

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

**Identifikation wichtiger prognostischer Faktoren für die interventionelle
Herzklappentherapie bei fortgeschrittener Herzinsuffizienz**

Kumulative Habilitationsschrift

zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach Experimentelle Kardiologie

vorgelegt von

Dr. med. Philipp Maximilian Doldi

geboren am

29.06.1993 in Krefeld

Mai 2023



1. Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis

1. Inhaltsverzeichnis	2
2. Einleitung	3
2.1 Einleitung und Zielsetzung	3
2.2 Wissenschaftlicher Hintergrund – Herzinsuffizienz	3
2.3 Wissenschaftlicher Hintergrund - Mitralklappeninsuffizienz	5
2.4 Wissenschaftlicher Hintergrund - Aortenklappenstenose	7
2.5 Zusammenfassung	8
3. Eigene Originalarbeiten	9
3.1 Leitlinien-gesteuerte medikamentöse Therapie bei Patienten mit sekundärer Mitralklappeninsuffizienz, die sich einer perkutanen Transkatheter-Mitralklappenreparatur unterziehen.	9
3.2 Die perkutane Transkatheter-Mitralklappenreparatur als Überbrückungstherapie zur Herztransplantationslistung	11
3.3 Anatomische Herausforderungen bei der perkutanen Transkatheter-Mitralklappenreparatur	13
3.3.1 Der Einfluss eines asymmetrischen „Tetherings“ auf den prozeduralen Erfolg nach perkutaner Transkatheter-Mitralklappenreparatur	14
3.3.2 Der Einfluss zweier unterschiedlicher Clip-Devices auf den prozeduralen Erfolg nach perkutaner Transkatheter-Mitralklappenreparatur	16
3.4 Charakterisierung von Patienten mit atrialer sekundärer Mitralklappeninsuffizienz und deren Outcome nach perkutaner Transkatheter-Mitralklappenreparatur	19
3.5 Einfluss der rechtsventrikulären Dysfunktion auf das Outcome von Patienten nach perkutaner Transkatheter-Mitralklappenreparatur	22
3.5.2 Rechtsventrikuläre Dysfunktion bei Patienten mit primärer Mitralklappeninsuffizienz	22
3.5.3 Das Kardiohepatische Syndrom bei fortgeschrittener Herzinsuffizienz	25
3.5.4 Die Indocyanin grün Plasmaelimination als neuer Parameter zur dynamischen Messung der Leberfunktionsstörung bei Patienten mit atrio-ventrikulären Klappeninsuffizienzen	28
3.6 Der Transkatheter-Aortenklappenersatz	33
3.6.1 Outcome und symptomatischer Benefit von Patienten mit hochgradiger Aortenklappenstenose und chronischer obstruktiver Lungenerkrankung nach Transkatheter-Aortenklappenersatz	33
3.6.2 Analyse einer neuen fluoroskopischen Implantationstechnik im Rahmen eines Transkatheter-Aortenklappenersatzes mit einer selbst-expandierbaren Prothese zur Reduktion der postinterventionellen Schrittmacherpflichtigkeit	36
3.6.3 Notfall TAVI Prozedur bei Patienten mit akuter Herzinsuffizienz im kardiogenen Schock	39
4. Diskussion	41
5. Literaturverzeichnis	42
6. Abkürzungsverzeichnis	48
7. Danksagung	49
8. Eidesstattliche Versicherung	49

2. Einleitung

2.1 Einleitung und Zielsetzung

Bereits 1997 als neu auftretende Epidemie bezeichnet, bleibt die Herzinsuffizienz (HF) noch heute ein großes klinisches und öffentliches Gesundheitsproblem. Besonders bei dem exponentiellen Bevölkerungswachstum durch die zurückgegangene Sterblichkeit, ist die HF fachübergreifend zu einem relevanten und omnipräsenten Krankheitsbild geworden. Weltweit arbeiten Forschungsgruppen mit Hochdruck an verschiedenen diagnostischen und therapeutischen Ansätzen im Bereich der Grundlagenforschung, der Pharmakologie sowie auch der klinischen Forschung. Diese Forschung konnte über die letzte zwei Jahrzehnte große Meilensteine in diesem Gebiet legen und verhalf Millionen von HF-Patienten nicht nur zu mehr Lebensjahren, sondern verlieh diesen Jahren auch mehr Lebensqualität.

Dennoch bleiben viele wichtige Fragen noch ungeklärt: Wie erkennen wir unterschiedliche Formen der HF frühzeitig und präzise? Wie können wir den chronisch-progredienten Verlauf der Erkrankung weiter bremsen? Welche modernen therapeutischen Verfahren können helfen und wie kann man diese verbessern? Und, wer profitiert von diesen neu entwickelten Ansätzen am meisten? Dieses Habilitationsprojekt befasst sich mit diagnostischen und therapeutischen Aspekten bei Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienzsymptomatik, die an Herzklappenvitien leiden und soll Antworten auf einige dieser Fragen liefern.

2.2 Wissenschaftlicher Hintergrund – Herzinsuffizienz

Die terminale Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF), bleibt als Konsequenz vieler kardialer Erkrankungen wie der koronaren Herzerkrankung (KHK), einer Kardiomyopathie oder Herzklappenerkrankungen, trotz des sich rasant entwickelnden medizinischen Wissensstandes in Theorie, Forschung, Technik und Medikation, immer noch eine der führenden Todesursachen der westlichen Welt mit stetig steigender Inzidenz^{35,42}. Die HFrEF ist eine große Herausforderung für die öffentliche Gesundheit mit einer Prävalenz von über 26 Millionen weltweit^{2, 44}. Bereits 1997 wurde sie als neu auftretende Epidemie bezeichnet⁴⁴. Die Herzinsuffizienz bezeichnet einen Zustand, bei welchem die kardiale Pumpfunktion nicht mehr ausreicht, um die periphere Durchblutung und Sauerstoffversorgung der Organe unter normalen enddiastolischen Füllungsdrücken aufrecht

zu erhalten. Es kommt zudem durch einen verminderten systolischen Auswurf („cardiac output“), sowie durch die erhöhten enddiastolischen Füllungsdrücke im linken Ventrikel zu einem „Rückstau“ des Blutes. Diese Patienten leiden unter starker Luftnot und ausgeprägter Leistungsminderung, was sich deutlich auf deren Lebensqualität auswirkt. Zudem kommt es zu Wassereinlagerungen und Stau vordringlich in der Lunge, der Leber und den Beinen, wodurch die Patienten wiederholt im Rahmen dieser Dekompensationen hospitalisiert werden müssen. Diese Zustände belasten die Patienten ebenso, wie deren Angehörige. In diesem Zusammenhang haben Patienten mit HFrEF im Endstadium eine geschätzte 1-Jahres-Überlebensrate von etwa 50% und trotz hochdosierter medikamentöser Behandlung sind die therapeutischen Möglichkeiten stark eingeschränkt. Obwohl die Implantation von kardialen Resynchronisationsgeräten (CRT) oder linksventrikulären Assist-Devices für einige Patienten eine therapeutische Option darstellen, bleibt die Herztransplantation der Goldstandard für die Behandlung dieser Patienten³⁰.

Manche Patienten leiden an ausgeprägter HF Symptomatik, haben jedoch eine erhaltene linksventrikuläre Pumpfunktion (HFpEF). Die HFpEF ist die häufigste Form der Herzinsuffizienz bei Patienten über 65 Jahren und macht >50 % der in der Bevölkerung vorherrschenden Fälle von Herzinsuffizienz aus²². Die HFpEF ist mit einer hohen Rate an Hospitalisierungen verbunden, was zu einer deutlich erhöhten Morbidität und Mortalität in diesem Kollektiv führt. Bei Patienten, die mit HFpEF ins Krankenhaus eingeliefert wurden, werden 20% innerhalb von 30 Tagen und >50 % innerhalb eines Jahres nach der Entlassung aus dem Krankenhaus erneut hospitalisiert⁶. Nach einem HF-Krankenhausaufenthalt beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate düstere 35%, schlimmer als bei vielen Krebsarten³⁸. Auch die Lebensqualität ist stark beeinträchtigt und vergleichbar schlecht, wie die der HFrEF. Dies ist sicherlich zu einem großen Teil auf das körperliche Aktivitätsniveau zurückzuführen, welches so niedrig ist, wie bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD)⁴⁶.

Es gibt zahlreiche mögliche Ursachen für HFpEF und die Pathophysiologie verschiedener HFpEF-Syndrome ist unterschiedlich. Trotz vieler randomisierter Arzneimittelstudien, hat nach aktuellen Leitlinien keine Behandlung eine überzeugende Reduktion der Mortalität und Morbidität bei Patienten mit HFpEF gezeigt. Dennoch wurde bei einigen spezifischen Phänotypen von Patienten ein gewisser Vorteil mancher Therapien beobachtet³⁰.

In jüngster Vergangenheit zeigten zwei randomisierte Studien zu SGLT-2-Inhibitoren einen potentiellen Nutzen in HFpEF Patienten^{4, 47}. Nichtsdestotrotz, sind auch diese Ergebnisse kritisch zu bewerten und in welchem Maß sie Einzug in die zukünftigen Leitlinien finden, bleibt abzuwarten.

2.3 Wissenschaftlicher Hintergrund - Mitralklappeninsuffizienz

Bei fortschreitender oder unzureichend behandelter HFrEF kommt es zu pathologischen anatomischen und hämodynamischen Alterationen im Herzen und im gesamten kardio-pulmonalen Kreislauf. Die Dilatation des linken Ventrikels als Reaktion auf die erhöhten enddiastolischen Füllungsdrücke führt zu einer konsekutiven Dilatation des Mitralklappenrings sowie einer vermehrten Zugkraft an den Sehnenfäden. Hierdurch können die Klappensegel nicht mehr vollständig koaptieren, was zu einer fortschreitenden funktionellen Mitralklappeninsuffizienz (FMR) führt. Das Volumen der Mitralinsuffizienz wird dann zu Lasten des Schlagvolumens zurück in den linken Vorhof gepumpt. Dies führt zu einer Erhöhung des linksatrialen Drucks und kann den linken Vorhof mit der Zeit höhergradig dilatieren. Diese pathologischen Veränderungen begünstigen die Entwicklung einer pulmonalen Hypertonie und eines erhöhten pulmonalvaskulären Widerstandes, was wiederum eine potentielle Listung zur Herztransplantation ausschließen könnte. Dieses schmale therapeutische Zeitfenster erschwert die Behandlungsmöglichkeiten dieser Patienten und ist Gegenstand intensiver Forschungsarbeiten.

Eine optimale medikamentöse Therapie im Einklang mit den Leitlinien für die Behandlung von Herzinsuffizienz sollte der erste und wichtigste Schritt in der Behandlung sein. Diese umfasst eine Therapie mit Angiotensin-Converting-Enzyme (ACE)-Hemmern oder Angiotensin II-Rezeptor-Blockern mit Sacubitril/Valsartan, Natrium-Glucose-Cotransporter-2 (SGLT2)-Inhibitoren und/oder Ivabradin, wenn angezeigt³⁰.

Die chirurgische Mitralklappenrekonstruktion oder der Mitralklappenersatz bleiben die Goldstandardtherapie für Patienten mit Mitralklappeninsuffizienz (MR) und akzeptablem Operationsrisiko⁵⁶. Dennoch hat ein großer Teil der Patienten ein fortgeschrittenes Alter sowie viele Komorbiditäten, was sie für einen chirurgischen Eingriff ausschließen. Für diese Patienten hat sich das MitraClip-System (Abbott Vascular, Abbott Park, Illinois) für die perkutane Transkatheter-Mitralklappenreparatur (TMVR) als alternativer Behandlungsansatz

herauskristallisiert⁵⁶. Ursprünglich wurde das der „Mitra-Clip“ entwickelt, um die chirurgische „Edge-to-Edge“-Reparaturtechnik nachzuahmen, welche bei ausgewählten Patienten mit PMR und durchgeführt wurde. Kürzlich fand die TMVR Einzug in die aktuellen Leitlinien für die Therapie von FMR-Patienten mit einer HF_rEF.

In den letzten Jahren haben die steigende Erfahrung und weiterentwickelte Technik zu hohen prozeduralen Erfolgsraten einhergehend mit deutlicher symptomatischer Verbesserung bei diesen Patienten geführt^{5, 27, 51}. Obwohl frühe Erfahrungen und prospektive Registerstudien einen starken klinischen Nutzen der TMVR-Prozedur bei Patienten mit FMR nahelegten, zeigten zwei randomisierte kontrollierte Studien jedoch kontroverse Ergebnisse in Bezug auf Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz und Mortalität^{34, 51}. Diese Ergebnisse unterstrichen die Notwendigkeit einer optimierten Patientenauswahl für die TMVR Prozedur bei Patienten mit FMR.

Während die FMR bei Patienten mit Herzinsuffizienz häufig auf pathologische Veränderungen der linksventrikulären systolischen Funktion und Geometrie zurückzuführen ist, zeigen einige Patienten normale linksventrikuläre Abmessungen und systolische Funktion und leiden dennoch an einer schweren FMR mit ausgeprägter Herzinsuffizienzsymptomatik^{7, 19}. Dieser Phänotyp wird als atriale FMR (aFMR) bezeichnet und ist häufig mit Vorhofflimmern oder zugrunde liegender diastolischer Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (HF_pEF) verbunden. Dieser Zustand führt zu einer Vorhofvergrößerung mit anschließender Dilatation des lateralen Mitralklappenrings und Entwicklung einer fortschreitenden FMR⁷. Diesem einzigartigen Phänotyp wurde in der Vergangenheit wenig Aufmerksamkeit geschenkt, und größere Studien zu Merkmalen und Behandlungsoptionen solcher Patienten fehlen.

Eine weitere Ätiologie der Mitralklappeninsuffizienz ist die primäre Mitralklappeninsuffizienz (PMR), welche auch manchmal als „degenerative“ oder „organische“ MR bezeichnet wird. Die PMR wird durch eine primäre Läsion einer oder mehrerer Komponenten des Mitralklappenapparats charakterisiert, zu dem folgende Strukturen gehören: Der Mitralklappenring, die vorderen und hinteren Mitralklappen Segel, die Chordae tendineae, die anterolateralen und posteromedialen Papillarmuskeln und das linksventrikuläre Myokard unter den Papillarmuskeln. Neben der rheumatischen Genese oder dem Fibroelastin-Mangel bei der sog. Barlow-Krankheit, gehören auch der Mitralklappenprolaps oder der Sehnenfaden-

/Papillarmuskelabriss zu der PMR⁵⁶. Therapeutisch wird auch hier bei niedrigem operativem Risiko primär der chirurgische Eingriff empfohlen. Für PMR-Patienten mit erhöhtem Operationsrisiko hat sich die TMVR als wirksame und sichere Behandlungsalternative herausgestellt (Klasse IIb Empfehlung)²⁶.

Obwohl also die interventionelle Mitralklappenrekonstruktion einigen Patienten mit FMR/PMR und hohem operativen Risiko ein symptomatischen- und ggf. auch Überlebensvorteil bietet, ist das Potential dieser Therapie noch nicht in allen Ätiologien der MR untersucht.

2.4 Wissenschaftlicher Hintergrund - Aortenklappenstenose

Neben der Mitralklappeninsuffizienz führt auch die hochgradige kalzifizierende Aortenklappenstenose zu einer fortschreitenden Herzinsuffizienz. Die kalzifizierende Aortenklappenstenose (AS) ist das häufigste behandlungsbedürftige Herzklappenvitium und führt unbehandelt zu einer fortgeschrittenen oder akuten Herzinsuffizienz und zum Tod. Es existieren auch kongenitale Formen, wie beispielsweise die bikuspidale Aortenklappe oder erworbene Defekte nach rheumatischem Fieber. Als Folge der Aortenklappenstenose kommt es zu einer vermehrten Druckbelastung des linken Ventrikels. Dieser reagiert initial mit einer Hypertrophie auf die steigende Belastung. Nach gewisser Zeit kann die Belastung jedoch nicht mehr kompensiert werden und es kommt zur Ventrikeldilatation und Herzinsuffizienz. Folglich entstehen die klassischen Symptome aus Schwindel, Luftnot, Herzrhythmusstörungen und Ohnmacht. Sobald Symptome bei der hochgradigen AS auftreten, liegt die 1-Jahressterblichkeit bei ca. 50%²⁵. Bei Patienten mit symptomatischer schwerer AS ist der Transkatheter-Aortenklappenersatz (TAVI) derzeit als etabliertes Verfahren die Behandlung der Wahl bei den meisten Patienten mit mittlerem oder hohem Operationsrisiko und wird zunehmend bei Patienten mit geringerem Operationsrisiko eingesetzt^{29, 40}. Patienten mit hochgradiger AS leiden häufig an vielen Komorbiditäten, welche für sich allein bereits ursächlich für eine ausgeprägte Luftnot sein können. Hierunter vordringlich zu nennen sind chronische Lungenerkrankungen sowie begleitende andere Herzklappenvitien wie der Mitralklappeninsuffizienz. In diesem Zusammenhang kann es schwierig sein, die für die Symptome des Patienten führende Erkrankung zu ermitteln. Die aktuelle Datenlage zu diesem schwer kranken Patientenkollektiv mit multifaktorieller Herzinsuffizienz ist äußerst eingeschränkt, was eine Entscheidungsfindung für das Heart-Team erschwert. So herrscht

aktuell ein dringender Bedarf an größeren Studien, welche diese Patientenkollektive mit hochgradigen Herzklappenvitien in Bezug auf interventionelle Therapieoptionen analysieren.

2.5 Zusammenfassung

Ziel der Habilitationsarbeit war es zum einen, zu einem besseren Verständnis der Herzklappenvitien unterschiedlicher Genese beizutragen und zum anderen, prognostische Faktoren bei dem interventionellen Management der fortgeschrittenen Herzinsuffizienz im Kontext von Herzklappenvitien zu erarbeiten. Wir haben zunächst die Patienten analysiert, die ausgeprägte Herzinsuffizienzsymptomatik bei fortgeschrittener Mitralklappeninsuffizienz zeigten und sich hierfür einer TMVR Prozedur unterzogen. Hier haben wir zunächst medikamentöse, anatomische, hämodynamische und technische Einflüsse auf das *Outcome* nach einer TMVR Prozedur analysiert. Im weiteren Verlauf sind wir auf unterschiedliche Genesen der Mitralklappeninsuffizienz eingegangen und haben Patienten mit atrialer funktionaler MI und primärer MI charakterisiert und die Prozedur in diesem Kollektiv bewertet. Zuletzt haben wir in unterschiedlichen Kollektiven den prognostischen Wert einer rechtsventrikulären Dysfunktion und eines daraus resultierenden kardio-hepatischen Syndroms zeigen können. Diese Ergebnisse werden uns in Zukunft helfen, die MI Patienten besser zu charakterisieren und Patienten mit erhöhtem Risiko frühzeitig zu identifizieren.

