
Aus dem Zentrum für Kardiologie
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Der Einfluss der akuten hämodynamischen Reaktion bei der
T-TEER auf den längerfristigen Therapieerfolg

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der
Zahnmedizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Milena Katharina Paulus
aus Troisdorf

Mainz, 2024

Wissenschaftlicher Vorstand: Univ.-Prof. Dr. Hansjörg Schild

Tag der Promotion: 20. November 2024

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	I
Abbildungsverzeichnis.....	III
Tabellenverzeichnis.....	IV
1 Einleitung.....	5
1.1 Anatomie und Physiologie der TK	6
1.2 Ätiologie der TI	8
1.2.1 Primäre TI	8
1.2.2 Sekundäre TI	9
1.2.3 Carpentier-Klassifikation der TI	11
1.3 Pathogenese der TI	13
1.4 Symptomatik der TI.....	15
1.5 Therapie der TI	15
1.5.1 Konservative Therapie.....	16
1.5.2 Chirurgische Therapie	17
1.5.3 Transkatheter-Trikuspidalklappenintervention	17
1.6 TI und Hämodynamik	27
1.6.1 Grundlagen der Hämodynamik.....	27
1.6.2 Intraprozedurale Hämodynamik bei der T-TEER.....	28
2 Ziele der Arbeit	30
3 Material und Methoden.....	31
3.1 Studiencharakter und Studiendesign.....	31
3.2 Interventioneller Ablauf.....	33
3.3 Hämodynamische Subgruppenunterteilung	35
3.4 Akquisition der Datensätze	36
3.4.1 Fluoroskopie und Anästhesieprotokolle.....	36
3.4.2 Transthorakale echokardiographische Messungen	38
3.4.3 Labor.....	38
3.4.4 Patient:innencharakteristika, prozedurale und klinische Parameter	39
3.4.5 Überlebensdaten	39
3.5 Statistische Auswertung	39
4 Ergebnisse.....	41
4.1 Demografische Daten und präoperative Profile.....	41
4.2 Subgruppeneinteilung.....	43

4.3	Follow-Up-Ergebnisse	48
4.3.1	Gesamtes Patient:innenkollektiv.....	48
4.3.2	Subgruppenvergleiche.....	54
5	Diskussion	63
5.1	Patient:innenkollektiv und präoperatives Profil	63
5.2	Prozedurale Parameter	65
5.3	Follow-Up	66
5.3.1	Gesamtes Patient:innenkollektiv.....	66
5.3.2	Subgruppenvergleiche.....	67
5.4	Hämodynamik als Prädiktor bei der T-TEER.....	68
5.5	Limitationen der Studie.....	69
6	Zusammenfassung	73
7	Literaturverzeichnis	75
8	Danksagung	84

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
6-MGT	6-Minuten-Gehtest [m]
ACE	Angiotensin-Converting-Enzyme
ACEi	Angiotensin-Converting-Enzyme-Inhibitor
AHT	arterielle Hypertonie
ARB	Angiotensin II Rezeptorblocker
BMI	body-mass-index [kg/m ²]
BNP	brain natriuretic peptide [pg/ml]
CABG	Koronararterienbypass
CAVI	caval valve implantation
COPD	chronisch obstruktive Lungenerkrankung
DCM	dilatative Kardiomyopathie
DGK	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie- Herz- und Kreislaufforschung e.V.
DOAK	direkte orale Antikoagulantien
EuroSCORE	European System for Cardiac Outcome Risk Evaluation
FAC	fractional area change
HCM	hypertrophische Kardiomyopathie
HI	Herzinsuffizienz
HLP	Hyperlipoproteinämie
ICD	implantierbarer Cardioverter-Defibrillator
LA	linkes Atrium
log	logistisch
LV	linker Ventrikel
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MI	Mitralklappeninsuffizienz
MK	Mitralklappe
NA	Noradrenalin
NYHA	New York Heart Association
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCI	perkutane Koronarintervention
PHT	pulmonale Hypertonie

PM	Schrittmacher
PPI	Protonenpumpeninhibitor
RA	rechtes Atrium
RCA	rechte Herzkranzarterie
RCM	restriktive Kardiomyopathie
SAP	arterieller Blutdruck [mmHg]
sSAP	arterieller Blutdruck [mmHg] zum Zeitpunkt der Systole
RV	rechter Ventrikel
sPAP	systolischer pulmonalarterieller Druck [mmHg]
syst.	systolisch
TAH	Thrombozytenaggregationshemmer
TAPSE	tricuspid annular plane systolic excursion
TAVR	transkatheter-aortic valve replacement
TEE	transösophagale Echokardiographie
T-TEER	trikuspidale transkatheter-Edge-to-Edge-Reparatur
TI	Trikuspidalklappeninsuffizienz
TK	Trikuspidalklappe
TTE	transthorakale Echokardiographie

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Klassifikationsschema für die Morphologie der TK.....	4
Abbildung 2: Circulus vitiosus der Entstehung und Aufrechterhaltung der TI.....	10
Abbildung 3: Mögliche Prädiktoren für eine positive symptomatische Reaktion nach Therapie an der TK.....	21
Abbildung 4: Ablauf einer T-TEER-Intervention mit TriClip.....	30
Abbildung 5: Anästhesieprotokoll einer T-TEER-Intervention mit TriClip aus der Universitätsmedizin Mainz.....	34
Abbildung 6: Häufigkeiten der verwendeten Implantatanzahl.....	43
Abbildung 7: NYHA-Klasse über das einjährige Follow-Up.....	45
Abbildung 8: TI-Schweregrad über das einjährige Follow-Up.....	46
Abbildung 9: Vorhandensein peripherer Ödeme über das einjährige Follow-Up.....	46
Abbildung 10: 6-MGT über das einjährige Follow-Up.....	47
Abbildung 11: BNP über das einjährige Follow-Up.....	48
Abbildung 12: Gesamtüberleben aller Patient:innen nach Entlassung.....	49
Abbildung 13: NYHA-Klasse nach Subgruppen über das einjährige Follow-Up.....	54
Abbildung 14: Gesamtüberleben der Subgruppen nach Entlassung.....	58

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klinische Klassifikation aller PHT-Formen der WHO	10
Tabelle 2: Ursachen der TI – Carpentier-Klassifikation	11
Tabelle 3: TI-Schweregradeinteilung nach Hahn und Zamorano	14
Tabelle 4: Voraussetzungen für die erfolgreiche T-TEER laut DGK	23
Tabelle 5: Stadieneinteilung der HI nach der New York Heart Association.....	32
Tabelle 6: Demographie und Patient:innenprofil zum Aufnahmezeitpunkt.....	42
Tabelle 7: Differenz des arteriellen Blutdrucks für jedes Implantat der T-TEER-Intervention	43
Tabelle 8: Reduktion der Katecholamin-Laufrate für jedes Implantat der T-TEER-Intervention	44
Tabelle 9: Subgruppeneinteilung anhand des arteriellen Blutdrucks und der Katecholamin- Laufrate	44
Tabelle 10: BNP, Klinik und Echokardiographie zum Aufnahmezeitpunkt	45
Tabelle 11: Verwendete Koaptationssysteme	46
Tabelle 12: Dauer des stationären Aufenthaltes	47
Tabelle 13: Klinische und echokardiographische Ergebnisse	48
Tabelle 14: Unerwünschte Ereignisse über das einjährige Follow-Up	53
Tabelle 15: Klinische und echokardiographische Ergebnisse der Subgruppen	55
Tabelle 16: Subgruppenvergleich zum 30-Tage-Follow-Up: BNP, klinische und echokardiographische Parameter	57
Tabelle 17: Subgruppenvergleich zum Einjahres-Follow-Up: BNP, klinische und echokardiographische Parameter	58
Tabelle 18: Subgruppenvergleich: Veränderung BNP, klinische und echokardio-graphische Parameter innerhalb von 30 Tagen.....	59
Tabelle 19: Subgruppenvergleich: Veränderung BNP, klinische und echokardio-graphische Parameter innerhalb von einem Jahr	60
Tabelle 20: Subgruppenvergleich: unerwünschte Ereignisse über das einjährige Follow-Up	61

1 Einleitung

Die Trikuspidalklappeninsuffizienz (TI) ist ein Herzklappenfehler, bei dem es durch einen unzureichenden Verschluss der Trikuspidalklappe (TK) während der Auswurfphase (Systole) zu einem pathologischen Rückfluss (Regurgitation) aus der rechten Herzkammer (Ventrikel; RV) in den rechten Vorhof (Atrium; RA) kommt (1).

