

Aus der
Medizinischen Klinik und Poliklinik I des
Klinikum der Universität München
Direktor: Prof. Dr. Steffen Massberg

Kumulative Habilitationsschrift

Die interventionelle Behandlung der hochgradigen Mitral- und Trikuspidalklappeninsuffizienz mit dem Edge-to- Edge-Verfahren bei Hochrisikopatienten

zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach Innere Medizin

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

von Dr. med. Daniel Braun
geboren am 17.11.1981 in Oppenau

Eingereicht im September 2017

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	5
2. Zielsetzung	6
3. Eigene Originalarbeiten	
3.1. Braun D et al. Three-dimensional transoesophageal echocardiography for the assessment of clip attachment to the leaflets in percutaneous edge-to-edge repair of the mitral valve. EuroIntervention. 2013 Apr 22;8(12):1379-87. doi: 10.4244/EIJV8I12A211.	7
3.2. Braun D et al. Percutaneous edge-to-edge repair of the mitral valve in patients with degenerative versus functional mitral regurgitation. Catheter Cardiovasc Interv. 2014 Jul 1;84(1):137-46. doi: 10.1002/ccd.25331.	9
3.3. Orban M* and Braun D* et al. Dangerous liaison: successful percutaneous edge-to-edge mitral valve repair in patients with end-stage systolic heart failure can cause left ventricular thrombus formation. EuroIntervention. 2014 Jun;10(2):253-9. doi: 10.4244/EIJV10I2A41.	11
*equal contribution	
3.4. Orban M* and Braun D* et al. 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. 2015 Apr;28(2):164-71. doi: 10.1111/joic.12193. Epub 2015 Apr 10.	13
*equal contribution	
3.5. Braun D et al. Percutaneous Edge-to-Edge Repair of Recurrent Severe Mitral Regurgitation after Surgical Mitral Valve Repair. J Am Coll Cardiol. 2017 Jul 25;70(4):504-505. doi: 10.1016/j.jacc.2017.05.045.	15

3.6. **Braun D** et al. Transcatheter treatment of severe tricuspid regurgitation using the edge-to-edge repair technique. EuroIntervention. 2017 Feb 3;12(15):e1837-e1844. doi: 10.4244/EIJ-D-16-00949. 17

3.7. Nickenig G, Kowalski M, Hausleiter J, **Braun D** et al. Transcatheter Treatment of Severe Tricuspid Regurgitation With the Edge-to-Edge MitraClip Technique. Circulation. 2017 May 9;135(19):1802-1814. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024848. 20

4. Diskussion	22
5. Zusammenfassung	26
6. Literaturverzeichnis	27
7. Abkürzungsverzeichnis	31
8. Danksagung	32
9. Versicherung an Eides Statt	33
10. Lebenslauf	34

Meiner Frau Claudia

1. Einleitung

Die Mitralklappeninsuffizienz (MI) gehört zu den häufigsten Klappenerkrankungen im Erwachsenenalter. Hinsichtlich der Ätiologie unterscheidet man die primäre (degenerative) von der sekundären (funktionellen) MI. Bei der primären MI sind die Mitralklappensegel oder der Halteapparat strukturell verändert, was zu einer Schlussunfähigkeit der Klappe führt. Bei der sekundären MI kommt es, bedingt durch eine Dilatation des linken Ventrikels unterschiedlicher Ursache, zu einer Erweiterung des Mitralannulus und somit zu einer funktionellen Schlussunfähigkeit der Klappe. Klinisch kann die Mitralinsuffizienz in den Anfangsstadien zwar lange asymptomatisch bleiben, häufig kommt es im Verlauf jedoch zu einer relevanten Belastungseinschränkung bis hin zur Ruhedyspnoe.

In therapeutischer Hinsicht gilt die chirurgische Mitralklappenrekonstruktion, insbesondere bei der primären MI, als Goldstandard (Nishimura et al., 2014). Ein großer Teil der Patienten hat jedoch ein hohes Risiko für ein operatives Vorgehen. In diesem Zusammenhang wurden in der jüngeren Vergangenheit verschiedene interventionelle Verfahren zur Mitralklappenreparatur entwickelt. Bei dem derzeit am häufigsten angewendeten Edge-to-Edge-Verfahren wird über einen transfemorale venösen Zugang nach transseptaler Punktion das anteriore und posteriore Mitralsegel i. d. R. mittig durch einen Clip verbunden (MitraClip-Verfahren). Durch diese „Gewebebrücke“ entsteht klassischerweise statt einer Öffnung ein sogenanntes „double orifice“. Die Prozedur wird dabei echokardiographisch und fluoroskopisch gesteuert. Dieses Verfahren imitiert die chirurgische Rekonstruktionstechnik der Alfieri-Naht, bei der neben einer Ringplastik das anteriore und posteriore Mitralsegel mittig durch eine Naht verbunden werden (Maisano et al., 1998). Das MitraClip-Verfahren wurde in der bisher einzigen randomisiert, kontrolliert durchgeführten EVEREST-Studie mit einer chirurgischen Mitralklappenrekonstruktion bei operablen Patienten verglichen. Hierbei war die chirurgische Mitralklappenrekonstruktion dem interventionellen Verfahren überlegen. Allerdings profitierten die interventionell behandelten Patienten bei geringeren Komplikationsraten ebenso (Feldman et al., 2011; Feldman et al., 2009). In die EVEREST-Studien wurden dabei lediglich operable Patienten mit optimaler Klappenmorphologie eingeschlossen. In der Praxis werden derzeit aufgrund dieser Studienergebnisse vorwiegend Hochrisikopatienten mit diesem Verfahren behandelt. Die anatomischen Kriterien wurden dabei sukzessive erweitert, so dass mit zunehmender Erfahrung nun auch Patienten behandelt werden können, die initial als nicht geeignet eingestuft worden wären.

Die hochgradige Mitralklappeninsuffizienz bedingt neben anderen Linksherzerkrankungen häufig eine sekundäre Trikuspidalklappeninsuffizienz (TI). Letztere kann jedoch auch isoliert vorkommen. Bereits 2004 wurde beschrieben, dass das Vorhandensein einer TI negativ mit dem Überleben korreliert. Dabei hat sich für Patienten mit mittel- und hochgradiger TI ein signifikant schlechteres Überleben als für Patienten mit geringer oder keiner TI gezeigt (Nath et al., 2004). Bzgl. der Behandlung der TI gibt es einen großen Bedarf an interventionellen Therapiestrategien, da diese Patienten häufig ein hohes Risiko für eine operative Rekonstruktion aufweisen. Derzeit befinden sich verschiedene interventionelle Therapieansätze in der klinischen Erprobung (Taramasso et al., 2017). Eine mögliche Behandlungsstrategie ist dabei das analog zur Mitralklappenbehandlung angewendete Edge-to-Edge-Verfahren.

2. Zielsetzung

Im Rahmen dieser Arbeit soll zum einen eine optimierte technische Unterstützung des Edge-to-Edge-Verfahrens durch die Anwendung der transösophagealen 3D-Echokardiographie evaluiert werden. Weiterhin sollen Patientengruppen eingegrenzt werden, die von dieser interventionellen Behandlungsstrategie profitieren können. Zuletzt soll die analoge Anwendung des Edge-to-Edge-Verfahrens zur Behandlung der hochgradigen TI evaluiert werden.

3. Eigene Originalarbeiten

3.1. Three-dimensional transoesophageal echocardiography for the assessment of clip attachment to the leaflets in percutaneous edge-to-edge repair of the mitral valve.

Braun D, Orban M, Michalk F, Barthel P, Hoppe K, Sonne C, Lesevic H, Pache J, Mehilli J, Kastrati A, Hausleiter J, Massberg S.

EuroIntervention. 2013 Apr 22;8(12):1379-87. doi: 10.4244/EIJV8I12A211.

Im Rahmen der Edge-to-Edge-Reparatur der undichten Mitralklappe werden das anteriore und posteriore Mitralsegel auf den Clip-Armen aufgeladen und durch Schließen des Clips zwischen den sog. Grippern und Clip-Armen fixiert. Dieser Greifvorgang (Grasping) ist einer der kritischsten Schritte bei der Durchführung dieses interventionellen Therapieverfahrens. In der initialen EVEREST I-Studie kam es bei ca. 9% der Patienten zu einem „single leaflet clip attachment“, d. h. zu einem Lösen des Clips von einem Segel und damit zur Wiederkehr der Undichtigkeit (Feldman et al., 2009). Zur Optimierung dieses Greifvorgangs ist insbesondere die echokardiographische Bildgebung entscheidend. Im Rahmen der o. g. Analyse wurde eine dreidimensionale echokardiographische Methode zur direkten Darstellung der im Clip fixierten Segelanteile angewendet und untersucht. Bei der traditionellen Methode werden die Segel im LVOT-Blick und im 4-Kammerblick ergänzt durch korrespondierende, senkrecht stehende, biplane Blicke dargestellt. Bei der neu hierfür verwendeten 3D-volumetrischen Methode wird dagegen ein 3D-Datensatz aufgenommen und durch eine multiplanare Rekonstruktion können die im partiell geschlossenen Clip fixierten Segel direkt dargestellt und ausgemessen werden (Abbildung 1). In der retrospektiven Analyse konnten insgesamt 87 Patienten analysiert werden. Von diesen wurden 47 Patienten mit der traditionellen Methode beurteilt (biplane Gruppe) und bei 40 Patienten wurde zusätzlich die neue 3D-Methode angewendet (volumetrische Gruppe). Der primäre Endpunkt wurde definiert als Clip-Komplikationen bestehend aus „single leaflet clip attachment“ und „clip displacement“, d. h. Verschiebung des Clips mit konsekutiver Rezidiv-Insuffizienz, zu jedem Zeitpunkt nach Clip-Implantation. Clip-Komplikationen traten dabei bei 19% der Patienten in der biplanen Gruppe und in 5% der Patienten in der volumetrischen Gruppe auf ($p=0.06$). Hinsichtlich des MI-Grads zeigte sich nach einem Follow-up von im Mittel 9,3 bzw. 8,2 Monaten eine signifikante Verschlechterung des MI-Grads, die vermutlich durch die höhere Rate an Clip-Komplikationen in der biplanen Gruppe ausgeprägter war.

Zusammenfassend stellt die in dieser Arbeit erstmals beschriebene volumetrische Methode einen vielversprechenden Ansatz zur Verbesserung der Ergebnisse des Edge-to-Edge-Verfahrens dar.

