

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

**Die interventionelle Behandlung der hochgradigen Mitral-  
und Trikuspidalklappeninsuffizienz durch das Edge-to-Edge-  
Verfahren mit dem MitraClip XTR vs. NTR System**

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät  
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

**Isabel Katharina Brinkmann  
aus Ratingen**

Jahr  
2024

---

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

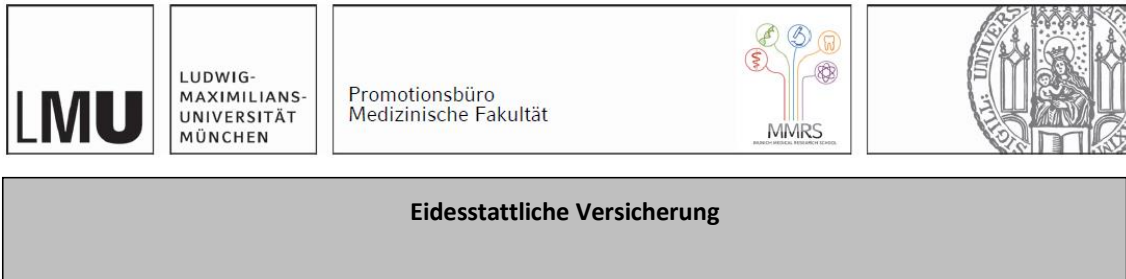
Berichterstatter: Prof. Dr. Daniel Braun

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Axel Bauer  
PD Dr. Florian Straube

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 18.07.2024

## Affidavit



### Eidesstattliche Versicherung

Brinkmann, Isabel Katharina

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel:

**Die interventionelle Behandlung der hochgradigen Mitral- und Trikuspidalklappeninsuffizienz durch das Edge-to-Edge-Verfahren mit dem MitraClip XTR vs. NTR System**

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 22.07.2024

Ort, Datum

Isabel Brinkmann

Unterschrift Doktorandin bzw. Doktorand

# Inhaltsverzeichnis

<b>Affidavit</b> .....	<b>3</b>
<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Publikationsliste</b> .....	<b>6</b>
1. Edge-to-Edge Mitral Valve Repair With Extended Clip Arms - Early Experience from a Multicenter Observational Study .....	6
2. Percutaneous edge-to-edge repair of severe mitral regurgitation using the MitraClip XTR vs. NTR system .....	6
<b>1. Beitrag zu den Veröffentlichungen</b> .....	<b>7</b>
1.1 Beitrag zu “Edge-to-Edge Mitral Valve Repair With Extended Clip Arms - Early Experience from a Multicenter Observational Study” ....	7
1.2 Beitrag zu “Percutaneous edge-to-edge repair of severe mitral regurgitation using the MitraClip XTR vs. NTR system” .....	7
1.3 Beitrag zu „Acute and Short-Term Results of Transcatheter Edge-to-Edge Repair for Severe Tricuspid Regurgitation Using the MitraClip XTR System” (Anhang) .....	8
<b>2 Einleitung</b> .....	<b>9</b>
<b>3. Zielsetzung</b> .....	<b>15</b>
<b>4. Zusammenfassung der einzelnen Arbeiten</b> .....	<b>17</b>
4.1 Edge-to-Edge Mitral Valve Repair With Extended Clip Arms - Early Experience from a Multicenter Observational Study .....	17
4.2 Percutaneous edge-to-edge repair of severe mitral regurgitation using the MitraClip XTR vs. NTR system .....	21
4.3 Deutsche Zusammenfassung .....	26
4.4 Abstract (English).....	27
<b>5. Publikation I</b> .....	<b>28</b>
Title: Edge-to-Edge Mitral Valve Repair With Extended Clip Arms - Early Experience from a Multicenter Observational Study .....	28
<b>6. Publikation II</b> .....	<b>29</b>
Title: Percutaneous edge-to-edge repair of severe mitral regurgitation using the MitraClip XTR vs. NTR system .....	29
<b>7. Literaturverzeichnis</b> .....	<b>30</b>
<b>Anhang A: Publikation III</b> .....	<b>32</b>
Title: Acute and Short-Term Results of Transcatheter Edge-to-Edge Repair for Severe Tricuspid Regurgitation Using the MitraClip XTR System .....	32

---

**Danksagung..... 33**

## Publikationsliste

### 1. Edge-to-Edge Mitral Valve Repair With Extended Clip Arms - Early Experience from a Multicenter Observational Study

Fabien Praz, MD, Daniel Braun, MD, Matthias Unterhuber, MD, Alessandro Spirito, MD, Mathias Orban, MD, Nicolas Brugger, MD, **Isabel Brinkmann**, Karin Spring, RN, Aris Moschovitis, MD, Michael Nabauer, MD, Stephan Blazek, MD, Thomas Pilgrim, MD, Holger Thiele, MD, Philipp Lurz, MD, Jörg Hausleiter, MD, Stephan Windecker, MD

JACC Cardiovascular Interventions 2019; Doi: 10.1016/j.jcin.2019.03.023

### 2. Percutaneous edge-to-edge repair of severe mitral regurgitation using the MitraClip XTR vs. NTR system

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

**\*contributed equally to this study**

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

## **1. Beitrag zu den Veröffentlichungen**

### **1.1 Beitrag zu “Edge-to-Edge Mitral Valve Repair With Extended Clip Arms - Early Experience from a Multicenter Observational Study”**

Die Daten, die aus der Medizinischen Klinik I der Universitätsklinik München stammen, wurden von der Autorin für das Register zusammengeführt. Dafür wurden die Prozedur- und Patientendaten in einer Tabelle gesammelt. Fehlende Follow-up Daten von Patienten, die nicht in der Studienambulanz zur Nachuntersuchung waren, wurden von der Autorin angefordert bzw. durch Telefonate mit den Patienten im Rahmen des Möglichen (unter anderem: NYHA-Klassifikation, Komplikationen, die sich nach der Intervention ergeben haben, Überlebensstatus) erhoben. Zusätzlich erfolgte eine erste statistische Auswertung der Daten mit Entwürfen zu Abbildungen und Tabellen der Münchener Kohorte mittels SPSS (Version 26, IBM, USA) und die Vorbereitung des Manuskriptes durch die Autorin. Das Verfassen des Artikels und die Gesamtauswertung der Daten aus allen Zentren wurde von Fabien Praz aus Bern übernommen.

