., Lindenfeld, J., Abraham, W. T., Kar, S., Lim, D. S., Mishell, J. M., . . . Mack, M. J. (2018). Transcatheter Mitral-Valve Repair in Patients with Heart Failure. *N Engl J Med*. doi:10.1056/NEJMoa1806640
- Sun, X., Ellis, J., Kanda, L., & Corso, P. J. (2013). The role of right ventricular function in mitral valve surgery. *Heart Surg Forum*, *16*(3), E170-176. doi:10.1532/hsf98.20121080
- Thomson, H. L., & Enriquez-Sarano, M. (2001). Echocardiographic assessment of mitral regurgitation. *Cardiol Rev*, *9*(4), 210-216. doi:10.1097/00045415-200107000-00007
- Tigges, E., Blankenberg, S., von Bardeleben, R. S., Zurn, C., Bekerredjian, R., Ouarrak, T., . . . Lubos, E. (2018). Implication of pulmonary hypertension in patients undergoing MitraClip therapy: results from the German transcatheter mitral valve interventions (TRAMI) registry. *Eur J Heart Fail*, *20*(3), 585-594. doi:10.1002/ejhf.864
- Toprak, C., Kahveci, G., Kilicgedik, A., Pala, S., Kirma, C., Tabakci, M. M., . . . Esen, A. M. (2016). Left atrial remodeling in patients undergoing percutaneous mitral valve repair with the MitraClip system: an advanced echocardiography study. *Echocardiography*, *33*(10), 1504-1511. doi:10.1111/echo.13288
- Townsley, M. I., Fu, Z., Mathieu-Costello, O., & West, J. B. (1995). Pulmonary microvascular permeability. Responses to high vascular pressure after induction of pacing-induced heart failure in dogs. *Circ Res*, *77*(2), 317-325. doi:10.1161/01.res.77.2.317
- Trichon, B. H., Felker, G. M., Shaw, L. K., Cabell, C. H., & O'Connor, C. M. (2003). Relation of frequency and severity of mitral regurgitation to survival among patients with left ventricular systolic dysfunction and heart failure. *Am J Cardiol*, *91*(5), 538-543. doi:10.1016/s0002-9149(02)03301-5
- Tsukimoto, K., Mathieu-Costello, O., Prediletto, R., Elliott, A. R., & West, J. B. (1991). Ultrastructural appearances of pulmonary capillaries at high transmural pressures. *J Appl Physiol (1985)*, *71*(2), 573-582. doi:10.1152/jappl.1991.71.2.573