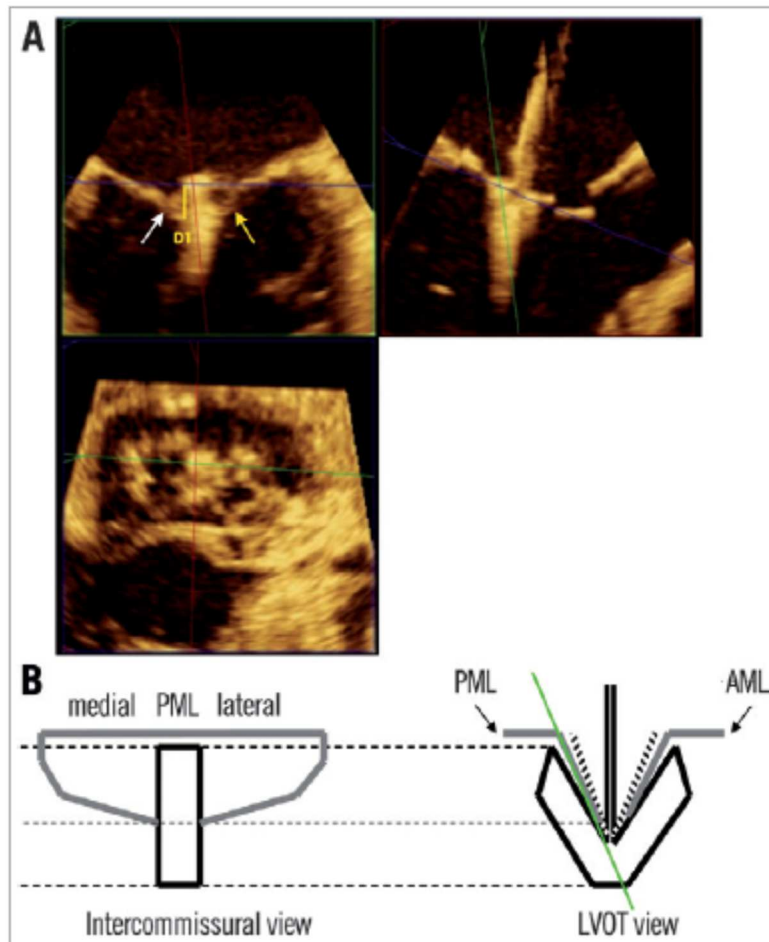


Abbildung 1:

A: Beispiel einer volumetrischen multiplanaren 3D-Rekonstruktion: Oben rechts wird im LVOT-Blick die Grüne Ebene entlang des Clip-Arms bzw. des gefassten posterioren Segels ausgerichtet, so dass oben links im interkommissuralen Blick die Segel direkt dargestellt und ausgemessen werden können (Pfeile, gelbe Messung). Unten links werden die entsprechenden Ebenen in einer Aufsicht auf die Mitralklappe gezeigt.

B: Entsprechendes Schema der multiplanaren Rekonstruktion.

3.2. Percutaneous edge-to-edge repair of the mitral valve in patients with degenerative versus functional mitral regurgitation.

Braun D, Lesevic H, Orban M, Michalk F, Barthel P, Hoppe K, Sonne C, Pache J, Mehilli J, Kastrati A, Hausleiter J, Massberg S.

Catheter Cardiovasc Interv. 2014 Jul 1;84(1):137-46. doi: 10.1002/ccd.25331.

Mit Hilfe dieser Studie sollte eingegrenzt werden, welche Hochrisiko-Patienten besonders vom Edge-to-Edge-Verfahren profitieren können. Dazu wurden die Ergebnisse der Clip-Behandlung von Patienten mit funktioneller und degenerativer Mitralklappeninsuffizienz verglichen. Insgesamt wurden 119 konsekutiv behandelte Patienten analysiert, 72 mit degenerativer Mitralklappeninsuffizienz und 47 mit funktioneller Insuffizienz. Die prozeduralen Erfolgsraten waren dabei mit 83,3% bei Patienten mit degenerativer MI sowie 89,4% bei Patienten mit funktioneller MI vergleichbar ($p=0,42$). Auch hinsichtlich eines kombinierten Endpunkts Freiheit von $MI \geq 3$, Reintervention an der Mitralklappe oder Tod zeigte sich mit einer Ereignisfreiheit nach 12 Monaten von 59,7% bei Patienten mit degenerativer MI sowie 63,8% bei Patienten mit funktioneller MI keine signifikanten Unterschiede ($p=0,73$) (Abbildung 1). In beiden Gruppen konnte eine hochsignifikante Reduktion der Mitralklappeninsuffizienz sowie der NYHA-Klasse erreicht werden, wobei die MI-Reduktion bei Patienten mit degenerativer MI ausgeprägter war (Abbildung 2). Zusammenfassend ist das Edge-to-Edge-Verfahren sowohl bei Patienten mit degenerativer als auch funktioneller MI mit vergleichbarem Erfolg anwendbar. Die Ergebnisse dieser Arbeit wurden im weiteren Verlauf in derzeit drei Metaanalysen aufgenommen, von denen bisher zwei Arbeiten publiziert wurden (Chiarito et al., 2017; D'Ascenzo et al., 2015).

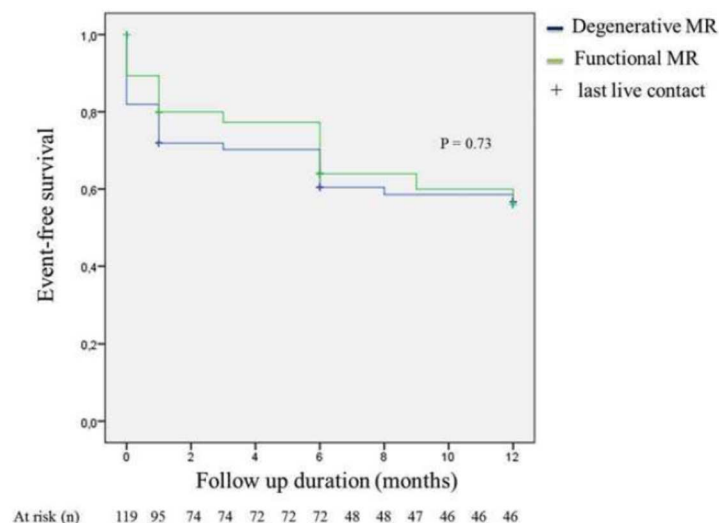


Abbildung 1: Freiheit von $MI \geq 3$, Reintervention an der Mitralklappe oder Tod bei Patienten mit degenerativer vs. funktioneller MI

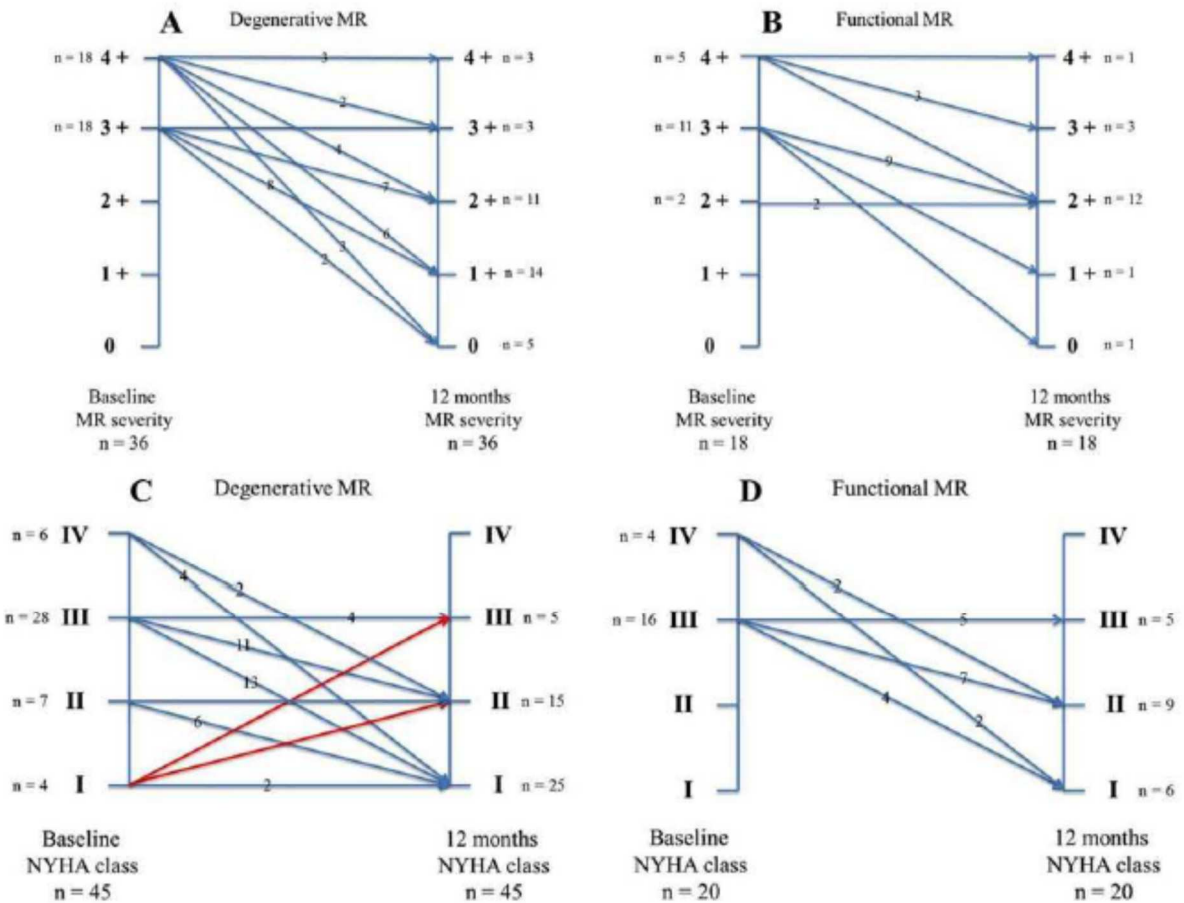


Abbildung 2:

MI-Grad-Verlauf für jeden individuellen Patienten zum Baselinezeitpunkt vs. Follow-up nach 12 Monaten bei Patienten mit degenerativer (A) und funktioneller MI.

Verlauf des NYHA-Status für jeden individuellen Patienten zum Baselinezeitpunkt vs. Follow-up nach 12 Monaten bei Patienten mit degenerativer (C) und funktioneller MI (D).

3.3. Dangerous liaison: successful percutaneous edge-to-edge mitral valve repair in patients with end-stage systolic heart failure can cause left ventricular thrombus formation.

Orban M*, **Braun D***, Sonne C, Orban M, Thaler R, Grebmer C, Lesevic H, Schömig A, Mehilli J, Massberg S, Hausleiter J.

*equal contribution

EuroIntervention. 2014 Jun;10(2):253-9. doi: 10.4244/EIJV10I2A41.

