Abschlussbericht

Hemodynamic and Clinical Monitoring Program During and After the MitraClip® Procedure in Patients with Secondary MR and Advanced Systolic Heart Failure

Observational Study

Coordinating Investigator
Professor Dr. med. R.C. Braun-Dullaeus
Klinik für Kardiologie und Angiologie
Otto-von-Guericke-Universität Medizinische Fakultät, Leipziger Straße 44, 39120 Magdeburg
R.Braun-Dullaeus@med.ovgu.de

Principal Investigator
Professor Dr. med. A. Schmeisser
Klinik für Kardiologie und Angiologie
Otto-von-Guericke-Universität Medizinische Fakultät, Leipziger Straße 44, 39120 Magdeburg
Alexander.Schmeisser@med.ovgu.de

Inhalt

1 Titel der Studie 2
2 Art des Vorhabens 3
3 Leiter der Studie 3
4 Veröffentlichung der Studie 3
5 Studienzeitraum 3
5.1 Ethikeinreichung 3
5.2 Studiendauer 3
6 Studienziele 3
7 Studiendesign 4
8 Gesamtzahl Patienten 4
9 Einschlusskriterien 5
10 Ausschlusskriterien 5
11 Behandlung 6
12 Auswertung / statistische Methoden 6
13 Zusammenfassung und Ergebnisse 7
13.1 Baselinedaten 7
13.2 MCL-Implantation 10
13.3 Änderung der NYHA-Klassifikation 10
13.4 NTproBNP im Verlauf 11
13.5 Hospitalisierungen im Rahmen Herzinsuffizienz nach Clip-Implantation 11
13.6 Komplikationen während Clip 11
13.7 Komplikationen FUP / Tod 11
14 Zusammenfassung 12
15 Abkürzungen 13

1 Titel der Studie

Hemodynamic and Clinical Monitoring Program during and after the MitraClip® Procedure in Patients with Secondary MR and Advanced Systolic Heart Failure

Explorative Beobachtungsstudie

2 Art des Vorhabens

Monozentrisches Register für Patienten mit MitraClip®-Implantation bei funktioneller MI und schwer eingeschränkter linksventrikulärer Funktion

3 Leiter der Studie

Prof. Dr. med. Alexander Schmeisser

Universitätsklinikum Magdeburg

Klinik für Kardiologie und Angiologie

Leipziger Straße 44

39120 Magdeburg

4 Veröffentlichung der Studie

Die Veröffentlichung der Studie wird derzeit vorbereitet.

5 Studienzeitraum

5.1 Ethikeinreichung

Am 11.02.2016 wurde die Studie der Ethikkommission der Otto-von-Guericke Universität Magdeburg vorgelegt. Nach Beratung am 14.03.2016 erging die zustimmende Bewertung. Zentrumsintern erfolgte die Initiierung der Studie am 04.04.2016 mit Protokolltraining und Festlegung der studienspezifischen Aufgaben der einzelnen Mitglieder der Prüfgruppe auf dem Delegation-Log. Die Studie ist unter der Nummer DRKS00011138 im Deutschen Register Klinischer Studien registriert.

5.2 Studiendauer

Datum des Ersteinschlusses (FPFV): 06.04.2016

Letzter eingeschlossener Patient (LPFV): 27.06.2018

Letzte Visite (12-Monats-FUP) des zuletzt eingeschlossenen Patienten (LPLV): geplant 28.06.2019

6 Studienziele

1. Evaluation der intrinsischen linksventrikulären und diastolischen Funktion, des ventrikulär arteriellen Couplings und Druck-Volumen-Analyse in Abhängigkeit

der Reduktion der Mitralklappeninsuffizienz während der MitraClip®-Implantation bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz (NYHA III/IV und EF <25%)

2. Korrelationsanalyse der linksventrikulär funktionalen Daten in Abhängigkeit der Reduktion der Mitralklappeninsuffizienz mit Parametern des klinischen Outcomes und linksventrikulärem Remodeling
3. Finden von mitralinsuffizienzabhängigen und unabhängigen Variablen für die akute und chronische klinische und myokardiale Response der Mitraclip®-Therapie bei Patienten mit schwerer systolischer Herzinsuffizienz

7 Studiendesign

Es handelt sich um eine explorative Beobachtungsstudie bei Patienten, die sich einer MitraClip® Implantation bei schwer eingeschränkter LVEF unterzogen.