Lange Zeit wurde die TK als ‚vergessene Klappe‘ bezeichnet, bei der die Insuffizienz lediglich als Begleitphänomen anderer kardiovaskulärer Komorbiditäten angesehen wurde (2), (3). Auch in progredienten Stadien der TI galt diese nur als Surrogat für die Schwere der zugrunde liegenden, meist links-kardialen, kardiovaskulären Erkrankung, sodass die Therapie der TI in Klinik und Wissenschaft in den Hintergrund geriet (4-7). Es herrschte die Auffassung, dass sich eine schwere TI bei Behandlung der linksseitigen Herzerkrankungen ebenfalls verbessert und so trat die Therapie der TI in Klinik und Wissenschaft in den Hintergrund (7). Mittlerweile ist jedoch bekannt, dass eine schwere TI nach erfolgreicher linksseitiger Herz-OP in bis zu 25 % der Fälle weiter voranschreitet (8), (9).

Die TI ist die zweithäufigste Herzklappenerkrankung (10). Ähnlich wie bei anderen Klappenvitien ist die klinische Untersuchung häufig unauffällig und viele Fälle einer TI bleiben lange unentdeckt. Als Determinanten der TI konnten das Alter, der BMI und das weibliche Geschlecht festgemacht werden (11).

Wendet man die vorliegenden Daten zur Prävalenz der TI auf die demographische Bevölkerungsstruktur Deutschlands an, so kann davon ausgegangen werden, dass hier eine behandlungsbedürftige TI bei mehr als 400.000 Menschen vorliegt (7), (12). Diesen Schätzungen stehen die Zahlen des „German Heart Surgery Reports 2021“ gegenüber, laut dem nur rund 2600 Patient:innen eine isolierte oder kombinierte chirurgische oder transkatheter-basierte Reparatur oder einen Ersatz der TK erhalten haben (etwa 0,7 % der Patient:innenfälle mit TI) (13). Obwohl die Entwicklung neuer, insbesondere transkatheter-basierter Therapiemaßnahmen ein vermehrtes klinisches und wissenschaftliches Interesse an der Therapie der TI geweckt hat, befinden sich demnach aktuell noch ca. 90 % der Patient:innen mit klinisch relevanter TI nicht in Behandlung dieser Erkrankung (7), (14). Es kann also hierzulande von einer deutlichen Unterversorgung der TI ausgegangen werden (7), (12).

Der demografische Wandel geht mit einer zu erwartenden Verdopplung der Population der über 60-Jährigen bis 2050 einher. Die Therapie von Patient:innen, die an einer TI erkrankt sind, wird daher zu einer wachsenden Herausforderung (15).

Heute liegt der Fokus der wissenschaftlichen Forschung im Bereich der TI auf der Entwicklung minimalinvasiver und transkatheter-basierter Therapieverfahren. Aktuelle Studien zeigen, dass bestimmte Patient:innengruppen im Hinblick auf harte klinische Endpunkte von diesen Therapieansätzen profitieren (16-22).

1.1 Anatomie und Physiologie der TK

Die TK ist die Segelklappe (Atrioventrikularklappe) des rechten Herzens und trennt das RA von dem RV. Sie ist die größte menschliche Herzklappe und ihre Öffnungsfläche misst beim herzgesunden erwachsenen Menschen etwa 7-9 cm². Durch das Abdichten des RV gegen das RA wird das Blut bei Herzmuskelkontraktion des Ventrikels in Richtung Lunge abgegeben, eine Rückwärtsbewegung in Richtung des Atriums wird verhindert (22), (23).

Die TK ist eingebettet in ein funktionelles System aus vier Komponenten: die Segel, der Klappenring (Anulus), die Papillarmuskeln und die Sehnenfäden (Chordae tendinae) (24). Sie ist eine vielgestaltige Klappe mit morphologischen Variationen, die 2021 von Hahn et al. in einem neuen echokardiographischen Nomenklatursystem zusammengefasst wurden (vgl. Abbildung 1) (25). Die häufigste morphologische Form der TK ist der sogenannte „Typ I“, der bei etwa 54 % der Patient:innen vorkommt. Relativ zu ihrer anatomischen Lage im Körper werden drei bindegewebige Klappensegel beschrieben: ein septales Segel, ein anterior-superiores Segel und ein inferiores Segel. In der Literatur hat sich jedoch die Einteilung in ein septales Segel (Cuspis septalis), anteriores Segel (Cuspis anterior) und posteriores Segel (Cuspis posterior) durchgesetzt (25). In der Typ I-Konfiguration haben das anteriore und septale Segel den größten Umfang, wobei das anteriore das beweglichste Segel ist und das septale das unbeweglichste. Das posteriore Segel hat den geringsten Umfang und ist häufig (bei etwa 10 % der Patient:innen) nicht eindeutig vom anterioren Segel getrennt (23), (26).

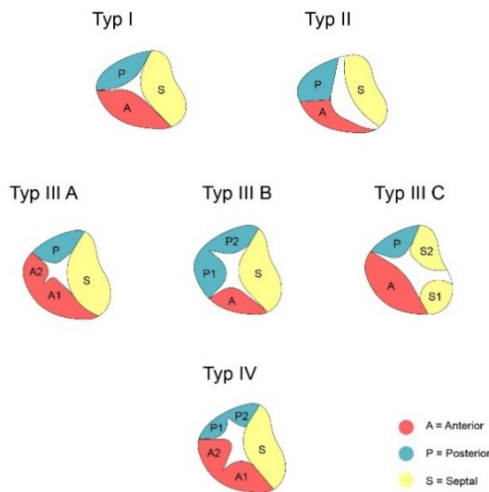
Der morphologische „Typ II“ beschreibt die Zwei-Segel-Konfiguration der TK, die nach pathologischen Untersuchungen in 2% der Fälle auftritt (vgl. Abbildung 1). Das

anteriore und posteriore Segel sind nicht klar voneinander getrennt und beide bilden gemeinsam eine einzige große Klappe. TK vom „Typ III“ haben vier Segel. In pathologischen Untersuchungen kann diese Konfiguration in 39% der Fälle beobachtet werden. Das „vierte Segel“ entsteht durch die funktionelle Spaltung durch eine tiefe Indentation in einem der drei typischen Segel. So kann das vierte Segel an der Position des anterioren („Typ IIIA“, 3%), posterioren („Typ IIIB“, 32%) oder septalen Segels („Typ IIIC“, 4%) liegen. Der Typ IIIB stellt die häufigste Konfiguration dieses Typs dar.

Alle Segel entspringen am Herzskelett vom Anulus. Im Gegensatz zum sogenannten Anulus fibrosus der Mitralklappe (MK) zeigt sich in der histologischen Untersuchung der TK nur sehr wenig fibröses Gewebe oder Kollagen entlang der freien Wand des RV. Vielmehr besteht er aus Epikard und Endokard (27). Der trikuspidale Anulus ist eine dynamische Struktur, dessen Fläche ($11 \pm 12 \text{ cm}^2$) sich während des Herzzyklus um bis zu 30 % ändern kann (28), (29).

Die Klappensegel und deren Beziehung zu den Sehnenfäden und den Papillarmuskeln spielen eine wichtige Rolle im Verschluss der TK während der Systole. Es existieren ein anteriorer, ein posteriorer und ein dritter septaler, variabel ausgeprägter Papillarmuskel. Die trikuspidalen Sehnenfäden sind charakteristischerweise fibröse Stränge (80 % Kollagen, 20 % Elastin und Endothelzellen) unterschiedlicher Länge und weniger dehnbar als die der MK. Man unterscheidet echte, in die Segelklappen inserierende Sehnenfäden, von unechten Sehnenfäden, die an anderer Stelle inserieren und beispielsweise zwei Papillarmuskeln miteinander oder Papillarmuskeln mit der ventrikulären Wand verbinden (23). Die Sehnenfäden stellen bei interventionellen Eingriffen an der TK (z.B. Transkathetereingriffe) eine zusätzliche Schwierigkeit dar, da sie mit den Kathetern und Geräten interagieren können (23).