Ziel dieser Studie war es, klinische Charakteristika und Verlauf bei Patienten mit linksventrikulärer Thrombusbildung nach Behandlung einer hochgradigen MI mit dem Edge-to-Edge-Verfahren zu analysieren. Hierzu wurden 150 Patienten retrospektiv untersucht, die zwischen 2009 und 2012 konsekutiv behandelt wurden. Insgesamt kam es bei insgesamt drei Patienten zur linksventrikulären Thrombusbildung nach erfolgreicher MitraClip-Behandlung (Beispiel in Abbildung 1). Bei allen drei Patienten lag eine systolischer Herzinsuffizienz im Endstadium mit einer linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) <20% vor. Die Häufigkeit der LV-Thrombus-Bildung in der Kohorte der Patienten mit LVEF<20% lag bei 21% (3 von 14 Patienten). Dagegen wurde bei den 136 Patienten mit einer LVEF>20% keine LV-Thrombenbildung nachgewiesen. Die Mortalität der Patienten mit LV-Thrombusbildung nach Clip-Behandlung lag bei 100% nach 12 Monaten, während die Mortalität bei den Patienten mit LVEF<20% ohne LV-Thrombenbildung bei 36% nach 12 Monaten lag. Das Auftreten von LV-Thromben könnte in dieser kleinen Kohorte Zufall sein. Sie wäre jedoch pathophysiologisch erklärbar. Zum einen gibt es mehrere Arbeiten, die bei Patienten mit hochgradig eingeschränkter LV-Funktion und hochgradiger MI eine geringere Rate an LV-Thrombusbildung zeigen als bei Patienten mit hochgradig eingeschränkter LV-Funktion ohne MI (Blondheim et al., 1991; Kalaria et al., 1998; Ozdemir et al., 2002). Dies könnte auf einen protektiven Effekt einer hochgradigen MI hinsichtlich der LV-Thrombenbildung durch einen höheren intraventrikulären Fluss hinweisen. Zum anderen führt eine erfolgreiche Clip-Behandlung mit relevanter Reduktion der MI zu einer Nachlastserhöhung für den linken Ventrikel und damit einer ggf. weiteren Verschlechterung der LVEF. Dadurch könnte das Risiko für LV-Thrombenbildung erhöht werden. Zusammenfassend sollten die Beobachtungen dieser Studie Anlass dazu geben, insbesondere bei Patienten mit LVEF<20%, nach MitraClip-Behandlung engmaschige echokardiographische Verlaufskontrollen durchzuführen und eine adäquate Antikoagulation anzustreben. Weitere Untersuchungen, in wie weit Patienten mit Herzinsuffizienz im Endstadium noch sinnvoll mit dem Edge-to-Edge-Verfahren behandelt werden können, sollten folgen.

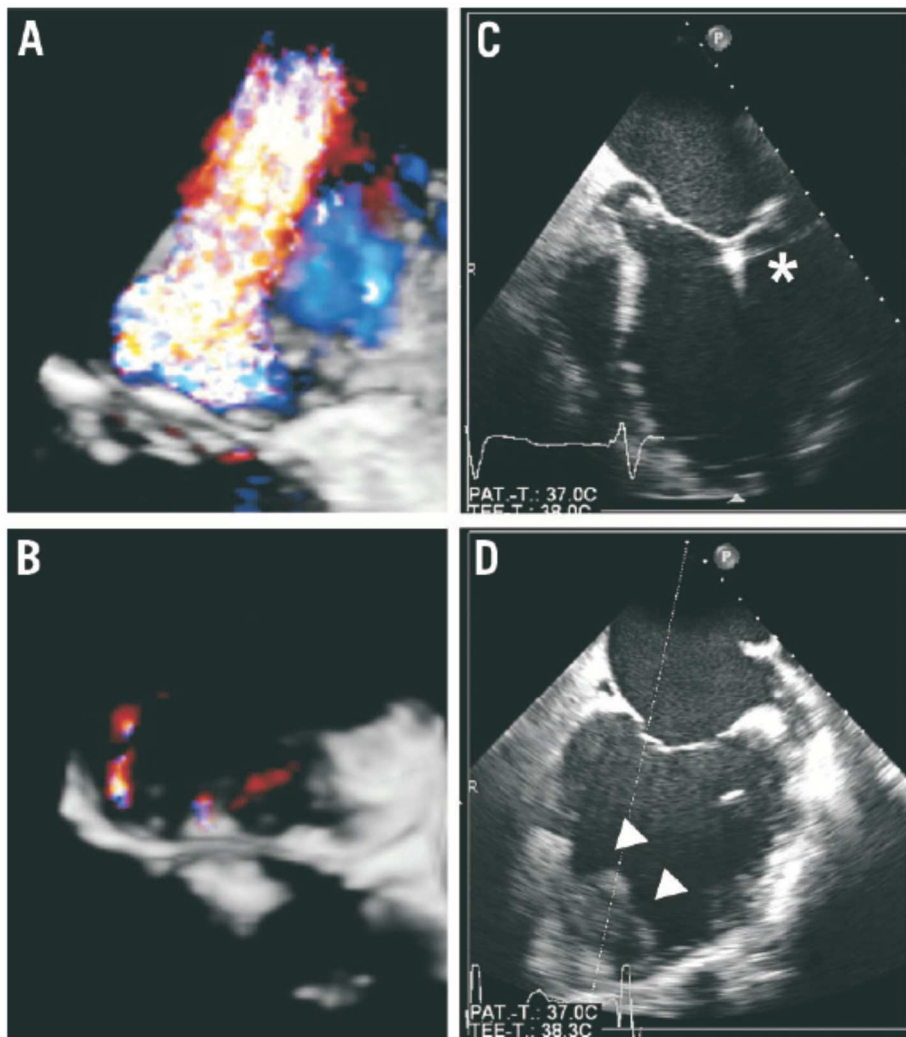


Abbildung 1:

- A: Hochgradige MI in der 3D-Aufsicht vom linken Vorhof aus gesehen vor Clip-Behandlung.
- B: Geringgradige MI in der 3D-Aufsicht vom linken Vorhof aus gesehen nach Clip-Behandlung
- C: TEE mit 2-Kammerblick unmittelbar nach Clip-Implantation (*).
- D: TEE mit 2-Kammerblick und neu gebildetem LV-Thrombus (Pfeile) im Verlauf.

3.4. Long-term outcome of patients with severe biventricular heart failure and severe mitral regurgitation after percutaneous edge-to-edge mitral valve repair.

Orban M*, **Braun D***, Orban M, Grebmer C, Sibbing D, Thaler R, Tittus J, Wimbauer F, Lesevic H, Sonne C, Mehilli J, Ott I, Nábauer M, Massberg S, Boekstegers P, Hausleiter J.

*equal contribution

J Interv Cardiol. 2015 Apr;28(2):164-71. doi: 10.1111/joic.12193.

Ziel dieser Studie war es, den Langzeit-Verlauf von Patienten mit hochgradig eingeschränkter LVEF ($\leq 25\%$) und hochgradiger funktioneller MI nach Behandlung mit dem Edge-to-Edge-Verfahren zu untersuchen. Insgesamt wurden von 2009-2012 217 Patienten an den zwei Universitätskliniken in München mit dem Edge-to-Edge-Verfahren behandelt. Bei 34 Patienten wurde die LVEF vor der Prozedur $\leq 25\%$ bestimmt. Im ersten Jahr nach der interventionellen Mitralklappenbehandlung lag die Mortalität bei 50%, wobei die Kaplan-Meier-Überlebenskurve insbesondere im ersten halben Jahr einen steilen Verlauf zeigte, während die Überlebenswahrscheinlichkeit im weiteren Verlauf weitgehend konstant blieb (Abbildung 1). Die meisten überlebenden Patienten zeigten nach einem Jahr einen klinischen Benefit (78% der Patienten mit $MI \leq 2$, 64% der Patienten mit $NYHA \leq II$).

Um Charakteristika zu identifizieren, die mit einem positiven bzw. negativen Verlauf assoziiert sind, wurden die Charakteristika der überlebenden Patienten mit denen der im ersten Jahr verstorbenen Patienten verglichen. Die verstorbenen Patienten hatten zum Baseline-Zeitpunkt vor der Prozedur einen signifikant höheren Gradienten an der Trikuspidalklappe als Ausdruck einer pulmonalen Hypertonie, eine schlechtere rechtsventrikuläre Funktion, einen schlechteren NYHA-Status, höhere NT-proBNP-Werte und eine niedrigere glomeruläre Filtrationsrate (GFR). Basierend auf diesen Beobachtungen wurde ein einfaches, auf der rechtsventrikulären Funktion sowie dem Vorhandensein einer pulmonalen Hypertonie basierendes Modell vorgeschlagen, um die weitere Prognose abschätzen zu können. Patient mit pulmonaler Hypertonie (Gradient über der Trikuspidalklappe >30 mmHg) und eingeschränkter RV-Funktion (22 Patienten) hatten in der vorliegenden Patientenpopulation eine Einjahresmortalität von 77% im Vergleich zu 0% bei den verbleibenden 12 Patienten. Dieser Unterschied blieb über den gesamten Nachbeobachtungszeitraum bis zu 5 Jahren signifikant (Abbildung 2).

Zusammenfassend konnten anhand des klinischen Verlaufs zwei Patientenpopulationen unter den Herzinsuffizienzpatienten im Endstadium identifiziert werden: eine Population mit hoher Mortalität im kurzfristigen Verlauf und eine Population mit einer guten Langzeit-Prognose. Die einfach echokardiographisch bestimmbar Parameter gute RV-Funktion und Ausschluss einer pulmonalen Hypertonie könnten genutzt werden, um Patienten mit einer guten Prognose primär

interventionell mit dem Edge-to-Edge-Verfahren zu behandeln. Andererseits sollten bei Patienten mit eingeschränkter RV-Funktion und pulmonaler Hypertonie frühzeitig mechanische Unterstützungssysteme oder die Listung zur Herztransplantation erwogen werden.

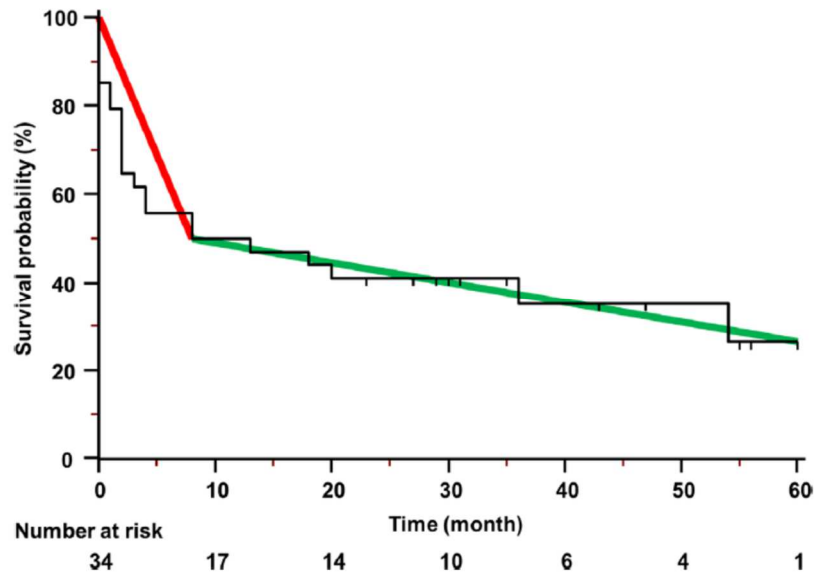


Abbildung 1: Überlebenskurve aller Patienten mit LVEF ≤ 25%.