Der Einschluss der Patienten erfolgte sowohl retrospektiv (Patienten, die vor Protokollerstellung ein MitraClip®-System bei schwer eingeschränkter LVEF erhalten haben) als auch prospektiv vor MCL-Implantation.

Vor MCL®-Implantation wurden im Rahmen der klinischen Routine Baseline-Daten erhoben (Vitalwerte, Echokardiographiedaten, RHK, Herzinsuffizienzmedikation, 6-Minuten-Gehtest).

Während der MitraClip®-Prozedur wurde neben dem Rechtsherzkatheter eine Druck-Volumen-Analyse mittels Konduktanzkatheter zur hämodynamischen Überwachung durchgeführt.

Nach 6 und 12 Monaten fand die Erhebung von Follow-up-Daten im Rahmen der klinischen Routine (SOP MitraClip® Universitätsklinikum Magdeburg, Klinik für Kardiologie und Angiologie) statt. Es erfolgte eine Echokardiographie zur Beurteilung des Erfolges der Clipimplantation. Des Weiteren wurden ein 6-Minuten-Gehtest und eine NTproBNP-Bestimmung durchgeführt. Die NYHA-Klassifikation und Krankenhausaufenthalte im Rahmen einer kardialen Dekompensation wurden bei jedem FUP erfragt.

Am Ende der Studie erfolgte bei Patienten, die in der Universitätsklinik nicht mehr vorstellig waren, eine Abfrage beim Hausarzt bzw. beim Meldeamt, um den Überlebensstaus der Patienten am Ende der Studie zu bestimmen.

8 Gesamtzahl Patienten

Insgesamt wurden nach Aufklärung 77 Patienten in die Studie eingeschlossen. Bei 41 Patienten erfolgte der Einschluss retrospektiv nach erfolgter MCL®-Implantation, 36 Patienten wurden prospektiv vor MCL®-Implantation nach ärztlicher Aufklärung und schriftlicher Einwilligung in die Studie eingeschlossen.

71 Patienten werden in die Auswertung einbezogen. Von den 36 prospektiv eingeschlossenen Patienten waren 6 Screenfailure (1 Pat. vor Implantation verstorben, 2 Pat. Konduktanzsystem defekt, 2 Pat. mit gehäuften VES, die die Auswertung der Werte des Konduktanzkatheters unmöglich machen, 1 mechanische AKE – kein Konduktanz möglich) und können nicht in die Auswertung einbezogen werden.

Somit werden 41 retrospektiv und 30 prospektiv eingeschlossene Patienten in der Analyse berücksichtigt.

9 Einschlusskriterien

- Alter > 18 Jahre
- Systolische Herzinsuffizienz , EF < 25%, NYHA III/IV
- Schwere funktionelle Mitralklappeninsuffizienz gemäß ACC/AHA Leitlinien: ERO ≥ 20 mm^2, regurgitant fraction ≥ 50%, regurgitant volume ≥ 30ml
- Klinische Indikation für MitraClip® Implantation
- Cardiac index ≤ 2.1 l/min/qm
- Unterschriebene Einverständniserklärung

10 Ausschlusskriterien

- Myokardinfarkt < 6 Monate
- Konsumierender Tumor mit einer Lebenserwartung < 12 Monate
- Unmöglichkeit der MitraClip®-Implantation
- Unfähigkeit, dem Studienprotokoll zu folgen (z.B. 6-Minuten-Gehtest)
- Schwangerschaft

11 Behandlung

Nach Indikationsstellung zur MCL®-Implantation wurden die Patienten zur Studienteilnahme angefragt. Nach Aufklärung und Einwilligung erfolgte während der Prozedur neben der Überwachung des linken Vorhofs mittels Pigtail nach Empfehlungen des Arbeitskreises Interventionelle Mitralklappentherapie der Arbeitsgemeinschaft Interventionelle Kardiologie (AGIK) der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie und der Arbeitsgemeinschaft Leitende Kardiologische Krankenhausärzte e. V.[1] die Überwachung des linken Ventrikels mittels Konduktanzkatheter.