### **1.2 Beitrag zu “Percutaneous edge-to-edge repair of severe mitral regurgitation using the MitraClip XTR vs. NTR system”**

Im Zeitraum von Mai 2018 bis März 2020 wurden die Patienten- und Prozedurdaten der Patienten, die sich einer Intervention mit einem MitraClip XTR oder NTR der Firma Abbott unterzogen, von der Autorin gesammelt, die Baselinedaten ausgewählt und in einem Register zusammengeführt. Die fehlenden echokardiografischen Parameter wurden von der Autorin

nachbestimmt. Außerdem hat die Autorin Follow-up Daten von Patienten angefordert (entweder bei weiterbehandelnden Ärzten oder durch Anrufe bei den Patienten), die nicht mehr in die Studienambulanz der Medizinischen Klinik I der Universitätsklinik München kamen, um das Register zu vervollständigen. Des Weiteren wurden statistische Auswertungen mit der Software SPSS (Version 26, IBM, USA) von der Autorin durchgeführt und die Ergebnisse mit Hilfe von Diagrammen und Tabellen visualisiert. Das Verfassen des Artikels wurde in Zusammenarbeit mit Dr. med. Philipp Doldi durchgeführt.

### **1.3 Beitrag zu „Acute and Short-Term Results of Transcatheter Edge-to-Edge Repair for Severe Tricuspid Regurgitation Using the MitraClip XTR System” (Anhang)**

Die Baselinedaten sowie weitere prozedurale und postprozedurale Parameter der Patienten wurden von der Autorin in einem Register gesammelt und gepflegt. Dazu wurden die Daten aus der klinischen Routine hergenommen, die im Rahmen des Klinikaufenthaltes standardmäßig angefertigt werden. Diese sind in elektronischen Patientenakten verfügbar. Außerdem wurden die Daten der Münchener Kohorte von der Autorin mit SPSS (Version 26, IBM, USA) voranalysiert und das Manuskript vorbereitet. Das Verfassen des Artikels und die Analyse der Daten wurde in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. Daniel Braun durchgeführt. Das Manuskript wurde durch die Autorin kritisch revidiert.



## 2 Einleitung

### 2.1 Epidemiologie und Ätiologie der Mitralklappeninsuffizienz

Die Mitralklappeninsuffizienz (MI) ist neben der Aortenklappenstenose das zweithäufigste zu behandelnde Vitium [1]. Die Mitralklappe trennt den linken Vorhof von der linken Herzkammer und besteht aus zwei Segeln, einem anterioren und einem posterioren. Die Segel der Mitralklappe sind über Chordae tendineae mit den Papillarmuskeln der Ventrikel verbunden. Bei der MI unterscheidet man eine degenerative (primäre) von einer funktionellen (sekundäre) Klappendysfunktion [2, 3].

Bei der degenerativen MI sind der Halteapparat oder die Segel der Mitralklappe strukturell verändert, so dass ein dichter Klappenschluss nicht mehr möglich ist und in der Systole Blut vom linken Ventrikel in den linken Vorhof zurückfließt [2].

Bei der sekundären MI ist die Mitralklappe strukturell intakt, durch eine Erweiterung des Mitralklappenannulus infolge einer Dilatation des linken Ventrikels kommt es jedoch auch hier zu einer Schlussunfähigkeit der Klappensegel. Die (linksventrikuläre)-Dilatation LV kann dabei verschiedene Ursachen haben, zu nennen sind insbesondere die ischämische und dilatative Kardiomyopathie [4]. Diese Form der Mitralklappeninsuffizienz findet sich insbesondere bei Patienten mit Herzinsuffizienz mit reduzierter Auswurfraction (HFrEF) [3]. Mit steigendem Alter steigt auch die Prävalenz für die sekundäre MI [1]. Wird die sekundäre MI nicht suffizient behandelt, kann es zur pulmonal arteriellen Hypertension und infolgedessen zu einer Dysfunktion des rechten Ventrikels kommen [5]. Als weitere Folge

kann es bei ausbleibender Behandlung zur systemischen Organschäden im Sinne einer Nieren- und Leberinsuffizienz kommen [6, 7].

## 2.2 Behandlung der Mitralklappeninsuffizienz

Für die degenerative MI ist der Goldstandard der Therapie die kardiochirurgische Mitralklappenrekonstruktion. Die randomisierte EVEREST II-Studie hat ein funktionell besseres Ergebnis der chirurgischen Mitralklappenrekonstruktion im Vergleich zur interventionellen Behandlung mit dem Edge-to-Edge-Verfahren gezeigt. [8] Hochrisikopatienten können jedoch alternativ mit einer interventionellen Mitralklappentherapie, i. d. R. mit dem Edge-to-Edge-Verfahren, behandelt werden [2, 9-11].

Die Therapie der funktionellen MI ist weniger gut evaluiert. Niedrigrisikopatienten werden häufiger operativ versorgt, dabei wird meist eine Ringplastik durchgeführt. Patienten mit hohem OP-Risiko, z. B. bei hochgradig eingeschränkter LV-Funktion, werden i. d. R. interventionell versorgt. Das etablierteste Verfahren ist hier die Edge-to-Edge-Therapie [12], das die chirurgische Alfieri-Naht nachahmt (Abb.1) [13-15].

Die MITRA-FR-Studie (Multicentre Study of Percutaneous Mitral Valve Repair MitraClip Device in Patients With Severe Secondary Mitral Regurgitation) hat gezeigt, dass Patienten mit einer funktionellen Mitralklappeninsuffizienz bei stark vergrößertem linken Ventrikel und einer insgesamt fortgeschrittenen Herzinsuffizienz kaum von einer MitraClip-Implantation profitieren [16]. Den Ergebnissen der MITRA-FR-Studie stehen die der COAPT-Studie (Cardiovascular Outcomes Assessment of the Mitra-

Clip Percutaneous Therapy for Heart Failure Patients With Functional Mitral Regurgitation) [12] gegenüber. Die unterschiedlichen Ergebnisse der beiden Studien lassen sich teilweise durch die jeweils unterschiedlichen Patientenmerkmale erklären. In der COAPT-Studie waren v. a. Patienten mit weniger ausgeprägter ventrikulärer Dilatation bei mäßiger bis schwerer oder schwerer sekundärer Mitralklappeninsuffizienz.