Abbildung 1: Klassifikationsschema für die Morphologie der TK



Modifiziert nach: Hahn et al. Proposal for a Standard Echocardiographic Tricuspid Valve Nomenclature (25)

1.2 Ätiologie der TI

In Abhängigkeit der Ätiologie lassen sich verschiedene Formen der TI charakterisieren. Eine TI wird als primär (strukturell) klassifiziert, wenn eine kongenitale Fehlbildung oder erworbene Schädigung des Segelapparates (Klappensegel, Chordae tendinae, Papillarmuskeln) vorliegt (7), (23). Bei der Mehrzahl der Patient:innen liegen jedoch andere Ursachen vor, durch die es über einen direkten oder indirekten Zug an den Chordae tendinae zu einer sekundären (funktionellen) TI kommt. Der Segelapparat wiederum ist bei der sekundären TI intakt (30).

1.2.1 Primäre TI

Die primäre TI manifestiert sich häufig als Prolaps und Flail (31). Im Gegensatz zur sekundären TI ist sie in den meisten Fällen eindeutig der vorliegenden Grunderkrankung zuzuordnen (7).

Der häufigste kongenitale Herzfehler, der zu einer primären TI führt, ist die Ebstein Anomalie. Meist ist dabei das septale Segel ventrikulwärts verlegt und der entsprechende Teil des Ventrikels ausgedünnt, aber auch andere Segel können betroffen sein (32), (33). Zudem können kongenitale Fehlbildungen des AV-Kanals zu einem Cleft (Spalte) in einem oder mehreren Segeln, und somit zu einer primären TI führen (1). Auch eine bakterielle Endokarditis (v.a. bei i.v. Drogenabusus) kann durch

eine direkte Schädigung der Klappensegel zu einer primären TI führen (23). Eine weitere Ursache ist das sogenannte Karzinoid-Syndrom. Verursacht wird dieses durch vasoaktive Substanzen (z.B. Serotonin, Bradykinin, Prostaglandine), welche durch Lebermetastasen eines intestinalen neuroendokrinen Tumors sezerniert werden. Neben einer Reihe weiterer Symptome zeigt sich als kardiale Manifestation eine rechtskardiale Endomyokardfibrose, woraus sich fast immer eine schwergradige primäre TI und Pulmonalklappeninsuffizienz entwickeln (34). Zudem kann die primäre TI postinflammatorisch bei rheumatischem Fieber oder durch myxomatöse Degeneration mit Prolaps der Klappe entstehen. Auch kardiale Sonden (z.B. eines Herzschrittmachers) können durch Perforation des Segelapparates oder Verwachsungen für eine primäre TI verantwortlich sein (35).

Obwohl die primäre im Vergleich zur sekundären TI relativ selten ist, gilt es als essentiell, diese zu erkennen und von der sekundären Form zu unterscheiden, damit die geeignete Patient:innenselektion und Therapieentscheidung vorgenommen werden kann (23).

1.2.2 Sekundäre TI

Etwa 90 % der TI sind als sekundär einzustufen (35). Prinzipiell können zwei Entstehungsmechanismen unterschieden werden, die zu einer konsekutiven Undichtigkeit und einer Regurgitation über die organisch intakte TK führen: die Dilatation des Atriums (atriale TI) und die Dilatation des Ventrikels (ventrikuläre TI). Bei der atrialen TI, die typischerweise durch Vorhofflimmern ausgelöst wird, kommt es durch einen indirekten Zug auf die Segel zu einem zentralen Koaptationsdefekt. Im Falle einer ventrikulären TI – üblicherweise durch pulmonale Hypertonie (PHT) oder RV-Dysfunktion verursacht – wird hingegen ein direkter Zug auf die Segel ausgeübt, sodass es zusätzlich ggf. auch zu einem nicht-zentral lokalisierten Koaptationsdefekt kommt (7), (36).

Die häufigsten Ursachen einer sekundären TI sind koexistierende linksseitige Herzklappen- und Myokarderkrankungen, die mit einem erhöhten Druck im LA (linkes Atrium), einer erhöhten RV-Nachlast und damit einer PHT einhergehen (37). Entsprechend der WHO-Klassifikation für die PHT handelt es sich um eine „PHT bei Linksherzerkrankungen“ (vgl. Tabelle 1) (38). Schätzungsweise 30 % bis 50 % der Patient:innen mit vorliegender schwerer Mitralklappeninsuffizienz (MI) (39) und mehr als 25 % der Patient:innen mit schwerer Aortenklappenstenose (40) weisen eine

signifikante (\geq moderate) TI auf. Ähnlich verhält es sich bei Patient:innen mit reduzierter Auswurfraction des linken Ventrikels (LV), die sich mit akuter (4) oder chronischer HI (5) vorstellen und bei denen häufig eine signifikante TI beobachtet werden kann. Weitere Formen der PHT können über eine erhöhte RV-Nachlast, Dilatation und Dysfunktion eine sekundäre TI bewirken (vgl. Tabelle 1). Typische linksherzunabhängige Erkrankungen, die zu einer PHT und in der Folge zu einer sekundären TI führen können, sind COPD, Lungenembolie und schlafbezogene Atemstörungen (37). Krankheiten, die die RV-Funktion direkt beeinträchtigen, können zu einer sekundären TI führen, ohne dass eine PHT vorliegt (z. B. Ischämie bei inferiorem Myokardinfarkt (41) oder arrhythmogene RV-Dysplasie/ Kardiomyopathie (42)).

Tabelle 1: Klinische Klassifikation aller PHT-Formen der WHO

WHO-Gruppe PHT	Beispiele
1 PAH	Idiopathische PAH Hereditäre PAH PAH assoziiert mit angeborenen Herzfehlern PAH mit gutem Langzeit-Ansprechen auf Calcium-Kanalblocker PPHN
2 PHT bei Linksherzerkrankungen	PHT bei Herzversagen mit erhaltener LVEF PHT bei Herzversagen mit reduzierter LVEF Erkrankungen der linkseitigen Herzklappen Angeborene/ erworbene kardiovaskuläre Anomalien, die zu einer postkapillären PHT führen
3 PHT infolge Lungenerkrankung und/ oder Hypoxie	Obstruktive/ restriktive Lungenerkrankung Hypoxie ohne Lungenerkrankung Entwicklungsbedingte Lungenerkrankung
4 PHT infolge von Obstruktionen der Lungenarterien	Chronische thromboembolische PHT Andere pulmonalarterielle Obstruktionen
5 PHT mit unklarem und/ oder multifaktoriellem Mechanismus	Hämatologische Erkrankungen Systemische und metabolische Erkrankungen Komplexe angeborene Herzfehler

Modifiziert nach: Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie und Angeborene Herzfehler. Pulmonale Hypertonie 2020 (38)

PAH = Pulmonalarterielle Hypertonie; PHT = pulmonale Hypertonie; PPHN = persistierende PHT des Neugeborenen; LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion

1.2.3 Carpentier-Klassifikation der TI

Analog zur MI lässt sich die Ätiologie der TI ebenfalls anhand der Carpentier-Klassifikation beschreiben (vgl. Tabelle 2). Hierbei dient die Beweglichkeit der Klappensegel als Einteilungskriterium in den Typ I - IIIb (32), (43). Bei Carpentier I ist die Segelbewegung im physiologischen Ausmaß vorhanden. Carpentier II beschreibt eine übermäßige Beweglichkeit der Segel und Carpentier III eine eingeschränkte Beweglichkeit. Carpentier III wird wiederum in zwei weitere Subtypen unterteilt: Beim Typ IIIa führt die degenerativ bedingte fehlende Elastizität des Segelapparates zu Bewegungseinschränkungen der Segel in Systole und Diastole, beim Typ IIIb kommt es durch RV-Dilatation zu reduzierter Beweglichkeit alleine während der Systole (43), (44).