12 Auswertung / statistische Methoden

Die Daten wurden mittels des Statistikprogramms SPSS® ausgewertet. Die Auswertung erfolgte nach deskriptiven und explorativen Methoden.

[1] P. Boekstegers · J. Hausleiter · S. Baldus · R.S. von Bardeleben · H. Beucher · C. Butter · O. Franzen · R. Hoffmann · H. Ince · K.H. Kuck · V. Rudolph · U. Schäfer · W. Schillinger · N. Wunderlich:, Interventionelle Behandlung der Mitralklappeninsuffizienz mit dem MitraClip®-Verfahren. Empfehlungen des Arbeitskreises Interventionelle Mitralklappentherapie der Arbeitsgemeinschaft Interventionelle Kardiologie (AGIK) der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie und der Arbeitsgemeinschaft Leitende Kardiologische Krankenhausärzte e. V. (ALKK) Kardiologe 2013 · 7:91–104

13 Zusammenfassung und Ergebnisse

13.1 Baselinedaten

Die Patienten wiesen vor MCL-Implantation ein Durchschnittsalter von 70,8 Jahren (Min 42, Max 89 Jahre) auf.

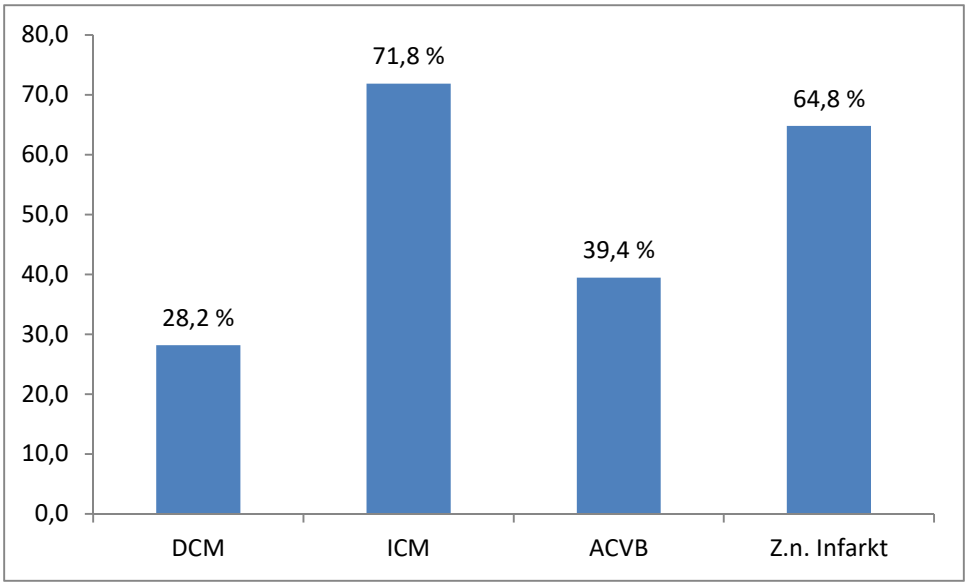
80% der Patienten waren Männer.

Die medikamentöse Therapie der eingeschlossenen Patienten im Rahmen Herzinsuffizienz mittels Betablocker, ACE/AT-Blocker, Diuretikum, Mineralokortikoidrezeptor-Antagonisten (MRA) und Glykosiden ist in der folgenden Tabelle dargestellt. Zu Beginn der Studie war der Angiotensin-Rezeptor-Neprilysin-Inhibitor (ARNI) zur Therapie der Herzinsuffizienz noch nicht zugelassen. Damit erhielten die meisten der eingeschlossenen Patienten eine leitliniengerechte Herzinsuffizienztherapie.