- Vachieri, J. L., Adir, Y., Barbera, J. A., Champion, H., Coghlan, J. G., Cottin, V., . . . Seeger, W. (2013). Pulmonary hypertension due to left heart diseases. *J Am Coll Cardiol*, 62(25 Suppl), D100-108. doi:10.1016/j.jacc.2013.10.033
- Vahanian, A., Beyersdorf, F., Praz, F., Milojevic, M., Baldus, S., Bauersachs, J., . . . Societies, E. N. C. (2021). 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease: Developed by the Task Force for the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal*, 43(7), 561-632. doi:10.1093/eurheartj/ehab395
- Van Camp, G., Flamez, A., Cosyns, B., Weytjens, C., Muyldermans, L., Van Zandijcke, M., . . . Schoors, D. (2004). Treatment of Parkinson's disease with pergolide and relation to restrictive valvular heart disease. *Lancet*, 363(9416), 1179-1183. doi:10.1016/s0140-6736(04)15945-x
- van de Veerdonk, M. C., Marcus, J. T., Westerhof, N., de Man, F. S., Boonstra, A., Heymans, M. W., . . . Vonk Noordegraaf, A. (2015). Signs of right ventricular deterioration in clinically stable patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest*, 147(4), 1063-1071. doi:10.1378/chest.14-0701
- van Riel, A. C., Boerlage-van Dijk, K., de Bruin-Bon, R. H., Araki, M., Koch, K. T., Vis, M. M., . . . Bouma, B. J. (2014). Percutaneous mitral valve repair preserves right ventricular function. *J Am Soc Echocardiogr*, 27(10), 1098-1106. doi:10.1016/j.echo.2014.06.001
- Vanhercke, D., Pardaens, S., Weytjens, C., Vande Kerckhove, B., De Laet, N., Janssens, E., . . . De Sutter, J. (2015). Prevalence, Determinants, and Prognostic Significance of Pulmonary Hypertension in Elderly Patients Admitted with Acute Decompensated Heart Failure: A Report from the BIO-HF Registry. *Echocardiography*, 32(9), 1333-1338. doi:10.1111/echo.12857
- Vitarelli, A., Mangieri, E., Capotosto, L., Tanzilli, G., D'Angeli, I., Viceconte, N., . . . Al-Kindy, S. (2015). Assessment of Biventricular Function by Three-Dimensional Speckle-Tracking Echocardiography in Secondary Mitral Regurgitation after Repair with the MitraClip System. *J Am Soc Echocardiogr*, 28(9), 1070-1082. doi:10.1016/j.echo.2015.04.005
- Wang, J., Han, J., Li, Y., Xu, C., Jiao, Y., Yang, B., . . . Bolling, S. F. (2014). Preoperative risk factors of medium-term mitral valve repair outcome. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 19(6), 946-954. doi:10.1093/icvts/ivu294
- Wencker, D., Borer, J. S., Hochreiter, C., Devereux, R. B., Roman, M. J., Kligfield, P., . . . Isom, O. W. (2000). Preoperative predictors of late postoperative outcome among patients

- with nonischemic mitral regurgitation with 'high risk' descriptors and comparison with unoperated patients. *Cardiology*, 93(1-2), 37-42. doi:10.1159/000007000
- West, J. B., & Mathieu-Costello, O. (1995). Vulnerability of pulmonary capillaries in heart disease. *Circulation*, 92(3), 622-631. doi:10.1161/01.cir.92.3.622
- Whitlow, P. L., Feldman, T., Pedersen, W. R., Lim, D. S., Kipperman, R., Smalling, R., . . . Investigators, E. I. (2012). Acute and 12-month results with catheter-based mitral valve leaflet repair: the EVEREST II (Endovascular Valve Edge-to-Edge Repair) High Risk Study. *J Am Coll Cardiol*, 59(2), 130-139. doi:10.1016/j.jacc.2011.08.067
- Witkowski, T. G., Thomas, J. D., Debonnaire, P. J., Delgado, V., Hoke, U., Ewe, S. H., . . . Marsan, N. A. (2013). Global longitudinal strain predicts left ventricular dysfunction after mitral valve repair. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 14(1), 69-76. doi:10.1093/ehjci/jes155
- Yucel, E., Al-Bawardy, R., & Bertrand, P. B. (2019). Pulmonary Hypertension in Patients Eligible for Transcatheter Mitral Valve Repair: Prognostic Impact and Clinical Implications. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*, 21(10), 60. doi:10.1007/s11936-019-0768-6
- Yun, K. L., & Miller, D. C. (1991). Mitral valve repair versus replacement. *Cardiol Clin*, 9(2), 315-327.
- Zamorano, J. L., Fernández-Golfín, C., & González-Gómez, A. (2015). Quantification of mitral regurgitation by echocardiography. *Heart*, 101(2), 146-154. doi:10.1136/heartjnl-2012-303498
- Zoghbi, W. A., Adams, D., Bonow, R. O., Enriquez-Sarano, M., Foster, E., Grayburn, P. A., . . . Weissman, N. J. (2017). 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*, 30(4), 303-371. doi:10.1016/j.echo.2017.01.007
- Zühlke, L., Engel, M. E., Karthikeyan, G., Rangarajan, S., Mackie, P., Cupido, B., . . . Mayosi, B. M. (2015). Characteristics, complications, and gaps in evidence-based interventions in rheumatic heart disease: the Global Rheumatic Heart Disease Registry (the REMEDY study). *Eur Heart J*, 36(18), 1115-1122a. doi:10.1093/eurheartj/ehu449
- Zühlke, L., & Peters, F. (2022). Clinical manifestations and diagnosis of rheumatic heart disease. In: Pellikka Patricia A (Ed.), Yeon Susan B (Ed.), UpToDate. Retrieved April 22, from <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-rheumatic-heart-disease>

## 8) Anhang

Tabelle 9 Unterschiede der demographischen Basischarakteristika eingeschlossener und zensierter Patienten.