Tabelle 2: Ursachen der TI – Carpentier-Klassifikation

Erkrankung	Primäre Ursachen	Sekundäre Ursachen
<u>Carpentier I</u>		
Kongenitale TI	M. Ebstein, Cleft (ggf. mit Atrioventrikularkanal-Defekt oder Ventrikelseptumdefekt) „Parachute“ TK mit nur einem Papillarmuskel	
Infektiöse Endokarditis	Nur 5-10 % aller infektiösen Endokarditiden. Gehäuft bei <ul style="list-style-type: none"> - i.v. Drogenabusus (bis 85 %) - Patient:innen mit Dauer-i.v.-Kathetern (Dialyse, Ports) - Patient:innen mit CIEDs (z.B. ICDs) 	
Nicht-bakterielle thrombotische Endokarditis (NBTE)	Kollagenosen <ul style="list-style-type: none"> - Lupus erythematoses (Libman-Sacks-Endokarditis) „Marantische Endokarditis“ mit kleinen, sterilen vegetationsähnlichen Veränderungen an den Segeln <ul style="list-style-type: none"> - Pneumonie - Tuberkulose - Disseminierte intravasale Gerinnung - Osteomyelitis Vaskulitiden	
Tumore	Meist Myxome, sehr selten papilläre Fibroelastome	
RA-Dilatation		Meist durch Vorhofflimmern (atriale STI)
<u>Carpentier II</u>		
Prolaps	Übermäßige Elastizität einzelner Segelbereiche oder sekundärer Chordae. Riss der sekundären (und / oder tertiären) Chordae in einem Segelbereich	

Flail	Riss der primären Chordae am Segelrand
Traumata	Führen zu Prolaps und / oder Flail <ul style="list-style-type: none"> - Stumpfe (z.B. Aufpralltraumata) wie auch penetrierende Verletzungen - Iatrogen i.R. Myokardbiopsie, oder Sondenanlage eines CIED
<u>Carpentier IIIa</u>	
Alter	Zunehmende kalzifizierende Degeneration vermindert sowohl Dehnungsfähigkeit, als auch Elastizität des Gewebes
Rheumatisches Fieber	Verdickung der Segel; führt ggf. zu TK-Stenose
Karzinoid-Syndrom	V.a. Serotonin: führt zu Verdickung, Verkürzung und Fixierung der Segel, so zur permanenten Offenstellung mit sintflutartigen Insuffizienzen
Iatrogene Ursachen	Fibrosierung des Klappenapparates <ul style="list-style-type: none"> - nach Bestrahlung - Therapie mit serotoninerg wirkenden Medikamenten (Ergotamin, 5-HAT2B Rezeptoragonisten, u.a.)
<u>Carpentier IIIb</u>	
RV-Dilatation	Dilatative Kardiomyopathien <ul style="list-style-type: none"> - Ischämisch - Infektiös (Myocarditis) - Toxisch - Angeboren (z.B. ARVC) Shunts PHT der WHO Gruppen I – V
<u>CIED-verursacht</u> (HSM, ICD, CCM, CRT, etc.)	
Carpentier I, II oder IIIa	Perforation der Segel Verletzen / Kappen von Chordae bzw. Papillarmuskeln Verdrängen der Segel durch Zug / Druck Verwachsung mit den Segeln und Fibrosierungen
Carpentier IIIb	RV-Dilatation und Minderung der RV-Funktion durch lange andauernde RV-Stimulation

Modifiziert nach und mit freundlicher Genehmigung von Ruf T. F.

CCM = Kardialer Kontraktilitätsmodulator; CIED = Kardiale implantierbare elektronische Systeme; CRT = Kardiale Resynchronisations-Therapie; HSM = Herzschrittmacher; ICD = Implantierbarer Cardioverter-Defibrillator; PTI = Primäre Trikuspidalklappeninsuffizienz; STI = Sekundäre Trikuspidalklappeninsuffizienz

1.3 Pathogenese der TI

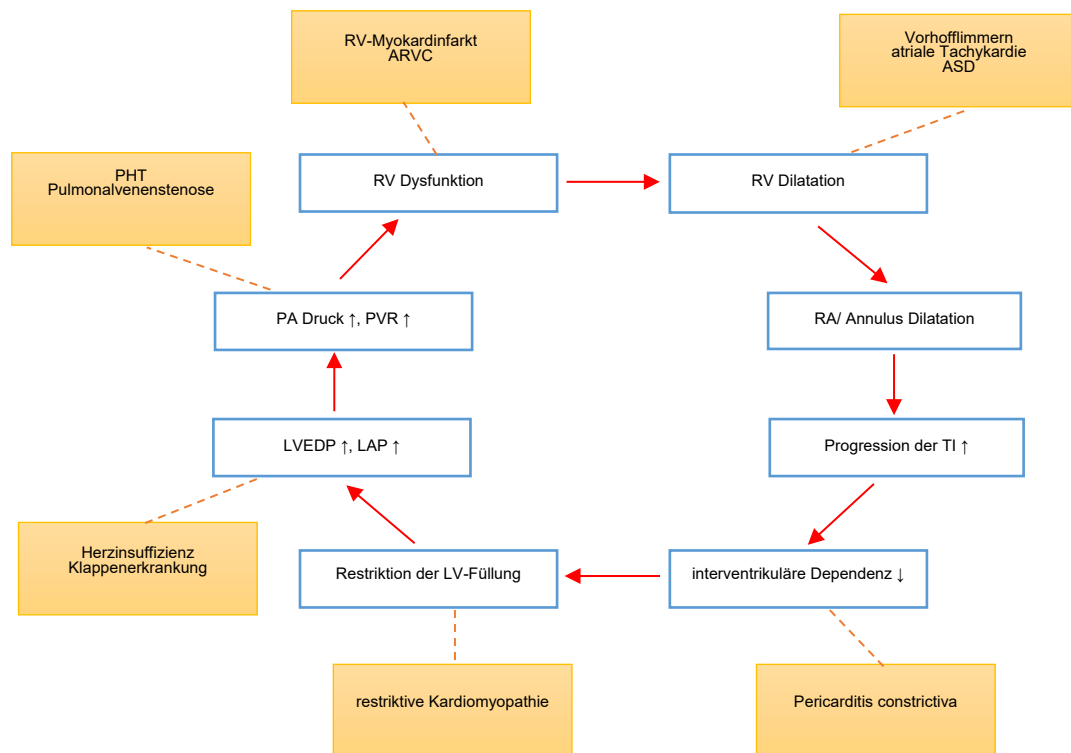
Die Pathogenese einer TI wird in der Literatur häufig als „Circulus vitiosus“ bezeichnet, da es im Sinne einer positiven Rückkopplung und wechselseitigen Beeinflussung verschiedener Phänomene zur Aufrechterhaltung und Verstärkung der TI kommt (7) (vgl. Abbildung 2).

Beispielhaft lässt sich dieser Prozess anhand der linksseitigen Herzinsuffizienz (HI) verdeutlichen, bei der zunächst erhöhte enddiastolische Füllungsdrücke des LV im Vordergrund stehen. In der Folge kommt es zu einem erhöhten Druck im LA und in den Pulmonararterien und einer Zunahme des pulmonalvaskulären Widerstandes. Diese Druckbelastung führt nun zu einer konsekutiven Schädigung des RV mit progressiver Dilatation und Zug am Anulus. Wenn hieraus eine relevante TI entsteht, kommt zusätzlich eine Volumenbelastung hinzu, sodass die Dilatation des RV weiter voranschreitet und eine Dilatation des RA und konsekutivem Zug am Anulus folgt. Es entwickelt sich ein Regurgitationsfluss mit einem Pendelvolumen zwischen RA und RV. Sowohl die Dilatation des RA als auch des RV, haben eine Dilatation des Trikuspidalklappen-Anulus zur Folge. Dies, sowie die Dilatation des RV führen zu einem verstärkten Zug an den Segeln und somit zur Progression der TI (7), (23). Durch die Expansion des RV im eingeschränkten Perikardraum kommt es zur Einengung des LV und, um das enddiastolische Füllungsvolumen aufrechtzuerhalten, zu erhöhten enddiastolischen Füllungsdrücken. Die Folge ist eine Verschlechterung der interventrikulären Dependenz (= transeptaler Effekt von Volumen- oder Druckänderungen des einen Ventrikels auf die Funktion des anderen) (7). Bei einer chronischen TI jeglicher Genese kommt es zu einer Dilatation und Abflachung des sonst dreidimensionalen Anulus (45).