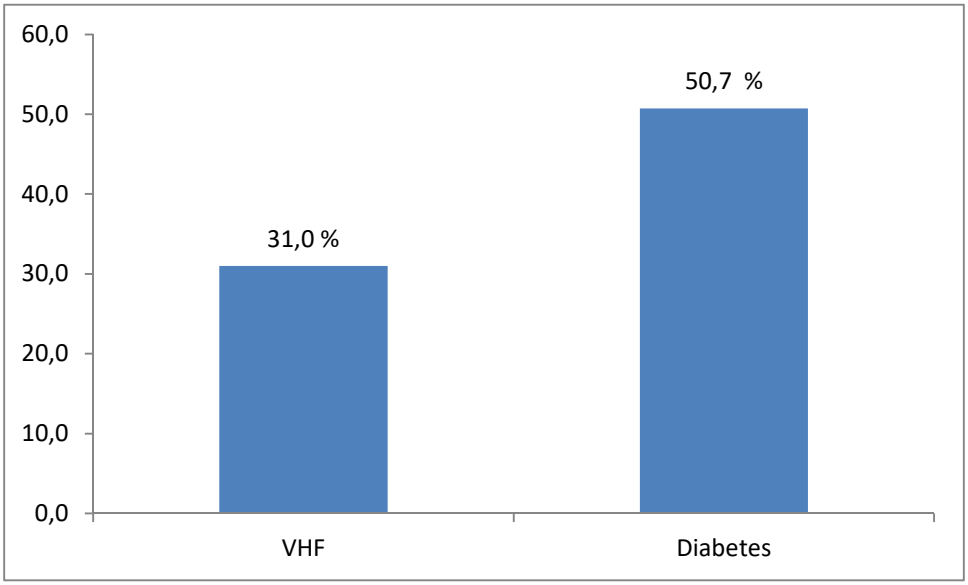
	Häufigkeit	Prozent
Betablocker	70	98,6%
ACE / AT – Blocker	60	84,5%
Diuretikum	69	97,2%
MRA	54	71,8%
Glykoside	21	29,6%
ARNI	7	9,9%

Bei 71,8% der Patienten hatte die Kardiomypathie eine primär ischämische Genese (ICM), lediglich bei 28,2% bestand eine primär Dilatative Kardiomyopathie (DCM).

Von den Patienten mit ICM erlitten 64,8 % der Patienten in der medizinischen Vorgeschichte einen Herzinfarkt, bei 39,4 % der Patienten wurde in der Vergangenheit eine Bypass-Operation durchgeführt.



Bei 31 % der Patienten bestand vor MCL-Implantation ein Vorhofflimmern. 50,7 % der Patienten hatten einen Diabetes mellitus.