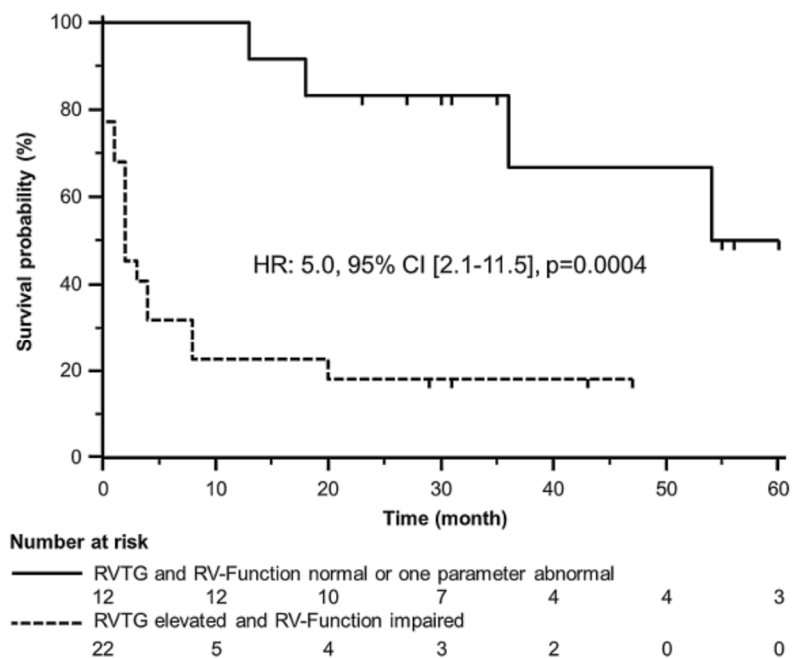


Abbildung 2: Überlebenskurve der Patienten mit normalem Gradienten über der Trikuspidalklappe (RVTG) und normaler RV-Funktion sowie erhöhtem RVTG und eingeschränkter RV-Funktion

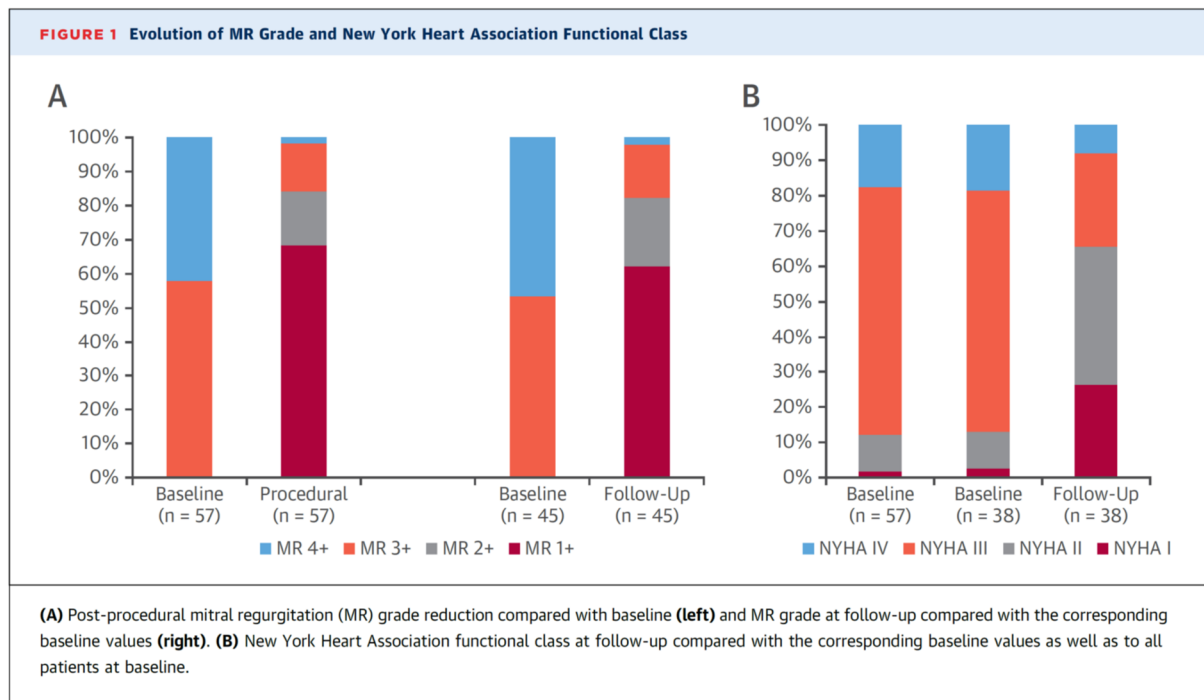
3.5. Percutaneous Edge-to-Edge Repair of Recurrent Severe Mitral Regurgitation after Surgical Mitral Valve Repair.

Braun D, Frerker C, Koerber M, Gaemerli O, Patzelt J, Schaefer U, Hammerstingl C, Boekstegers P, Ott I, Ince H, Thiele H, Hausleiter J.

J Am Coll Cardiol. 2017 Jul 25;70(4):504-505. doi: 10.1016/j.jacc.2017.05.045.

Die operative Mitralklappenrekonstruktion ist der Goldstandard für die Therapie der hochgradigen Mitralklappeninsuffizienz (Nishimura et al., 2014). Eine mittel- oder hochgradige Rezidiv-MI kann jedoch im Langzeitverlauf bei ca. 13% der Patienten auftreten, die ursprünglich aufgrund einer degenerativen MI behandelt wurden (Suri et al., 2016). Bei Patienten, die ursprünglich aufgrund einer funktionellen MI behandelt wurden, wurde eine mindestens mittelgradige MI bei bis zu 59% der Patienten zwei Jahre nach Rekonstruktion beschrieben (Goldstein et al., 2016). Patienten mit einer Rezidiv-MI haben aufgrund des Zweiteingriffs per se ein erhöhtes Risiko für eine erneute Operation, so dass für viele dieser Patienten nur ein interventionelles Verfahren in Betracht kommt. Rekonstruierte Herzklappen wurden in den bisherigen Studien im Wesentlichen ausgeschlossen, so dass es hierzu nur Fallberichte gibt. Ziel dieses retrospektiven, multizentrischen Registers war es, die Machbarkeit und Sicherheit des Edge-to-Edge-Verfahrens bei Patienten mit hochgradiger Rezidiv-MI nach operativer Mitralklappenrekonstruktion zu analysieren. Insgesamt konnten 57 Patienten eingeschlossen werden, die an 11 Zentren zwischen 2010 und 2016 mit dem Edge-to-Edge-Verfahren behandelt wurden. Ein prozeduraler Erfolg ($MI \leq 2$) konnte bei 84% der Patienten erreicht werden (Abbildung 1). Hinsichtlich des prozeduralen Erfolgs zeigte sich kein signifikanter Unterschied bei Patienten, die ursprünglich aufgrund einer degenerativen oder funktionellen MI behandelt wurden. Außerdem zeigte sich kein signifikanter Unterschied beim Vergleich der Patienten, die mit oder ohne Ringplastik operativ rekonstruiert wurden. Bei 9 Patienten konnte die Prozedur nicht erfolgreich beendet werden ($MI \geq 3$ postprozedural). Bei 5 dieser Patienten wurde der Clip, aufgrund der Entwicklung einer signifikanten Stenose, unmittelbar nach Implantation wieder entfernt. Während des Index-Krankenhaus-Aufenthalts kam es zu keinen relevanten Komplikationen. Verlaufsdaten von mindestens einem Monat waren bei 47 Patienten (82%) mit einem mittleren Follow-up von $15,9 \pm 15,5$ Monaten verfügbar. Insgesamt starben 10 Patienten während des Follow-up-Zeitraums. Klinisch konnte der Anteil der Patienten mit $MI \geq 3$ vom Baselinezeitpunkt zum letzten Follow-up von 100% auf 18% reduziert werden. Der Anteil der Patienten im NYHA-Status $\geq III$ konnte von 87% auf 34%

reduziert werden (Abbildung 1). Zusammenfassend stellt das Edge-to-Edge-Verfahren auch bei dieser komplexen Patientenpopulation bei ausgewählten Patienten ein machbares Verfahren da und sollte insbesondere bei inoperablen Patienten in Erwägung gezogen werden.



3.6. Transcatheter treatment of severe tricuspid regurgitation using the edge-to-edge repair technique.

Braun D, Nabauer M, Orban M, Orban M, Gross L, Englmaier A, Rösler D, Mehilli J, Bauer A, Hagl C, Massberg S, Hausleiter J.

EuroIntervention. 2017 Feb 3;12(15):e1837-e1844. doi: 10.4244/EIJ-D-16-00949.

Eine hochgradige MI, aber auch andere linksseitige Herzerkrankungen, können sekundär durch eine postkapilläre pulmonale Hypertonie zu einer hochgradigen sekundären Trikuspidalklappeninsuffizienz führen (TI). Auch eine präkapilläre pulmonale Hypertonie infolge eines Lungenleidens kann zu einer relevanten sekundären TI führen. Darüber hinaus treten jedoch auch isolierte Trikuspidalklappeninsuffizienzen auf, letztere entweder infolge eines rechtsventrikulären Kardiomyopathie oder aufgrund einer degenerativen Veränderung der Trikuspidalklappe. Es wurde gezeigt, dass das Vorhandensein einer mittel- oder hochgradigen TI sowohl in symptomatischer als auch in prognostischer Hinsicht relevant ist (Nath et al., 2004; Topilsky et al., 2014). Obwohl die chirurgische Trikuspidalklappenrekonstruktion als Goldstandard zur Behandlung der hochgradigen TI gilt, wird ein großer Teil dieser Patienten aufgrund eines deutlich erhöhten Operationsrisikos derzeit medikamentös behandelt (Nishimura et al., 2014). Daraus ergibt sich die Notwendigkeit alternativer interventioneller Therapieoptionen. Derzeit werden mehrere interventionelle Verfahren zur Behandlung der TI erprobt (Taramasso et al., 2017). In Fallberichten wurde unter anderem über die erfolgreiche Clip-Behandlung einer hochgradigen TI berichtet (Braun et al., 2016). Ziel dieser Studie war es, die Machbarkeit und Sicherheit des Edge-to-Edge-Verfahrens bei der Behandlung der hochgradigen TI zu untersuchen. Die Studie umfasst 18 von März bis Juni 2016 konsekutiv behandelte, inoperable Patienten mit hochgradiger TI und manifester Rechtsherzinsuffizienz trotz optimaler medikamentöser Therapie. Sechs Patienten wurden aufgrund einer isolierten TI behandelt, während 12 Patienten kombiniert an Mitral- und Trikuspidalklappe behandelt wurden. Zur Behandlung der TI wurde eine modifizierte Steuerungstechnik des „MitraClip-Systems“ angewendet. Bei dieser Technik wird das clip delivery system (CDS) vor Einführen in den Guide 90° gegen den Uhrzeigersinn gedreht. Dies ermöglicht es, die Trikuspidalklappenebene mit Hilfe des „A-Knopfs“ senkrecht anzusteuern. Hinsichtlich der Behandlungsstrategie wurde in der Mehrzahl der Fälle eine Bikuspidalisierungs-Technik (bei großer Kopationslücke als „Zipping-Technik“) angewendet, bei der 2-3 Clips zwischen anteriorem und septalen Segel implantiert werden (Abbildung 3). Bei unzureichender TI-Reduktion wurden zusätzlich zu 1-2 Clips zwischen anteriorem und septalen Segel 1-2 weitere Clips zwischen posteriorem und septalen Segel implantiert (Triple-Orifice-Technik).