Im Bereich der interventionellen Herzklappentherapie nimmt der interventionelle Aortenklappenersatz heute eine führende Position ein. Auch dieses heterogene Kollektiv an schwer symptomatischen Patienten haben wir detailliert analysiert. Hier konnten wir zum einen den negativen Einfluss einer chronischen obstruktiven Lungenerkrankung auf den symptomatischen Benefit nach einer TAVI Prozedur zeigen. Zudem analysierten wir eine neue fluoroskopische Implantationstechnik, welche bei selbst-expandierbaren Klappen die Rate an Schrittmacherimplantationen nach TAVR senken kann. Wenn die AS unbehandelt oder unerkant bleibt, kann dies zur akuten Linksherzinsuffizienz mit kardiogenem Schock und zum Tod führen. Zuletzt haben wir den Einfluss einer Notfall-TAVR Prozedur auf das Überleben in diesem Patientenkollektiv analysiert und konnten hier zeigen, dass eine TAVR hier zwar möglich, aber mit einem deutlich erhöhten Risiko verbunden ist.

3. Eigene Originalarbeiten

3.1 Leitlinien-gesteuerte medikamentöse Therapie bei Patienten mit sekundärer Mitralklappeninsuffizienz, die sich einer perkutanen Transkatheter-Mitralklappenreparatur unterziehen.

Guideline-directed medical therapy in patients undergoing transcatheter *edge-to-edge* repair for secondary mitral regurgitation

Satoshi Higuchi, Mathias Orban, Marianna Adamo, Cristina Giannini, Bruno Melica, Nicole Karam, Fabien Praz, Daniel Kalbacher, Benedikt Koell, Lukas Stolz, Daniel Braun, Michael Näbauer, Mirjam Wild, **Philipp M. Doldi**, Michael Neuss, Christian Butter, Mohammad Kassar, Tobias Ruf, Aniela Petrescu, Sebastian Ludwig, Roman Pfister, Christos Iliadis, Matthias Unterhuber, Francisco Sampaio, Diogo Ferreira, Holger Thiele, Stephan Baldus, Ralph Stephan von Bardeleben, Steffen Massberg, Stephan Windecker, Philipp Lurz, Anna Sonia Petronio, JoAnn Lindenfeld, William T Abraham, Marco Metra, Jörg Hausleiter, EuroSMR Investigators

European Journal of Heart Failure. 2022 Jul 6. doi: 10.1002/ejhf.2613.

Der wichtigste Schritt zur Behandlung der Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF) ist zunächst das Eindosieren einer medikamentösen Herzinsuffizienztherapie. Eine leitliniengerechte medikamentöse Therapie (GDMT) mit Betablockern (BB), Renin-Angiotensin-Inhibitoren (RASI) und Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonisten (MRA) reduziert bekanntermaßen die Symptomatik und die Mortalität bei Patienten mit HFrEF³⁰. Die Bedeutung der GDMT ist bei Patienten mit FMR ähnlich groß, und eine solche medizinische Behandlung wird vor einer TMVR-Prozedur empfohlen⁵⁵. Allerdings vertragen nicht alle Patienten die vorgesehene Medikation oder Dosierung aller drei Wirkstoffklassen (Triple GDMT). Dies liegt häufig an ihren Begleiterkrankungen, wie einem niedrigen systemischen Blutdruck, einer Hyperkaliämie, einer Bradykardie und einem Nierenversagen. Interessanterweise variieren die Prozentzahlen einer ausdosierten Trippl-GDMT innerhalb der randomisierten Studien zur TMVR Prozedur sehr, weshalb in der Vergangenheit die Ergebnisse der Studien stark diskutiert wurden.

Aus diesem Grund ist der genaue Beitrag der GDMT zum Überleben nach erfolgreicher TMVR-Prozedur nicht ausreichend geklärt gewesen. Daher sollte diese Studie zum einen die Auswirkungen der GDMT-Therapie zum Zeitpunkt der TMVR-Behandlung auf das Überleben untersuchen und zum anderen analysieren, wie sich diese Auswirkungen je nach chronischer Nierenerkrankung (CKD), Ätiologie der Herzinsuffizienz und residueller MR (resMR) bei Patienten mit Herzinsuffizienz unterscheiden.

Von 1344 Patienten wurden zum Zeitpunkt der Prozedur 1169 (87 %) mit BB, 1012 (75 %) mit RASI und 765 (57 %) mit MRA behandelt. Während einer medianen Nachbeobachtungszeit von 602 (IQR 327–1093) Tagen starben 403 (30%) Patienten. Die Triple-GDMT war mit einer geringeren 2-Jahres-Gesamtmortalität assoziiert als die nicht-Triple GDMT (Hazard Ratio [HR] 0,74; 95% Konfidenzintervall [KI] 0,60–0,91) (**Abbildung 1**)¹⁸. Diese Assoziation blieb bei Patienten mit glomerulärer Filtrationsrate <30 ml/min, ischämischer Ätiologie oder einer rechtsventrikulären Dysfunktion bestehen. Darüber hinaus wurde ein positiver Einfluss der Triple-GDMT-Therapie auf das Überleben bei Patienten mit einer verbleibenden Mitralinsuffizienz von $\geq 2+$ (HR 0,62; 95% KI 0,44–0,86) beobachtet.

Diese Studie demonstriert, dass eine Triple-GDMT-Therapie mit der gleichzeitigen Verabreichung von BB, RASI und MRA bei HFrEF-Patienten mit einem höheren 2-Jahres-Überleben nach TMVR assoziiert ist. Die Wirkung scheint bei Patienten mit fortgeschrittener Nierenerkrankung, ischämischer Kardiomyopathie, mit zusätzlicher rechtsventrikulärer Dysfunktion und bei Patienten, bei denen ein resMR-Grad $\geq 2+$ nach TMVR bestehen blieb von besonderer Relevanz zu sein.

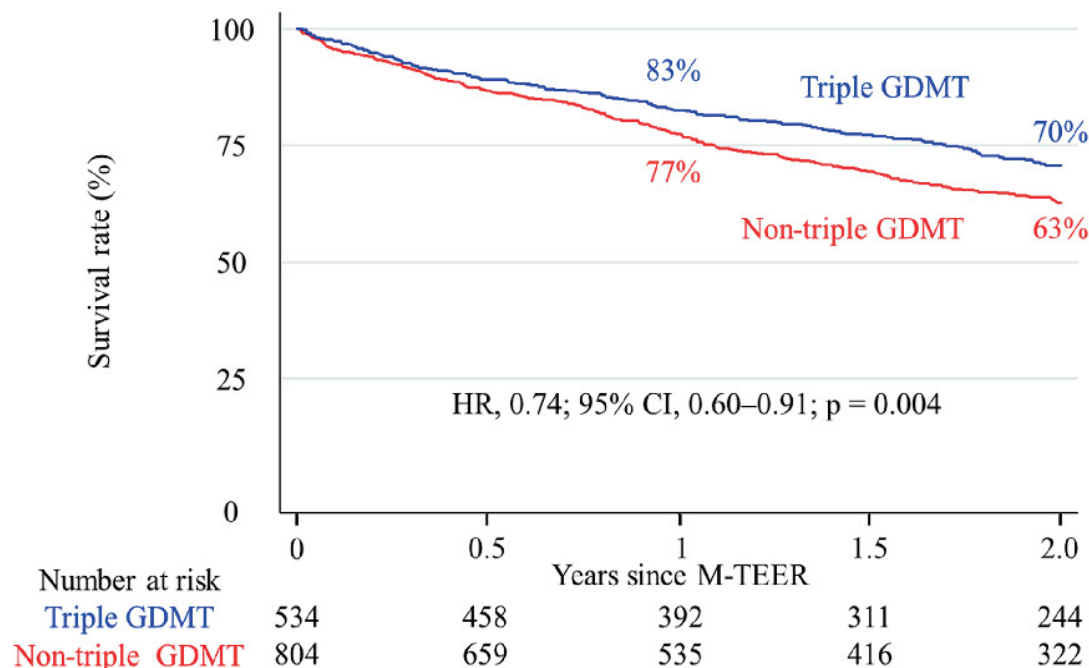


Abbildung 1: Association of triple guideline-directed medical therapy (GDMT) with 2-year all-cause mortality. Triple GDMT was associated with lower 2-year all-cause mortality than non-triple GDMT in all patients.

3.2 Die perkutane Transkatheter-Mitralklappenreparatur als Überbrückungstherapie zur Herztransplantationslistung

Transcatheter mitral valve repair may increase eligibility for heart transplant listing in patients with end-stage heart failure and severe secondary mitral regurgitation

Philipp M. Doldi, Joscha Buech, Mathias Orban, Patrick Samson-Himmelstjerna, Ute Wilbert-Lampen, Christian Hagl, Steffen Massberg, Michael Nabauer, Jörg Hausleiter, Daniel Braun

International Journal of Cardiology. 2021 Sep 1;338:72-78. doi: 10.1016/j.ijcard.2021.06.031

Die HFrEF ist eine große Herausforderung für die öffentliche Gesundheit. Auch bei maximal ausdosierter GDMT sind die therapeutischen Möglichkeiten stark eingeschränkt und die Prognose der Patienten bleibt schlecht³⁶. Obwohl die Implantation von linksventrikulären Unterstützungssystemen oder die Resynchronisationstherapie für einige Patienten eine therapeutische Option darstellen, bleibt die Herztransplantation die Goldstandard-Therapie

für die Behandlung der fortgeschrittenen HFrEF³. Die Beurteilung der Eignung für eine Herztransplantation umfasst eine sorgfältige Ausarbeitung einer Reihe von Parametern, die erfüllt sein müssen, um Patienten mit vielversprechenden Ergebnissen nach der Transplantation auszuwählen.

Die Dilatation des linken Ventrikels und die konsekutive Dilatation des Mitralklappenrings verursachen eine Einschränkung der Segelbewegung, was zu einer funktionellen MR (FMR) bei HFrEF-Patienten führt²³. Daher ist die HFrEF im Endstadium bei fast 30% der Patienten von einer mittelschweren bis schweren FMR begleitet, was zu einer schlechteren Prognose beiträgt^{15, 54}. Diese pathologischen Alterationen begünstigen die Entwicklung einer pulmonalen Hypertonie inklusive eines erhöhten pulmonal vaskulären Widerstandes (PVR), was wiederum eine Eignung für eine Herztransplantation ausschließen könnte³¹. Daher war es der Zweck dieser Studie zu untersuchen, ob die Transkatheter-Edge-to-Edge-Mitralklappenreparatur (TMVR) die Hämodynamik des rechten Kreislaufs verbessern kann, und damit die Eignung für eine Herztransplantation bei diesen schwer kranken HFrEF-Patienten mit schwerer FMR erhöhen könnte (*Doldi et al.*)¹¹.

Wir analysierten retrospektiv die Hämodynamik durch Rechtsherzkatheterisierung (RHC), sowie Labor- und klinische Parameter von HFrEF-Patienten im Endstadium mit begleitender TMVR-Therapie der FMR. Zwischen 2011 und 2019 wurden 848 Patienten mit schwerer FMR in unserem Zentrum einer TMVR unterzogen. 83 Patienten unterzogen sich vor und nach TMVR einer RHC. 31 dieser Patienten litten an einer Herzinsuffizienz im Endstadium mit einer Ejektionsfraktion von $\leq 30\%$ und wurden daher auf eine Eignung für eine Herztransplantation oder eine Implantation von linksventrikulärer Unterstützungssysteme untersucht.

Siebzehn Patienten (Alter: 55 ± 10 Jahre) wurden letztlich eingeschlossen bei einer mittleren Nachbeobachtungszeit von $5,7 \pm 7,9$ Monaten. Die TMVR verringerte den PVR ($3,5 \pm 2,2$ auf $2,3 \pm 1,2$ Wood Units, $p = 0,02$) und den systolischen pulmonalarteriellen Druck ($55,4 \pm 15$ mmHg auf $45,6 \pm 9,8$ mmHg, $p = 0,02$) vom Ausgangswert bis zum Follow-up (**Abbildung 2**). Entsprechend erhöhte sich nach der TMVR das Herzzeitvolumen ($3,7 \pm 0,9$ l/min auf $4,6 \pm 1,3$ l/min; $p = 0,02$). Außerdem nahm der transpulmonale Gradient signifikant ab ($12,0 \pm 7,5$ mmHg auf $9,7 \pm 5,3$ mmHg, $p = 0,04$). Die Prävalenz der New York Heart Association-Funktionsklasse $\geq III$ bei der Nachuntersuchung wurde von 88% (15/17 Patienten) auf 47% (8/17 Patienten, $p = 0,01$) reduziert. Alle fünf Patienten mit anfänglich zu hohem PVR ($>3,5$ WU) zeigten eine

signifikante Abnahme des PVR und drei von ihnen wurden nach TMVR zu potenziellen Kandidaten für eine Herztransplantation.

Zusammenfassend führte die TMVR zu einer Verbesserung die Hämodynamik des rechten Kreislaufs und verringerte die Symptome bei HFref-Patienten mit schwerer FMR. Dies könnte die Eignung für eine Herztransplantation bei ausgewählten Patienten erhöhen.

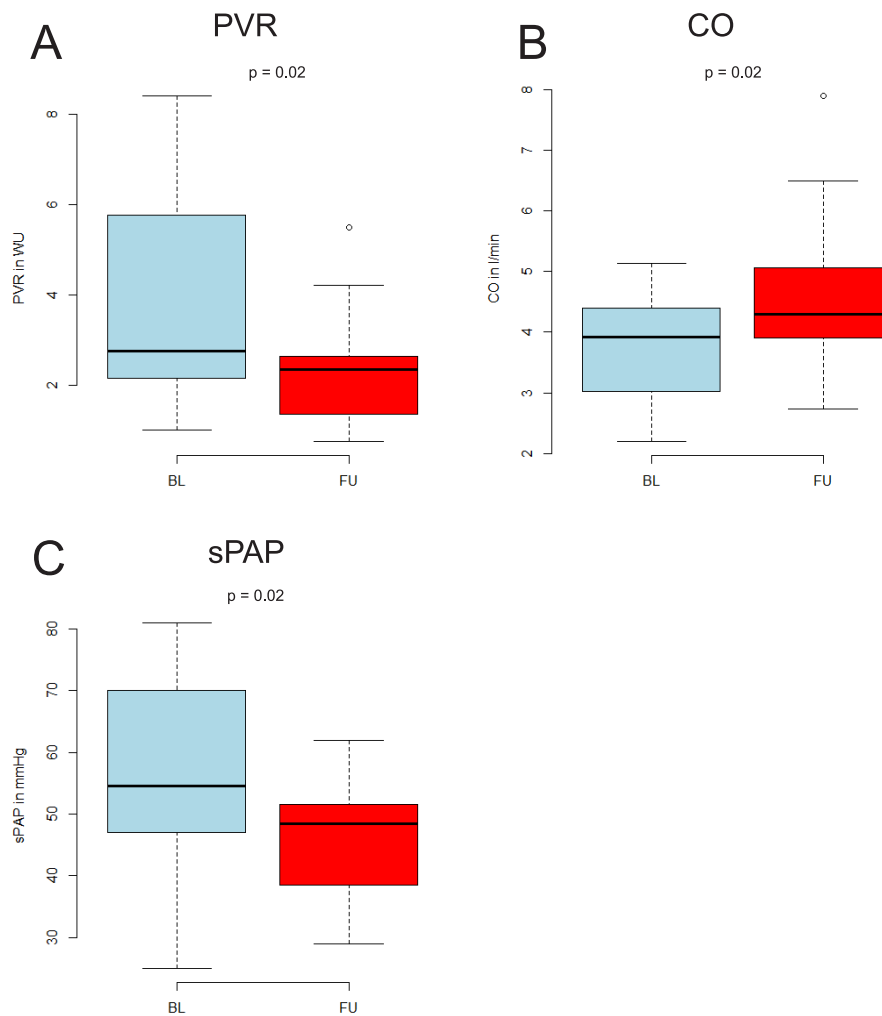


Abbildung 2: Hämodynamisches Ergebnis aller Patienten nach TMVR. A zeigt den PVR in Wood Units vor (BL) und nach (FU) TMVR. **B** zeigt das Herzzeitvolumen vor und nach TMVR. **C** demonstriert den systolischen PAP vor und nach TMVR.

3.3 Anatomische Herausforderungen bei der perkutanen Transkatheter-Mitralklappenreparatur

3.3.1 Der Einfluss eines asymmetrischen „Tetherings“ auf den prozeduralen Erfolg nach perkutaner Transkatheter-Mitralklappenreparatur

Impact of asymmetric tethering on outcomes after edge-to-edge mitral valve repair for secondary mitral regurgitation

Lukas Stolz, Mathias Orban, Daniel Braun, **Philipp M. Doldi**, Martin Orban, Konstantin Stark, Michael Mehr, Julius Steffen, Kornelia Löw, Christian Hagl, Steffen Massberg, Michael Näbauer, Jörg Hausleiter

Clinical Research in Cardiology. 2022 Aug; doi: 10.1007/s00392-021-01961-5.

Wie zuvor kurz erläutert, verschlechtert sich bei HFrEF-Patienten die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LV-EF) zunehmend und hierdurch verändert sich die Geometrie des linken Herzens. Es kommt zu einer Dilatation des linken Ventrikels, der Vorhöfe und des Mitralklappenrings. Dieses sog. ventrikuläre Remodeling beeinflusst insbesondere die geometrische Konfiguration des subvalvulären Mitralklappenapparats einschließlich der Papillarmuskeln, da letztere verschoben werden¹⁷. Dies führt zu einer Einschränkung der Mitralklappen Segel mit konsekutiver FMR, definiert als Typ IIIb in der Carpentier-Klassifikation und auch genannt „Tethering“.

Das atrioventrikuläre Remodeling selbst ist ein ziemlich heterogener Prozess und kann zu unterschiedlichen Mustern und somit asymmetrischem Zug an den Sehnenfäden („Tethering“) führen (**Abbildung 3A**). Bei operativ behandelten FMR Patienten zeigte dieses asymmetrische „Tethering“ eine Assoziation mit einer schlechteren Prognose. Daten über den Einfluss von sowohl postero-anteriorem als auch medio-lateralem asymmetrischen „Tethering“ auf die prozeduralen Ergebnisse nach TMVR fehlen bislang.

Das Ziel dieser Studie war es, die prognostische Auswirkung eines asymmetrischen postero-anterioren und medio-lateralen „Tetherings“ bei FMR Patienten zu untersuchen, die sich einer TMVR Prozedur unterzogen haben.

Unter den 178 FMR-Patienten war das postero-anteriore „Tethering“ bei 67 Patienten asymmetrisch (37,9 %). Bei 49 Patienten (27,5 %) wurde ein asymmetrisches medio-laterales „Tethering“ beobachtet. Die TMVR Prozedur reduzierte die MR auf $\leq 2+$ bei 92,1% der Patienten. Die MR-Reduktion als Zeichen der Effektivität der Prozedur war bei

asymmetrischem postero-antierem „Tethering“ signifikant geringer ($p = 0,02$). Ein multivariabes Cox-Regressionsmodell identifizierte beide Arten des asymmetrischen „Tetherings“ als unabhängige Prädiktoren für eine erhöhte 2-Jahres-Sterblichkeit (postero-antieres „Tethering“: HR = 2,77, KI 1,43–5,38; mediolaterales „Tethering“: HR = 2,90, KI 1,54–5,45; $p < 0,01$, **Abbildung 3B**)⁵⁰. Aus dieser Studie lässt sich schließlich ableiten, dass ein asymmetrisches Tethering-Muster mit einer erhöhten 2-Jahres-Mortalität bei den Patienten verbunden, die sich einer TMVR bei FMR unterziehen. Eine detaillierte echokardiographische Analyse der Mitralklappenanatomie kann helfen, die Patienten zu identifizieren, die am meisten von der TMVR profitieren.