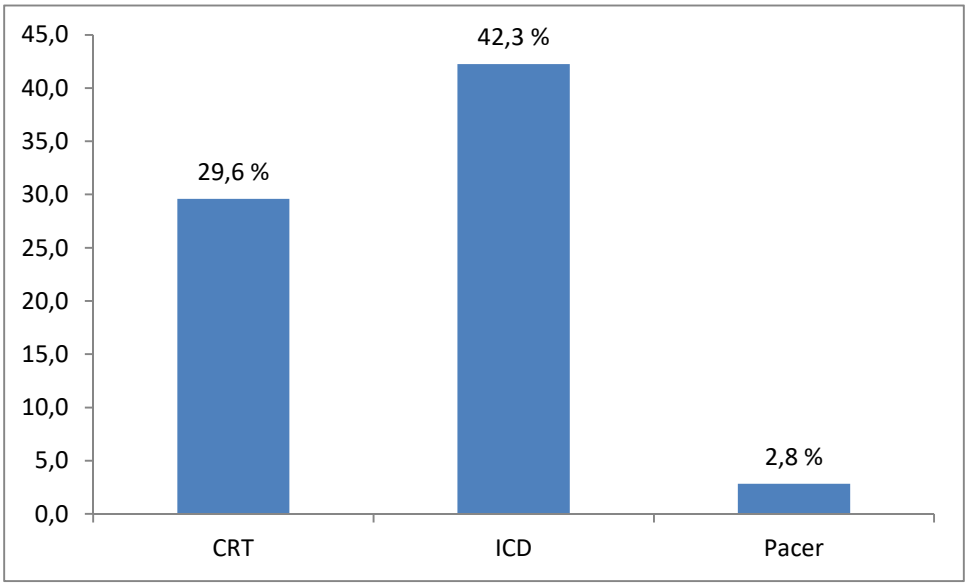


Innerhalb der letzten 12 Monate vor MitraClip-Implantation waren 76,1% der Patienten mindestens 1mal aufgrund kardialer Dekompensation hospitalisiert.

Die NYHA-Klassifikation erfolgte an 2 Zeitpunkten und ist in der folgenden Tabelle dargestellt.

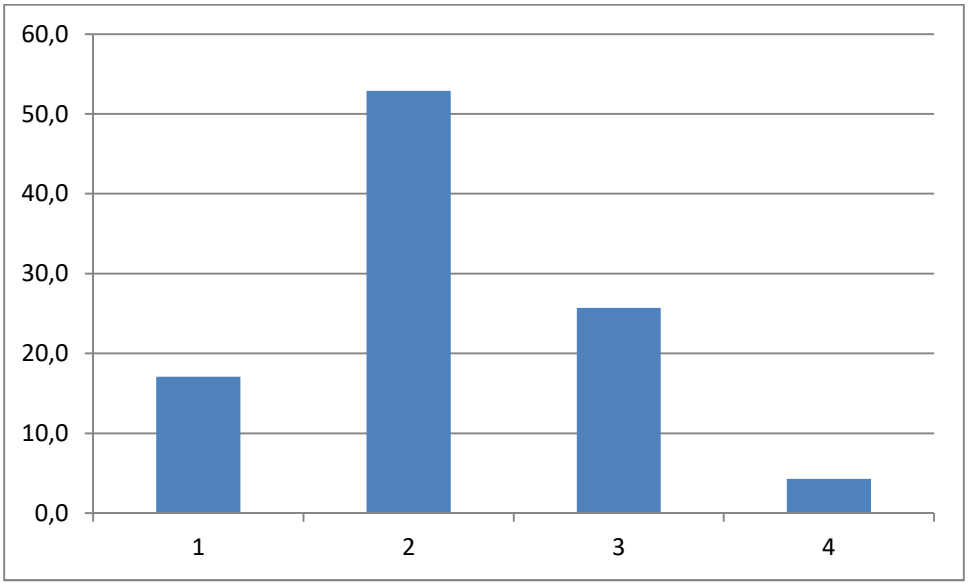
	Zeitpunkt LHK	Zeitpunkt MCL-Implantation
NYHA II	1,4%	1,4%
NYHA III	59,2%	59,2%
NYHA IV	38,0%	39,4%

29,6% der Patienten waren biventrikulär mittels CRT-Device stimuliert. Einen ICD hatten 42,3% der Patienten, 2,8% waren mit einem Pacer versorgt. Bei 25,4% der Patienten erfolgte keine Device-Therapie.