Eine TI kann unterschiedlich stark ausgeprägt sein und wird dementsprechend in verschiedene Schweregrade eingeteilt. Lange Zeit wurde eine dreigradige Schweregradeinteilung mit den Ausprägungen „mild“ (I), „moderat“ (II) und „schwer“ (III) angewandt, die jedoch im Jahr 2017 durch die Arbeit von Hahn und Zamorano modifiziert wurde. Die Einteilung wurde um die zwei Schweregrade „massiv“ (III, 4/5) und „sintflutartig“ (III, 5/5) erweitert und ist dementsprechend nun fünfgradig (vgl. Tabelle 3). Dieser Modifikation zugrunde liegt die Erkenntnis, dass bei Therapie der schweren TI trotz fehlender Verbesserung des Schweregrades bei dreigradigem Schema signifikante Unterschiede von klinischen, serologischen und

echokardiographischen Parametern messbar sind, die die Lebensqualität positiv beeinflussen. In dieser aktuellen Schweregradeinteilung dienen drei echokardiographisch messbare Parameter der Zuordnung in den jeweiligen Schweregrad, sodass eine klare Abgrenzung möglich ist (17), (46).

Abbildung 2: Circulus vitiosus der Entstehung und Aufrechterhaltung der TI



Modifiziert nach: Lurz P, Kresoja K-P. Pathophysiologie und Epidemiologie der Trikuspidalklappeninsuffizienz. CardioVasc (7)
 RV = rechter Ventrikel; RA = rechtes Atrium; TI = Trikuspidalklappeninsuffizienz; LV = linker Ventrikel; LVEDP = linksventrikulärer enddiastolischer Füllungsdruck; LAP = linksatrialer Druck; PA = pulmonalarterieller Widerstand; PVR = pulmonalvaskulärer Widerstand; ARVC = arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie; ASD = atrialer Septumdefekt

Tabelle 3: TI-Schweregradeinteilung nach Hahn und Zamorano

Parameter	Schweregrad				
	gering	mittel	schwer	massiv	sintflutartig
V.c. biplan [mm]	< 3	3-6,9	7-13,9	14-19,9	≥ 20
EROA (PISA) [mm ²]	< 20	20-39	40-59	60-79	≥ 80
3D VCA [mm ²]			75-94	95-114	≥ 115

Modifiziert nach: Hahn RT, Zamorano JL. The need for a new tricuspid regurgitation grading scheme. European Heart Journal: Cardiovascular Imaging. 2017 (46)

EROA = effektive Fläche der Insuffizienzöffnung („effective regurgitation orifice area“); PISA = proximale Fläche der Konvergenzzonenoberfläche („proximal isovelocity surface area“); V.c. = vena contracta; VCA = Fläche der V.c. („area“).

1.4 Symptomatik der TI

Dem symptomatischen Erscheinungsbild der TI liegt eine Erhöhung des RA-Drucks sowie ein reduziertes Herzzeitvolumen zugrunde. Zu Beginn einer TI kommt es jedoch aufgrund des niedrigen systolischen Druckgradienten zwischen RV und RA zunächst zu geringen hämodynamischen Auswirkungen, da das Blut ins venöse Gefäßsystem mit großer Volumenkapazität zurückfließt. Entsprechend ist eine gering- bis mittelgradige TI meist asymptomatisch und auch eine schwere TI kann durch die Patient:innen längerfristig mit geringen Symptomen toleriert werden (47).

In den fortgeschrittenen Stadien können aufgrund der RA-Druckerhöhung typische Symptome der Rechtsherzinsuffizienz auftreten: Ödeme (insbesondere in den unteren Extremitäten), Aszites und Anasarka. Zudem kann es durch den vermehrten venösen Rückstau zu unangenehmen Pulsationen in den Halsvenen, gastrointestinalen Beschwerden (Appetitlosigkeit, Nausea, Oberbauchschmerzen, Stauungsgastritis) und Störungen der Nierenfunktion sowie der Leberfunktion kommen. Oft stehen die Symptome der Grunderkrankung, durch die die TI bedingt ist, im Vordergrund. Typische Beispiele sind: Dyspnoe bei pulmonaler Hypertonie und einem Mitralklappenvitium, Angina bei ischämischer Herzerkrankung oder Aortenklappenstenose sowie Arthritis bei rheumatischen Erkrankungen (45), (47-49).

1.5 Therapie der TI

Im Allgemeinen erfolgt die Diagnosestellung, bedingt durch die lange Symptomfreiheit, oft erst in einem späten Stadium, sodass bereits eine fortgeschrittene Rechtsherzinsuffizienz mit Zeichen des RV-Remodelings vorliegt. Die Betroffenen sind in der Regel älter, komorbide und über 50 % haben eine zusätzliche Linksherzerkrankung (50), (51). Diese Gegebenheiten in Kombination mit der komplexen Anatomie der TK machen die Therapie der TI laut der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie- Herz und Kreislaufforschung (DGK) zu einem der anspruchsvollsten Behandlungsaufträge im Bereich der strukturellen Herzerkrankungen (51).

Die optimale Therapiefestlegung sollte durch ein multidisziplinäres Heart-Team erfolgen und die Parameter Ätiologie des Vitiums, Alter, Lebenserwartung, Allgemeinzustand und relevante Komorbiditäten (v.a. Nierenfunktion, PHT) der Patient:innen berücksichtigen. Doch auch der individuelle Wunsch, die

Langzeitperspektive für eine gute Lebensqualität und die Optionen eines evtl. notwendigen Folgeeingriffs bedürfen einer fachlichen Diskussion (10), (52).

Folgende Aspekte stellen aktuell noch eine besondere Schwierigkeit innerhalb der Therapiewahl bei der TI dar (10), (52):

1. Unklarheit über den optimalen Therapiezeitpunkt
2. Größtenteils noch unbekannte Prädiktoren für das Ergebnis bei Operation oder Intervention
3. Keine einheitliche und für die TI angepasste Risikostratifizierung durch geeignete Risikoscores

Die aktuelle europäische Leitlinie für das Management von Herzklappenerkrankungen von 2021 berücksichtigt folgende Therapiemaßnahmen zur Behandlung der TI: konservative (medikamentöse) Therapie, chirurgische- und Transkatheter-TK-Intervention (53).

1.5.1 Konservative Therapie

Für die Symptomkontrolle steht in der Regel zunächst die medikamentöse Therapie im Vordergrund. Diese stützt sich hauptsächlich auf eine Reduktion der RA- und RV-Volumenüberlastung und Behandlung der assoziierten Arrhythmien (45). Im Falle einer Rechtsherzinsuffizienz ist eine Diuretikagabe hilfreich (53). Um der mit einer Stauungsleber assoziierten Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems entgegenzuwirken, kann eine zusätzliche Gabe eines Aldosteronantagonisten in Erwägung gezogen werden. Liegt eine „PHT bei Lungenerkrankungen und/ oder Hypoxie“ (38) (vgl. Tabelle 1) vor, kann der Einsatz von pulmonalen Vasodilatoren (z.B. PDE5-Inhibitoren) insbesondere bei Vorhandensein einer Lungenfibrose einen positiven Effekt auf das RV-Remodeling ausüben und somit die Reduktion der TI begünstigen (53).

Derzeit liegen keine kontrollierten, randomisierten Studien zur Wirksamkeit der medikamentösen Therapie der TI vor. Taramasso et al. konnten 2019 in einer nicht randomisierten Beobachtungsstudie hingegen zeigen, dass bei Behandlung der schweren TI die medikamentöse Therapie im Vergleich zur transkatheter-basierten Therapie mit einer erhöhten Mortalität und geringeren Reduktion der HI assoziiert ist (54).

1.5.2 Chirurgische Therapie

Die chirurgischen Therapieverfahren zur Behandlung der TI umfassen die Klappenrekonstruktion sowie den Klappenersatz, wobei ersteres, wenn möglich bevorzugt werden sollte (53). Ziele der Rekonstruktion sind die Wiederherstellung der suffizienten Segelkoaptation und die Reduktion des Anulusdiameters sowie der RV-Nachlast. Daher steht in der chirurgischen Therapie der TI die Anuloplastie im Vordergrund (51).

Die Funktionsweise der Anuloplastiesysteme ist die Verkleinerung der Klappenebene durch Raffung des dilatierten TK-Anulus und somit die Wiederherstellung der suffizienten Koaptation der TK Segel (12). Verwendet werden dafür heutzutage vor allem 3-D-geformte Anuloplastieringe. Besteht keine Möglichkeit zur Reparatur der Klappe (z.B. bei Karzinoid-Syndrom oder Endokarditis), kann ein bevorzugt biologischer prothetischer Klappenersatz in Betracht gezogen werden (49), (10).