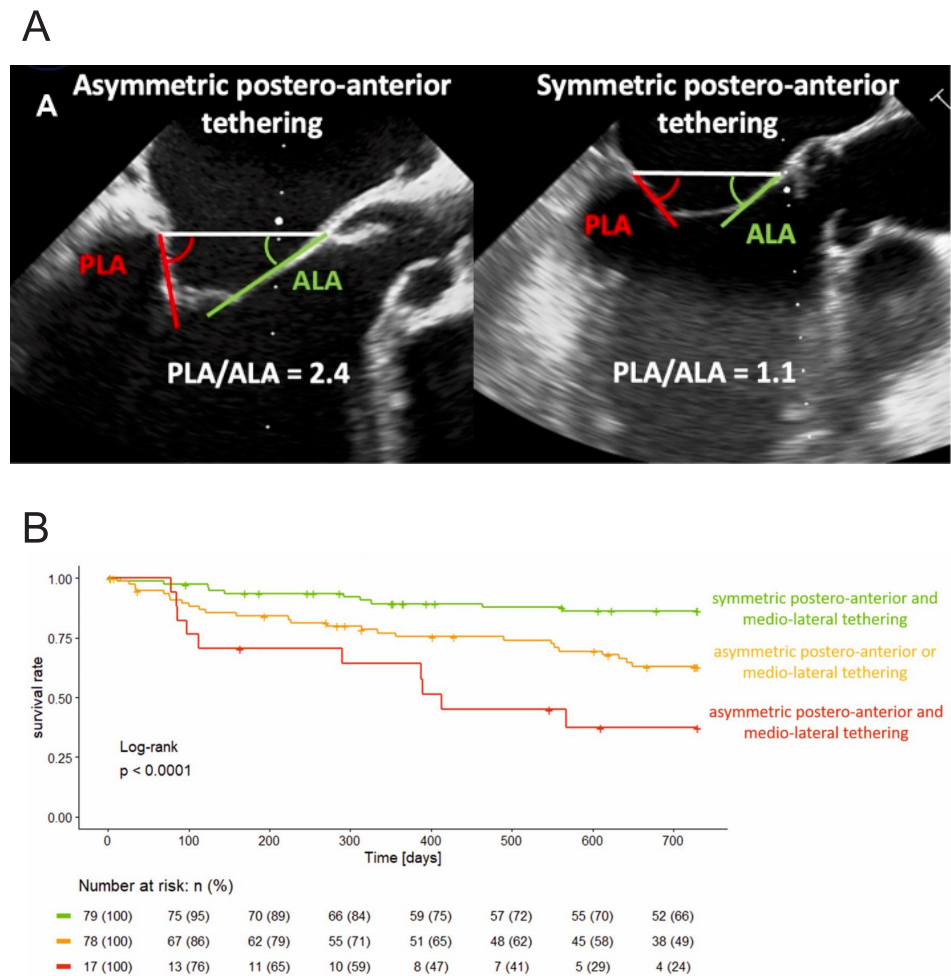


Abbildung 3: Symmetrisches und asymmetrisches postero-antieres und medio-laterales „Tethering“. **A** zeigt eine transösophageale Echokardiographie eines Patienten mit asymmetrischem postero-antierem Tethering (links) und eines Patienten mit symmetrischem postero-antierem Tethering (rechts). **B** zeigt das 2-Jahres Überleben von Patienten mit symmetrischem Tethering im Vergleich zu denen mit asymmetrischem Tethering.

3.3.2 Der Einfluss zweier unterschiedlicher Clip-Devices auf den prozeduralen Erfolg nach perkutaner Transkatheter-Mitralklappenreparatur

Percutaneous edge-to-edge repair of severe mitral regurgitation using the MitraClip XTR versus NTR system

Philipp M. Doldi*, Isabel Brinkmann*, Mathias Orban, Lukas Stolz, Martin Orban, Thomas Stocker, Kornelia Loew, Joscha Buech, Michael Nabauer, Ben Illigens, Tiago Lemos Cerqueira, Timo Siepmann, Steffen Massberg, Joerg Hausleiter, Daniel Braun

*Geteilte Autorenschaft

Clinical Cardiology. 2021 May;44(5):708-714. doi: 10.1002/clc.23599.

Trotz der Tatsache, dass die TMVR bei HFrEF Patienten eine wirksame und dauerhafte Verringerung des MR-Schweregrades bei gleichzeitiger symptomatischer Verbesserung zeigte, erschweren häufig komplexe anatomische Gegebenheiten das Greifen der Segel während der TMVR. Dies kann sogar dazu führen, dass manche Patienten für die Prozedur ungeeignet sind. Zu diesen komplexen anatomischen Situationen zählen das asymmetrische Tethering, große Koaptationslücken oder Patienten mit erheblicher Dilatation des Mitralklappenannulus.

Die Einführung des MitraClip XTR-Systems der neuen Generation mit 3mm längeren Cliparmen ermöglicht die Behandlung vieler dieser anatomisch anspruchsvollen Fälle⁴¹.

Einige Autoren stellten jedoch die Hypothese auf, dass diese Anpassungen zu einer erhöhten Spannung auf den Segeln und damit zu einem erhöhten Risiko einer akuten Segelverletzung führen könnten. Daher zielt die vorliegende Studie darauf ab, die Wirksamkeit und Sicherheit beider MitraClip-Geräte (NTR und XTR) im realen klinischen Alltag zu vergleichen (Doldi et al.)¹⁰.

Wir analysierten retrospektiv eine Kohorte von 113 konsekutiven Patienten mit schwerer symptomatischer MR, die sich zwischen März 2018 und August 2019 einer TMVR am Universitätsklinikum München unterzogen. Von diesen wurden 55 Patienten mit dem

MitraClip XTR-System und 58 Patienten mit dem MitraClip NTR behandelt. Das Ziel dieser Studie war der Vergleich der TMVR mit dem MitraClip NTR-System und dem MitraClip XTR-System in Bezug auf Wirksamkeit und Sicherheit.

Die postprozedurale MR-Reduktion auf $\leq 2+$ war in beiden Gruppen vergleichbar (XTR: 96,1% vs. NTR: 97,6%, $p = 0,38$). Es gab einen signifikanten Unterschied in einem zusammengesetzten Sicherheitsendpunkt von periprozeduralen „Major adverse cardiac and cerebrovascular events“ (MACCE) und akuter Segelverletzung zwischen den Gruppen (XTR 14,6% vs. NTR 1,7%, 95% Konfidenzintervall [2,7-24,6], $p = 0,012$)¹⁰. **Abbildung 4A+B** zeigen echokardiographische Darstellungen einer akuten Segelverletzungen (Einriss) durch einen XTR-Clip. Im Eine solche Komplikation kann auch zu einem vollständigen Ausriss des Clips führen (**Abbildung 4C+D**). Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 8,5 [4,4-14,0] Monaten wurde eine dauerhafte Reduktion der MR bestätigt (MR $\leq 2+$, XTR: 86,2% vs. NTR: 96,8%) und die klinische und symptomatische Verbesserung war dementsprechend in beiden Gruppen vergleichbar (**Abbildung 5**). Während die Wirksamkeit in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar war, zeigten Patienten, die mit den MitraClip XTR-Systemen behandelt wurden, mehr Fälle eines akuten Segeleinrisses und einer Clipablösung an einem Segel (*Doldi et al.*). In manchen Fällen kann ein herzchirurgischer Eingriff zur Entfernung des Clips nötig sein (**Abbildung 4E**). Eine detaillierte echokardiographische Beurteilung sollte durchgeführt werden, um Risikokandidaten für eine akute Segelverletzung zu identifizieren.

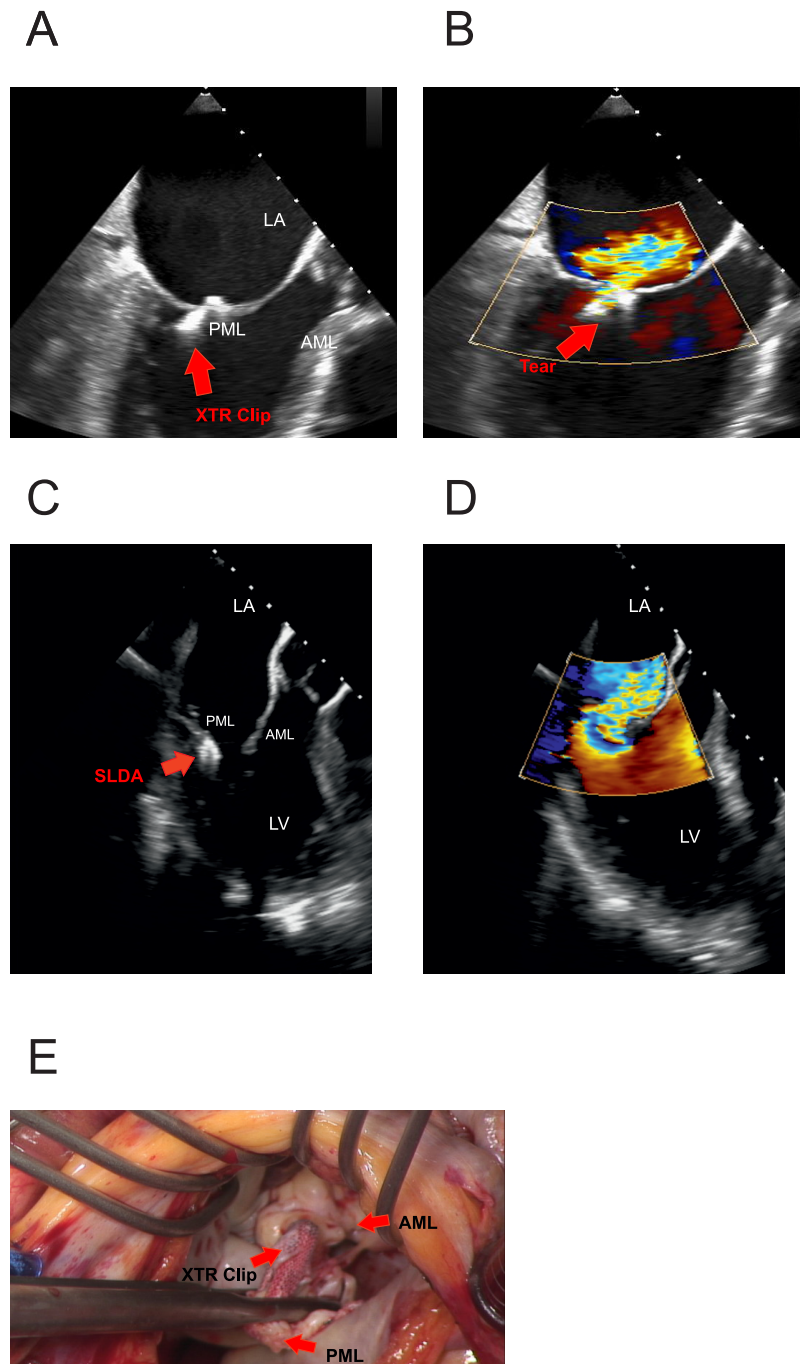


Abbildung 4: Akute Segelverletzung. A+B zeigen transösophageale echokardiographische Bilder in einem Fall eines akuten Segeleinrisses nach Implantation des MitraClip XTR-Geräts. Das MitraClip XTR-Gerät ist aufgrund eines Risses im posterioren Segel (B, roter Pfeil) in Richtung des vorderen Mitralsegels geneigt, was zu einer exzentrischen MR führt. Linker Ventrikel (LV), linker Vorhof (LA), vorderes Mitralsegel (AML) und hinteres Mitralsegel (PML) sind entsprechend gekennzeichnet. C zeigt eine transösophageale echokardiographische Bildgebung eines Patienten mit „Single-Leaflet-Device-Attachment“ (SLDA). Das MitraClip XTR-Gerät (C, roter Pfeil) ist ausschließlich am hinteren Mitralsegel (PML) befestigt und verursacht eine schwere MR. E zeigt ein intraoperatives Bild, das während der Operation bei demselben Patienten aufgenommen wurde. Aus atrialer Perspektive kann man die Mitralklappe und das vom Chirurgen gehaltene MitraClip XTR-Gerät erkennen.

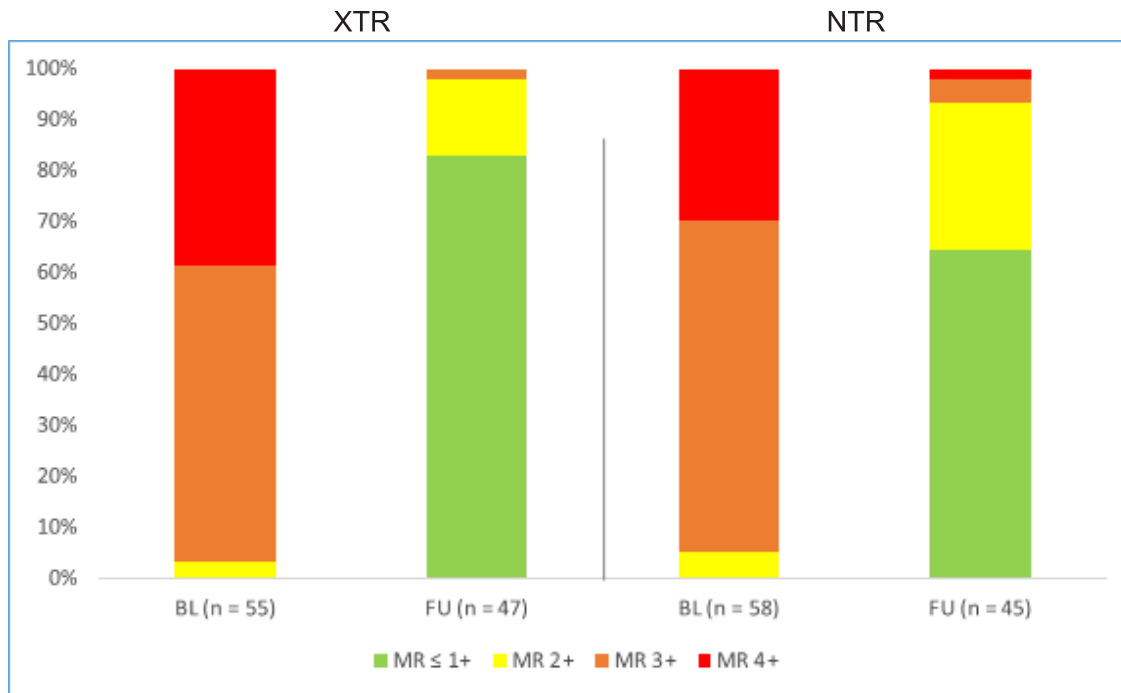


Abbildung 5: Grad der Mitralklappeninsuffizienz. Abbildung 3 zeigt die Verteilung der Grade der Mitralklappeninsuffizienz zwischen Baseline und im Nachverfolgungszeitraum in beiden Gruppen.

3.4 Charakterisierung von Patienten mit atrialer sekundärer Mitralklappeninsuffizienz und deren *Outcome* nach perkutaner Transkatheter-Mitralklappenreparatur

Transcatheter Mitral Valve Repair in Patients with Atrial Functional Mitral Regurgitation

Philipp M. Doldi, Lukas Stolz, Mathias Orban, Nicole Karam, Fabien Praz, Daniel Kalbacher, Edith Lubos, Daniel Braun, Marianna Adamo, Cristina Giannini, Bruno Melica, Michael Näbauer, Satoshi Higuchi, Mirjam Wild, Michael Neuss, Christian Butter, Mohammad Kassir, Aniela Petrescu, Roman Pfister, Christos Iliadis, Matthias Unterhuber, Holger Thiele, Stephan Baldus, Ralph Stephan von Bardeleben, Niklas Schofer, Christian Hagl, Anna Petronio, Steffen Massberg, Stephan Windecker, Philipp Lurz, Marco Metra, Jörg Hausleiter

JACC Cardiovascular Imaging. 2022 Jul 8. doi: 10.1016/j.jcmg.2022.05.009.

Während die FMR bei Patienten mit Herzinsuffizienz (HI) häufig auf pathologische Veränderungen der linksventrikulären systolischen Funktion und Geometrie zurückzuführen ist, zeigen einige Patienten normale linksventrikuläre Dimensionen und systolische Funktion, während sie jedoch aufgrund schwerer FMR unter schweren Symptomen leiden⁷. Dieser Phänotyp wird atriale funktionelle Mitralinsuffizienz (aFMR) genannt und ist häufig mit Vorhofflimmern (Afib) oder einer zugrunde liegenden HFpEF verbunden. Hierdurch kommt es zu einer pathologischen Vorhofvergrößerung mit anschließender Dilatation des Mitralklappenrings und Entwicklung einer MR. Diese einzigartigen Pathophysiologie wurde in der Vergangenheit wenig Aufmerksamkeit geschenkt, und größere Studien zu Merkmalen, Behandlungsoptionen und -Ergebnissen solcher Patienten fehlen.

Um diese Subgruppe der Mitralklappeninsuffizienz zu charakterisieren und den Erfolg der TMVR Prozedur in diesem Kollektiv zu untersuchen wurden Patienten aus dem EuroSMR Register analysiert (*Doldi et al.*)⁹.

Das EuroSMR-Register umfasste Patienten, die sich zwischen 2008 und 2019 einer TMVR Prozedur bei zugrundeliegender FMR in 11 erfahrenen akademischen Zentren aus 5 europäischen Ländern unterzogen haben. Für die Zwecke dieser Studie wurden alle FMR-Patienten auf das Vorhandensein einer aFMR untersucht. Es wurde angenommen, dass die Patienten eine aFMR hatten, bei erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF $\geq 50\%$) ohne regionale Wandbewegungsstörungen, einer normal Segelbewegung entsprechend einer Carpentier-Typ-I-Segelbewegung und bei dilatierten linken Vorhöfen.

Von 1608 FMR Patienten des EuroSMR Registers, wurden 126 (7,8%) als aFMR kategorisiert (**Abbildung 6 links**). Alle 126 aFMR-Patienten hatten eine erhaltene linksventrikuläre Funktion ohne regionale Wandbewegungsanomalien, eine LA-Dilatation und eine Carpentier-Segelbewegung Typ I. Patienten mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion ($< 50\%$) entsprechend ventrikulärer funktioneller MR (vFMR) und Nicht-aFMR-Patienten (LVEF $\geq 50\%$, nicht Carpentier Typ I oder Vorhandensein von regionalen Wandbewegungsstörungen) dienten als Kontrollgruppen.

Die Patienten in der aFMR-Gruppe waren zu 61% weiblich und hatten ein mittleres Alter von 80 Jahren (76 bis 83 Jahren). Arterielle Hypertonie war bei 85% vorbekannt und die Rate von Vorhofflimmern lag bei den aFMR-Patienten bei 79%. Es handelte sich um ein stark symptomatisches Kollektiv mit einer NYHA Klasse von III oder höher zum Zeitpunkt der

Prozedur bei 85,7% der Patienten. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 24,2 (Interquartilsabstand 11,5 bis 42,4) Monate.