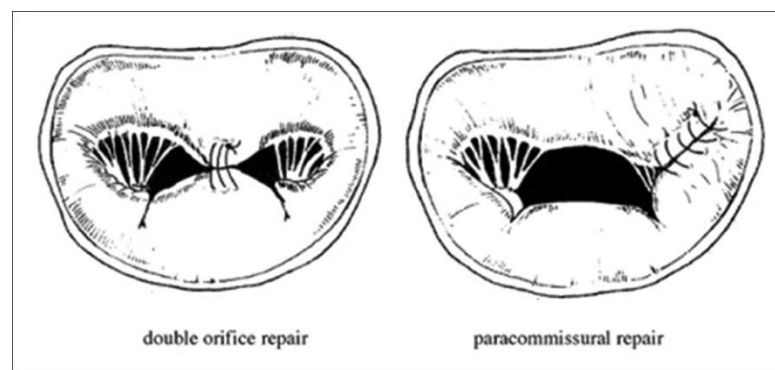


Abbildung 1: Darstellung der Alfieri Naht als Reparatur mit zwei Öffnungen (links) und als Reparatur entlang der Kommissur (rechts) Maisano, F., et al., The double-orifice technique as a standardized approach to treat mitral regurgitation due to severe myxomatous disease: surgical technique. Eur J Cardiothorac Surg, 2000. 17(3): p. 201-5.

Bei dieser Methode gelangt man nach Punktion der Vena femoralis mithilfe eines speziellen Guiding-Systems über einen transseptalen Zugang vom rechten ins linke Atrium, um das anteriore und posteriore Mitralsegel mit einem oder mehreren Devices an der Stelle des größten MI-Jets zu verbinden [8, 17-20]. Dies geschieht unter 2- und 3-dimensionaler echokardiografischer und Röntgen-Kontrolle [21, 22].

2008 wurde das erste Mitra-Clip System für die Edge-to-Edge-Therapie in Europa zugelassen [17]. Für die Edge-to-Edge-Therapie gibt es inzwischen verschiedene Device-Weiterentwicklungen, die die Therapie vereinfachen und die Ergebnisse optimieren sollen. Hier zu nennen sind die MitraClips der 3. Generation: MitraClip NTR und MitraClip XTR, wobei die Innovation des MitraClip XTR in längeren Clip-Armen liegt. Potenzielle Vorteile sind bessere „leaflet insertion“, eine bessere Ringraffung sowie möglicherweise die Notwendigkeit des Einsatzes weniger Clips. Potenzielle Nachteile liegen in einer Schädigung der Segel bei der Implantation und der Entwicklung einer Stenose während oder nach der Intervention [23].

Im Rahmen dieser Arbeit sollen u. a. die Vor- und Nachteile dieser neuen Systeme in einem „real world setting“ evaluiert werden. Ziel war die Überprüfung des MitraClip XTR im Vergleich mit dem bewährten MitraClip NTR, der bereits gute Erfolge im klinischen Einsatz erzielte. Außerdem wurde überprüft, ob sich prädiktive Faktoren ableiten lassen, die den Patienten eine qualitativ bessere Therapie durch die Auswahl des für sie passenden Clips ermöglichen.

### **2.3 Trikuspidalklappeninsuffizienz Ätiologie und Behandlung**

Die Trikuspidalklappe trennt den rechten Vorhof vom rechten Ventrikel und besteht aus drei Segeln (anteriores, posteriores und septales Trikuspidalsegel).

Die Trikuspidalklappeninsuffizienz (TI) ist meist funktionell bedingt und kann eine Folge von Links- und Rechtsherzerkrankungen sein. Bei Linksherzerkrankungen sind alle Formen von Kardiomyopathien sowie linksseitige Vitien zu nennen [1, 4]. Zu einer primären Rechtsherzerkrankung kommt es insbesondere infolge von Lungenerkrankungen. Beiden Mechanismen gemeinsam ist eine Belastung und Dilatation des rechten Ventrikels mit konsekutiver funktioneller TI [9, 10].

Selten sind strukturelle Klappenveränderungen im Sinne einer primären TI (Eine Sonderform ist hierbei die Sonden-assoziierte TI nach Implantation von Schrittmacher- und ICD-Systemen mit rechtsventrikulärer Sonde) [24].

Bisher kam neben einer konservativen Therapie (= Diuretika) [25] nur ein kardiochirurgisches Verfahren in Betracht [26]. Aufgrund der postoperativen Mortalität wird eine isolierte Trikuspidalklappen-Rekonstruktion nur selten durchgeführt [26]. Es besteht deshalb ein großer Bedarf an interventionellen Therapiestrategien. Eine Strategie ist die Adaption der Edge-to-Edge-Strategie auch für die Trikuspidalklappe, die u. a. die Arbeitsgruppe um Prof. Hausleiter maßgeblich vorangetrieben hat [27]. Erste Ergebnisse sind vielversprechend und haben zur CE-Zertifizierung dieses Systems geführt. Limitationen dieser Therapie sind jedoch die Therapie großer Koaptationslücken [28]. Aus diesem Grund sind die neuen Clip-Systeme (u. a. XTR-Clip) insbesondere bei diesem Patientenkollektiv von Interesse. Bei der interventionellen Therapie wird das Guiding-System

über einen Zugang an der Vena femoralis in den rechten Vorhof eingebracht, wodurch durch verschiedene Strategien einzelne Segel miteinander verbunden und dadurch die TI reduziert werden kann [29].

### 3. Zielsetzung

Ziel war die Evaluation des MitraClip XTR im Vergleich zum MitraClip NTR-System. Dabei sollte der technische und klinische Erfolg erfasst werden. In diesem Zusammenhang sollte zudem überprüft werden, ob sich prädiktive Faktoren ableiten lassen, die eine individuell optimierte Versorgung von Patienten mit einem der Clip-Systeme ermöglichen.

In der Arbeit „**Edge-to-Edge Mitral Valve Repair With Extended Clip Arms – Early Experience from a Multicenter Observational Study**“ von **Fabien Praz, MD und Daniel Braun, MD** wurden die ersten klinischen Erfahrungen in der Behandlung der Mitralklappeninsuffizienz mit dem MitraClip XTR aus verschiedenen Zentren zusammengeführt und ausgewertet. Diese wurden mit bereits bestehenden Registerdaten des MitraClip NTR Systems verglichen.