Ein prozeduraler Erfolg (TI-Reduktion um ≥ 1 Grad) konnte bei allen Patienten erreicht werden. Im Index-Krankenhausaufenthalt kam es zu keinen relevanten Komplikationen. Im Kurzzeitverlauf konnte bei 89% der Patienten eine weiterhin bestehende TI-Besserung nach einem Monat nachgewiesen werden (Abbildung 1). Hinsichtlich der klinischen Symptomatik konnte bei 89% der Patienten eine Besserung der klinischen Symptomatik anhand der NYHA-Klassifikation nach einem Monat nachgewiesen werden (Abbildung 2). Im kurzfristigen Verlauf kam es bei einer Patientin zur Lösung eines Clips von einem Segel (clip detachment) mit Wiederauftreten der TI. Bei dieser Patientin konnte durch die Implantation eines weiteren Clips die TI um insgesamt ein Grad reduziert werden. Ein weiterer Patient mit schwerer biventrikulärer Herzinsuffizienz, der sowohl an der Mitral- als auch an der Trikuspidalklappe behandelt wurde, erlitt ca. zwei Wochen nach der Prozedur trotz adäquater oraler Antikoagulation einen a. e. kardioembolischen Schlaganfall. Zusammenfassend ist die katheterbasierte Edge-to-Edge-Behandlung der hochgradigen TI technisch mit Hilfe einer modifizierten Steuerungstechnik möglich und sicher. Die resultierende Besserung der TI scheint dabei mit einer Besserung der klinischen Symptomatik einherzugehen. Weitere prospektive Studien sind notwendig, um die zukünftige Rolle dieses Verfahrens bei der Behandlung der TI zu evaluieren.

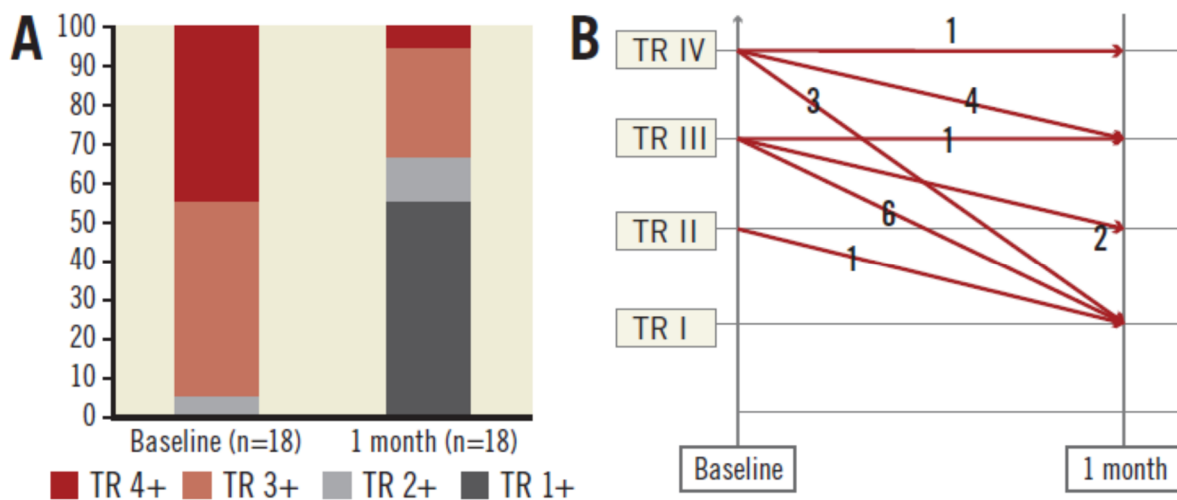


Abbildung 1:

TI-Grad zum Baselinezeitpunkt vs. Follow-up nach einem Monat (in A als Säulendiagramme, in B als Verlauf für die einzelnen Patienten).

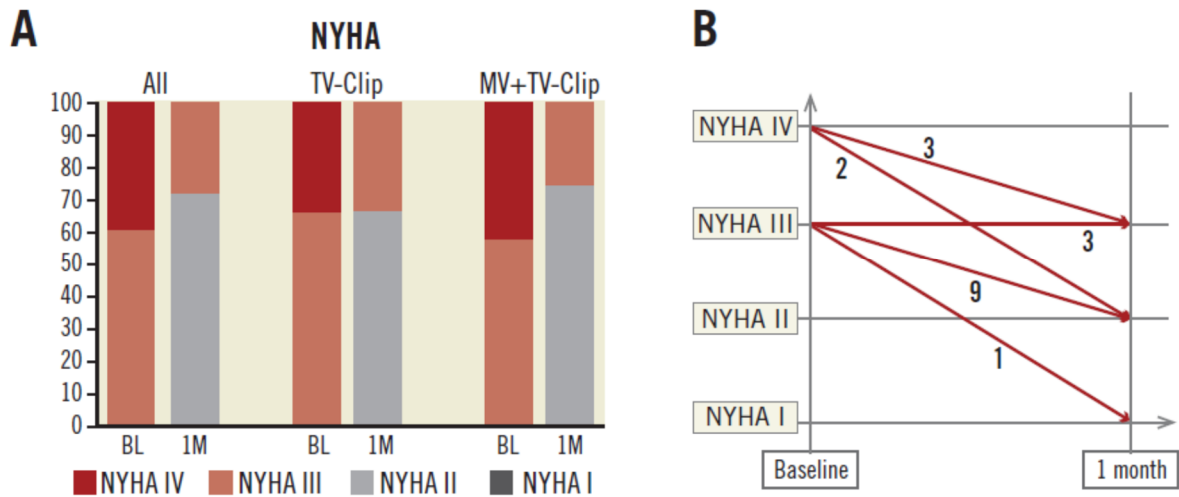


Abbildung 2: NYHA-Klasse zum Baselinezeitpunkt vs. Follow-up nach einem Monat (in A als Säulendiagramme aufgeschlüsselt nach isolierter Trikuspidalklappenbehandlung sowie kombinierter Mitrals- und Trikuspidalklappenbehandlung, in B als Verlauf für die einzelnen Patienten).

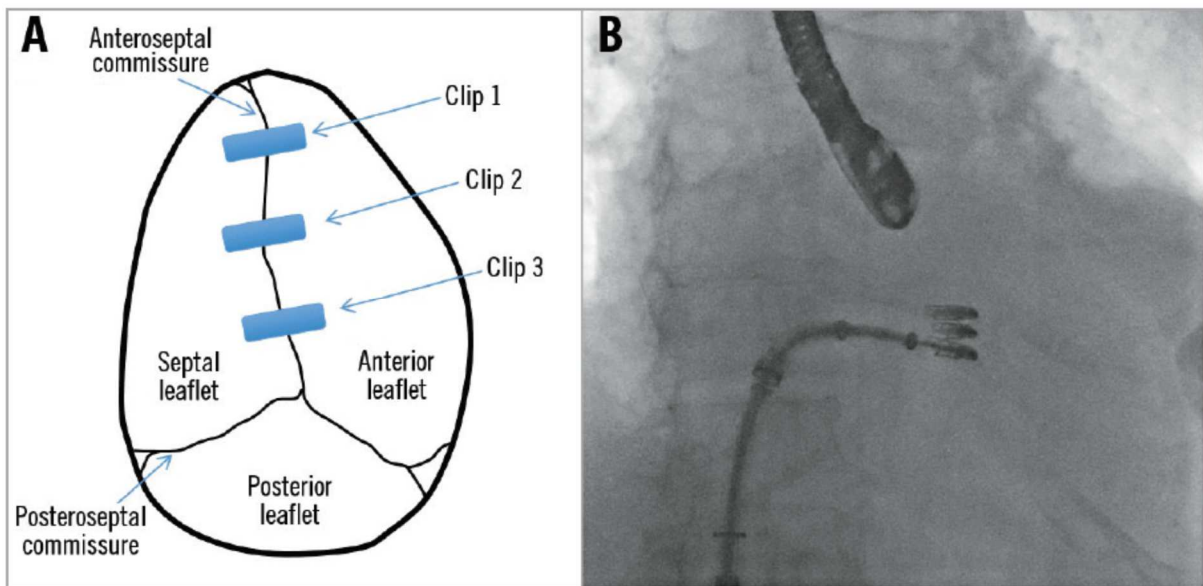


Abbildung 3: „Zipping-Technik“ zur Bikuspidalisierung der Trikuspidalklappe (in A schematische, in B fluoroskopische Abbildung).

3.7. Transcatheter Treatment of Severe Tricuspid Regurgitation With the Edge-to-Edge MitraClip Technique.

Nickenig G, Kowalski M, Hausleiter J, **Braun D**, Schofer J, Yzeiraj E, Rudolph V, Friedrichs K, Maisano F, Taramasso M, Fam N, Bianchi G, Bedogni F, Denti P, Alfieri O, Latib A, Colombo A, Hammerstingl C, Schueler R.

Circulation. 2017 May 9;135(19):1802-1814.doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024848.