Der Erfolg der TMVR Prozedur (definiert als MR $\leq 2+$ bei Entlassung) betrug 87,2% ($p < 0,001$) und die NYHA-Funktionsklasse verbesserte sich während der Nachbeobachtung (FU) signifikant (NYHA-Klasse III/IV: 86,5% zu Studienbeginn auf 36,6% bei FU; $p < 0,001$, **Abbildung 6 mitte**). Die geschätzte 2-Jahres-Überlebensrate bei aFMR-Patienten betrug 70,4%. Das Zwei-Jahres-Überleben unterschied sich nicht signifikant zwischen aFMR Patienten und denen mit non-aFMR oder vFMR. Neben NYHA Klasse IV wurde das Vorhandensein einer rechtsventrikulären Dysfunktion (RVD) als starker unabhängiger Prädiktor für das 2-Jahres-Überleben identifiziert (Hazard ratio [HR]: 2,82, 95% Konfidenzintervall: 1,24 bis 6,4; $p = 0,014$, **Abbildung 6 rechts**).

AFMR ist eine häufige Ursache für FMR und kann mit einer TMVR Prozedur wirksam behandelt werden, um die Symptome der Patienten im Verlauf zu verbessern. Fortgeschrittene Herzinsuffizienzsymptomatik und eine rechtsventrikuläre Dysfunktion wurden als wichtige Risikofaktoren für das Überleben von aFMR-Patienten identifiziert.

Patients with Atrial Functional Mitral Regurgitation Undergoing M-TEER

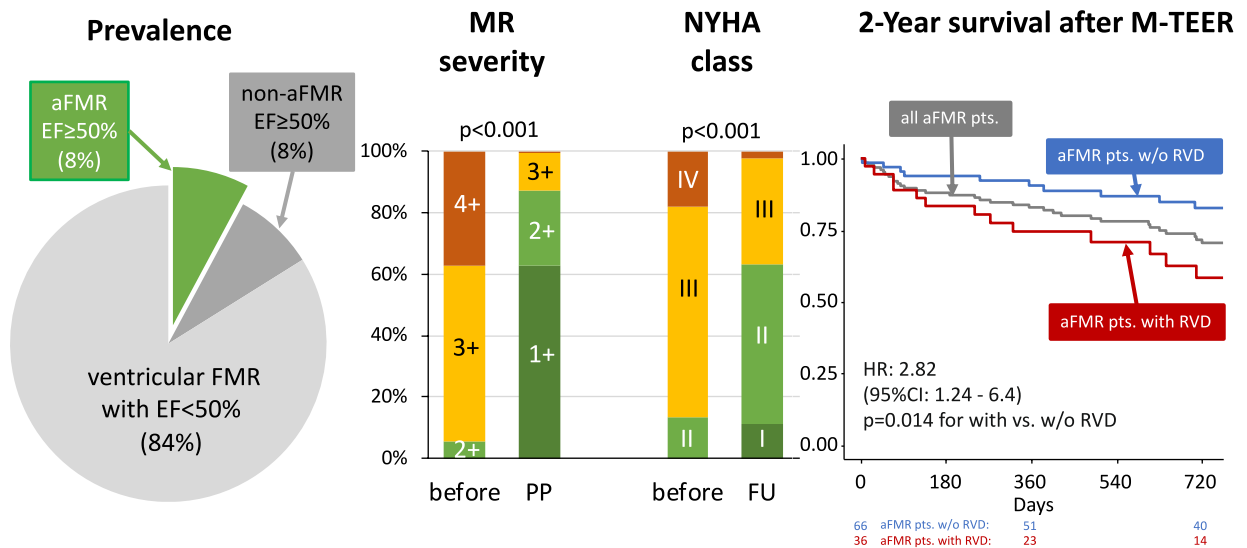


Abbildung 6: TMVR bei Patienten mit atrialer funktioneller MR (aFMR). Die linke Abbildung zeigt die Anteile von aFMR-, Non-aFMR- und vFMR-Patienten in einem Tortendiagramm. Zusätzlich wird die Abnahme der Grade der Mitralklappeninsuffizienz zwischen vor- und nach der Prozedur gezeigt („MR-Severity“). Die symptomatische Verbesserung wird durch die NYHA-Funktionsklasse vor der Prozedur und bei der Nachuntersuchung veranschaulicht. Die rechte Abbildung zeigt außerdem das 2-Jahres-Überleben von aFMR-Patienten in Abhängigkeit von dem Vorhandensein einer RVD in einer Kaplan-Meier-Kurve („2-Year survival after M-TEER“).

3.5 Einfluss der rechtsventrikulären Dysfunktion auf das *Outcome* von Patienten nach perkutaner Transkatheter-Mitralklappenreparatur

3.5.2 Rechtsventrikuläre Dysfunktion bei Patienten mit primärer Mitralklappeninsuffizienz

Right Ventricular Dysfunction Predicts Outcome After Transcatheter Mitral Valve Repair For Primary Mitral Valve Regurgitation

Philipp M. Doldi*, Lukas Stolz*, Daniel Kalbacher, Benedikt Köll, Martin Geyer, Sebastian Ludwig, Mathias Orban, Daniel Braun, Ludwig T. Weckbach, Thomas J. Stocker, Michael Näbauer, Satoshi Higuchi, Tobias Ruf, Jaqueline Da Rocha e Silva, Mirjam Wild, Noemie Tence, Matthias Unterhuber, Niklas Schofer, Aniela Petrescu, Holger Thiele, Philipp Lurz, Edith Lubos, Stephan von Bardeleben, Nicole Karam, Daryoush Samim, Jean-Michel Paradis, Christos Iliadis, Erion Xhepa, Christian Hagl, Steffen Massberg, Jörg Hausleiter.

*Geteilte Autorenschaft

European Journal of Heart Failure. 2022 Aug 23. doi: 10.1002/ejhf.2661.

Mehrere Studien haben gezeigt, dass das Vorliegen einer rechtsventrikulären Dysfunktion (RVD), ausgedrückt durch die Kopplung des rechten Ventrikels mit der Pulmonalarterie (RV-PA-Coupling), ein wichtiger Prädiktor für das Behandlungsergebnis bei einer Vielzahl von kardiologischen Erkrankungen ist, einschließlich der Aortenklappenstenose⁵², der pulmonalen Hypertonie²⁰ und der HFpEF³². Die RVD wurde kürzlich als starker Prädiktor für das Behandlungsergebnis bei Patienten identifiziert, die sich einer TMVR-Prozedur bei funktioneller Mitralklappeninsuffizienz unterziehen. Diesen Einfluss konnten wir sowohl bei Patienten mit ventrikulärer FMR (vFMR)²¹ als auch bei Patienten mit aFMR (*Doldi et al.*)⁹ nachweisen. Bisher sind die Prävalenz und die Auswirkungen von RVD auf die Behandlungsergebnisse bei Patienten mit primärer MR (PMR) unbekannt. Daher zielte diese Studie darauf ab, das Vorhandensein einer RVD bei mit TMVR behandelten PMR-Patienten zu definieren und in einem großen, multizentrischen externen Vergleichskollektiv zu validieren. Zusätzlich sollten

die Auswirkungen einer RVD auf die prozeduralen und symptomatischen Behandlungsergebnisse und die 2-Jahres-Mortalität bewertet werden.

Diese multizentrische Studie umfasste Patienten, die sich einer TMVR wegen einer symptomatischen PMR an 9 internationalen Zentren unterzogen haben. Zur Berechnung und Validierung des besten „Cut-offs“ für das Vorhandensein einer RVD wurde die Studienkohorte in eine „Derivation“- (DC) und externe Validierungskohorte (VC) aufgeteilt.

648 PMR-Patienten wurden in die Studie eingeschlossen. DC und VC waren hinsichtlich des Behandlungserfolgs und Ergebnissen bei der Nachuntersuchung vergleichbar. Die Sensitivitätsanalyse identifizierte die RVD als unabhängigen Prädiktor für die 2-Jahres-Mortalität in der DC (HR: 2,37, 95% Konfidenzintervall [KI]: 1,47-3,81, $p < 0,001$), was in der VC bestätigt werden konnte (HR: 2,06, 95% KI: 1,36-3,13, $p < 0,001$) (**Abbildung 7**). Der Behandlungserfolg (MR $\leq 2+$) und die symptomatische Verbesserung in der Nachverfolgung (NYHA $\leq II$) waren bei PMR-Patienten mit RVD signifikant geringer (MR $\leq 2+$: 82% vs. 93%, $p = 0,002$; NYHA $\leq II$: 57,3% vs. 66,5% $p = 0,09$ für mit vs. ohne RVD) (**Abbildung 8**). Bei allen PMR-Patienten beeinträchtigte das Vorliegen einer RVD das 2-Jahres-Überleben nach TMVR signifikant (HR: 2,23, 95% KI: 1,63-3,05, $p < 0,001$).

Die TMVR zeigte sich als wirksame Behandlungsoption für PMR-Patienten (*Doldi et al.*)¹⁴. Das Vorhandensein einer RVD ist mit einer geringeren MR-Reduktion, einer geringeren symptomatischen Verbesserung und einer erhöhten 2-Jahres-Mortalität verbunden. Dementsprechend könnte die RVD in präprozedurale prognostische Überlegungen einbezogen werden.

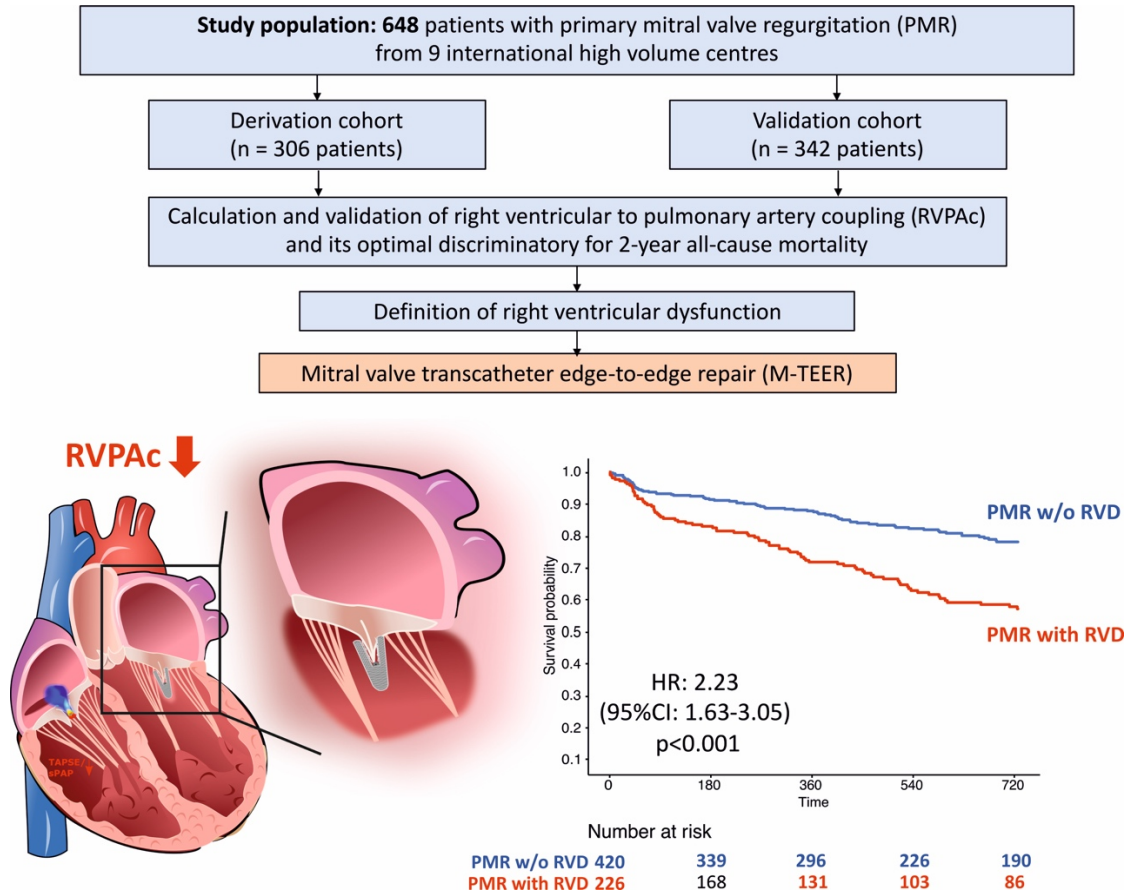


Abbildung 7: RVD ist ein unabhängiger Prädiktor für den klinischen und symptomatischen Erfolg nach TMVR. In der Abbildung 5 ist ein Flussdiagramm der Studienkohorte abgebildet sowie eine Kaplan-Meier-Kurve zur Darstellung des 2-Jahresüberlebens in Abhängigkeit des Vorhandenseins einer RVD.

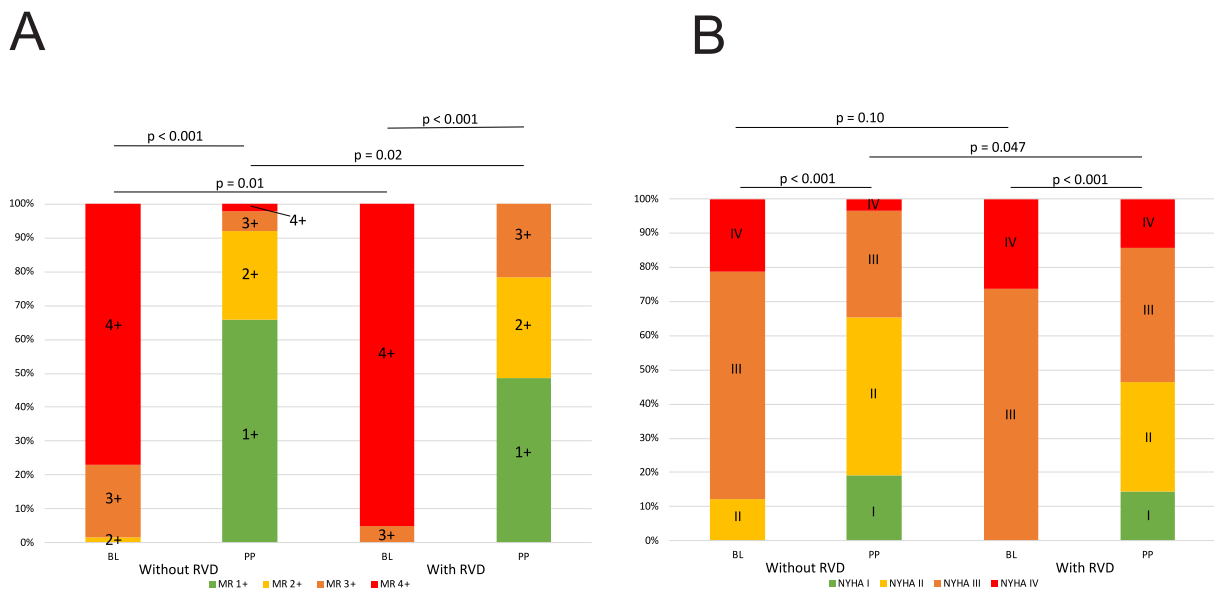


Abbildung 8: Symptomatischer und prozeduraler Erfolg. A zeigt die postprozedurale MR-Reduktion nach TMVR bei Patienten mit und ohne RVD. B zeigt den entsprechenden Grad der NYHA-Funktionsklasse bei der Nachuntersuchung

3.5.3 Das Kardiohepatische Syndrom bei fortgeschrittener Herzinsuffizienz

Cardiohepatic Syndrome Is Associated With Poor Prognosis in Patients Undergoing Tricuspid Transcatheter Edge-to-Edge Valve Repair

Lukas Stolz, Mathias Orban, Christian Besler, Karl-P. Kresoja, Daniel Braun, **Philipp M. Doldi**, Martin Orban, Christian Hagl, Karl-Philipp Rommel, Julia Mayerle, Sebastian Hausleiter, Kornelia Löw, Satoshi Higuchi, Mirjam Wild, Matthias Unterhuber, Steffen Massberg, Michael Näbauer, Holger Thiele, Philipp Lurz, Jörg Hausleiter

JACC Cardiovascular Interventions. 2022 Jan 24;15(2):179-189. doi: 10.1016/j.jcin.2021.10.033

Eine fortschreitende Herzinsuffizienz belastet zunehmend den kleinen Kreislauf und konsekutiv das rechte Herz. Hier kann es bei fehlender Unterbrechung dieses Teufelskreislaufes zu einer fortschreitenden Trikuspidalklappeninsuffizienz (TI) kommen.

In den letzten Jahren haben die Diagnose und Behandlung der TI an Aufmerksamkeit gewonnen, da diese mit einer hohen Krankenhauseinweisung wegen Herzinsuffizienz, Morbidität und Mortalität verbunden ist³³. Es ist bekannt, dass die zunehmende TI mit einer Beeinträchtigung der Leberfunktion verbunden ist. Klinische Anzeichen und Symptome dieser Stauung sind unter anderem periphere Ödeme, Aszites, Jugularvenenerweiterung und allgemeine Müdigkeit⁴⁵. Der kontinuierliche kongestiver Stress innerhalb der hepatischen Mikrozirkulation führt zu einem Anstieg der Cholestaseparameter (Serum-Gamma-Glutamyltransferase (GGT), alkalische Phosphatase (AP) und Bilirubin). Im Rahmen einer biventrikulären Herzinsuffizienz fördert eine verschlechterte arterielle Leberdurchblutung in Kombination mit kongestivem hämodynamischem Stress die Leberzellnekrose^{39, 45}. Diesen Zustand nennt man ein kardiohepatisches Syndrom²⁴.

Neben der optimalen medikamentösen Therapie hat sich die Transkatheter-Edge-to-Edge-Reparatur der Trikuspidalklappe (T-TEER) bei schwerer TI als neuartige alternative Behandlungsoption im Falle eines deutlich erhöhten chirurgischen Risikos etabliert^{28, 53}.

Der prädiktive Wert des kardiohepatischen Syndroms (CHS) insbesondere in Bezug auf eine T-TEER Therapie ist jedoch bislang unerforscht gewesen. Daher analysierten wir die Auswirkungen eines CHS auf die 1-Jahres-Gesamtmortalität, die Hospitalisierungen, die symptomatische Ergebnisse und die körperliche Leistungsfähigkeit nach einer T-TEER Prozedur.