Die aktuellen ESC Leitlinie von 2021 favorisieren die TK-Chirurgie gegenüber transkatheter-basierten Verfahren für die primäre TI allgemein und die sekundäre TI im Rahmen einer kombiniert chirurgischen Intervention (53).

1.5.3 Transkatheter-Trikuspidalklappenintervention

Die aktuelle ESC Leitlinie von 2021 favorisiert zwar die chirurgische Therapie zur Behandlung der TI, jedoch wird erstmals eine (Klasse IIb Evidenzgrad C) Empfehlung für die Transkatheter-TK-Intervention bei symptomatischen, inoperablen Patient:innen gegeben. Der Eingriff soll demnach in einem Zentrum mit Expertise auf dem Gebiet der Therapie von TK-Erkrankungen stattfinden. Die anatomische Eignung der Patient:innen für ein solches Verfahren ist im Vorhinein zu prüfen (53).

Im Hinblick auf isolierte Eingriffe an der TK ist eine reduzierte Mortalitätsrate bei transkatheter-basierten im Vergleich zu chirurgischen Eingriffen nachgewiesen. Dies zeigt auch der „German Heart Surgery Report“ von 2021: Bei den 528 transkatheter-basierten Eingriffen isoliert an der TK lag die Mortalität bei 1,1 %, wohingegen sie bei den 127 minimalinvasiven chirurgischen Eingriffen bei 7,9 % und bei den 346 Eingriffen mit Sternotomie bei 8,1 % lag (13).

Zum heutigen Zeitpunkt umfasst die Transkatheter-TK-Intervention drei verschiedene Verfahren, die im Folgenden erläutert werden: die Anuloplastie (I), der Klappenersatz (II) und die Edge-to-Edge-Reparatur (III).

I. Transkatheter-TK-Anuloplastie

Die kathetergestützte Anuloplastie kann solitär oder, entsprechend der häufig gemischten Ätiologie der TI einhergehend mit Dilatation und Restriktion, als Kombinationseingriff mit T-TEER durchgeführt werden (ein- oder zweizeitig) (55), (56).

Das „Cardioband“ (Edwards Lifesciences) ist unter den interventionellen Anuloplastiesystemen bisher das einzige mit CE-Zulassung (51). Bei dem Verfahren wird über einen transfemorale-venösen Zugang ein Dacronband entlang des TK-Anulus eingebracht und an der atrialen Seite mittels multipler Ankerschrauben befestigt. Das Dacronband beinhaltet einen „Cinchingdraht“ („Cinching“ = Raffung) mit dem das Implantat unter fluoroskopischer und echokardiographischer Kontrolle verkürzt werden kann, sodass eine suffiziente Anulusraffung resultiert (36), (51).

Weitere Anuloplastiesysteme für die TK sind aktuell Gegenstand klinischer Studien. TriAlign (Mitralign Inc.) zum Beispiel ist ein nahtbasiertes System nach dem Vorbild der chirurgischen Kay-Bikuspidalisierung und wird aktuell nicht weiter angewandt. Dennoch ist diese Technik insofern relevant, da hierdurch die erste erfolgreiche Transkatheter-TK-Intervention durchgeführt wurde und sie somit als Startschuss für dieses sich rasch entwickelnde interventionelle Gebiet anzusehen ist (12), (57).

II. Transkatheter-TK-Klappenersatz

Trotz der rasant wachsenden Anzahl an interventionellen Therapiemaßnahmen zur Rekonstruktion der TK, gibt es immer noch einen Anteil an Patient:innen, der für diese Therapieform ungeeignet ist. Als Limitationen für den rekonstruktiven Ansatz zu nennen sind: übergroße Koaptationsdefekte, ungeeignete Anatomie, Verletzungen der Klappensegel oder ungünstige Positionen von transtrikuspidalen Sonden (12).

Neben den bislang bestehenden Alternativen aus herzchirurgischer Therapie oder konservativem Therapieregime liefert die aktuelle Forschung Ansätze zum Transkatheter-TK-Klappenersatz sowohl in anatomischer Position (orthotop) als auch in nicht-anatomischer Position (heterotop) (12), (58).

Gegenwärtig ist das EVOQUE-System (Edwards-Lifescience) das einzige CE-zertifizierte Verfahren, bei dem eine TK-Prothese orthotop implantiert wird (59). Es verfügt über neun Anker, die sich von ventrikulär in den Klappensegeln fixieren (51).

Neben der orthotopen Prothesenimplantation sind auch heterotope Klappen, die unter Zuhilfenahme eines Ballons oder als selbstexpandierende Klappen in die Hohlvenen eingebracht werden, in der klinischen Prüfung (CAVI = caval valve implantation). Das Ziel dieser Therapie ist eine Reduktion des Rückwärtsflusses des Blutes in die beiden Hohlvenen (12). Es wird demnach nicht die eigentliche Pathologie der Erkrankung adressiert, sondern vielmehr eine palliative Symptomreduktion und Druckminderung in den venösen abdominellen- und Bein Gefäßen erzielt (10).

III. Trikuspidale Transkatheter-Edge-to-Edge-Reparatur (T-TEER)

Der häufigste und am besten untersuchte Transkathetereingriff an der TK ist die trikuspidale transkatheter-Edge-to-Edge-Reparatur (T-TEER; Transkatheter Segeltherapie) mittels eines transvenösen, transfemorale Zugangsweges (10). Die Koaptationssysteme dieses Verfahrens wirken im Gegensatz zu den Anuloplastiesystemen auf Ebene der Klappensegel, indem sie diese fest miteinander verbinden und so eine Reduktion der TI erreicht wird (31). Durch Fixierung des anterioren oder posterioren Segels und der damit verbundenen freien RV-Wand an das septale Segel mit seinem interventrikulären Septum kann zudem eine indirekte Anuloplastie bewirkt werden (12).

Hinsichtlich der technischen Vorgehensweise können zwei verschiedene Verfahren unterschieden werden: die Bikuspidalisation (Verbindung zwischen anteriorem oder posteriorem und septalem Segel), und die „Clover“, bzw. „Triple-Orifice“-Strategie (Verbindung von jeweils anteriorem und posteriorem Segel mit dem septalen Segel) (51), (60). Die Schwelle für die Implantation weiterer Implantate soll laut DGK unter Berücksichtigung der anatomischen Gegebenheiten und des TI-Schweregrades niedrig angesetzt werden (51).

Nach aktuellem Stand stehen den kardiologischen Interventionalist:innen zwei CE-zertifizierte Koaptationssysteme speziell zur T-TEER zur Verfügung, auf die im Folgenden näher eingegangen wird.

TriClip (Abbott Vascular)

Die ersten Erfahrungen im Bereich der T-TEER wurden durch off-label-use mit dem MitraClip (Abbott Vascular) im Jahr 2016 gemacht (61). Weitere Studien folgten und lieferten allesamt vielversprechende Ergebnisse (62), (63).

Daraus resultierte die Entwicklung des für die Anwendung an der TK optimierten TriClip-Systems, welches 2020 als erstes kommerziell zugelassenes System für die T-TEER CE-zertifiziert wurde (16). Es enthält ein speziell für die rechtskardiale Seite entwickeltes „clip-delivery“-System (51). Entsprechend der vierten Generation des MitraClips existieren für den TriClip derzeit die zwei Größenvarianten NT (Länge 15 mm, Spannweite 20 mm, Armlänge 9mm) und XT (Länge 18 mm, Spannweite 26 mm, Armlänge 12 mm) sowie zwei breitere Varianten (NTW, XTW).