Wie in der unter 3.6. genannten Studie war auch das Ziel dieser Registerstudie, die Machbarkeit und Sicherheit des Edge-to-Edge-Verfahrens zur Behandlung der hochgradigen TI bei inoperablen Patienten zu untersuchen. In das Register wurden 64 Patienten aus 10 internationalen Zentren eingeschlossen. Durch das multizentrische Design konnte dabei im Vergleich zu der unter 3.6. genannten Studie eine größere Patientenzahl untersucht werden. Die interventionelle Herangehensweise war in dieser Patientenpopulation jedoch naturgemäß heterogener. Es wurden sowohl Patienten eingeschlossen, die über einen transfemorale als auch über einen transjugulären Zugang behandelt wurden. Auch die Steuerungstechnik und die Implantationsstrategie wurde von jedem Zentrum individuell gewählt. Von den eingeschlossenen Patienten wurde 42 aufgrund einer isolierten TI behandelt, während 22 Patienten kombiniert an der Mitral- und Trikuspidalklappe behandelt wurden. In 91% der Patienten konnte die TI um mindestens einen Grad reduziert werden. Passend dazu wurden signifikante Besserungen der EROA ($0,9 \pm 0,3 \text{ cm}^2$ vs. $0,4 \pm 0,2 \text{ cm}^2$, $P < 0,001$), der Vena contracta ($1,1 \pm 0,5 \text{ cm}$ vs. $0,6 \pm 0,3 \text{ cm}$, $P < 0,001$) und des Regurgitationsvolumens ($57,2 \pm 12,8 \text{ ml}$ vs. $30,8 \pm 6,9 \text{ ml}$, $P < 0,001$) nachgewiesen. Es wurden keine prozeduralen Todesfälle, keine Perikardtamponaden, keine Notfall-Operationen, keine Herzinfarkte und keine nennenswerten Gefäßkomplikationen beschrieben. Während es Index-Krankenhausaufenthalts starben jedoch drei Patienten unabhängig von der Prozedur. Klinisch zeigte sich nach einem Monat hinsichtlich des TI-Grades ein stabiler Befund (Abbildung 1) und eine Besserung der Belastbarkeit anhand der NYHA-Klasse (Abbildung 2) sowie des 6-Minuten-Gehtests ($165,9 \pm 102,5 \text{ m}$ vs. $193,5 \pm 115,9 \text{ m}$, $P = 0,007$). Zusammenfassend zeigt auch diese Arbeit, dass das Edge-to-Edge-Verfahren bei der Behandlung der hochgradigen TI technisch möglich und sicher durchführbar ist. Die Besserung der TI scheint dabei mit einer Besserung der Klinik einherzugehen.

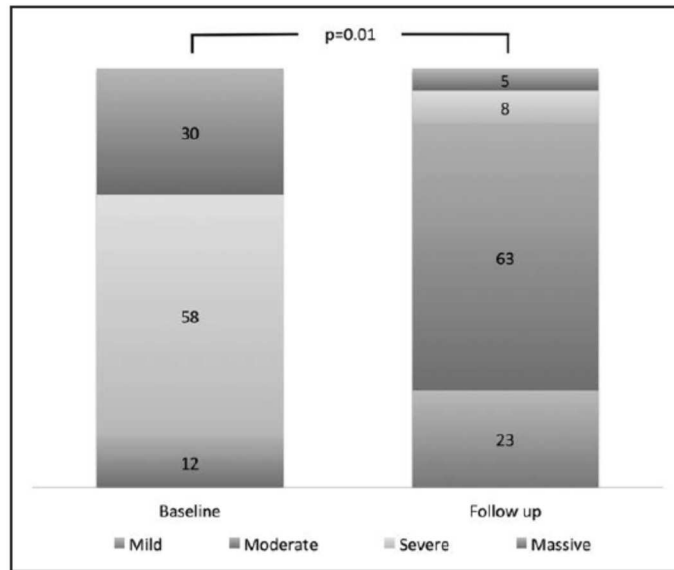


Abbildung 1: TI-Grad zum Baseline-Zeitpunkt und nach einem Monat Follow-up.

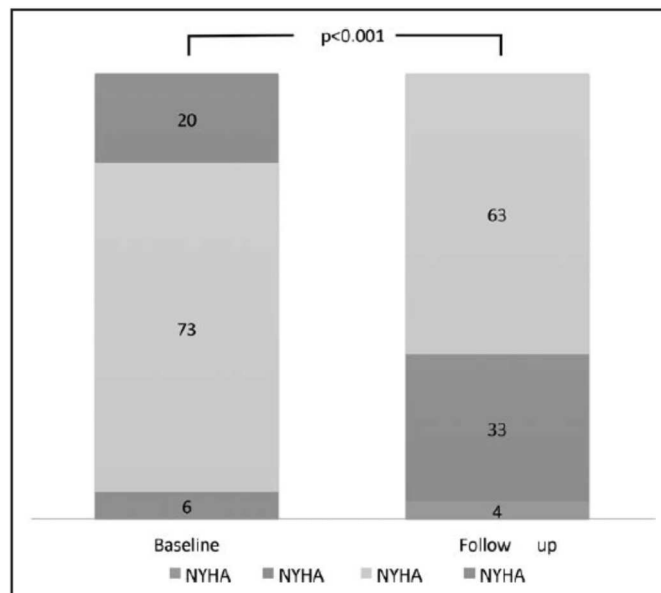


Abbildung 2: NYHA-Status zum Baseline-Zeitpunkt und nach einem Monat Follow-up.

4. Diskussion

Das Edge-to-Edge-Verfahren hat sich inzwischen für die Behandlung der hochgradigen MI bei Hochrisikopatienten etabliert. Die interventionelle Prozedur ist jedoch technisch anspruchsvoll. Prinzipiell besteht das Risiko einer nicht optimalen oder nicht dauerhaften MI-Reduktion. Ursache für letzteres kann z. B. ein clip detachment oder displacement, d. h. ein zumindest teilweises Lösen eines Clips von einem Mitralsegel sein. Um ein technisch suboptimales Ergebnis zu vermeiden, wurden zunächst primär Patienten mit optimalen anatomischen Kriterien behandelt und wissenschaftlich untersucht (EVEREST-Kriterien). In der EVEREST II-Studie wurden außerdem zunächst operable Patienten mit überwiegend degenerativer MI eingeschlossen (Feldman et al., 2011).

Nachdem die EVEREST II-Studie gezeigt hatte, dass die operative Mitralklappenrekonstruktion dem interventionellen Edge-to-Edge-Verfahren überlegen ist, wurden jedoch zunehmend Patienten mit hohem Operationsrisiko und mit zunehmender Erfahrung mit dem System auch suboptimaleren anatomischen Kriterien behandelt (Braun et al., 2013b). Hinsichtlich der Datenlage ist die EVEREST-II-Studie bisher weiterhin die einzige publizierte randomisierte Studie (Feldman et al., 2011). Darüber hinaus gibt es neben zahlreichen Erfahrungsberichten einzelner Zentren einige Register, in die eine größere Zahl an „real-world“-Patienten eingeschlossen wurde (Attizzani et al., 2015; Maisano et al., 2013; Puls et al., 2016). Weitere randomisierte Studien mit Hochrisikopatienten werden in Kürze folgen: Die MITRA-FR-Studie, die RESHAPE-HF2-Studie und die COAPT-Studie vergleichen jeweils eine MitraClip-Behandlung mit einer optimalen medikamentösen Therapie (Obadia et al., 2015). Die Matterhorn-Studie vergleicht bei Hochrisikopatienten mit eingeschränkter LV-Funktion die MitraClip-Behandlung mit einer chirurgischen Therapie.

4.1. Technische Optimierung des Edge-to-Edge-Verfahrens für die Behandlung der hochgradigen Mitralinsuffizienz

Zur Verbesserung des technischen Erfolgs, insbesondere auch bei den im klinischen Alltag häufig behandelten, anatomisch weniger gut geeigneten Patienten, wurde die 3D-TEE inzwischen etabliert (Altiok et al., 2012). Durch die hier beschriebene ergänzende 3D-volumetrische Methode zur Beurteilung des clip attachment/der leaflet insertion kann bei einem der kritischsten Schritte der Clip-Implantation, dem sog. Grasping, zusätzliche Sicherheit gewonnen und die Rate an clip detachments möglicherweise gesenkt werden (Braun et al., 2013a). Der primäre Vorteil dieser neuen Methode liegt dabei in der direkten Darstellung der

zwischen Clip-Armen und Grippern fixierten Segel. Durch technische Weiterentwicklungen (z. B. Flexi Slice von GE) kann das Verfahren inzwischen auch periprozedural live und damit erheblich schneller angewendet werden.

Zukünftig könnten Hybrid-Bildgebungssysteme, die Fluoroskopie und Echobilder integrieren, an Bedeutung gewinnen.

4.2. Optimierte Selektion von Hochrisikopatienten für die Behandlung mit dem Edge-to-Edge-Verfahren bei hochgradiger Mitralinsuffizienz

Da in der initialen EVEREST II-Studie vorwiegend Patienten mit degenerativer MI untersucht wurden, wird die Datenlage für diese Patientengruppe im Vergleich zu Patienten mit funktioneller MI insbesondere in den USA besser bewertet. Paradoxerweise hat jedoch die überwiegende Mehrzahl der Patienten, die derzeit weltweit mit dem Edge-to-Edge-Verfahren behandelt werden, eine funktionelle MI. Unter anderem konnte jedoch in mehreren prospektiven, nicht randomisierten Studien und auch Metaanalysen letzterer gezeigt werden, dass beide MI-Ätiologien vergleichbar erfolgreich behandelt werden können (Braun et al., 2014; Chiarito et al., 2017; D'Ascenzo et al., 2015). Das Ergebnisse der o. g. randomisierten Studien bleiben jedoch abzuwarten.

In wie weit Patienten mit höchstgradig eingeschränkter systolischer LV-Funktion vom Edge-to-Edge-Verfahren profitieren können, ist Gegenstand der aktuellen wissenschaftlichen Diskussion. Zwar gibt es Fallserien, die eine erfolgreiche Behandlung von Patienten mit Herzinsuffizienz im Endstadium beschreiben (Franzen et al., 2011). Allerdings ist die Mortalität von Patienten mit höchstgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion auch nach Clip-Implantation sehr hoch. Die Mortalität lag in der vorliegenden Analyse bei Patienten mit LVEF<20% bereits nach 8 Monaten bei 50%. Patienten ohne pulmonale Hypertonie und guter LV-Funktion scheinen jedoch eine bessere Prognose zu haben (Orban et al., 2015).

Passend zu der schlechten Mortalitätsprognose zeigt die beschriebene Bildung von LV-Thromben nach Clip-Behandlung, dass die LVEF, die eine erfolgreiche Clip-Behandlung noch ermöglicht, möglicherweise nicht beliebig nach unten gesetzt werden kann (Orban et al., 2014). Ursache für die linksventrikuläre Thrombenbildung könnte dabei eine zunehmende Stase bei Vorwärtsversagen infolge der Nachlasterrhöhung nach Clip-Implantation sein. Alternativ ist der Wegfall eines protektiven Effekts einer hochgradigen MI hinsichtlich der LV-Thrombenbildung denkbar (Blondheim et al., 1991; Kalaria et al., 1998; Ozdemir et al., 2002).