Philipp M. Doldi, MD und Isabel Brinkmann, cand. med., haben in „**Percutaneous edge-to-edge repair of severe mitral regurgitation using the MitraClip XTR vs. NTR system**“ eine Patientenkohorte, die mit dem MitraClip XTR-System behandelt wurden, mit einer Patientenkohorte verglichen, die mit dem MitraClip NTR-System behandelt wurden. Ziel war es, prädiktive Faktoren für einen Therapieerfolg zu ermitteln, um zukünftig eine noch bessere Auswahl von Patienten und Clips treffen zu können.

Insbesondere für die Behandlung der hochgradigen Trikuspidalklappeninsuffizienz gibt es einen großen Bedarf an interventionellen Therapieoptionen. Häufige Limitation für die Anwendung einer Edge-to-Edge-Therapie ist eine zu große Koaptationslücke. In diesem Zusammenhang ist insbesondere die Entwicklung des vergrößerten MitraClip XTR-Systems interessant.

In „**Acute and Short-Term Results of Transcatheter Edge-to-Edge Repair for Severe Tricuspid Regurgitation Using the MitraClip XTR System**“ von Daniel Braun, MD und Karl-Philipp Rommel, MD wurden die Baseline-, Prozedur- und Follow-up-Daten retrospektiv ausgewertet. Dabei sollte evaluiert werden, ob die Behandlung der TI mit Hilfe des XTR-Systems vereinfacht werden kann.



## 4. Zusammenfassung der einzelnen Arbeiten

### 4.1 Edge-to-Edge Mitral Valve Repair With Extended Clip Arms - Early Experience from a Multicenter Observational Study

Mit Hilfe dieser multizentrischen Beobachtungsstudie sollte der technische Erfolg und die Effektivität der Behandlung der MI mit dem MitraClip XTR System untersucht werden. Dazu wurden 107 konsekutiv behandelte Patienten analysiert, bei denen mindestens ein MitraClip XTR (Abb. 2) bei symptomatischer MI implantiert wurde. 50 % der Patienten litten an einer funktionellen MI, die andere Hälfte an einer degenerativen (37 %) bzw. gemischt degenerativ-funktionellen MI (13 %). Durchschnittlich wurden jedem Patienten  $1.5 \pm 0.6$  Clips implantiert, bei 46 Patienten wurde die MI mit mehr als einem Clip versorgt. Das Ablösen des Clips von einzelnen Segeln war bei 4 Patienten eine Komplikation, eine Verletzung des Segels durch die Clip-Implantation bei zwei weiteren Patienten. 4 Patienten mussten im Nachhinein noch kardiochirurgisch versorgt werden. Die 102 Patienten, die ohne Komplikationen entlassen werden konnten, hatten zu 93 % eine MI von  $\leq 2$ , 79 % sogar von  $MI \leq 1$ . Der Druckgradient über der Mitralklappe stieg von  $1.9 \pm 1.0$  mmHg zum Baseline-Zeitpunkt auf  $3.5 \pm 1,8$  mmHg bei Entlassung. Somit kam es zu keiner relevanten Stenosierung nach Clip-Implantation.

Bei 96 Patienten (90 %) konnte ein Follow-up nach einem Monat durchgeführt werden. 10 Patienten wurden in diesem Zeitraum wegen Herzinsuffizienz behandelt, ein Patient benötigte eine wiederholte Intervention an

der Mitralklappe. 3 Patienten verstarben im Follow-up Zeitraum, einer davon an einer kardiovaskulären Erkrankung. 95 % der Patienten hatten eine  $MI \leq 2$ , 59 % hatten eine  $MI \leq 1$  einen Monat nach der Mitralklappenrekonstruktion (Abb. 3). Der durchschnittliche transmitrale Druckgradient betrug im Follow-up  $3.3 \pm 1.5$  mmHg.

Zusammenfassend konnte eine sehr gute echokardiographische MI-Reduktion ohne das Auftreten einer relevanten Stenosierung erreicht werden. Neben echokardiografischen Parametern konnte auch ein klinischer Erfolg erreicht werden, was sich in einer Besserung im 6-Minuten-Gehtest ( $340 \pm 127$  m im Follow-up gegenüber  $305 \pm 124$  m in der Baseline,  $p = 0.03$ ) und in der NYHA-Klassifikation zeigte (Follow-up NYHA I +II: 77 % vs. Baseline NYHA III + IV: 87 %,  $p < 0.001$ ) (Abb. 4).

Als Limitierungen der Studie sind folgende Punkte zu beachten: Es gab keine Kontrollgruppe, die mit dem schon länger verfügbaren MitraClip NTR behandelt wurde. Daher wurden zum Vergleich Registerdaten aus vorangegangenen Studien herangezogen. Auch die Durchführung der echokardiografischen Untersuchungen ist aufgrund eines fehlenden CoreLabs untersucher- bzw. zentrumsabhängig.

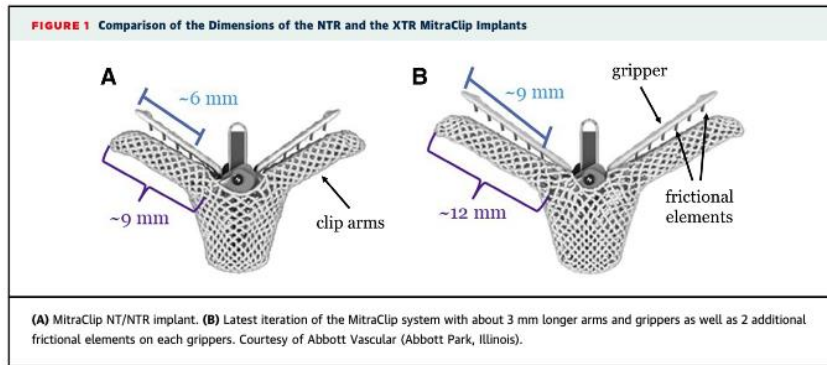


Abbildung 2: Aufbau des MitraClip NTR und XTR im Vergleich Courtesy of Abbott Vascular (Abbott Park, Illinois.) Praz F, Braun D, Unterhuber M, et al. Edge-to-edge mitral valve repair with extended clip arms: early experience from a multicenter observational study. JACC Cardiovasc Interv. 2019;12(14):1356-1365.