Im Rahmen der prospektiven einarmigen TRILUMINATE-Multicenterstudie („Trial to Evaluate Treatment With Abbott Transcatheter Clip Repair System in Patients with Moderate or Greater Tricuspid Regurgitation“; NCT03227757) konnte in vornehmlich erfahrenen Zentren in der interventionellen Therapie der TI erstmals in größerem Rahmen eine Erprobung des TriClip-Systems erfolgen. Im Follow-Up-Zeitraum von sechs Monaten konnte bei 91 % der Patient:innen eine Reduktion des TI-Schweregrades (gemäß aktuell geltender Einteilung in fünf Grade) um mind. einen Grad erreicht werden. Hauptsächlich im Bereich der anteroseptalen Kommissur (77 %) erfolgte die Implantation von im Mittel 2,2 TriClips. Zudem konnte eine signifikante Verbesserung der klinischen und echokardiographischen Parameter und Zeichen eines „reverse Remodeling“ (Verkleinerung des RA und RV, Erhöhung der RV-Funktion) nachgewiesen werden. Die Mortalität lag bei 5 % und lediglich 4 % der Patient:innen hatten ein schweres unerwünschtes Ereignis (16). Die anschließend veröffentlichten Einjahresdaten sowie weitere Veröffentlichungen inklusive der vorliegenden Arbeit bestätigen die Sicherheit und Effektivität des TriClip-Systems (64), (65), (66).

Registerstudien, in denen hauptsächlich noch das MitraClip-System verwendet wurde, zeigten eine prognostische Relevanz der Edge-to-Edge-Therapie im Vergleich zu einer Propensity-Score-gematchten konservativ behandelten Patient:innenkohorte (51), (54), (67). Eine prospektive randomisierte Studie zur Überlegenheit der T-TEER mit TriClip gegenüber der alleinigen konservativen Behandlung lief mit der TRILUMINATE-Pivot-Studie (NCT03904147) 2021 an. Allerdings blieb das erwartete Ergebnis aus: Ein Überlebensvorteil konnte nicht gezeigt werden (68).

PASCAL (Edwards Lifesciences)

Im Gegensatz zum TriClip-System existiert beim CE-zertifizierten PASCAL-System kein spezifisches für die TK adaptiertes Implantat und die Intervention erfolgt mit dem gleichen Führungskatheter wie an der MK (51).

Aktuell stehen eine breite („P10“, 10 mm) und eine schmale („P5“ / „Ace“, 6 mm) Ausführung des Systems zur Auswahl. Die Spannweite des Systems ist mit 25 mm uniform (51). Das Implantat besitzt einen zentralen Spacer, der dazu beitragen soll, den Koaptationsdefekt zu verkleinern und die Stressbelastung auf einen größeren Teil des Klappensegels zu übertragen. Zudem verfügt es über drei in der Rotation unabhängig bewegliche, navigierbare Komponenten des Führungskatheters sowie die Möglichkeit der Elongation und Verkürzung des Systems. So soll ein Verfangen in den Chordae tendinae verhindert und die Rückführung aus dem RV in das RA vereinfacht werden (12), (69).

Kodali et al. konnten 2021 in der „PASCAL-TR-Early-Feasibility-Studie“ bei 34 Patient:innen mit hauptsächlich sekundärer TI nach erfolgter Therapie mit dem PASCAL-System eine Reduktion der TI um mind. zwei Schweregrade bei 70 % der Patient:innen zeigen. Auch die echokardiographischen und klinischen Parameter hatten sich signifikant verbessert (20). Für eine Compassionate-Use-Studie an 30 Patient:innen mit schwerer TI liegen folgende Daten vor: Nach 30 Tagen hatten 82 % der Patient:innen max. eine moderate TI, nach einem Jahr lag der Wert bei 86 % und das Einjahresüberleben lag bei 93 % (19).

Die aktuell vorliegende, wenn auch begrenzte Evidenz, weist die Effektivität und Sicherheit des PASCAL-Systems nach und zeigt eine signifikante Reduktion der TI und Verbesserung der Lebensqualität in einer Gruppe von Hochrisikopatient:innen. Die derzeitige Studienlage ist jedoch durch das nicht-randomisierte, einarmige Design der Studien sowie kleine Stichprobengrößen und kurze Follow-Up-Zeiträume limitiert. Diese Limitationen werden mit der laufenden CLASP II TR Pivotal-Studie („Edwards PASCAL Transcatheter Valve Repair System Pivotal Clinical trial“; NTC 04097145) an 825 Patient:innen adressiert und eine Überlegenheit der Therapie gegen ein rein konservatives Therapieregime geprüft.

Voraussetzungen und Prädiktoren

Jegliche medizinische Therapiemaßnahmen erfordern gewisse patient:innen-bezogene Voraussetzungen, um den gewünschten Erfolg zu generieren. Zudem lassen sich im Rahmen von Studien und durch langfristige Anwendung der Therapiemaßnahme meist Prädiktoren für ein positives oder auch negatives Ergebnis ermitteln. Diese beiden Aspekte sind essenziell, um eine Selektion von Patient:innen vorzunehmen, die von einem bestimmten Therapieverfahren profitieren. Für die T-TEER ist die Datenlage diesbezüglich aktuell noch schwach. Es ist demnach weitgehend unklar, wer von diesem Therapieverfahren profitiert und welche Gegebenheiten ein positives oder negatives Ergebnis wahrscheinlich machen. Grund dafür ist zum einen, dass sich das Verfahren in einem noch frühen Stadium der Nutzung befindet und zum anderen, dass sich bisher nur wenige Forscher:innen mit dieser Fragestellung beschäftigt haben (58, 70, 71). Die DGK hat in ihrem aktuellen Positionspapier (2021) einige Voraussetzungen für die erfolgreiche T-TEER herausgearbeitet und somit eine Empfehlung für die Selektion von Patient:innen gegeben (vgl. Tabelle 4) (51).

Tabelle 4: Voraussetzungen für die erfolgreiche T-TEER laut DGK

Ideale Bedingungen	Akzeptable Bedingungen	T-TEER nicht empfehlenswert
Sekundäre TI bei 3 strukturell unauffälligen Segeln	Sekundäre TI bei > 3 strukturell unauffälligen Segeln/ primäre TI mit Segelprolaps	Ausgeprägte Segelverdickung/-verkürzung/-destruktion oder sehr großer Segelprolaps
Echokardiographisches Fenster zur Segelvisualisierung gut	Echokardiographisches Fenster zur Segelvisualisierung mäßig	Echokardiographisches Fenster zur Segelvisualisierung unzureichend
Koaptationslücke schmal * ¹ , Segelmobilität gut	Koaptationslücke mäßig * ² , Segelmobilität eingeschränkt	Koaptationslücke groß* ³ / ausgeprägtes Segel-Tethering
Zentraler Haupt-TI-Jet, der in anteroseptale Koaptationslinie reicht	Zentraler Haupt-TI-Jet, der in posteroseptale/ anteroseptale Koaptationslinie reicht	Nichtzentraler oder sehr exzentrischer Jet/ multiple Jets oder Haupt-Jet aus der anteroposterioren Koaptationslinie
Keine transtrikuspidale Schrittmacher-/ ICD-Sonde	Transtrikuspidale Schrittmacher-/ ICD-Sonde, jedoch ohne signifikante Interaktion mit Klappensegel oder geplantem Clip	Schrittmacher-/ ICD-Sonden-induzierte Trikuspidalklappeninsuffizienz
Visuell normale/ gering eingeschränkte RV-Funktion, normaler/ gering dilatierter RV	Visuell moderat eingeschränkte RV-Funktion, moderat dilatierter RV	Visuell stark reduzierte RV-Funktion/ sehr stark dilatierter RV
Pulmonalarterieller Druck in der Rechtsherzkatheteruntersuchung normal	↑ mittlerer pulmonalarterieller Druck * ⁴ ohne ↑ transpulmonalen Gradienten in der Rechtsherzkatheteruntersuchung * ⁵	↑ mittlerer pulmonalarterieller Druck * ⁴ und ↑ transpulmonaler Gradient in der Rechtsherzkatheteruntersuchung * ⁵

Modifiziert nach: Möllmann H, von Bardeleben RS, Dreger H, Hausleiter J, Kempf T. Trikuspidalklappeninsuffizienz, DGK-Positionspapier. Die Kardiologie. 2022. (51)


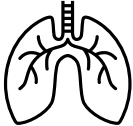
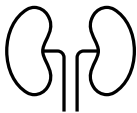


*¹ < 3–4 mm; *² 4-7 mm; *³ > 7 mm; *⁴ > 30 mmHg; *⁵ < 17 mmHg

Im Folgenden wird der aktuelle Forschungsstand bezüglich der Voraussetzungen für eine erfolgreiche T-TEER erläutert und dabei insbesondere auf folgende Aspekte eingegangen: Therapiezeitpunkt, Patient:innencharakteristika und Komorbiditäten, Echokardiographie und Anatomie.