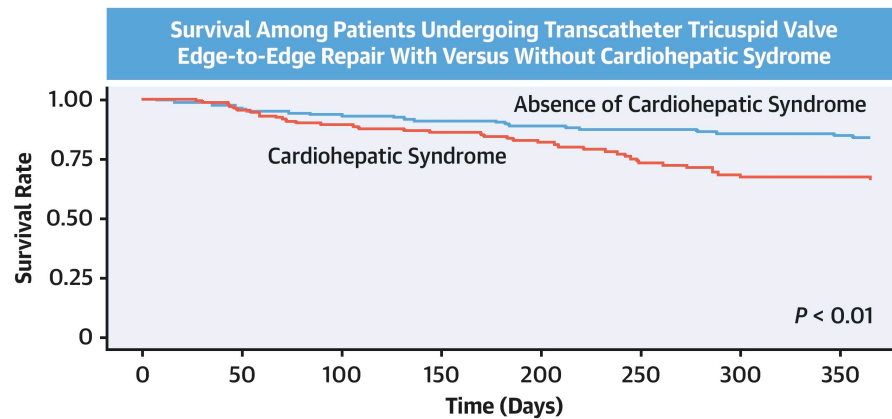
Diese Studie umfasste 305 Patienten, die sich zwischen 2016 und 2020 an zwei großen akademischen Zentren einer T-TEER Prozedur unterzogen haben. Ein CHS wurde als Erhöhung von mindestens 2 von 3 Cholestaseparametern definiert.

Eine T-TEER reduzierte den TI-Schweregrad auf $\leq 2+$ bei 257 von 305 eingeschlossenen Patienten (86,2 %). Ein CHS lag bei 45,2 % der Patienten vor und war mit einer höheren Sterblichkeitsrate und einer höheren Hospitalisierung wegen einer Herzinsuffizienz (HHF) verbunden (CHS vs. kein CHS: geschätzte 1-Jahres-Mortalität, 34,0 % vs. 15,9 % [$p < 0,01$]; HHF, 23,0 % vs. 12,2 % [$p = 0,01$]). Ein CHS wurde als unabhängiger Prädiktor für die 1-Jahres-Gesamtmortalität identifiziert (HR: 1,86; 95 % KI: 1,10–3,14; $p < 0,05$,

Abbildung 9)⁴⁹. Unabhängig von dem Vorhandensein eines CHS verbesserte die T-TEER die New York Heart Association Funktionsklasse (NYHA) und die 6-Minuten-Gehstrecke bei der Mehrzahl der Patienten. Zusätzlich verbesserten sich die Leberwerte nach T-TEER bei den Patienten mit initial eingeschränkter Leberfunktion.

Obwohl die T-TEER das Potenzial hat, die Leberfunktion teilweise zu verbessern, ist der Grad der Leberfunktionsstörung entscheidend für prognostische Überlegungen bei diesen Patienten. Daher raten wir dazu, die präoperative Leberfunktion bei der Beurteilung von Patienten zu evaluieren, damit das Herzteam den Patienten die bestmöglichen Empfehlungen geben kann.

CENTRAL ILLUSTRATION: Cardiohepatic Syndrome in Tricuspid Transcatheter Edge-to-Edge Valve Repair Patients



No. at risk:

	0	50	100	150	200	250	300	350
— No CHS	164	151	142	135	117	109	106	102
— CHS	135	124	112	107	89	76	66	61

* Cardiohepatic syndrome (CHS) = Elevation of 2 out of 3 laboratory parameters of cholestasis: alkaline phosphatase, gamma glutamyl transferase, bilirubin

Stolz, L. et al. J Am Coll Cardiol Intv. 2022;15(2):179-189.

Abbildung 9: Das kardiohepatische Syndrom bei Patienten mit Transkatheter-Edge-to-Edge-Reparatur der Trikuspidalklappe. Das 1-Jahres-Überleben nach T-TEER ist bei Vorliegen eines kardiohepatischen Syndroms beeinträchtigt.

3.5.4 Die Indocyanin grün Plasmaelimination als neuer Parameter zur dynamischen Messung der Leberfunktionsstörung bei Patienten mit atrio-ventrikulären Klappeninsuffizienzen

Indocyanine Green Clearance Predicts Outcome In Patients Undergoing Transcatheter Valve Intervention For Severe Atrio-ventricular Valve Regurgitation

Philipp M. Doldi, Lukas Stolz, Joscha Buech, Shekar Saha, Ludwig Weckbach, Jonas Gmeiner, Martin Orban, Daniel Braun, Thomas J. Stocker, Michael Nabauer, Christian M. Lange, Steffen Massberg, Christian Hagl, Jörg Hausleiter

Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery, 2023 Feb 6; doi: 10.1093/icvts/ivad024

Kürzlich wurde das CHS als ein wichtiger prognostischer Parameter bei Patienten identifiziert, die wegen schwerer MI oder TI behandelt wurden und es führt bekanntermaßen zu einer erhöhten Sterblichkeit nach einer TMVR und Transkatheter Trikuspidalklappenreparatur (TTVR). Erhöhter kongestiver Stress fördert die Leberzellnekrose und führt zu einer Erhöhung der Serumleberparameter. Insbesondere bei Vorliegen einer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF) wird eine Leberschädigung durch ein reduziertes Vorwärtsschlagvolumen begünstigt. Dennoch berücksichtigen aktuelle Risikorechner (EuroSCORE II [European System for Cardiac Operative Risk Evaluation II], STS-PROM [Society of Thoracic Surgeons Predicted Risk of Mortality] und TRI-SCORE) das CHS nicht angemessen in ihrer Berechnung. Darüber hinaus repräsentieren alle bekannten Serumleberparameter statische (nicht dynamische) Tests mit unterschiedlicher Sensitivität und können daher nicht für eine schnelle Erkennung von Veränderungen im kardio-hepatischen Kreislauf verwendet werden. Darüber hinaus variieren ihre Halbwertszeiten zwischen Tagen und Wochen, was ihre Interpretation im Rahmen einer akuten Herzinsuffizienz und die postinterventionelle Bewertung des Behandlungserfolgs erschweren. In diesem Zusammenhang könnten dynamische Tests zur Bewertung der Leberfunktion von Vorteil sein. Indocyaningrün (ICG) ist ein fluoreszierender Farbstoff, der selektiv von den Hepatozyten aufgenommen und ausgeschieden wird. Die ICG-Elimination stellt aufgrund ihrer einzigartigen Eigenschaften einen dynamischen und nicht-invasiven Test dar, der mit der Leberfunktion korreliert. Die ICG-

Plasma-Eliminationsrate (PDR) ist ein validierter und weit verbreiteter dynamischer Leberfunktionstest bei Patienten, die sich einer Hepatektomie, einer Lebertransplantation, oder einer koronaren Bypass-Operation unterziehen und wird auch in der Intensivmedizin verwendet.

Wir analysierten prospektiv und zum ersten Mal die ICG-Plasma-Eliminationsrate bei Patienten, die sich einem Transkatheter Eingriff an der Mitral- oder Trikuspidalklappe (TVR) unterzogen.

Von insgesamt 44 am Universitätsklinikum München behandelten Patienten wurden 21 (48 %) wegen einer schweren MI, 20 (46 %) wegen einer schweren TI und 3 (7 %) wegen beider Erkrankungen behandelt. Der Verfahrenserfolg, definiert als MI/TI $\leq 2+$, betrug 94% bei MI- und 92% bei TI-Patienten. Die Patienten erhielten bei der Aufnahme und vor der Entlassung sowohl statische als auch dynamische Leberfunktionstests. Die statische

Leberfunktionsanalyse umfasste Serumleberparameter (Bilirubin, AST, ALT, Gamma-GT, AP und Cholinesterase). Für die dynamische Bewertung der Leberfunktion wurden die

Indocyaningrün-PDR (%/min) und R15 (%/min) bewertet. Niedrigere PDR- und höhere R15-Werte korrelierten mit Serumparametern die eine Beeinträchtigung Leberfunktion zeigen (**Abbildung 10**). Nach der TVR-Prozedur gab es keine Veränderungen der statischen

Serumleberfunktionsparameter, jedoch führte die TVR zu einer signifikanten Verbesserung der Leberfunktion, nicht-invasiv gemessen mit dem LIMON[®]-Assay (PDR und R15 beide,

$p \leq 0,001$, **Abbildung 11**). Die ROC-Analyse zeigte, dass ein Grenzwert von 12,95 %/min des

Indocyaningrün-PDR-Parameters bei Aufnahme den besten Unterscheidungswert für das 1-

Jahres-Überleben hatte. Patienten mit einer Ausgangs-ICG-Plasma-Eliminationsrate (PDR)

von $< 12,95$ %/min zeigten eine signifikant erhöhte 1-Jahres-Mortalität (HR: 1,54, 95 %-KI:

1,05 – 2,25, $p = 0,027$,

Abbildung 12) und eine geringere Verbesserung der NYHA-Funktionsklasse ($p = 0,05$).¹²

Das CHS bei Patienten mit atrioventrikulären Klappeninsuffizienzen stellt eine unterdiagnostizierte Erkrankung mit hoher prognostischer Bedeutung dar. Es wird jedoch in derzeit verwendeten perioperativen Risiko-Scores nicht ausreichend berücksichtigt. Der Nachweis einer Leberfunktionsstörung kann aufgrund der Verwendung meist statischer Serumtests mit unterschiedlicher Sensitivität und langen Halbwertszeiten eine Herausforderung darstellen. Der LIMON[®]-Test, der die ICG-Plasmaelimination misst, ist ein dynamischer und nicht-invasiver Leberfunktionstest, der verwendet werden kann, um den

Grad der Beeinträchtigung der Leberfunktion und die Prognose bei Patienten zu bestimmen, die mit einer TVR-Prozedur behandelt werden.

Correlation analysis of liver function tests Invasive vs. Non-invasive

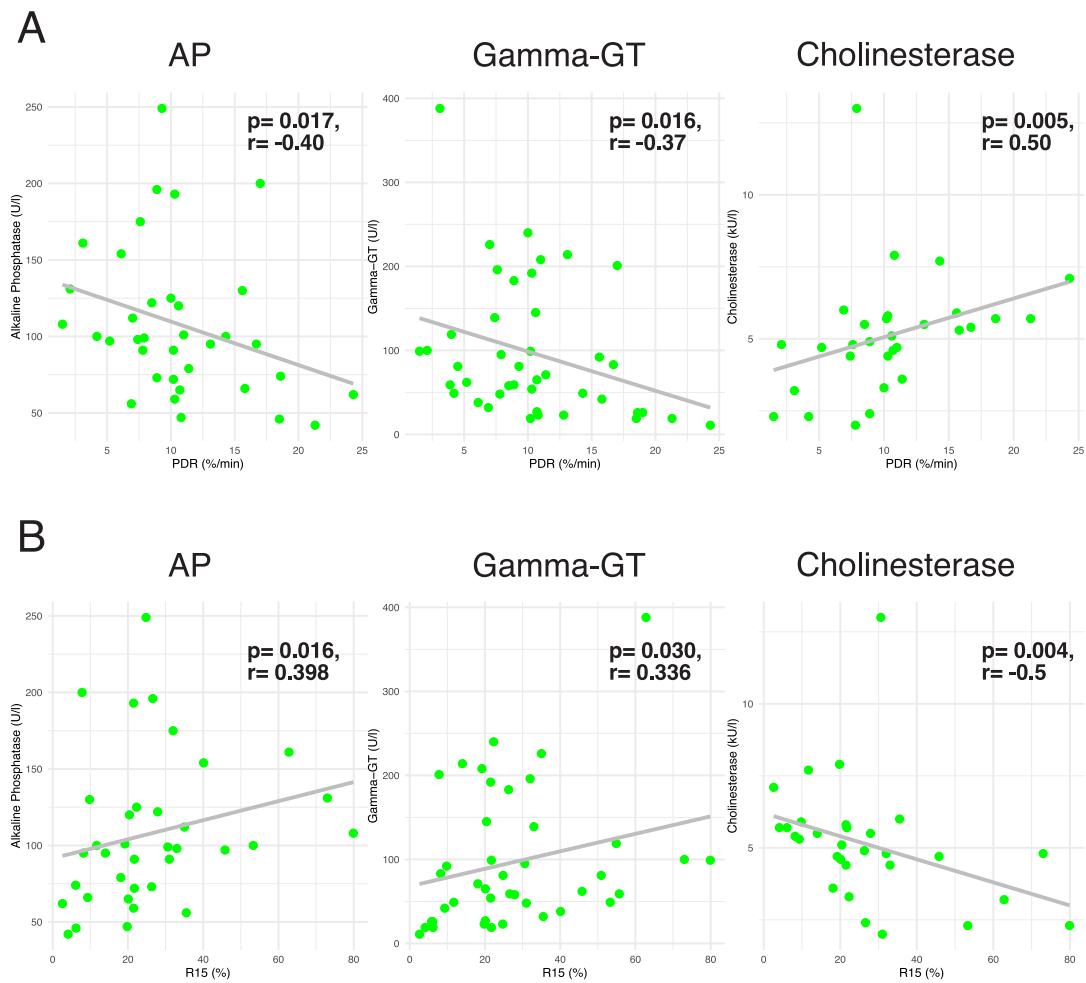


Abbildung 10: Korrelationsanalyse von Leberfunktionstests - Invasiv vs. Nicht-invasiv. A zeigt die Korrelation zwischen AP, Gamma-GT und Cholinesterase und PDR. B zeigt die Korrelation zwischen AP, Gamma-GT und Cholinesterase und R15.

Periprocedural LIMON measurements

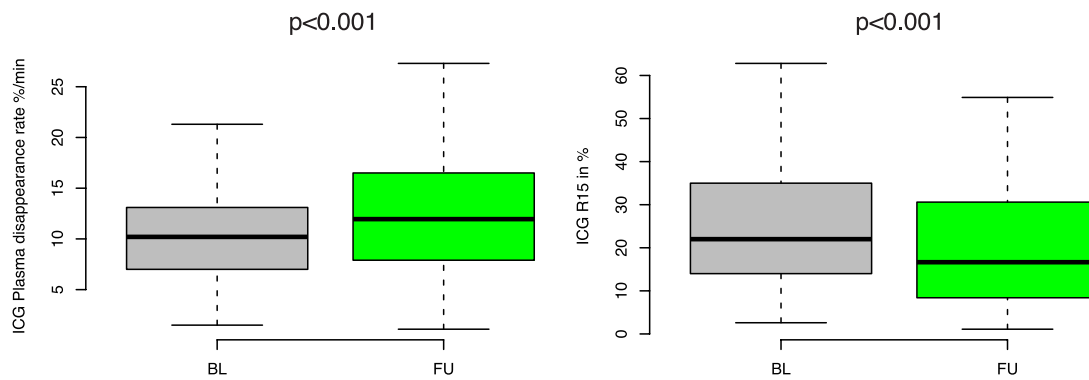


Abbildung 11: Die periprozeduralen LIMON®-Messungen. Diese Abbildung veranschaulicht die Änderungen von PDR und R15 zwischen dem Ausgangswert und der Entlassung.

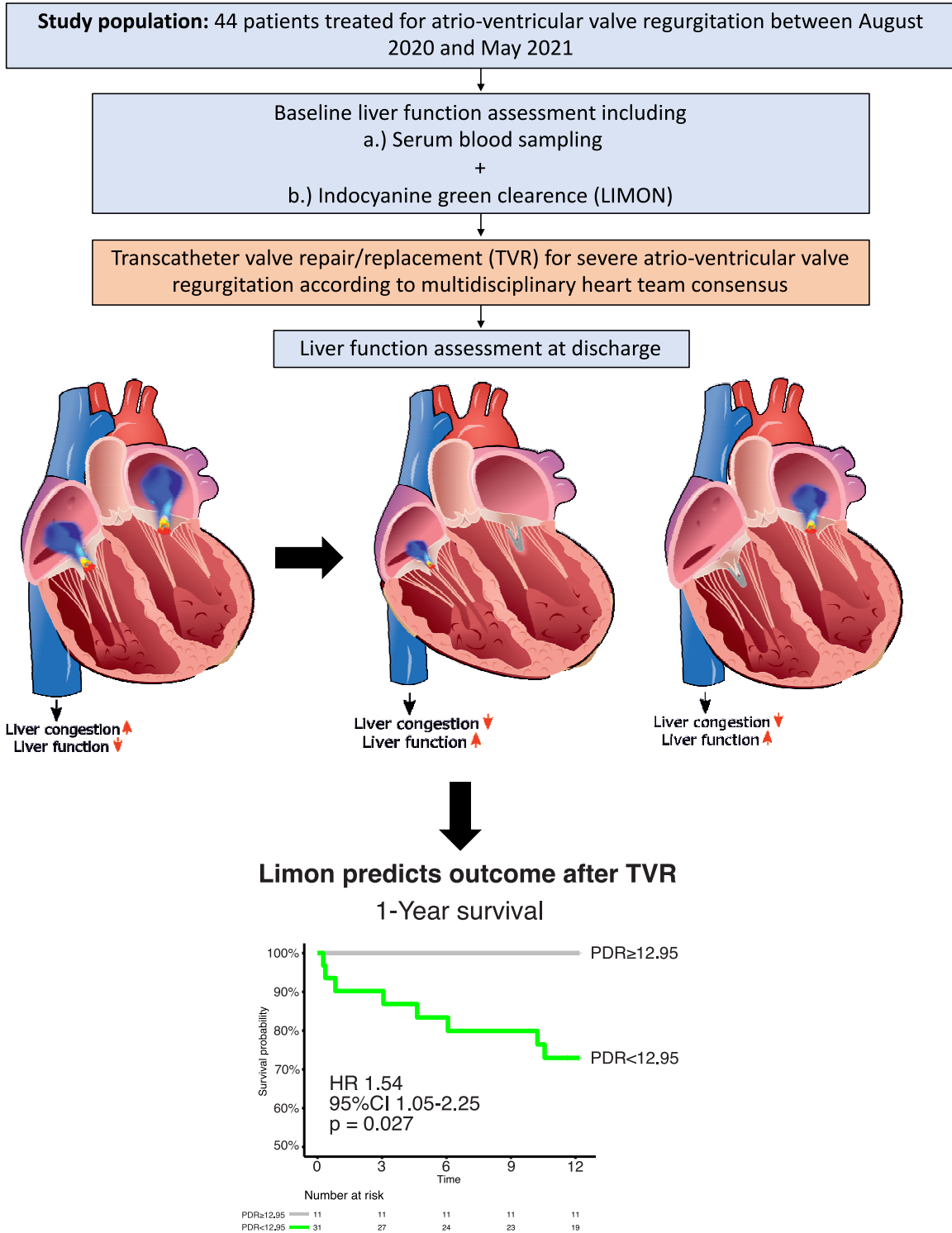


Abbildung 12: Die Eliminierung von Indocyaningrün sagt das Ergebnis nach TVR voraus. Diese Abbildung zeigt ein Studienflussdiagramm sowie den Einfluss von einer Leberfunktionsstörung auf das 1-Jahresüberleben nach TVR.

3.6 Der Transkatheter-Aortenklappenersatz

3.6.1 *Outcome* und symptomatischer Benefit von Patienten mit hochgradiger Aortenklappenstenose und chronischer obstruktiver Lungenerkrankung nach Transkatheter-Aortenklappenersatz

Clinical Outcome Following Transcatheter Aortic Valve Implantation In Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Philipp M. Doldi, Julius Steffen, Martin Orban, Hans Theiss, Sebastian Sadoni, Christian Hagl, Steffen Massberg, Jörg Hausleiter, Simon Deseive, Daniel Braun

JACC Cardiovascular Interventions. 2022 Jun 13; doi: 10.1016/j.jcin.2022.03.017.