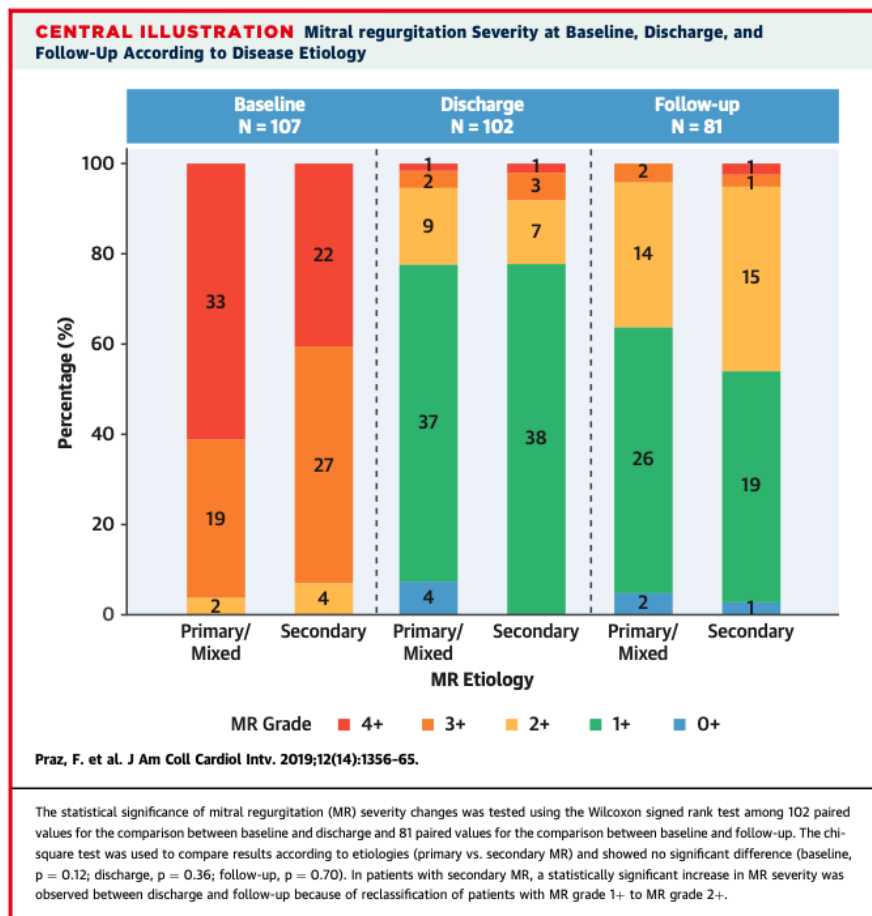


Abbildung 3: Veränderung der Mitralregurgitation von Baseline zur Entlassung zum 1 Monats-Follow-up, unterteilt nach der Ätiologie der Mitralklappeninsuffizienz. Praz F, Braun D, Unterhuber M, et al. Edge-to-edge mitral valve repair with extended clip arms: early experience from a multicenter observational study. JACC Cardiovasc Interv. 2019;12(14):1356-1365.

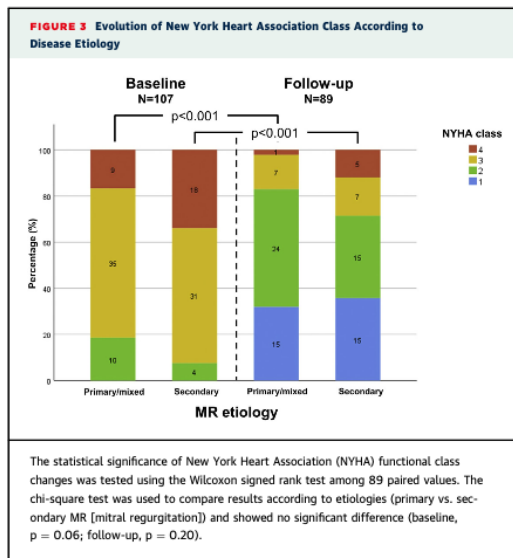


Abbildung 4: Grad der NYHA unterteilt nach der Ursache (degenerativ/gemischt vs. funktionell) der Mitralklappeninsuffizienz in der Baseline vs. follow-up. Praz F, Braun D, Unterhuber M, et al. Edge-to-edge mitral valve repair with extended clip arms: early experience from a multicenter observational study. JACC Cardiovasc Interv. 2019;12(14):1356-1365.

## 4.2 Percutaneous edge-to-edge repair of severe mitral regurgitation using the MitraClip XTR vs. NTR system

Diese retrospektive Studie soll die prädiktiven Faktoren für die erfolgreiche Implantation der MitraClip XTR- und NTR-Systeme der Firma Abbott bei Patienten mit Mitralklappeninsuffizienz aufzeigen. Außerdem wurde die Hypothese überprüft, ob bei Patienten, die mit dem MitraClip XTR behandelt werden, weniger Clips zu Reduktion der Mitralklappeninsuffizienz implantiert werden müssen. Dazu wurden zwischen März 2018 und August 2019 113 Patienten konsekutiv im EVERY-Valve Register der Universitätsklinik München aufgenommen, die sich einer interventionellen Mitralklappen-Rekonstruktion mit dem Edge-to-Edge-MitraClip-System unterzogen. Das therapeutische Vorgehen wurde vorab interdisziplinär im Herzteam besprochen. 55 Patienten erhielten mindestens einen MitraClip XTR, 58 Patienten ausschließlich ein MitraClip NTR-System. Patienten, bei denen beide Clip-Systeme implantiert wurden, wurden den MitraClip XTR Patienten zugeordnet. Die Wahl des zu implantierenden Clips traf der behandelnde interventionelle Kardiologe nach eigenem Ermessen. Auch Patienten mit gleichzeitig zu behandelnder Trikuspidalklappeninsuffizienz wurden in die Analyse mit aufgenommen. Komplikationen, die durch die Behandlung der Trikuspidalklappe resultierten, wurden jedoch nicht betrachtet. Alle Patienten waren symptomatisch in der NYHA-Klasse II-IV trotz optimaler medikamentöser Therapie. Das mittlere Alter betrug 78 Jahre, alle Patienten hatten eine symptomatische MR > 3+. 40 % hatten eine degenerative Ätiologie ihrer MI, bei 47 % war sie funktionell. In der Gruppe der MitraClip NTR Implantationen gab es signifikant mehr Patienten

mit Vorhofflimmern bzw. -flattern (XTR: 62 % vs. NTR: 83 %,  $p = 0.02$ ). Der primäre Endpunkt war der direkte Erfolg der Prozedur mit einer Reduktion der MR (mitral regurgitation)  $\leq 2+$  (96.1 % der XTR Patienten und 97.7 % der NTR Patienten) (Abb. 5). Als sekundäre Endpunkte wurden die Mitralklappeninsuffizienz in der Echokardiografie, sowie weitere echokardiografische Parameter im letzten Follow-up definiert. Zudem wurden als funktionelle Parameter die NYHA-Klassifikation, der Sechs-Minuten Geh-test und das NT-proBNP (N-terminales pro brain natriuretic peptide) als Laborparameter herangezogen. Follow-up Untersuchungen sollten nach 30 Tagen, sechs Monaten und zwölf Monaten erfolgen.