Insbesondere bei Patienten mit LVEF<20% und pulmonaler Hypertonie sowie eingeschränkter RV-Funktion sollte frühzeitig evaluiert werden, ob eine Herztransplantation oder Assist-Device-Implantation in Frage kommt. In Einzelfällen kann zur klinischen Stabilisierung dennoch eine Clip-Behandlung als „bridge to transplant“ in Erwägung gezogen werden.

4.3. Das Edge-to-Edge-Verfahren für die Behandlung von Hochrisikopatienten mit hochgradiger Trikuspidalinsuffizienz

Das Vorhandensein einer mittel- und hochgradigen TI ist mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität assoziiert (Nath et al., 2004; Topilsky et al., 2014). Die aktuellen Leitlinien empfehlen eine chirurgische Trikuspidalklappenrekonstruktion bei Patienten mit schwerer TI. Außerdem sollte eine Trikuspidalklappenrekonstruktion bei Patienten mit geringer oder mittelgradiger TI bei Annulusdilatation im Rahmen von Operationen bei linksseitigen Klappenerkrankungen in Erwägung gezogen werden (Nishimura et al., 2014; Vahanian et al., 2013). Ein großer Teil der Patienten mit hochgradiger TI hat jedoch ein hohes Operationsrisiko oder ist inoperabel, so dass bisher eine medikamentöse Therapie im Vordergrund stand. Das Vorhandensein einer hochgradigen TI hat insbesondere auch bei Hochrisikopatienten eine hohe Relevanz. Kürzlich wurde in mehreren Arbeiten gezeigt, dass Patienten mit mittel-hochgradiger TI, die mit dem MitraClip-Verfahren an der Mitralklappe behandelt wurden, ein schlechteres klinisches Outcome haben als Patienten mit geringer oder keiner TI (Kalbacher et al., 2017; Schueler et al., 2017; Yzeiraj et al., 2017). Aufgrund der prognostischen Relevanz wären auch für die Behandlung der Trikuspidalklappe interventionelle Therapieoptionen wünschenswert. Obwohl mehrere interventionelle Verfahren in klinischer Erprobung sind, gibt es bisher kein etabliertes interventionelles Verfahren zur Behandlung der TI (Taramasso et al., 2017). In der jüngeren Vergangenheit gab es mehrere Fallberichte über erfolgreiche Clip-Behandlungen an der Trikuspidalklappe unter Verwendung des klassischen MitraClip-Systems (Braun et al., 2016; Hammerstingl et al., 2016). Das senkrechte Ansteuern der Trikuspidalklappenebene ist mit dem aktuellen Clip-System aufgrund des kurzen Abstands von der Einmündung der Vena cava inferior in den rechten Vorhof zur Trikuspidalklappenebene sowie der Nähe dieser Einmündung zum interatrialen Septum schwierig. Deshalb wurde von einigen Zentren zunächst ein transjugulärer Zugangsweg bevorzugt (Hammerstingl et al., 2016). In der hier gezeigten Studie wurde erstmals eine größere Anzahl von mit dem Clip-System an der Trikuspidalklappe behandelten Patienten systematisch untersucht (Braun et al., 2017). Dabei wurde eine modifizierte Steuerungstechnik angewendet, bei der das clip delivery system (CDS) 90° gegen den Uhrzeigersinn in den Guide inseriert wird. Dadurch kann die Trikuspidalklappenebene

durch eine 360°-Drehung des „A-Knopfes“ senkrecht angesteuert und damit die Segel optimal aufgeladen und gegriffen werden. Hinsichtlich der prozeduralen Strategie kann entweder eine Bikuspidalisierung durch Implantation von 2-3 Clips zwischen anteriorem und septalen Trikuspidalsegel angestrebt werden. Diese Strategie imitiert im weitesten Sinne die chirurgische „Kay-Prozedur“ (Nakano et al., 1988). Alternativ ist die Anwendung einer sog. Triple-Orifice-Technik möglich, bei der 1-2 Clips zentrumsnah zwischen anteriorem und septalen Segel platziert werden und 1-2 weitere Clips ebenfalls zentrumsnah zwischen posteriorem und septalen Segel implantiert werden. Dadurch entstehen drei Öffnungen, die einem Kleeblatt gleichen. Auch diese Strategie wurde als chirurgische „Clover-Technik“ bei Patienten mit degenerativer TI in Kombination mit einer Annuloplastie beschrieben (Hisata et al., 2011).

Die oben beschriebenen prozeduralen Daten sind dabei sowohl hinsichtlich der Effektivität als auch der Sicherheit vielversprechend. Auch scheint die Reduktion der TI zumindest im Kurzzeitverlauf stabil zu sein. Die Reduktion der TI scheint weiterhin mit einer Besserung des klinischen Status einherzugehen. Eine Erhöhung der Patientenzahl durch Einschluss der Patienten in ein multizentrisches, internationales Register bestätigte die Ergebnisse der initialen Studie (Nickenig et al., 2017). Weitere prospektive und im Verlauf auch randomisierte Studien müssen die zukünftige Rolle dieses interventionellen Verfahrens zur Behandlung der hochgradigen TI klären. Auch die Anwendung der verschiedenen Interventionsstrategien bedarf einer systematischen Untersuchung.

Es müssen Kriterien entwickelt werden, welche Patienten zukünftig mit einer Clip-Behandlung gut behandelt werden können und welche Patienten z. B. zunächst mit einem Annuloplastie-Verfahren behandelt werden sollten (z. B. Cardioband, Trialign, TriCinch). Da auch bereits eine mittelgradige TI mit einer schlechteren Prognose einhergeht, sollte nach Etablierung von interventionellen Verfahren zur Behandlung der TI auch der optimale Zeitpunkt einer Behandlung in den Fokus rücken.

5. Zusammenfassung

Das Edge-to-Edge-Verfahren hat sich inzwischen für die Behandlung der hochgradigen Mitralinsuffizienz bei Hochrisikopatienten etabliert. Durch die flächendeckende Anwendung der 3D-Echokardiographie konnte die Qualität der vorwiegend Echo-gesteuerten Prozedur nachhaltig gebessert werden. Das in dieser Arbeit beschriebene 3D-Verfahren zur direkten Darstellung der zwischen Clip-Armen und Grippern fixierten Segel unmittelbar nach Clip-Implantation könnte zu einer Reduktion von clip detachments insbesondere bei suboptimalen anatomischen Bedingungen führen.

Das Edge-to-Edge-Verfahren wird inzwischen insbesondere bei Hochrisikopatienten mit Hochgradiger MI angewendet. Dabei wurden die initial definierten Kriterien für die technische Machbarkeit zunehmend erweitert. Sowohl Patienten mit komplexer degenerativer als auch funktioneller MI können erfolgreich mit diesem Verfahren behandelt werden. Auch Patienten mit Herzinsuffizienz im Endstadium können erfolgreich behandelt werden. Gerade Patienten mit höchstgradig eingeschränkter LVEF (<20%) scheinen jedoch trotz Behandlung eine sehr hohe Mortalität aufzuweisen. Wichtige prognostische Faktoren scheinen dabei das Vorhandensein einer pulmonalen Hypertonie sowie eine eingeschränkte RV-Funktion zu sein. Einzelne Fälle der linksventrikulären Thrombenbildung in dieser Patientenpopulation wurden hier beschrieben, was bei der Wahl der postinterventionellen antithrombozytären Therapie bzw. Antikoagulation berücksichtigt werden sollte. Aufgrund dieser Daten sollten diese Patienten wenn möglich frühzeitig für eine Herztransplantation oder eine Assist-Device-Implantation evaluiert werden.

Das Vorhandensein einer hochgradigen TI geht mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität einher. Da ein Großteil dieser Patienten als inoperabel eingestuft wird, gibt es einen großen Bedarf an interventionellen Therapieoptionen. Das Edge-to-Edge-Verfahren kann in diesem Zusammenhang auch zur Behandlung der hochgradigen TI angewendet werden. Mit Hilfe einer modifizierten Steuerungstechnik konnten vielversprechende initiale klinische Ergebnisse hinsichtlich Effektivität und Sicherheit erzielt werden. Weitere prospektive Studien werden die Rolle dieses Verfahrens bei der Behandlung der hochgradigen TI bei Hochrisikopatienten klären.

6. Literaturverzeichnis

Altiok, E., Hamada, S., Brehmer, K., Kuhr, K., Reith, S., Becker, M., Schroder, J., Almalla, M., Lehmacher, W., Marx, N., *et al.* (2012). Analysis of procedural effects of percutaneous edge-to-edge mitral valve repair by 2D and 3D echocardiography. *Circ Cardiovasc Imaging* 5, 748-755.

Attizzani, G.F., Ohno, Y., Capodanno, D., Cannata, S., Dipasqua, F., Imme, S., Mangiafico, S., Barbanti, M., Ministeri, M., Cageggi, A., *et al.* (2015). Extended use of percutaneous edge-to-edge mitral valve repair beyond EVEREST (Endovascular Valve Edge-to-Edge Repair) criteria: 30-day and 12-month clinical and echocardiographic outcomes from the GRASP (Getting Reduction of Mitral Insufficiency by Percutaneous Clip Implantation) registry. *JACC Cardiovasc Interv* 8, 74-82.

Blondheim, D.S., Jacobs, L.E., Kotler, M.N., Costacurta, G.A., and Parry, W.R. (1991). Dilated cardiomyopathy with mitral regurgitation: decreased survival despite a low frequency of left ventricular thrombus. *Am Heart J* 122, 763-771.

Braun, D., Lesevic, H., Orban, M., Michalk, F., Barthel, P., Hoppe, K., Sonne, C., Pache, J., Mehilli, J., Kastrati, A., *et al.* (2014). Percutaneous edge-to-edge repair of the mitral valve in patients with degenerative versus functional mitral regurgitation. *Catheter Cardiovasc Interv* 84, 137-146.

Braun, D., Nabauer, M., Massberg, S., and Hausleiter, J. (2016). Transcatheter Repair of Primary Tricuspid Valve Regurgitation Using the MitraClip System. *JACC Cardiovasc Interv.*

Braun, D., Nabauer, M., Orban, M., Orban, M., Gross, L., Englmaier, A., Rosler, D., Mehilli, J., Bauer, A., Hagl, C., *et al.* (2017). Transcatheter treatment of severe tricuspid regurgitation using the edge-to-edge repair technique. *EuroIntervention* 12, e1837-e1844.

Braun, D., Orban, M., Michalk, F., Barthel, P., Hoppe, K., Sonne, C., Lesevic, H., Pache, J., Mehilli, J., Kastrati, A., *et al.* (2013a). Three-dimensional transoesophageal echocardiography for the assessment of clip attachment to the leaflets in percutaneous edge-to-edge repair of the mitral valve. *EuroIntervention* 8, 1379-1387.