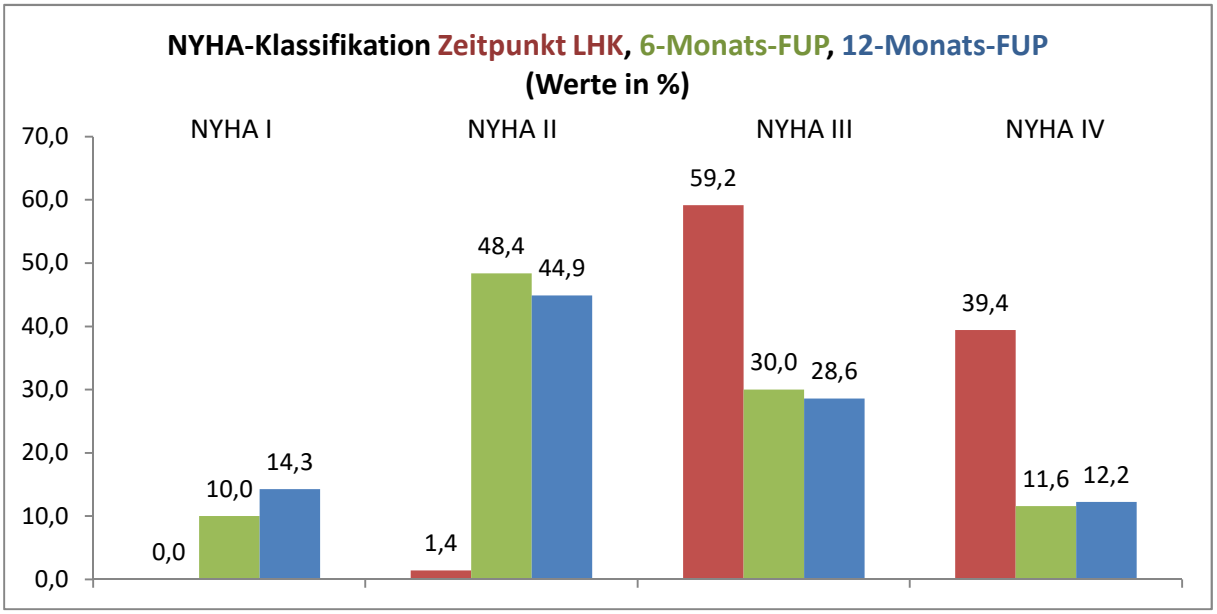
13.2 MCL-Implantation

Bei über der Hälfte der Patienten wurden 2 Clips implantiert.



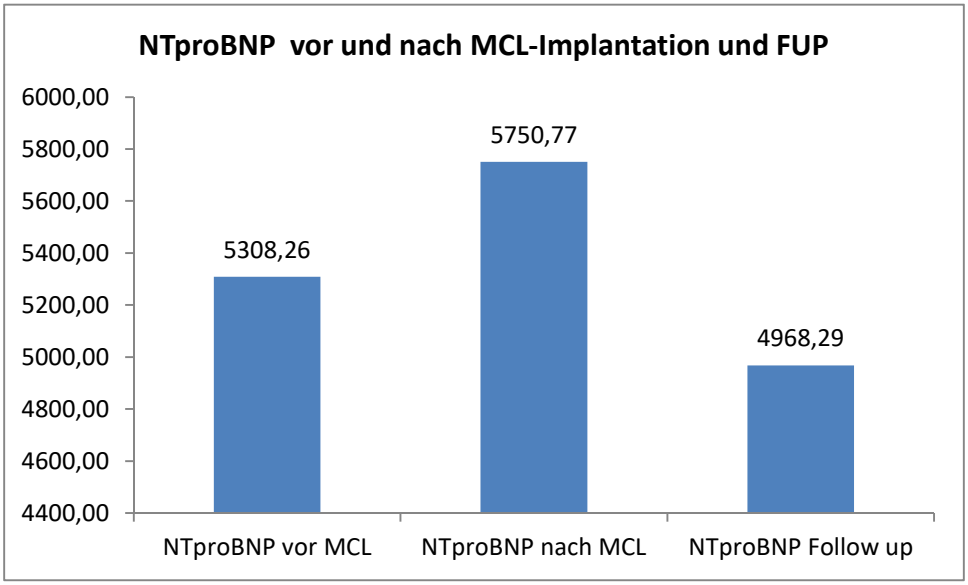
13.3 Änderung der NYHA-Klassifikation

Im folgenden Diagramm ist dargestellt, wie sich die NYHA-Klassifikation nach MCL-Implantation verbesserte.



13.4 NTproBNP im Verlauf

Am Tag nach MCL-Implantation wurde das NTproBNP bestimmt. Man sieht einen Anstieg dieses Wertes, der im Verlauf des 12monatigen FUP´s unter den Ausgangswert sinkt.