Hinsichtlich der Baseline-Charakteristika hatten die Patienten, bei denen ein MitraClip XTR implantiert wurde, im Mittel bessere Baseline-Ergebnisse im Sechs-Minuten Geh-test erzielt (213 m vs. 188 m,  $p = 0.02$ ).

Echokardiographisch zeigte sich bei den Patienten der XTR Gruppe ein höheres Regurgitationsvolumen ( $59.4 \text{ ml} \pm 34.2$  vs.  $44.2 \text{ ml} \pm 28.5$ ,  $p = 0.02$ ), eine größere effective regurgitant orifice area (EROA) ( $0.42 \text{ cm}^2 \pm 0.25$  vs.  $0.31 \text{ cm}^2 \pm 0.19$ ,  $p = 0.02$ ) und einen signifikant größeren Mitralannulus ( $36.7 \text{ mm} \pm 4.7$  vs.  $33.4 \text{ mm} \pm 4.0$ ,  $p < 0.001$ ). Dagegen hatten mehr Patienten in der NTR-Gruppe eine hochgradige TI  $> 3$  (47 % vs. 22 %,  $p = 0.04$ ).

Eine Reduktion auf MR  $< 1$  war in beiden Gruppen vergleichbar (XTR: 70.6 % vs. NTR: 78.7 %), ebenso die Anzahl der implantierten Clips sowie der Druckgradient über der Mitralklappe. Jedoch gab es in der XTR Gruppe eine signifikant höhere Anzahl an Segelverletzungen nach Clip

Implantation, dies war bei insgesamt 7 Patienten der Fall (Abb. 6). Sechs dieser Patienten hatten eine degenerative MI-Ätiologie. In der NTR Gruppe kam es zu einer Segelverletzung durch Segeleinriss. Diese konnte durch die Implantation eines zweiten Clips behandelt werden.

Das langfristige Follow-up erfolgte im Mittel nach 8.5 Monaten. Bei 90.9 % der XTR Gruppe und 91.4 % der NTR Gruppe konnte ein Follow-up erhoben werden. Der MI Grad war in beiden Gruppen vergleichbar stabil (MR  $\leq$  2+ 91.9 % der XTR vs. 97 % der NTR Patienten) (Abb. 5).

Der Anteil der Patienten mit NYHA-Status  $\geq$  III konnte bei den Patienten in der XTR-Gruppe signifikant reduziert werden (20.6 % Follow-up vs. 89.1 % Baseline,  $p < 0.001$ ). Dies war ebenso in der NTR-Gruppe der Fall (15.6 % Follow-up vs. 96.6 % Baseline,  $p < 0.001$ ).

Auch die Strecke im Sechs-Minuten Gehstest konnte in beiden Gruppen signifikant gesteigert werden (XTR: 282.9 m  $\pm$  151 zum Baseline-Zeitpunkt vs. 413 m  $\pm$  324 beim Follow-up,  $p = 0.04$ ; NTR: 216 m  $\pm$  129 zum Baseline-Zeitpunkt vs. 250 m  $\pm$  120 beim Follow-up,  $p = 0.003$ ). Während in der XTR Gruppe das NTproBNP zur Baseline abfiel (3015 pg/ml vs. 2146 pg/ml), gab es in der NTR Gruppe keine signifikante Änderung (2656 pg/ml vs. 2439 pg/ml). In beiden Gruppen kam es zu einer signifikanten Reduktion des Mitralannulus Diameter (MAD) (37.0 mm  $\pm$  4.7 vs. 33.0 mm  $\pm$  3.6,  $p < 0.001$ ) sowie Druckgradienten über der Trikuspidalklappe (41.0 mmHg  $\pm$  15 vs. 34.0 mmHg  $\pm$  15,  $p = 0.04$ ). In beiden Gruppen kam es zu einer dauerhaften Reduktion der MI (96.7 % MR  $<$  II, 74.2 % MR  $<$  I).

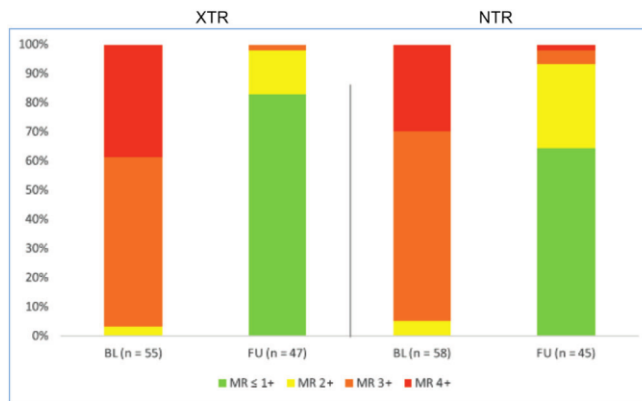
Die größere Anzahl an Segelverletzungen in der XTR Gruppe könnte durch die größeren Gripper-Arme und den dadurch verstärkten Zug auf die Segel verursacht worden sein. Des Weiteren hatten die Patienten, bei denen es zu Komplikationen im Sinne von Segelverletzungen kam, eine degenerative MI mit Kalzifikationen am Klappenannulus sowie einem großen MAD.

Die Ergebnisse unserer Auswertung lassen darauf schließen, dass insbesondere Patienten mit funktioneller MI und großen Koaptationslücken von der Implantation eines größeren MitraClip XTR profitieren könnten.

Dagegen sollten Patienten mit degenerativer MI und Verkalkungen im Ringbereich aufgrund der potenziellen Segelverletzungen zurückhaltend mit einem XTR-System versorgt werden.