Die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) ist eine der drei häufigsten Todesursachen weltweit¹⁶. Daher überrascht es nicht, dass 16% bis 43% der Patienten mit AS, die sich einer TAVI unterziehen, eine komorbide COPD haben^{25,43}. Die COPD wurde bereits als unabhängiger Risikofaktor für die Mortalität bei TAVI-Patienten identifiziert. Dyspnoe ist ein Leitsymptom sowohl der schweren Aortenklappenstenose als auch der COPD. Daher kann es schwierig sein, die für die Symptome des Patienten ursächliche Erkrankung zu identifizieren. Zudem, zeigen möglicherweise Patienten mit COPD eine geringere Verbesserung des Funktionsstatus und der Symptomatik nach TAVI. Inwieweit die TAVI die Symptome und die Prognose bei Patienten mit verschiedenen COPD-Stadien verbessern kann, ist ungewiss.

Daher analysierten wir retrospektiv alle Patienten, die sich einer TAVI am Universitätsklinikum München unterzogen haben und einen präprozeduralen Lungenfunktionstest (PFT) hatten. Die Patienten wurden gemäß den aktuellen Leitlinien der Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) in 5 Gruppen eingeteilt: Keine COPD und COPD GOLD 1–4. Von den 863 Patienten der Studienkohorte hatten 440 gemäß präprozeduraler PFT eine COPD. Patienten mit COPD zeigten signifikant niedrigere Überlebensraten nach TAVI im Vergleich zu Nicht-COPD-Patienten (Hazard Ratio [HR] 1,74, 95% Konfidenzintervall (KI) 1,36- 2,22, p <0,001). Darüber hinaus nahm die geschätzte 2-Jahres-Überlebensrate mit zunehmendem Schweregrad der COPD ab (GOLD 1: 76%, GOLD 2: 73%, GOLD 3: 63%, GOLD 4: 44%; p <0,001, **Abbildung 13A**)⁸. Der symptomatische Nutzen der TAVI Prozedur, bewertet nach der

Verbesserung der Funktionsklasse der New York Heart Association (NYHA) um mindestens einen Grad bei der Nachbeobachtung, nahm mit steigendem COPD-Schweregrad ab (keine COPD: 71%; GOLD 1 und 2: 70%; GOLD 3: 60% und GOLD 4: 54%; **Abbildung 13B**). Als wichtiger unabhängiger Diagnose- und Outcomeprädiktor bei COPD-Patienten, haben wir den optimalen FEV1%-Cut-Off gemäß seinem diskriminierenden Wert für die Mortalität bestimmt. Die Receiver-Operator-Curve (ROC)-Analyse zeigte, dass ein FEV1%- Cut-Off bei 66% den besten Diskriminationswert für die 2-Jahres Mortalität bei COPD-Patienten hatte (**Abbildung 14**). Interessanterweise deuten unsere Daten daraufhin, dass der optimale FEV1-Grenzwert in Bezug auf die Mortalität im GOLD-2-Krankheitsstadium liegt. Dieser Befund impliziert, dass COPD das Überleben von TAVI-Patienten bereits in relativ frühen Krankheitsstadien beeinflusst.

Zusammenfassend ist die COPD eine häufige Komorbidität bei TAVI-Patienten und die Prognose dieser Patienten ist schlecht. Diese Studie der bisher größten TAVI-Kohorte mit vollständigen PFT-Daten unterstreicht die prognostische Auswirkung des COPD-Schweregrads auf das *Outcome* und den symptomatischen Nutzen der Prozedur (*Doldi et al.*). Obwohl die TAVI bei Patienten mit COPD sicher und wirksam ist, wirkt sich eine zunehmende Schwere der Erkrankung negativ auf das Überleben und den symptomatischen Nutzen aus. Diese Ergebnisse können die Entscheidungsfindung für die TAVI in dieser Patientenpopulation mit hohem Risiko erleichtern.

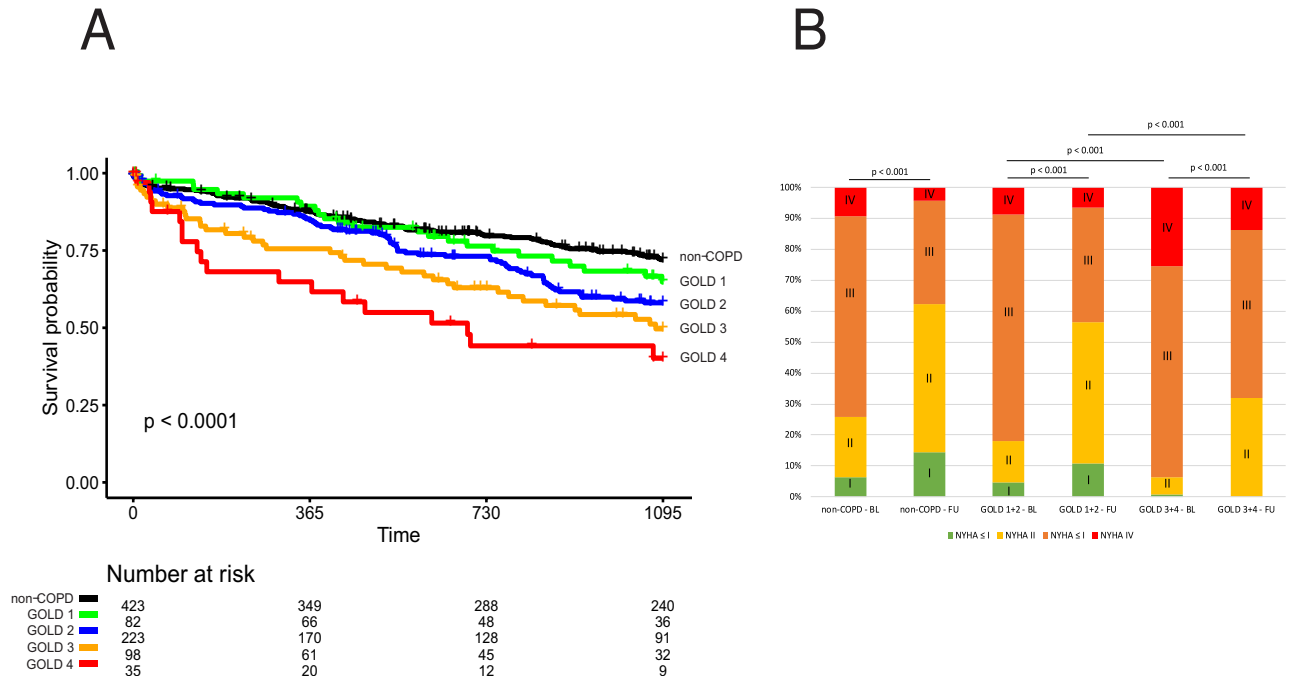


Abbildung 13: Überleben von COPD-Patienten nach GOLD-Stadien. Diese Abbildung zeigt das Überleben von COPD-Patienten mit unterschiedlichen GOLD-Stadien im Vergleich zu Nicht-COPD-Patienten (A). Die Kaplan-Meier-Kurven zeigen, dass höhere COPD-Stadien mit einem schlechteren Outcome einhergehen. Zudem zeigt B, dass der zunehmende Schweregrad der COPD den symptomatischen Nutzen der Prozedur schmälert.

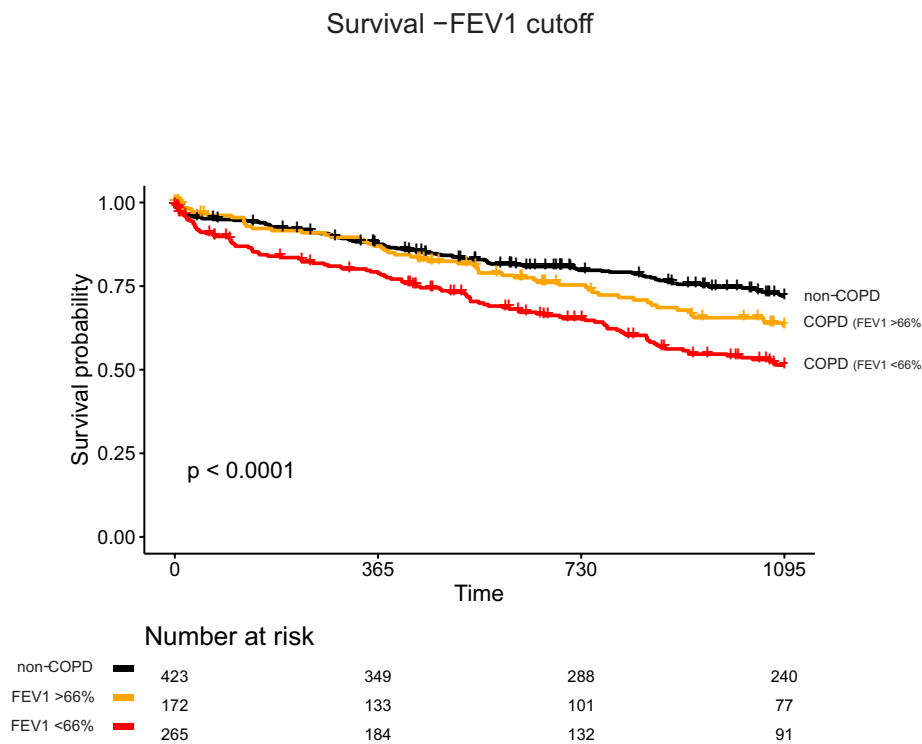


Abbildung 14: Überleben – FEV1-Grenzwert. Diese Kaplan-Meier-Kurven zeigen das Überleben von COPD-Patienten mit einem FEV1-Wert <66% im Vergleich zu denen mit einem FEV1-Wert >66%. Die Überlebensrate von Patienten mit einem FEV1-Wert <66% war signifikant niedriger.

3.6.2 Analyse einer neuen fluoroskopischen Implantationstechnik im Rahmen eines Transkatheter-Aortenklappenersatzes mit einer selbst-expandierbaren Prothese zur Reduktion der postinterventionellen Schrittmacherpflichtigkeit

Transcatheter Aortic Valve Replacement with the Self-Expandable Core Valve Evolut Prosthesis Using the Cusp-Overlap vs. Tricuspid-View

Philipp M. Doldi, Lukas Stolz, Felix Escher, Julius Steffen, Jonas Gmeiner, Daniel Roden, Marie Linnemann, Kornelia Löw, Simon Deseive, Thomas J Stocker, Martin Orban, Hans Theiss, Konstantinos Rizas, Adrian Curta, Sebastian Sadoni, Joscha Buech, Dominik Joskowiak, Sven Peterss, Christian Hagl, Steffen Massberg, Jörg Hausleiter, Daniel Braun

Journal of Clinical Medicine. 2022 Mar 12;11(6):1561. doi: 10.3390/jcm11061561.

Infolge der zunehmenden Sicherheit und Wirksamkeit der TAVI Prozedur, steigt die Anzahl der jährlich durchgeführten Eingriffe stetig an³⁷. Ein damit einhergehender Erfahrungszuwachs sowie technische Fortschritte haben in den letzten Jahren dazu beigetragen, die Eingriffskomplikationen deutlich zu reduzieren. Dennoch bleibt die Inzidenz von Überleitungsstörungen einschließlich Bradykardie, Linksschenkelblock (LBBB), Rechtsschenkelblock (RBBB) und hochgradigem atrioventrikulärem Block (HAVB) hoch und kann zur permanenten Schrittmacherimplantation (PPI) führen. Die PPI nach einer TAVI mit selbstexpandierenden Klappen ist häufig und tritt bei 17–40 % der Patienten auf^{1,37}. Die TAVR-Implantationstiefe ist hier ein entscheidender Faktor. Insgesamt werden hauptsächlich 2 fluoroskopische Projektionen zur Implantation einer Transkatheter-Aortenklappe verwendet, die traditionelle „3-Segel-Technik“ (three-cusp-view, TCV) und die neuere „Segelüberlappungs-Technik“ (cusp-overlap-view, COP) (**Abbildung 15**). Bei der COP kann auf Grund der anderen Einstellung der Aorta ascendens, die Prothese höher implantiert werden, was möglicherweise die Rate an Rhythmusstörungen verringert. Die Überlegenheit der COP

gegenüber der TCV im Hinblick auf die Notwendigkeit einer Schrittmacherimplantation blieb jedoch ungewiss und Daten zu diesem Thema sind rar. Ziel dieser Studie war es, eine systematische Analyse der prozeduralen Ergebnisse nach einer TAVI mit der selbstexpandierenden CoreValve Evolut-Prothese durchzuführen und die beiden Projektionsangulationen COP und TCV im Hinblick auf die Schrittmacherimplantationen zu vergleichen.

Es gab keinen Unterschied im primären Endpunkt, definiert als technischer Erfolg gemäß der internationalen VARC-3-Definition, zwischen TCV- und COP-Patienten (Technischer Erfolg: 93,4% vs. 90,2%, OR 0,65, 95% KI 0,16-2,4, $p = 0,51$). Es gab auch keinen Unterschied hinsichtlich des Endpunktes von strukturellen kardialen Komplikationen (OR 0,82, 95% KI 0,22-2,87, $p = 0,75$)¹³. Dennoch, bestand bei COP-Patienten im Vergleich zu TCV-Patienten ein signifikant geringeres Risiko für die Implantation eines permanenten Schrittmachers nach dem Eingriff (27,9% in der TCV-Gruppe, 13,1% in der COP-Gruppe, OR 0,39, 95% KI 0,15-0,97, $p = 0,047$, **Abbildung 16**, *Doldi et al.*). Die Implantation der selbstexpandierenden CoreValve Evolut-Prothese unter Verwendung der COP-Technik könnte dazu beitragen, die Rate der Schrittmacherimplantationen nach TAVI zu reduzieren, indem die Visualisierung des linksventrikulären Ausflusstrakts während der Klappenentfaltung verbessert wird.

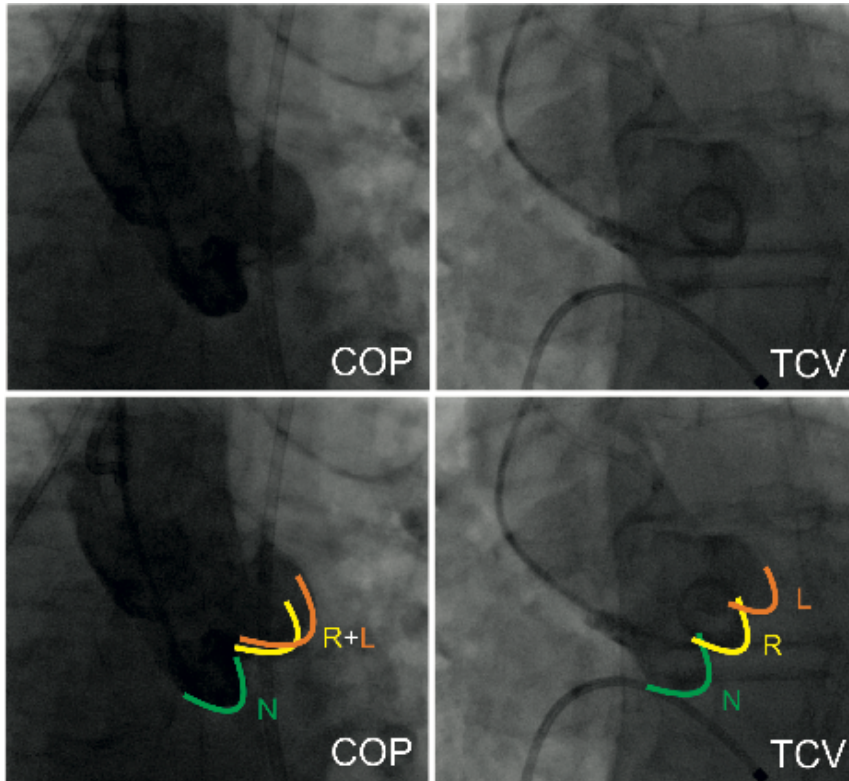


Abbildung 15: Implantationstechnik. Diese Abbildung zeigt die zwei verschiedenen Implantationstechniken, die in dieser Studie analysiert wurden. COP (auf der linken Seite) mit Überlappung der rechten und linken Segeltasche und TCV (auf der rechten Seite) mit allen drei Segeltaschen in einer Linie dargestellt.

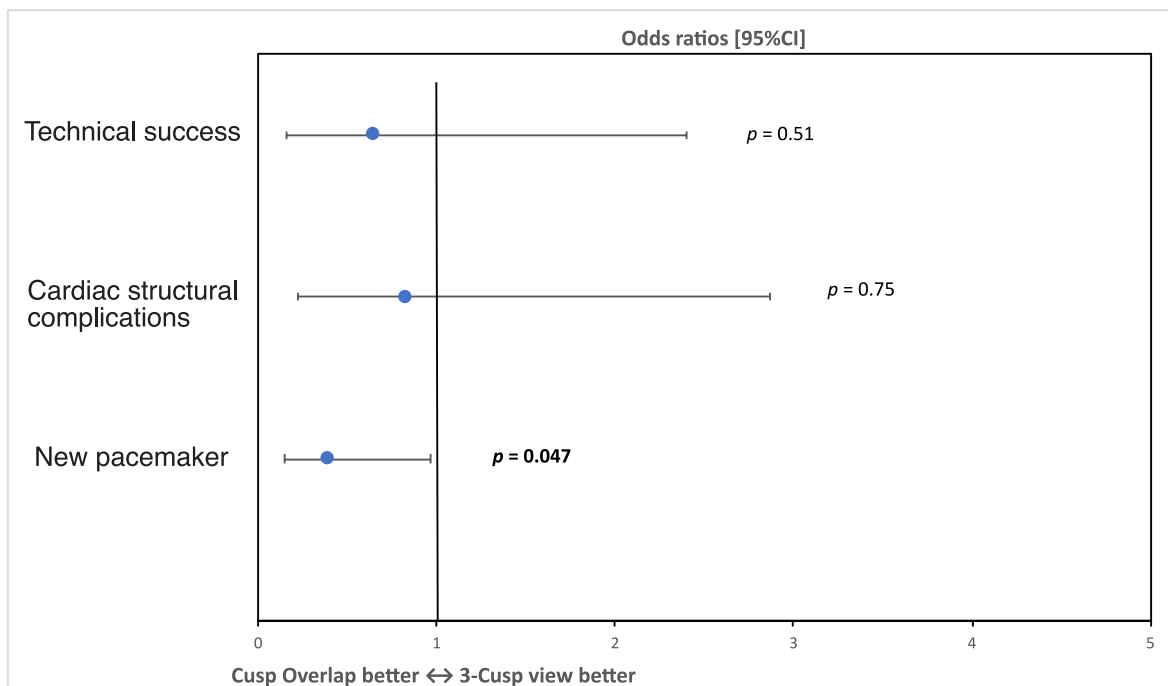


Abbildung 16: Primäre und sekundäre Endpunkte. Abbildung 3 zeigt die Odds Ratios und 95%-Konfidenzintervalle für primäre und sekundäre Endpunkte, die einen signifikanten Unterschied hinsichtlich des Risikos einer permanenten Schrittmacherimplantation zeigen.