	Eingeschlossene Patienten [n = 93]	Zensierte Patienten [n = 16]	p-Wert
Alter ± SD, (Jahre)	77 ± 9	77 ± 10	0.95
Weiblich, n (%)	48 (52)	9 (56)	0.73
BMI ± SD (kg/m <sup>2</sup> )	25 ± 4	25 ± 7	0.58
<b>Klinisches Bild</b>			
NYHA Funktionsklasse, n (%)			
III°	53 (57)	10 (63)	0.68
IV°	21 (23)	5 (33)	0.52
<b>Kardiovaskuläre Risikofaktoren, n (%)</b>			
Arterielle Hypertonie	82 (90)	13 (81)	0.38
Diabetes mellitus	20 (22)	7 (44)	0.07
<b>Komorbiditäten, n (%)</b>			
KHK	62 (67)	9 (56)	0.42
Vorangegangener Myokardinfarkt	27 (29)	5 (31)	1.00
Vorangegangene PCI	39 (42)	14 (88)	0.64
Vorangegangener ACVB	17 (18)	2 (13)	0.73
Chronisches Vorhofflimmern	70 (75)	10 (63)	0.36
Chronische Niereninsuffizienz	70 (75)	16 (100)	<b>0.02</b>
COPD	19 (20)	4 (25)	0.74
pAVK	14 (15)	4 (25)	0.30
Karotisstenose	6 (7)	1 (6)	1.00
ICD	4 (4)	1 (6)	0.56
ICD-CRT	10 (11)	1 (6)	1.00
<b>Risikoabschätzung</b>			
log. EuroSCORE ± SD	24 ± 14	28 ± 17	0.46

## 9) Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1 Übersicht über die Ätiologie der MI nach der Carpentier Klassifikation: Abdallah El Sabbagh, Yogesh N.V. Reddy, Rick A. Nishimura, Mitral Valve Regurgitation in the Contemporary Era: Insights Into Diagnosis, Management, and Future Directions, JACC: Cardiovascular Imaging, 2018, Vol number 11, Issue number 4, Pages No. 628-643, reprinted from JACC with permission from Elsevier. .... 12
- Abbildung 2 Die “edge-to-edge” Technik, links: „double orifice repair“, rechts: paracommissurale Naht: Maisano, F., Torracca, L., Oppizzi, M., Stefano, P. L., D'Addario, G., La Canna, G., Zogno, M., Alfieri, O., The edge-to-edge technique: a simplified method to correct mitral insufficiency, European Journal of Cardio-Thoracic Surgery, 1998, Vol number 13, Issue number 3, Pages No. 240-245, reprinted from European Journal of Cardio-Thoracic Surgery with permission from Oxford University Press. .... 19
- Abbildung 3 Schematische Darstellung des Abbott MitraClip™ Systems: transeptale Punktion (A), Positionieren des Clips oberhalb des MI Jets unter echokardiographischer Sicht (B), Greifen der Klappensegeln (C). (MitraClip™ is a trademark of Abbott or its related companies. Reproduced with permission of Abbott, © 2022. All rights reserved.)..... 32
- Abbildung 4 Veränderung der RV Funktion, RV und LV Remodeling. Prozentuale Aufteilung der Patienten in die Gruppen 1, 2 und 3 (A). Vergleich der Gruppen bezüglich TAPSE (B) und FAC (C) präinterventionell und zum Zeitpunkt des Follow-Ups. Adapted by permission from Springer Nature, International Journal of Cardiovascular Imaging, “Impact of transcatheter mitral valve repair using MitraClip on right ventricular remodeling“, Ledwoch et al., Copyright (2020). (Ledwoch et al., 2020)..... 42