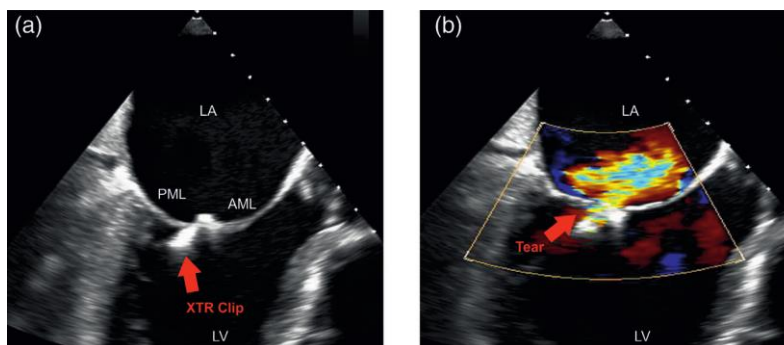
In diesem Zusammenhang ist eine exakte 2- und 3-dimensionale transthorakale und transösophageale Echokardiografie wichtig, um die optimale Therapiestrategie für den individuellen Patienten festlegen zu können.





**FIGURE 3** Mitral valve regurgitation grade. Shows the distribution of mitral valve regurgitation grades between baseline and last FU in both groups

Abbildung 5: Vergleich des Grads der Mitralklappeninsuffizienz innerhalb der zwei Interventionsgruppen (XTR vs. NTR) jeweils zum Zeitpunkt von Baseline und Follow-up. Doldi PM, Brinkmann I, Orban M, Stolz L, Orban M, Stocker T, et al. Percutaneous edge-to-edge repair of severe mitral regurgitation using the MitraClip XTR versus NTR system. *Clin Cardiol.* 2021; **44**: 708–14.



**FIGURE 1** Acute leaflet injury. (A,B) show transesophageal echocardiographic images in one case of acute leaflet tear after implantation of the MitraClip XTR device. The MitraClip XTR device is tilted towards the anterior mitral leaflet (AML) due to tear (B, red arrow) of the posterior mitral leaflet (PML) causing eccentric MR. Left ventricle (LV), left atrium (LA), AML, and PML are labeled accordingly

Abbildung 6: Darstellung einer akuten Segelverletzung im TEE nach Implantation eines MitraClip XTR (a). In Ausschnitt B sieht man die exzentrische Mitralinsuffizienz, die durch den Ausriss des PML entsteht. Doldi PM, Brinkmann I, Orban M, Stolz L, Orban M, Stocker T, et al. Percutaneous edge-to-edge repair of severe mitral regurgitation using the MitraClip XTR versus NTR system. *Clin Cardiol.* 2021; **44**: 708–14.

### 4.3 Deutsche Zusammenfassung

In den drei Arbeiten konnte die Anwendung der MitraClip XTR sowohl zur Behandlung der hochgradigen MI als auch der hochgradigen TI evaluiert werden.

Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass eine Behandlung mit dem XTR-System prinzipiell mit klinisch vergleichbaren Ergebnissen möglich ist und durch dieses System auch Patienten mit großen Koaptationslücken behandelt werden können. Jedoch ist zu beachten, dass es gehäuft zu Segelverletzungen kam, was mit einer erhöhten Spannung auf die Segel insbesondere bei der Implantation zurückzuführen sein könnte. Dies muss bei der Selektion der optimalen interventionellen Therapie im Vorfeld berücksichtigt und diskutiert werden. Die vorliegenden Arbeiten geben hierbei wertvolle Hinweise, welches Clip-System im Einzelfall angewendet werden sollte. Die Ergebnisse können dabei als Grundlage für weiterführende, randomisierte Studien dienen.

#### **4.4 Abstract (English)**

The three papers have evaluated the application of the MitraClip XTR could be evaluated for the treatment of both severe MR and severe TR.

In summary, it has been shown that treatment with the XTR system in patients with large coaptations gaps is feasible and achieves clinical comparable results to the NTR system in smaller coaptations gap.

However, it should be noted that leaflet injury occurred frequently which could be due to increased tension on the leaflets, especially during implantation. This must be considered and discussed in advance when selecting the optimal interventional therapy. The present work provides valuable information on which clip system should be used in individual cases. The results can be used as a basis for further randomized studies.

## 5. Publikation I

**Title:** **Edge-to-Edge Mitral Valve Repair With Extended Clip Arms - Early Experience from a Multicenter Observational Study**

**Authors:** Fabien Praz, MD, Daniel Braun, MD, Matthias Unterhuber, MD, Alessandro Spirito, MD, Mathias Orban, MD, Nicolas Brugger, MD, **Isabel Brinkmann**, Karin Spring, RN, Aris Moschovitis, MD, Michael Nabauer, MD, Stephan Blazek, MD, Thomas Pilgrim, MD, Holger Thiele, MD, Philipp Lurz, MD, Jörg Hausleiter, MD, Stephan Windecker, MD