3.6.3 Notfall TAVI Prozedur bei Patienten mit akuter Herzinsuffizienz im kardiogenen Schock

Emergency TAVI for acute heart failure due to severe aortic stenosis in critically ill patients with or without cardiogenic shock

Julius Steffen, Angelika Stocker, Clemens Scherer, Magda Haum, Julius Fischer, **Philipp M. Doldi**, Hans Theiss, Daniel Braun, Konstantinos Rizas, Sven Peterß, Jörg Hausleiter, Steffen Massberg, Martin Orban, Simon Deseive

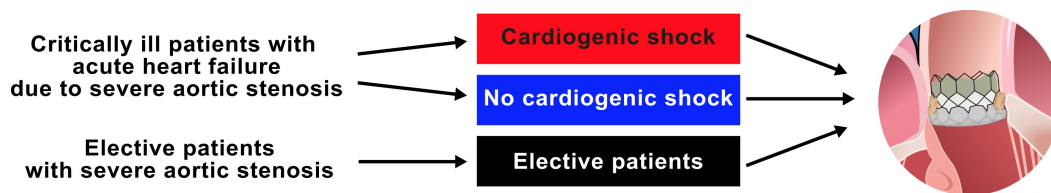
European Heart Journal Acute Cardiovascular Care. 2022 Oct 10; zuac131. doi: 10.1093/ehjacc/zuac131.

Bei manchen Patienten wird eine hochgradige AS zu spät erkannt und therapiert. Die über Jahre steigenden linksventrikulären Füllungsdrücke können dann zum akuten Herzversagen und zum kardiogenen Schock führen. Inwieweit eine TAVI Prozedur bei diesem schwer kranken und akut lebensbedrohlichem Patientenkollektiv eine Therapieoption sein kann, wurde bislang nicht untersucht und bleibt unklar.

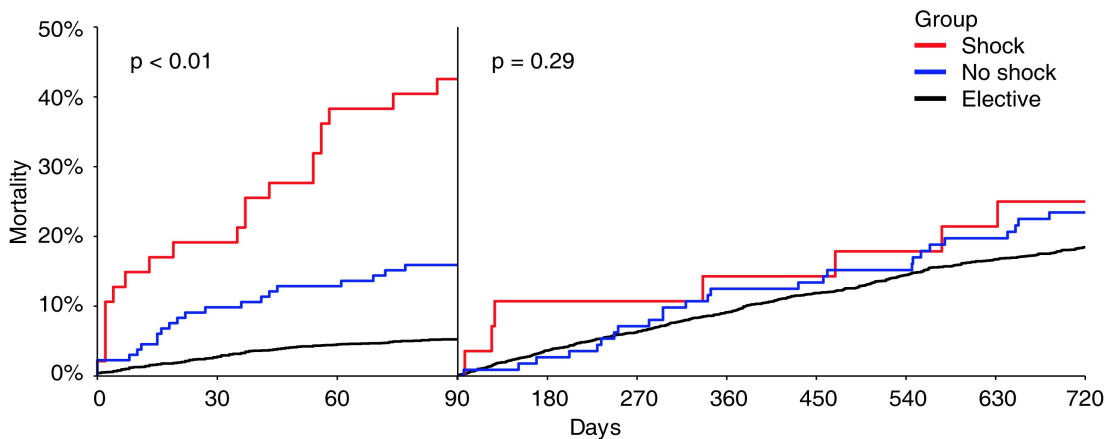
Ziel der Studie war es also, in einem großen Kollektiv die klinischen Merkmale dieser schwer kranken Patienten zu untersuchen und Prädiktoren für die Mortalität zu identifizieren.

Alle 2930 Patienten, die sich zwischen 2013 und 2019 in unserem Zentrum einer transfemorale TAVI unterzogen haben, wurden retrospektiv auf das Vorhandensein eines kritisch kranken Zustandes oder kardiogenen Schocks (CS), der einer Notfall-TAVI Prozedur bedurfte, untersucht. Diese Patienten wurden entsprechend des Vorhandenseins oder Fehlens eines CS in zwei Gruppen eingeteilt. Als Vergleich dienten die übrigen Patienten mit elektiver TAVI. Primärer Endpunkt war die 90-Tage-Mortalität. Von den 179 kritisch kranken Patienten erfüllten 47 die Kriterien eines CS (Schockgruppe) und 132 erfüllten diese trotz einer schweren Dekompensation nicht (No-Schockgruppe). Schockpatienten waren häufiger männlich und hatten höhere Society of Thoracic Surgeons Scores [15,6, IQR (8,0–32,1) vs. 5,5 (3,9–8,5), $p < 0,01$] im Vergleich zu den schwer dekompenzierten Patienten. Die 90-Tage-Sterblichkeit betrug in der Schockgruppe 42,6 %, in der Gruppe ohne Schock 15,9 % und in der Elektivgruppe 5,3 % ($p < 0,01$, **Abbildung 17**). Eine Landmark-Analyse ab Tag 90 zeigte eine

ähnliche Sterblichkeit ($p = 0,29$) in allen Gruppen⁴⁸. Die multivariable Regression identifizierte eine mechanische Beatmung, eine Hämofiltration, ein erhöhtes C-reaktives Protein oder Bilirubin und eine Hypotonie vor TAVI als unabhängige Prädiktoren für die 90-Tage-Mortalität. Zusammenfassend, war die 90-Tage-Sterblichkeit nach TAVI bei kritisch kranken Patienten deutlich erhöht. Überlebende haben jedoch ähnliche Ergebnisse wie elektive TAVI Patienten. Dementsprechend geht eine Notfall-TAVI Prozedur mit einem erhöhten Risiko einher, ist jedoch eine mögliche und möglicherweise die einzige Therapie-Option für dieses schwerkranke Patientenkollektiv.



All-cause mortality with landmark analysis from day 90



Predictors for 90-day mortality

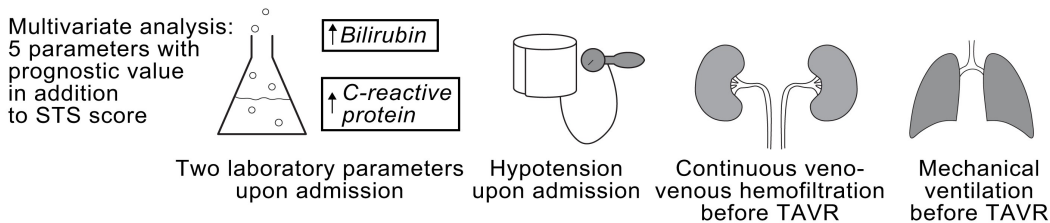


Abbildung 17. Notfall-TAVI bei schwer kranken- und Schock-Patienten. Diese Graphik zeigt das 90-Tage- und 3-Jahresüberleben von Patienten im kardiogenen Schock, bei schwerer dekompensierter Herzinsuffizienz und einer elektiven Vergleichsgruppe. Zudem werden die Prädiktoren für eine erhöhte 90-Tage Mortalität aufgeführt.

4. Diskussion

Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz-Symptomatik leiden häufig an höhergradigen Herzklappenvitien. Sie verspüren eine deutliche Leistungsminderung im Alltag mit Luftnot, Ödemen, Thoraxschmerzen, Schwindel oder gar Synkopen, was zu wiederholten Hospitalisierungen führt. Diese Zustände senken die Lebensqualität enorm und belasten die Patienten ebenso, wie deren Angehörige. Wenn diese Herzklappenvitien unentdeckt und unbehandelt bleiben, beginnt für die Patienten ein sowohl pathophysiologischer als auch symptomatischer Teufelskreislauf, welcher schnell zum Tod führt.

Die sich rasant entwickelnde Medizintechnologie und Forschung in dem Bereich, hat besonders in der letzten Dekade vielen dieser Patienten effektive und risikoarme Behandlungsoption ermöglicht. Dennoch befinden wir uns immer noch in einer spannenden Phase, in der wir täglich methodisch, technisch und pathophysiologisch über dieses schwer kranke Patientenkollektiv dazulernen. Das komplexe hämodynamische Zusammenspiel zwischen unterschiedlichen Herzklappenvitien und Herzinsuffizienz unterschiedlicher Genese ist noch unvollständig verstanden und besonders im Hinblick auf interventionelle Therapieoptionen besteht noch viel Forschungsbedarf. Wir konnten zeigen, dass die interventionelle Herzklappentherapie ein sicherer und effektiver Behandlungsansatz bei unterschiedlichen Patientengruppen sein kann. Es kristallisierte sich jedoch gerade auch durch unsere Arbeiten heraus, dass es sich um sehr heterogene Kollektive in unterschiedlichen Stadien ihrer Erkrankung handelt und, dass eine frühe und genaue Erkennung und Unterscheidung wichtig für den prozeduralen Erfolg sind. Dies hat nicht nur einen signifikanten Einfluss auf das Überleben der Patienten, sondern auch auf die symptomatische Verbesserung in deren Alltag. Hier konnten wir mehrere wichtige Charakteristika und Prädiktoren ermitteln, welche Auswirkungen auf das *Outcome* der Patienten nach interventioneller Therapie haben. Wir haben in unseren Arbeiten versucht, neben harten Endpunkten (Mortalität) bewusst auch stets den funktionellen Zustand und die Symptomatik der Patienten anzuschauen und haben die Therapie auch in dieser Hinsicht bewertet. Dies hat uns gelehrt, dass Patienten nach interventioneller Therapie in Bezug auf Symptomatik und Überleben unterschiedlich stark profitieren.

Besonders hervorzuheben ist sicherlich die Relevanz der rechtsventrikulären Funktion, die in einigen unserer Arbeiten, aber auch weltweit als wesentlicher *Outcome*-Prädiktor erkannt

wurde. Die RV-Funktion exakt zu quantifizieren und zu bewerten ist auf Grund vieler Faktoren äußerst schwierig. Dies liegt zum einen an der einzigartigen Anatomie, aber auch am komplexen hämodynamischen Zusammenspiel mit dem Lungenkreislauf. Häufig wurde bislang die rechtventrikuläre Dysfunktion in ihrer Bedeutung unterschätzt. Hierdurch konnten Risikopatienten leider erst spät identifiziert werden. Hinweise hierfür lassen sich auch in unseren Daten erkennen. Bei manchen Patienten wird die fortgeschrittene Herzinsuffizienz möglicherweise mit beginnendem Rechtsherzversagen erst spät bemerkt, sodass der Teufelskreislauf der Herzinsuffizienz bereits zu weit fortgeschritten ist. Auch wenn wir zeigen können, dass auch diese Patienten von interventionellen Therapien profitieren, unterstreichen diese Ergebnisse, dass in Zukunft ein Hauptaugenmerk auf die rechtzeitige Erkennung und auf engmaschige Verlaufskontrollen dieser Patienten gelegt werden sollte. Die wissenschaftliche und technologische Entwicklung insbesondere in Bezug auf die kardiovaskuläre Bildgebung haben uns nun neue und exaktere Werkzeuge an die Hand geben, Risikopatienten frühzeitiger identifizieren zu können. Zukünftige Forschungsarbeiten in diesem Bereich werden einige der bislang unbeantworteten Fragen adressieren.

5. Literaturverzeichnis

Uncategorized References

1. Abdel-Wahab M, Landt M, Neumann FJ, Massberg S, Frerker C, Kurz T, Kaur J, Toelg R, Sachse S, Jochheim D, Schäfer U, El-Mawardy M, Robinson DR, Richardt G. 5-Year Outcomes After TAVR With Balloon-Expandable Versus Self-Expanding Valves: Results From the CHOICE Randomized Clinical Trial. *JACC Cardiovascular interventions*. May 11 2020;13(9):1071-1082. doi:10.1016/j.jcin.2019.12.026
2. Ambrosy AP, Fonarow GC, Butler J, Chioncel O, Greene SJ, Vaduganathan M, Nodari S, Lam CSP, Sato N, Shah AN, Gheorghiade M. The global health and economic burden of hospitalizations for heart failure: lessons learned from hospitalized heart failure registries. *J Am Coll Cardiol*. Apr 1 2014;63(12):1123-1133. doi:10.1016/j.jacc.2013.11.053
3. Ammirati E, Oliva F, Cannata A, Contri R, Colombo T, Martinelli L, Frigerio M. Current indications for heart transplantation and left ventricular assist device: a practical point of view. *Eur J Intern Med*. Jun 2014;25(5):422-9. doi:10.1016/j.ejim.2014.02.006
4. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, Brunner-La Rocca HP, Choi DJ, Chopra V, Chuquiure-Valenzuela E, Giannetti N, Gomez-Mesa JE, Janssens S, Januzzi JL, Gonzalez-Juanatey JR, Merkely B, Nicholls SJ, Perrone SV, Piña IL, Ponikowski P, Senni M, Sim D, Spinar J, Squire I, Taddei S, Tsutsui H, Verma S, Vinereanu D, Zhang J, Carson P, Lam CSP, Marx N, Zeller C, Sattar N, Jamal W, Schnaidt S, Schnee JM, Brueckmann M, Pocock SJ, Zannad F, Packer M. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *The*

New England journal of medicine. Oct 14 2021;385(16):1451-1461.

doi:10.1056/NEJMoa2107038

5. Arnold SV, Li Z, Vemulapalli S, Baron SJ, Mack MJ, Kosinski AS, Reynolds MR, Hermiller JB, Rumsfeld JS, Cohen DJ. Association of Transcatheter Mitral Valve Repair With Quality of Life Outcomes at 30 Days and 1 Year: Analysis of the Transcatheter Valve Therapy Registry. *JAMA cardiology*. Dec 1 2018;3(12):1151-1159. doi:10.1001/jamacardio.2018.3359
6. Cheng RK, Cox M, Neely ML, Heidenreich PA, Bhatt DL, Eapen ZJ, Hernandez AF, Butler J, Yancy CW, Fonarow GC. Outcomes in patients with heart failure with preserved, borderline, and reduced ejection fraction in the Medicare population. *American heart journal*. Nov 2014;168(5):721-30. doi:10.1016/j.ahj.2014.07.008
7. Deferm S, Bertrand PB, Verbrugge FH, Verhaert D, Rega F, Thomas JD, Vandervoort PM. Atrial Functional Mitral Regurgitation: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. May 21 2019;73(19):2465-2476. doi:10.1016/j.jacc.2019.02.061
8. Doldi P, Steffen J, Orban M, Theiss H, Sadoni S, Hagl C, Massberg S, Hausleiter J, Deseive S, Braun D. Clinical Outcome Following Transcatheter Aortic Valve Implantation in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *JACC Cardiovascular interventions*. Jun 13 2022;15(11):1188-1190. doi:10.1016/j.jcin.2022.03.017
9. Doldi P, Stolz L, Orban M, Karam N, Praz F, Kalbacher D, Lubos E, Braun D, Adamo M, Giannini C, Melica B, Näbauer M, Higuchi S, Wild M, Neuss M, Butter C, Kassar M, Petrescu A, Pfister R, Iliadis C, Unterhuber M, Thiele H, Baldus S, von Bardeleben RS, Schofer N, Hagl C, Petronio AS, Massberg S, Windecker S, Lurz P, Metra M, Hausleiter J. Transcatheter Mitral Valve Repair in Patients With Atrial Functional Mitral Regurgitation. *JACC Cardiovasc Imaging*. Jul 8 2022;doi:10.1016/j.jcmg.2022.05.009
10. Doldi PM, Brinkmann I, Orban M, Stolz L, Orban M, Stocker T, Loew K, Buech J, Nabauer M, Illigens B, Cerqueira TL, Siepmann T, Massberg S, Hausleiter J, Braun D. Percutaneous edge-to-edge repair of severe mitral regurgitation using the MitraClip XTR versus NTR system. *Clin Cardiol*. May 2021;44(5):708-714. doi:10.1002/clc.23599
11. Doldi PM, Buech J, Orban M, Samson-Himmelstjerna P, Wilbert-Lampen U, Hagl C, Massberg S, Nabauer M, Hausleiter J, Braun D. Transcatheter mitral valve repair may increase eligibility for heart transplant listing in patients with end-stage heart failure and severe secondary mitral regurgitation. *International journal of cardiology*. Sep 1 2021;338:72-78. doi:10.1016/j.ijcard.2021.06.031
12. Doldi PM, Stolz L, Buech J, Saha S, Weckbach L, Gmeiner J, Orban M, Braun D, Stocker TJ, Nabauer M, Lange CM, Massberg S, Hagl C, Hausleiter J. Indocyanine green clearance predicts outcome in patients undergoing transcatheter valve intervention for severe atrio-ventricular valve regurgitation. *Interdiscip Cardiovasc Thorac Surg*. Feb 6 2023;36(2)doi:10.1093/icvts/ivad024
13. Doldi PM, Stolz L, Escher F, Steffen J, Gmeiner J, Roden D, Linnemann M, Löw K, Deseive S, Stocker TJ, Orban M, Theiss H, Rizas K, Curta A, Sadoni S, Buech J, Joskowiak D, Peterss S, Hagl C, Massberg S, Hausleiter J, Braun D. Transcatheter Aortic Valve Replacement with the Self-Expandable Core Valve Evolut Prosthesis Using the Cusp-Overlap vs. Tricuspid-View. *J Clin Med*. Mar 12 2022;11(6)doi:10.3390/jcm11061561
14. Doldi PM, Stolz L, Kalbacher D, Köll B, Geyer M, Ludwig S, Orban M, Braun D, Weckbach LT, Stocker TJ, Näbauer M, Higuchi S, Ruf T, Da Rocha ESJ, Wild M, Tence N, Unterhuber M, Schofer N, Petrescu A, Thiele H, Lurz P, Lubos E, von Bardeleben S, Karam N, Samim D, Paradis JM, Iliadis C, Xhepa E, Hagl C, Massberg S, Hausleiter J. Right ventricular dysfunction predicts outcome after transcatheter mitral valve repair for primary mitral valve regurgitation. *European journal of heart failure*. Aug 23 2022;doi:10.1002/ejhf.2661