13.5 Hospitalisierungen im Rahmen Herzinsuffizienz nach Clip-Implantation

Während des 12-monatigen Follow ups wurden neben Echoparametern das Outcome der Patienten erhoben. Eine zentrale Frage war die Anzahl der Hospitalisierungen. Fast die Hälfte der Patienten (44,6%) mussten aufgrund einer kardialen Dekompensation im Krankenhaus behandelt werden.

13.6 Komplikationen während Clip

Komplikationen durch die Verwendung des Konduktanzkatheters traten im Lauf der Studie nicht auf.

Während der MitraClip-Implantation traten bei 2 Patienten Komplikationen auf.

Eine Prozedur musste aufgrund einer akuten Lungenblutung abgebrochen werden. Bei einem Patienten kam es zu einem Abriss des vorderen Mitralsegels (AML-Abriss). Dieser wurde akut einer operativen Mitralklappenrekonstruktion zugeführt.

13.7 Komplikationen FUP / Tod

Bei einem Patienten kam es zum Ausriss beider Clips am Folgetag mit schwerster MI und pulmonaler Stauung mit beginnendem Lungenödem, welches unter konservativer Therapie und nichtinvasiver Beatmung gut rückläufig war. Eine Re-Intervention war aus anatomischen

Gründen nicht möglich, eine operative Versorgung wurde aufgrund des hohen Risikos abgelehnt. Der Patient konnte in die Häuslichkeit entlassen werden und verstarb dennoch 3 Monate nach Clip-Implantation.

Einen Teilausriss des Clips am ersten postinterventionellen Tag mit folgender schwerer MI beobachteten wir bei einem Patienten. Der Patient war bis auf eine folgende subarachnoidale Blutung unter oraler Antikoagulation klinisch stabil und konnte ohne kardiale Dekompensationszeichen nach Hause entlassen werden. (Schlaszus)

In der ersten postinterventionellen Echokardiographieverlaufskontrolle ein Tag nach MCL®-Implantation zeigte sich bei einem Patienten ein PML-Ausriss mit einer mittelschweren MI. Die Dyspnoesymptomatik des Patienten hatte sich im Vergleich zum Zeitpunkt vor Intervention dennoch gebessert und er konnte nach Hause entlassen werden.

Im Gesamt-FUP (1 Jahr) mussten 4 Patienten (7,5%) einer Mitralklappenoperation zugeführt werden.

Zwei Patienten erhielt ein linksventrikuläres Unterstützungssystem (LVAD).

Von den bisher 69 ausgewerteten Patienten sind 35,7% verstorben.

14 Zusammenfassung

Insgesamt wurden 41 retrospektive und 30 prospektive Patienten in die Studie eingeschlossen. Die Baselinedaten der Patienten konnten ausgewertet werden. Die Auswertung der Follow up´s erfolgt noch, die letzte geplante 12-Monats-Visite wird voraussichtlich Anfang 07/2019 stattfinden. Insgesamt zeigen sich nach MCL-Implantation eine Verbesserung der NYHA-Klasse und ein Abfall des NTproBNP.

Derzeit musste bei zwei Patienten ein linksventrikuläres Unterstützungssystem implantiert werden. Des Weiteren sind 25 Patienten verstorben, was einem prozentualen Anteil von 35,7% entspricht.

Die Auswertung der Echo- und Konduktanzdaten erfolgt im weiteren Verlauf. Veröffentlichungen sind nach Ende des letzten Follow up´s geplant.

15 Abkürzungen

LPFV	Last patient first visit
FPFV	first Patient first visit
LPLV	last patient last visit
FUP	Follow up
MI	Mitralinsuffizienz
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MCL	MitraClip®
RHK	Rechtsherzkatheter
ICM	Ischämische Kardiomyopathie
DCM	Dilatative Kardiomyopathie
ARNI	Angiotensin-Rezeptor-Neprilysin-Inhibitor
MRA	Mineralokortikoidrezeptor-Antagonisten

Datum / Unterschrift	Datum / Unterschrift
Prof. Dr. med. R. Braun-Dullaeus	Prof. Dr. med. A. Schmeisser
Coordinating Investigator	Principal Investigator