Braun, D., Orban, M., Tittus, J., Nabauer, M., Hagl, C., Massberg, S., and Hausleiter, J. (2013b). [Interventional Mitral valve repair with the MitraClip(R) procedure. Patient selection criteria]. *Herz* 38, 467-473.

Chiarito, M., Pagnesi, M., Martino, E.A., Pighi, M., Scotti, A., Biondi-Zoccai, G., Latib, A., Landoni, G., Mario, C.D., Margonato, A., *et al.* (2017). Outcome after percutaneous edge-to-edge mitral repair for functional and degenerative mitral regurgitation: a systematic review and meta-analysis. *Heart*.

D'Ascenzo, F., Moretti, C., Marra, W.G., Montefusco, A., Omede, P., Taha, S., Castagno, D., Gaemperli, O., Taramasso, M., Freja, S., *et al.* (2015). Meta-analysis of the usefulness of Mitraclip in patients with functional mitral regurgitation. *Am J Cardiol* 116, 325-331.

Feldman, T., Foster, E., Glower, D.D., Kar, S., Rinaldi, M.J., Fail, P.S., Smalling, R.W., Siegel, R., Rose, G.A., Engeron, E., *et al.* (2011). Percutaneous repair or surgery for mitral regurgitation. *N Engl J Med* 364, 1395-1406.

Feldman, T., Kar, S., Rinaldi, M., Fail, P., Hermiller, J., Smalling, R., Whitlow, P.L., Gray, W., Low, R., Herrmann, H.C., *et al.* (2009). Percutaneous mitral repair with the MitraClip system: safety and midterm durability in the initial EVEREST (Endovascular Valve Edge-to-Edge REpair Study) cohort. *J Am Coll Cardiol* 54, 686-694.

Franzen, O., van der Heyden, J., Baldus, S., Schluter, M., Schillinger, W., Butter, C., Hoffmann, R., Corti, R., Pedrazzini, G., Swaans, M.J., *et al.* (2011). MitraClip(R) therapy in patients with end-stage systolic heart failure. *Eur J Heart Fail* 13, 569-576.

Goldstein, D., Moskowitz, A.J., Gelijns, A.C., Ailawadi, G., Parides, M.K., Perrault, L.P., Hung, J.W., Voisine, P., Dagenais, F., Gillinov, A.M., *et al.* (2016). Two-Year Outcomes of Surgical Treatment of Severe Ischemic Mitral Regurgitation. *N Engl J Med* 374, 344-353.

Hammerstingl, C., Schueler, R., Malasa, M., Werner, N., and Nickenig, G. (2016). Transcatheter treatment of severe tricuspid regurgitation with the MitraClip system. *Eur Heart J* 37, 849-853.

Hisata, Y., Hazama, S., Izumi, K., and Eishi, K. (2011). 'Clover technique' for tricuspid regurgitation due to pacemaker lead. *J Heart Valve Dis* 20, 464-465.

Kalaria, V.G., Passannante, M.R., Shah, T., Modi, K., and Weisse, A.B. (1998). Effect of mitral regurgitation on left ventricular thrombus formation in dilated cardiomyopathy. *Am Heart J* 135, 215-220.

Kalbacher, D., Schafer, U., von Bardeleben, R.S., Zuern, C.S., Bekerredjian, R., Ouarrak, T., Sievert, H., Nickenig, G., Boekstegers, P., Senges, J., *et al.* (2017). Impact of tricuspid valve regurgitation in surgical high-risk patients undergoing MitraClip implantation: results from the TRAMI registry. *EuroIntervention* 12, e1809-e1816.

Maisano, F., Franzen, O., Baldus, S., Schafer, U., Hausleiter, J., Butter, C., Ussia, G.P., Sievert, H., Richardt, G., Widder, J.D., *et al.* (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, 1052-1061.

Maisano, F., Torracca, L., Oppizzi, M., Stefano, P.L., D'Addario, G., La Canna, G., Zogno, M., and Alfieri, O. (1998). The edge-to-edge technique: a simplified method to correct mitral insufficiency. *Eur J Cardiothorac Surg* 13, 240-245; discussion 245-246.

Nakano, S., Kawashima, Y., Hirose, H., Matsuda, H., Shimazaki, Y., Taniguchi, K., Kawamoto, T., Watanabe, S., and Sakaki, S. (1988). Evaluation of long-term results of bicuspidalization annuloplasty for functional tricuspid regurgitation. A seventeen-year experience with 133 consecutive patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 95, 340-345.

Nath, J., Foster, E., and Heidenreich, P.A. (2004). Impact of tricuspid regurgitation on long-term survival. *J Am Coll Cardiol* 43, 405-409.

Nickenig, G., Kowalski, M., Hausleiter, J., Braun, D., Schofer, J., Yzeiraj, E., Rudolph, V., Friedrichs, K., Maisano, F., Taramasso, M., *et al.* (2017). Transcatheter Treatment of Severe Tricuspid Regurgitation with the Edge-to-Edge: MitraClip Technique. *Circulation*.

Nishimura, R.A., Otto, C.M., Bonow, R.O., Carabello, B.A., Erwin, J.P., 3rd, Guyton, R.A., O'Gara, P.T., Ruiz, C.E., Skubas, N.J., Sorajja, P., *et al.* (2014). 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 63, 2438-2488.

Obadia, J.F., Armoiry, X., Iung, B., Lefevre, T., Mewton, N., Messika-Zeitoun, D., Cormier, B., Berthiller, J., Maucort-Boulch, D., Boutitie, F., *et al.* (2015). The MITRA-FR study: design and rationale of a randomised study of percutaneous mitral valve repair compared with optimal medical management alone for severe secondary mitral regurgitation. *EuroIntervention* 10, 1354-1360.

Orban, M., Braun, D., Orban, M., Grebmer, C., Sibbing, D., Thaler, R., Tittus, J., Wimbauer, F., Lesevic, H., Sonne, C., *et al.* (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, 164-171.

Orban, M., Braun, D., Sonne, C., Orban, M., Thaler, R., Grebmer, C., Lesevic, H., Schomig, A., Mehilli, J., Massberg, S., *et al.* (2014). Dangerous liaison: successful percutaneous edge-to-edge mitral valve repair in patients with end-stage systolic heart failure can cause left ventricular thrombus formation. *EuroIntervention* 10, 253-259.

Ozdemir, N., Kaymaz, C., Daglar, E., Karakaya, O., Akcay, M., and Ozkan, M. (2002). Severe mitral regurgitation may prevent mural thrombus formation within the left ventricle with systolic dysfunction. *Jpn Heart J* 43, 495-503.

Puls, M., Lubos, E., Boekstegers, P., von Bardeleben, R.S., Ouarrak, T., Butter, C., Zuern, C.S., Bekeredjian, R., Sievert, H., Nickenig, G., *et al.* (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, 703-712.

Schueler, R., Ozturk, C., Sinning, J.M., Werner, N., Welz, A., Hammerstingl, C., and Nickenig, G. (2017). Impact of baseline tricuspid regurgitation on long-term clinical outcomes and survival after interventional edge-to-edge repair for mitral regurgitation. *Clin Res Cardiol* 106, 350-358.

Suri, R.M., Clavel, M.A., Schaff, H.V., Michelena, H.I., Huebner, M., Nishimura, R.A., and Enriquez-Sarano, M. (2016). Effect of Recurrent Mitral Regurgitation Following Degenerative Mitral Valve Repair: Long-Term Analysis of Competing Outcomes. *J Am Coll Cardiol* 67, 488-498.

Taramasso, M., Pozzoli, A., Guidotti, A., Nietlispach, F., Inderbitzin, D.T., Benussi, S., Alfieri, O., and Maisano, F. (2017). Percutaneous tricuspid valve therapies: the new frontier. *Eur Heart J* 38, 639-647.

Topilsky, Y., Nkomo, V.T., Vatury, O., Michelena, H.I., Letourneau, T., Suri, R.M., Pislaru, S., Park, S., Mahoney, D.W., Biner, S., *et al.* (2014). Clinical outcome of isolated tricuspid regurgitation. *JACC Cardiovasc Imaging* 7, 1185-1194.

Vahanian, A., Alfieri, O., Andreotti, F., Antunes, M.J., Baron-Esquivias, G., Baumgartner, H., Borger, M.A., Carrel, T.P., De Bonis, M., Evangelista, A., *et al.* (2013). [Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). The Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)]. *G Ital Cardiol (Rome)* 14, 167-214.

Yzeiraj, E., Bijuklic, K., Tiburtius, C., Witt, J., Krause, K., Steude, J., Hansen, L., Riess, F.C., and Schofer, J. (2017). Tricuspid regurgitation is a predictor of mortality after percutaneous mitral valve edge-to-edge repair. *EuroIntervention* 12, e1817-e1824.

7. Abkürzungsverzeichnis

CDS	clip delivery system
EF	Ejektionsfraktion
EROA	effective regurgitant orifice area
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
LV	linker Ventrikel
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVOT	linksventrikulärer Ausflusstrakt
MACCE	major adverse cardiac and cerebrovascular events
MI	Mitralinsuffizienz
MR	mitral regurgitation
MV	mitral valve
NT-proBNP	N-terminales pro brain natriuretic peptide
NYHA	New York Heart Association
RV	rechter Ventrikel
RVTG	maximaler systolischer Gradient über der Trikuspidalklappe
TAPSE	tricuspid annular plane systolic excursion
TEE	transösophageale Echokardiographie
TI	Trikuspalinsuffizienz
TR	tricuspid regurgitation
TTE	transthorakale Echokardiographie
TV	tricuspid valve

8. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Massberg sowie Herrn Prof. Hausleiter für die langjährige tatkräftige Unterstützung bei der Konzeption, Durchführung und Publikation der wissenschaftlichen Arbeiten sowie für die klinische Förderung.

Weiterhin gilt mein Dank unseren Studienassistentinnen Andrea Englmaier sowie Diana Rösler für die hervorragende Organisation der Patientennachsorge sowie Aufbereitung der Daten für die wissenschaftliche Auswertung.

9. Versicherung an Eides Statt

Hiermit erkläre ich,

- dass ich die vorliegende schriftliche Habilitationsleistung selbständig verfasst und die Herkunft des verwendeten oder zitierten Materials ordnungsgemäß kenntlich gemacht habe.
- dass ich außer dem derzeitigen kein weiteres Habilitationsgesuch für das Fach Innere Medizin oder ein anderes Fach an der LMU München oder an einer anderen Hochschule eingereicht habe und mir bisher kein akademischer Grad entzogen wurde. Weiterhin ist kein Verfahren gegen mich anhängig, das die Entziehung eines akademischen Grades zur Folge haben könnte.

10. Lebenslauf

Online nicht verfügbar