15. Goliash G, Bartko PE, Pavo N, Neuhold S, Wurm R, Mascherbauer J, Lang IM, Strunk G, Hülsmann M. Refining the prognostic impact of functional mitral regurgitation in chronic heart failure. *Eur Heart J*. Jan 1 2018;39(1):39-46. doi:10.1093/eurheartj/ehx402
16. Halpin DMG, Celli BR, Criner GJ, Frith P, López Varela MV, Salvi S, Vogelmeier CF, Chen R, Mortimer K, Montes de Oca M, Aisanov Z, Obaseki D, Decker R, Agusti A. The GOLD Summit on chronic obstructive pulmonary disease in low- and middle-income countries. *Int J Tuberc Lung Dis*. Nov 1 2019;23(11):1131-1141. doi:10.5588/ijtld.19.0397
17. He S, Fontaine AA, Schwammenthal E, Yoganathan AP, Levine RA. Integrated mechanism for functional mitral regurgitation: leaflet restriction versus coapting force: in vitro studies. *Circulation*. Sep 16 1997;96(6):1826-34. doi:10.1161/01.cir.96.6.1826
18. Higuchi S, Orban M, Adamo M, Giannini C, Melica B, Karam N, Praz F, Kalbacher D, Koell B, Stolz L, Braun D, Näbauer M, Wild M, Doldi P, Neuss M, Butter C, Kassir M, Ruf T, Petrescu A, Ludwig S, Pfister R, Iliadis C, Unterhuber M, Sampaio F, Ferreira D, Thiele H, Baldus S, von Bardeleben RS, Massberg S, Windecker S, Lurz P, Petronio AS, Lindenfeld J, Abraham WT, Metra M, Hausleiter J. Guideline-directed medical therapy in patients undergoing transcatheter edge-to-edge repair for secondary mitral regurgitation. *European journal of heart failure*. Jul 6 2022;doi:10.1002/ejhf.2613
19. Hoit BD. Atrial functional mitral regurgitation: the left atrium gets its due respect. *J Am Coll Cardiol*. Sep 27 2011;58(14):1482-4. doi:10.1016/j.jacc.2011.06.033
20. Hsu S, Simpson CE, Houston BA, Wand A, Sato T, Kolb TM, Mathai SC, Kass DA, Hassoun PM, Damico RL, Tedford RJ. Multi-Beat Right Ventricular-Arterial Coupling Predicts Clinical Worsening in Pulmonary Arterial Hypertension. *J Am Heart Assoc*. May 18 2020;9(10):e016031. doi:10.1161/jaha.119.016031
21. Karam N, Stolz L, Orban M, Deseive S, Praz F, Kalbacher D, Westermann D, Braun D, Näbauer M, Neuss M, Butter C, Kassir M, Petrescu A, Pfister R, Iliadis C, Unterhuber M, Park SD, Thiele H, Baldus S, Stephan von Bardeleben R, Blankenberg S, Massberg S, Windecker S, Lurz P, Hausleiter J. Impact of Right Ventricular Dysfunction on Outcomes After Transcatheter Edge-to-Edge Repair for Secondary Mitral Regurgitation. *JACC Cardiovasc Imaging*. Apr 2021;14(4):768-778. doi:10.1016/j.jcmg.2020.12.015
22. Kitzman DW, Gardin JM, Gottdiener JS, Arnold A, Boineau R, Aurigemma G, Marino EK, Lyles M, Cushman M, Enright PL. Importance of heart failure with preserved systolic function in patients > or = 65 years of age. CHS Research Group. Cardiovascular Health Study. *Am J Cardiol*. Feb 15 2001;87(4):413-9. doi:10.1016/s0002-9149(00)01393-x
23. Lancellotti P, Moura L, Pierard LA, Agricola E, Popescu BA, Tribouilloy C, Hagendorff A, Monin JL, Badano L, Zamorano JL. European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 2: mitral and tricuspid regurgitation (native valve disease). *European journal of echocardiography : the journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology*. May 2010;11(4):307-32. doi:10.1093/ejechocard/jeq031
24. Laribi S, Mebazaa A. Cardiohepatic syndrome: liver injury in decompensated heart failure. *Curr Heart Fail Rep*. Sep 2014;11(3):236-40. doi:10.1007/s11897-014-0206-8
25. Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, Tuzcu EM, Webb JG, Fontana GP, Makkar RR, Brown DL, Block PC, Guyton RA, Pichard AD, Bavaria JE, Herrmann HC, Douglas PS, Petersen JL, Akin JJ, Anderson WN, Wang D, Pocock S. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *The New England journal of medicine*. Oct 21 2010;363(17):1597-607. doi:10.1056/NEJMoa1008232
26. Lim DS, Reynolds MR, Feldman T, Kar S, Herrmann HC, Wang A, Whitlow PL, Gray WA, Grayburn P, Mack MJ, Glower DD. Improved functional status and quality of life in

prohibitive surgical risk patients with degenerative mitral regurgitation after transcatheter mitral valve repair. *J Am Coll Cardiol*. Jul 15 2014;64(2):182-92.

doi:10.1016/j.jacc.2013.10.021

27. Lukas Stolz Q5 cm, Mathias Orban, MD, Daniel Braun, MD, Konstantin Stark, MD, Julius Steffen, MD, Martin Orban, MD, Christian Hagl, MD, Steffen Massberg, MD, Michael Nábauer, MD, *Jörg Hausleiter, MD. Anatomy and Outcome of Secondary Mitral Regurgitation Subtypes Undergoing Transcatheter Mitral Valve Edge-to-Edge Repair. *JACC: CARDIOVASCULAR INTERVENTIONS*. 2020;

28. Lurz P, Stephan von Bardeleben R, Weber M, Sitges M, Sorajja P, Hausleiter J, Denti P, Trochu JN, Nabauer M, Tang GHL, Biaggi P, Ying SW, Trusty PM, Dahou A, Hahn RT, Nickenig G. Transcatheter Edge-to-Edge Repair for Treatment of Tricuspid Regurgitation. *J Am Coll Cardiol*. Jan 26 2021;77(3):229-239. doi:10.1016/j.jacc.2020.11.038

29. Mack MJ, Leon MB, Thourani VH, Makkar R, Kodali SK, Russo M, Kapadia SR, Malaisrie SC, Cohen DJ, Pibarot P, Leipsic J, Hahn RT, Blanke P, Williams MR, McCabe JM, Brown DL, Babaliaros V, Goldman S, Szeto WY, Genereux P, Pershad A, Pocock SJ, Alu MC, Webb JG, Smith CR. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Balloon-Expandable Valve in Low-Risk Patients. *The New England journal of medicine*. May 2 2019;380(18):1695-1705. doi:10.1056/NEJMoa1814052

30. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, Burri H, Butler J, Čelutkienė J, Chioncel O, Cleland JGF, Coats AJS, Crespo-Leiro MG, Farmakis D, Gilard M, Heymans S, Hoes AW, Jaarsma T, Jankowska EA, Lainscak M, Lam CSP, Lyon AR, McMurray JJV, Mebazaa A, Mindham R, Muneretto C, Francesco Piepoli M, Price S, Rosano GMC, Ruschitzka F, Kathrine Skibelund A. Corrigendum to: 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. Dec 21 2021;42(48):4901. doi:10.1093/eurheartj/ehab670

31. Mehra MR, Canter CE, Hannan MM, Semigran MJ, Uber PA, Baran DA, Danziger-Isakov L, Kirklin JK, Kirk R, Kushwaha SS, Lund LH, Potena L, Ross HJ, Taylor DO, Verschuuren EAM, Zuckermann A. The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation: A 10-year update. *J Heart Lung Transplant*. Jan 2016;35(1):1-23. doi:10.1016/j.healun.2015.10.023

32. Melenovsky V, Hwang SJ, Lin G, Redfield MM, Borlaug BA. Right heart dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J*. Dec 21 2014;35(48):3452-62. doi:10.1093/eurheartj/ehu193

33. Nath J, Foster E, Heidenreich PA. Impact of tricuspid regurgitation on long-term survival. *J Am Coll Cardiol*. Feb 4 2004;43(3):405-9. doi:10.1016/j.jacc.2003.09.036

34. Obadia JF, Messika-Zeitoun D, Leurent G, Lung B, Bonnet G, Piriou N, Lefèvre T, Piot C, Rouleau F, Carrié D, Nejjari M, Ohlmann P, Leclercq F, Saint Etienne C, Teiger E, Leroux L, Karam N, Michel N, Gilard M, Donal E, Trochu JN, Cormier B, Armoiry X, Boutitie F, Maucort-Boulch D, Barnel C, Samson G, Guerin P, Vahanian A, Mewton N. Percutaneous Repair or Medical Treatment for Secondary Mitral Regurgitation. *The New England journal of medicine*. Dec 13 2018;379(24):2297-2306. doi:10.1056/NEJMoa1805374

35. Ohlmeier C, Mikolajczyk R, Frick J, Prütz F, Haverkamp W, Garbe E. Incidence, prevalence and 1-year all-cause mortality of heart failure in Germany: a study based on electronic healthcare data of more than six million persons. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society*. Aug 2015;104(8):688-96. doi:10.1007/s00392-015-0841-4

36. 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. Long-term outcome of patients with severe biventricular heart failure and severe mitral regurgitation after percutaneous edge-to-edge mitral valve repair. *Journal of interventional cardiology*. Apr 2015;28(2):164-71. doi:10.1111/joic.12193
37. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, 3rd, Gentile F, Jneid H, Krieger EV, Mack M, McLeod C, O'Gara PT, Rigolin VH, Sundt TM, 3rd, Thompson A, Toly C. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. Feb 2 2021;143(5):e35-e71. doi:10.1161/cir.0000000000000932
38. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *The New England journal of medicine*. Jul 20 2006;355(3):251-9. doi:10.1056/NEJMoa052256
39. Poelzl G, Ess M, Mussner-Seeber C, Pachinger O, Frick M, Ulmer H. Liver dysfunction in chronic heart failure: prevalence, characteristics and prognostic significance. *Eur J Clin Invest*. Feb 2012;42(2):153-63. doi:10.1111/j.1365-2362.2011.02573.x
40. Popma JJ, Deeb GM, Yakubov SJ, Mumtaz M, Gada H, O'Hair D, Bajwa T, Heiser JC, Merhi W, Kleiman NS, Askew J, Sorajja P, Rovin J, Chetcuti SJ, Adams DH, Teirstein PS, Zorn GL, 3rd, Forrest JK, Tchétché D, Resar J, Walton A, Piazza N, Ramlawi B, Robinson N, Petrossian G, Gleason TG, Oh JK, Boulware MJ, Qiao H, Mugglin AS, Reardon MJ. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Self-Expanding Valve in Low-Risk Patients. *The New England journal of medicine*. May 2 2019;380(18):1706-1715. doi:10.1056/NEJMoa1816885
41. Praz F, Braun D, Unterhuber M, Spirito A, Orban M, Brugger N, Brinkmann I, Spring K, Moschovitis A, Nabauer M, Blazek S, Pilgrim T, Thiele H, Lurz P, Hausleiter J, Windecker S. Edge-to-Edge Mitral Valve Repair With Extended Clip Arms: Early Experience From a Multicenter Observational Study. *JACC Cardiovascular interventions*. Jul 22 2019;12(14):1356-1365. doi:10.1016/j.jcin.2019.03.023
42. Ramsay SE, Whincup PH, Papacosta O, Morris RW, Lennon LT, Wannamethee SG. Inequalities in heart failure in older men: prospective associations between socioeconomic measures and heart failure incidence in a 10-year follow-up study. *Eur Heart J*. Feb 2014;35(7):442-7. doi:10.1093/eurheartj/eh449
43. Rodés-Cabau J, Webb JG, Cheung A, Ye J, Dumont E, Osten M, Feindel CM, Natarajan MK, Velianou JL, Martucci G, DeVarennes B, Chisholm R, Peterson M, Thompson CR, Wood D, Toggweiler S, Gurvitch R, Lichtenstein SV, Doyle D, DeLarochelière R, Teoh K, Chu V, Bainey K, Lachapelle K, Cheema A, Latter D, Dumesnil JG, Pibarot P, Horlick E. Long-term outcomes after transcatheter aortic valve implantation: insights on prognostic factors and valve durability from the Canadian multicenter experience. *J Am Coll Cardiol*. Nov 6 2012;60(19):1864-75. doi:10.1016/j.jacc.2012.08.960
44. Roger VL. Epidemiology of Heart Failure: A Contemporary Perspective. *Circ Res*. May 14 2021;128(10):1421-1434. doi:10.1161/circresaha.121.318172
45. Samsky MD, Patel CB, DeWald TA, Smith AD, Felker GM, Rogers JG, Hernandez AF. Cardiohepatic interactions in heart failure: an overview and clinical implications. *J Am Coll Cardiol*. Jun 18 2013;61(24):2397-2405. doi:10.1016/j.jacc.2013.03.042
46. Shah SJ, Kitzman DW, Borlaug BA, van Heerebeek L, Zile MR, Kass DA, Paulus WJ. Phenotype-Specific Treatment of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A

Multiorgan Roadmap. *Circulation*. Jul 5 2016;134(1):73-90.

doi:10.1161/circulationaha.116.021884

47. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF, Inzucchi SE, Kosiborod MN, Lam CSP, Martinez F, Shah SJ, Desai AS, Jhund PS, Belohlavek J, Chiang CE, Borleffs CJW, Comin-Colet J, Dobreanu D, Drozd J, Fang JC, Alcocer-Gamba MA, Al Habeeb W, Han Y, Cabrera Honorio JW, Janssens SP, Katova T, Kitakaze M, Merkely B, O'Meara E, Saraiva JFK, Tereshchenko SN, Thierer J, Vaduganathan M, Vardeny O, Verma S, Pham VN, Wilderäng U, Zaozerska N, Bachus E, Lindholm D, Petersson M, Langkilde AM. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *The New England journal of medicine*. Sep 22 2022;387(12):1089-1098. doi:10.1056/NEJMoa2206286
48. Steffen J, Stocker A, Scherer C, Haum M, Fischer J, Doldi PM, Theiss H, Braun D, Rizas K, Peterß S, Hausleiter J, Massberg S, Orban M, Deseive S. Emergency TAVI for acute heart failure due to severe aortic stenosis in critically ill patients with or without cardiogenic shock. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. Oct 10 2022;doi:10.1093/ehjacc/zuac131
49. Stolz L, Orban M, Besler C, Kresoja KP, Braun D, Doldi P, Orban M, Hagl C, Rommel KP, Mayerle J, Hausleiter S, Löw K, Higuchi S, Wild M, Unterhuber M, Massberg S, Nábauer M, Thiele H, Lurz P, Hausleiter J. Cardiohepatic Syndrome Is Associated With Poor Prognosis in Patients Undergoing Tricuspid Transcatheter Edge-to-Edge Valve Repair. *JACC Cardiovascular interventions*. Jan 24 2022;15(2):179-189. doi:10.1016/j.jcin.2021.10.033
50. Stolz L, Orban M, Braun D, Doldi P, Orban M, Stark K, Mehr M, Steffen J, Löw K, Hagl C, Massberg S, Nábauer M, Hausleiter J. Impact of asymmetric tethering on outcomes after edge-to-edge mitral valve repair for secondary mitral regurgitation. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society*. Aug 2022;111(8):869-880. doi:10.1007/s00392-021-01961-5
51. Stone GW, Lindenfeld J, Abraham WT, Kar S, Lim DS, Mishell JM, Whisenant B, Grayburn PA, Rinaldi M, Kapadia SR, Rajagopal V, Sarembock IJ, Brieke A, Marx SO, Cohen DJ, Weissman NJ, Mack MJ. Transcatheter Mitral-Valve Repair in Patients with Heart Failure. *The New England journal of medicine*. Dec 13 2018;379(24):2307-2318. doi:10.1056/NEJMoa1806640
52. Sultan I, Cardounel A, Abdelkarim I, Kilic A, Althouse AD, Sharbaugh MS, Gupta A, Xu J, Fukui M, Simon MA, Schindler JT, Lee JS, Gleason TG, Cavalcante JL. Right ventricle to pulmonary artery coupling in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Heart*. Jan 2019;105(2):117-121. doi:10.1136/heartjnl-2018-313385
53. Taramasso M, Hahn RT, Alessandrini H, Latib A, Attinger-Toller A, Braun D, Brochet E, Connelly KA, Denti P, Deuschl F, Englmaier A, Fam N, Frerker C, Hausleiter J, Juliard JM, Kaple R, Kreidel F, Kuck KH, Kuwata S, Ancona M, Malasa M, Nazif T, Nickenig G, Nietlispach F, Pozzoli A, Schäfer U, Schofer J, Schueler R, Tang G, Vahanian A, Webb JG, Yzeiraj E, Maisano F, Leon MB. The International Multicenter TriValve Registry: Which Patients Are Undergoing Transcatheter Tricuspid Repair? *JACC Cardiovascular interventions*. Oct 9 2017;10(19):1982-1990. doi:10.1016/j.jcin.2017.08.011
54. Trichon BH, Felker GM, Shaw LK, Cabell CH, O'Connor CM. Relation of frequency and severity of mitral regurgitation to survival among patients with left ventricular systolic dysfunction and heart failure. *Am J Cardiol*. Mar 1 2003;91(5):538-43. doi:10.1016/s0002-9149(02)03301-5
55. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J, Capodanno D, Conradi L, De Bonis M, De Paulis R, Delgado V, Freemantle N, Gilard M, Haugaa KH, Jeppsson A, Jüni P, Pierard L, Prendergast BD, Sádaba JR, Tribouilloy C, Wojakowski W. 2021

ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J.* Aug 28 2021;doi:10.1093/eurheartj/ehab395

56. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J, Capodanno D, Conradi L, De Bonis M, De Paulis R, Delgado V, Freemantle N, Gilard M, Haugaa KH, Jeppsson A, Jüni P, Pierard L, Prendergast BD, Sádaba JR, Tribouilloy C, Wojakowski W. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J.* Feb 12 2022;43(7):561-632. doi:10.1093/eurheartj/ehab395

6. Abkürzungsverzeichnis

AS:	Aortenklappenstenose
HF:	Herzinsuffizienz
HFpEF:	Herzinsuffizienz mit erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion
HFrEF:	Herzinsuffizienz mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion
GDMT:	Leitliniengerechte medikamentöse Therapie
MI:	Mitralklappeninsuffizienz
FMR:	Funktionelle Mitralklappeninsuffizienz
aFMR:	Atriale funktionelle Mitralklappeninsuffizienz
PMR:	Primäre Mitralklappeninsuffizienz
TI:	Trikuspidalklappeninsuffizienz
TMVR:	Transkatheter Mitralklappenreparatur
TTVR:	Transkatheter Trikuspidalklappenreparatur
TVR:	Transkatheter Eingriff an der Mitral- oder Trikuspidalklappe
TAVI:	Transkatheter-Aortenklappenersatz
PPI:	Permanente Schrittmacherimplantation
RVD:	Rechtsventrikuläre Dysfunktion
CHS:	Kardiohepatische Syndrom

7. Danksagung

Ich möchte mich in diesem Rahmen bei meinem Chef Herrn Prof. Massberg und meinem Mentor Herrn Prof. Hausleiter für die ständige Unterstützung meiner klinischen und wissenschaftlichen Arbeit sowie deren Vertrauen bedanken. Herrn Prof. Hagl danke ich für seine Unterstützung sowie enge und freundschaftliche Zusammenarbeit während meiner herzchirurgischen Rotation und darüber hinaus.

Ein großer Dank gilt meiner Familie, meiner Mutter Karin, meinem Bruder Florian und besonders meinem Vater Stephan, die mir durch ihre Erziehung und ihre uneingeschränkte Unterstützung und Liebe jeden Tag Motivation und einen starken Rückhalt geben.

Besonders möchte ich meiner Verlobten Henrike danken. Sie hat mich zu jedem Zeitpunkt liebevoll und verständnisvoll unterstützt und ohne sie wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

8. Eidesstattliche Versicherung

Hiermit erkläre ich, Philipp Maximilian Doldi, dass ich die vorliegende schriftliche Habilitationsleistung selbständig verfasst und die Herkunft des verwendeten oder zitierten Materials ordnungsgemäß kenntlich gemacht habe. Zudem erkläre ich, dass ich außer dem derzeitigen kein weiteres Habilitationsgesuch für das Fach experimentelle Kardiologie 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, welches die Entziehung eines akademischen Grades zur Folge haben könnte.

München, 29.05.2023

Ort, Datum

Dr. med. Philipp M. Doldi