**Journal:** JACC Cardiovascular Interventions

**Year:** 2019

**DOI:** [10.1016/j.jcin.2019.03.023](https://doi.org/10.1016/j.jcin.2019.03.023)

## 6. Publikation II

**Title:** Percutaneous edge-to-edge repair of severe mitral regurgitation using the MitraClip XTR vs. NTR system

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

**contributed equally to this study**

**Journal:** Clinical Cardiology

**Year:** 2021

**DOI:** 10.1002/clc.23599.

## 7. Literaturverzeichnis

1. Lung, B. and A. Vahanian, *Epidemiology of valvular heart disease in the adult*. *Nat Rev Cardiol*, 2011. **8**(3): p. 162-72.
2. Otto, C.M., et al., *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*. *J Am Coll Cardiol*, 2021. **77**(4): p. 450-500.
3. Benjamin, E.J., et al., *Heart Disease and Stroke Statistics-2018 Update: A Report From the American Heart Association*. *Circulation*, 2018. **137**(12): p. e67-e492.
4. Attizzani, G.F., et al., *Extended use of percutaneous edge-to-edge mitral valve repair beyond EVEREST (Endovascular Valve Edge-to-Edge Repair) criteria: 30-day and 12-month clinical and echocardiographic outcomes from the GRASP (Getting Reduction of Mitral Insufficiency by Percutaneous Clip Implantation) registry*. *JACC Cardiovasc Interv*, 2015. **8**(1 Pt A): p. 74-82.
5. Singh, G.K., et al., *Extramitral Valvular Cardiac Involvement in Patients With Significant Secondary Mitral Regurgitation*. *Am J Cardiol*, 2022. **162**: p. 143-149.
6. Jentzer, J.C., et al., *Contemporary Management of Severe Acute Kidney Injury and Refractory Cardiorenal Syndrome: JACC Council Perspectives*. *J Am Coll Cardiol*, 2020. **76**(9): p. 1084-1101.
7. Poelzl, G., et al., *Liver dysfunction in chronic heart failure: prevalence, characteristics and prognostic significance*. *Eur J Clin Invest*, 2012. **42**(2): p. 153-63.
8. Feldman, T., et al., *Randomized Comparison of Percutaneous Repair and Surgery for Mitral Regurgitation: 5-Year Results of EVEREST II*. *J Am Coll Cardiol*, 2015. **66**(25): p. 2844-2854.
9. Vahanian, A., et al., *[2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease]*. *G Ital Cardiol (Rome)*, 2022. **23**(5 Suppl 1): p. e1-e75.
10. McDonagh, T.A., et al., *2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure*. *Eur Heart J*, 2021. **42**(36): p. 3599-3726.
11. Bonow, R.O., et al., *2020 Focused Update of the 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Management of Mitral Regurgitation: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee*. *J Am Coll Cardiol*, 2020. **75**(17): p. 2236-2270.
12. Stone, G.W., et al., *Transcatheter Mitral-Valve Repair in Patients with Heart Failure*. *N Engl J Med*, 2018. **379**(24): p. 2307-2318.
13. Maisano, F., et al., *The edge-to-edge technique: a simplified method to correct mitral insufficiency*. *Eur J Cardiothorac Surg*, 1998. **13**(3): p. 240-5; discussion 245-6.
14. Alfieri, O., et al., *The double-orifice technique in mitral valve repair: a simple solution for complex problems*. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2001. **122**(4): p. 674-81.
15. Alfieri, O. and P. Denti, *Alfieri stitch and its impact on mitral clip*. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2011. **39**(6): p. 807-8.
16. Obadia, J.F., et al., *Percutaneous Repair or Medical Treatment for Secondary Mitral Regurgitation*. *N Engl J Med*, 2018. **379**(24): p. 2297-2306.
17. Suradi, H.S., C.J. Kavinsky, and Z.M. Hijazi, *Percutaneous mitral valve repair: The MitraClip device*. *Glob Cardiol Sci Pract*, 2016. **2016**(2): p. e201617.
18. Chakravarty, T., et al., *Transcatheter Edge-to-Edge Mitral Valve Repair With the MitraClip G4 System*. *JACC Cardiovasc Interv*, 2020. **13**(20): p. 2402-2414.

19. Aurich, M., et al., *Initial Experience With the PASCAL Ace Implant System for Treatment of Severe Tricuspid Regurgitation*. *Circ Cardiovasc Interv*, 2021. **14**(9): p. e010770.
20. Feldman, T., et al., *Percutaneous mitral repair with the MitraClip system: safety and midterm durability in the initial EVEREST (Endovascular Valve Edge-to-Edge REpair Study) cohort*. *J Am Coll Cardiol*, 2009. **54**(8): p. 686-94.
21. Boekstegers, P., et al., *Percutaneous interventional mitral regurgitation treatment using the Mitra-Clip system*. *Clin Res Cardiol*, 2014. **103**(2): p. 85-96.
22. Wunderlich, N.C. and R.J. Siegel, *Peri-interventional echo assessment for the MitraClip procedure*. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2013. **14**(10): p. 935-49.
23. Koell, B., et al., *Outcomes Stratified by Adapted Inclusion Criteria After Mitral Edge-to-Edge Repair*. *J Am Coll Cardiol*, 2021. **78**(24): p. 2408-2421.
24. Gammie, J.S., et al., *Concomitant Tricuspid Repair in Patients with Degenerative Mitral Regurgitation*. *N Engl J Med*, 2022. **386**(4): p. 327-339.
25. Hahn, R.T., et al., *Tricuspid regurgitation: recent advances in understanding pathophysiology, severity grading and outcome*. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2022. **23**(7): p. 913-929.
26. Tagliari, A.P., D. Perez-Camargo, and M. Taramasso, *Tricuspid regurgitation: when is it time for surgery?* *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2021. **19**(1): p. 47-59.
27. Braun, D., et al., *Transcatheter treatment of severe tricuspid regurgitation using the edge-to-edge repair technique*. *EuroIntervention*, 2017. **12**(15): p. e1837-e1844.
28. Besler, C., et al., *Predictors of Procedural and Clinical Outcomes in Patients With Symptomatic Tricuspid Regurgitation Undergoing Transcatheter Edge-to-Edge Repair*. *JACC Cardiovasc Interv*, 2018. **11**(12): p. 1119-1128.
29. Tang, G.H.L., *Tricuspid Clip: Step-by-Step and Clinical Data*. *Interv Cardiol Clin*, 2018. **7**(1): p. 37-45.

## Anhang A: Publikation III

**Title:** Acute and Short-Term Results of Transcatheter Edge-to-Edge Repair for Severe Tricuspid Regurgitation Using the MitraClip XTR System

**Authors:** Daniel Braun, MD, Karl-Philipp Rommel, MD, Mathias Orban, MD, Nicole Karam MD, **Isabel Brinkmann**, Christian Besler, MD, Steffen Massberg, MD, Michael Nabauer, MD, Philipp Lurz MD, PhD, Jörg Hausleiter, MD

**Journal:** JACC Cardiovascular Interventions

**Year:** 2018

**DOI:** 10.1016/j.jcin.2018.11.028



## Danksagung

An erster Stelle gilt mein Dank Herrn Prof. Dr. Daniel Braun für sein besonderes Maß an Vertrauen, das er mir während der vergangenen Jahre entgegengebracht hat. Bedanken möchte ich mich auch für die Betreuung, Unterstützung und Expertise, die ich während meiner Dissertation durch ihn erfahren habe. Mitzuerleben, wie klinische Studien durchgeführt werden und neue Therapien etabliert werden können, war einer der Hauptgründe für mich, meine Ausbildung an einer Universitätsklinik zu beginnen.

Des Weiteren möchte ich mich bei allen Mitgliedern der Arbeitsgruppe für die gute und wertschätzende Zusammenarbeit bedanken, die dieses Projekt möglich gemacht hat.

Meinen Eltern möchte ich für ihre uneingeschränkte Unterstützung und Bestärkung auf meinem Weg zur Ärztin danken. Meinen Schwestern Ricarda und insbesondere Miriam danke ich für ihren Rat bei den Korrekturen dieser Arbeit. Bei meinem Freund Thomas möchte ich mich dafür bedanken, dass ich mich bedingungslos auf ihn verlassen kann.