Abbildung 5 RV Remodeling. Vergleich des RV Basis- (A) und Mittendurchmessers (B) sowie des Schweregrades der TI (C) präinterventionell und beim Follow-Up. Adapted by permission from Springer Nature, International Journal of Cardiovascular Imaging, “Impact of transcatheter mitral valve repair using MitraClip on right ventricular remodeling“, Ledwoch et al., Copyright (2020). (Ledwoch et al., 2020) ..... 43

Abbildung 6 Beobachtete echokardiographische Veränderungen eines Patienten mit verbesserter RV Funktion nach MitraClip Implantation. A – E: Baseline MI (A), LA Volumen (B), RV Mittendurchmesser (C), TAPSE (D), RV-RA Gradient (E). F – J: Entsprechende Messungen beim Follow-Up. Adapted by permission from Springer Nature, International Journal of Cardiovascular Imaging, “Impact of transcatheter mitral valve repair using MitraClip on right ventricular remodeling“, Ledwoch et al., Copyright (2020). (Ledwoch et al., 2020)..... 47

Abbildung 7 Vergleich der NYHA Funktionsklassen beim Follow-Up..... 49

Abbildung 8 Überlebenszeitanalyse. Bei bereits präinterventionell bestehender RV Dysfunktion wurde im Vergleich zu Patienten mit erhaltener RV Funktion eine höhere Mortalität beobachtet (A). Patienten der Gruppen 2 und 3 zeigten signifikant höhere Überlebensraten (B). Adapted by permission from Springer Nature, International Journal of Cardiovascular Imaging, “Impact of transcatheter mitral valve repair using MitraClip on right ventricular remodeling“, Ledwoch et al., Copyright (2020). (Ledwoch et al., 2020)..... 50

Abbildung 9 Cox Regression: Die Überlebenszeit beeinflussende Faktoren (Darstellung mittels Forrest Plot)..... 51

Abbildung 10 Vergleich des systolischen pulmonal-arteriellen Druckes prä- und postinterventionell (A). Änderung des sPAPs nach Gruppen (B). ..... 52

Abbildung 11 Überlebenszeitanalyse. Mehrmaliges Kreuzen der Kaplan-Meier-Kurven... 57

## 10) Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Demographische Basischarakteristika, Erweiterung des Table 1 aus (Ledwoch et al., 2020), reproduced by permission from Springer Nature, International Journal of Cardiovascular Imaging, “Impact of transcatheter mitral valve repair using MitraClip on right ventricular remodeling“, Ledwoch et al., Copyright (2020).....	37
Tabelle 2	Echokardiographische Basischarakteristika, Erweiterung des Table 2 aus (Ledwoch et al., 2020), reproduced by permission from Springer Nature, International Journal of Cardiovascular Imaging, “Impact of transcatheter mitral valve repair using MitraClip on right ventricular remodeling“, Ledwoch et al., Copyright (2020).....	38
Tabelle 3	Unerwünschte Ereignisse während der Hospitalisation; Definition der MVARC Kriterien nach (Stone et al., 2015). .....	40
Tabelle 4	Follow-Up: echokardiographische Charakteristika, Erweiterung des Table 3 aus (Ledwoch et al., 2020), reproduced by permission from Springer Nature, International Journal of Cardiovascular Imaging, “Impact of transcatheter mitral valve repair using MitraClip on right ventricular remodeling“, Ledwoch et al., Copyright (2020).....	44
Tabelle 5	Klinisches Follow-Up. ....	47
Tabelle 6	PH Subgruppen Analyse - Demographische Basischarakteristika. ....	53
Tabelle 7	PH Subgruppen Analyse - Echokardiographisches Follow-Up. ....	55
Tabelle 8	PH Subgruppen Analyse - Klinisches Follow-Up.....	56
Tabelle 9	Unterschiede der demographischen Basischarakteristika eingeschlossener und zensierter Patienten. ....	99