Der optimale Zeitpunkt der Therapie einer TI wird noch diskutiert. In Bezug auf die RV-Funktion sowie das Risiko von anderen Organschäden ist die rechtzeitige Behandlung für das Ergebnis von zentraler Bedeutung. So kann das Eintreten eines Stadiums von rezidivierenden stationären Dekompensationen und irreversibler RV-Schädigung verhindert werden (10), (53), (58). Praz et al. betonen in ihrer 2021 veröffentlichten Arbeit zur transkatheter-basierten Therapie bei TK-Erkrankungen, dass bei der Indikationsstellung und bei der zeitlichen Planung der Intervention einige relevante Faktoren wie der Schweregrad der Erkrankung, die Endorganfunktion und

anatomische Faktoren zu berücksichtigen sind. Abbildung 3 zeigt den von den Autor:innen beschriebenen Zusammenhang zwischen der symptomatischen Belastung und dem Verbesserungspotenzial der TI im Kontext der Endorganfunktion (Herz, Lunge, Niere, Leber) und Belastbarkeit im Alltag. Den größten Nutzen aus der TK-Intervention könnten diejenigen haben, die trotz diuretischer Behandlung symptomatisch und flüssigkeitsüberlastet sind, eine leichte oder mäßige linksventrikuläre Beeinträchtigung, eine erhaltene RV-Funktion, nur eine leichte/mäßige Nieren- und Leberfunktionsstörung und keinen Hinweis auf eine präkapilläre PHT haben (vgl. Abbildung 3, mittlere Spalte) (58). Im Rahmen der TRILUMINATE-Studie konnte außerdem gezeigt werden, dass ein gewünschtes Herabsetzen des TI-Schweregrades auf \leq moderat häufiger bei Patient:innen mit schwerer als bei denen mit massiver oder sintflutartiger TI möglich ist (16). Je höher der TI-Schweregrad, desto schlechter ist also das Therapieergebnis. Eine frühe effektive Therapie erscheint daher vorteilhaft, dies muss allerdings noch in großen randomisierten Studien untersucht werden.

Abbildung 3: Mögliche Prädiktoren für eine positive symptomatische Reaktion nach Therapie an der TK

	Symptomatische Belastung		Verbesserungspotenzial
	Keine linksseitige HI Normale enddiastolische Drücke Normale Rechtsherzfunktion	HI mit erhaltener EF HI mit wiederhergestellter EF Herztransplantat-Empfänger:in Gleichzeitige linksseitige Herzklappenerkrankung Anfänglich eingeschränkte Rechtsherzfunktion	HI mit reduzierter EF Endstadium der HI Linksventrikuläre Herzunterstützungssysteme Unbehandelte linksseitige Klappenerkrankung
	Normale Pulmonalarteriendrücke Keine Lungenfibrose Keine restriktive/obstruktive Lungenerkrankung	Isolierte postkapilläre PHT Leichte bis mäßige Lungenfibrose Leichte bis mittelschwere restriktive/obstruktive Lungenerkrankung	Kombinierte postkapilläre/präkapilläre pulmonale Hypertonie Schwere Lungenfibrose Schwere restriktive/obstruktive Lungenerkrankung
	Normale Nierenfunktion	Mäßig eingeschränkte Nierenfunktion Nierentransplantat-Empfänger:in	Stark eingeschränkte Nierenfunktion Dialysepflichtiges chronisches Nierenversagen
	Keine Leberfibrose Normale Lebersynthesefunktion Keine Symptome, die auf Leberversagen zurückzuführen sind	Leberfibrose (Child Pugh Klasse A) Erhöhte zirkulierende Leberenzyme Lebertransplantat-Empfänger:in	Manifeste Leberzirrhose (Child Pugh Klasse B&C) Koagulopathie aufgrund von Lebererkrankung Hepatische Enzephalopathie
	Fähigkeit zur Erfüllung von Arbeitsaufgaben der täglichen Routine Gute subjektive körperliche, psychologische und soziale Lebensqualität	Eingeschränkte Fähigkeit zur Erfüllung von Arbeitsaufgaben der täglichen Routine Beeinträchtigte subjektive körperliche, psychische und soziale Lebensqualität	Mobilität abhängig von Hilfeleistung Komorbidität im Endstadium, die die Lebenserwartung auf < 1 Jahr begrenzt

Modifiziert nach: Praz F, Muraru D, Kreidel F, Lurz P, Hahn RT, Delgado V, et al. Transcatheter treatment for tricuspid valve disease. EuroIntervention. 2021 (58)

HI = Herzinsuffizienz; EF = Ejektionsfraktion

Gewisse Patient:innencharakteristika und Komorbiditäten sprechen nach aktuellem Wissen eher für die Durchführung einer T-TEER als für einen operativen Eingriff, da dieser mit einem hohen Sterblichkeitsrisiko einhergehen würde. Für inoperable Patient:innen wird laut aktueller Leitlinie eine Transkatheter-TK-Intervention empfohlen (53). Dies gilt z.B. für Patient:innen mit Vorhandensein folgender Risikofaktoren: hohes Alter, Schlaganfall in der Vergangenheit, präoperative Hämodialyse, präoperative Ejektions-fraktion < 55 %, COPD, hohe NYHA-Klasse, Reoperation (72), (73-75). Das Vorliegen eines kardiohepatischen Syndroms hingegen konnte als unabhängiger Prädiktor für ein schlechtes Ergebnis (nahezu Verdopplung der Einjahres-Mortalität) auch nach einer transkatheter-basierten TK-Reparatur nachgewiesen werden (76).

Eine essenzielle Voraussetzung für eine T-TEER stellt laut DGK die echokardiographische Sichtbarkeit der anatomischen Strukturen in unterschiedlichen transösophagealen Schallfenstern dar. Ist diese nicht gegeben, so ist das Risiko für eine Teilablösung des Implantats von den Segeln und für die damit verbundenen Komplikationen erhöht (51). Der Einfluss der RV-Funktion auf das Ergebnis ist bisher nicht hinreichend geklärt (77). Eine Korrelation der echokardiographisch bestimmten TAPSE („tricuspid annular plane systolic excursion“) und FAC („fractional area change“) als Parameter für die RV-Funktion mit dem Einjahres-Überleben konnte nicht gezeigt werden. Auch ein echokardiographisch ermittelter erhöhter Wert für den systolischen pulmonalarteriellen Druck (sPAP) konnte nicht als Prädiktor für das klinische Ergebnis festgemacht werden. Die Ursache hierfür könnte jedoch auch darin liegen, dass die Echokardiographie als nicht-invasives Verfahren für die Bestimmung des sPAP unzuverlässige Ergebnisse liefert und eine relevante Unterschätzung des Wertes vermutet wird (78).

Hinsichtlich der anatomischen Prädiktoren für den Therapieerfolg der T-TEER konnten Untersuchungen folgende Parameter identifizieren: maximale Koaptationslücke, Anulusgröße und Lokalisation des Hauptjets (17), (71), (58), (77). Besler et al. konnten in einer 2018 publizierten Studie zeigen, dass eine große Koaptationslücke und eine nicht-zentrale/ nicht-anteroseptale Lokalisation des Hauptjets negative Prädiktoren für das Ergebnis darstellen. Große Koaptationslücken ($\geq 8,4$ mm) erschweren laut den Autor:innen eine erfolgreiche Clip-Implantation oder führen dazu, dass das Implantat abseits der Lokalisation des stärksten Regurgitationsflusses platziert wird (71). Dies sowie das Vorhandensein großer Anulusdiameter stellen eine Hürde für die

Anwendung der T-TEER dar, die jedoch durch Weiterentwicklung der Implantate und insbesondere deren Größenverfügbarkeit zukünftig überwunden werden könnten (58).

1.6 TI und Hämodynamik

Erkrankungen des Herzens, insbesondere der Herzklappen, gehen meist mit Veränderungen in der Hämodynamik einher. Folglich hat auch die TI Auswirkungen auf die hämodynamischen Vorgänge des Körpers (79).

Im Folgenden wird genauer auf die Grundlagen der Hämodynamik sowie die Zusammenhänge zur TI und zur T-TEER eingegangen.

1.6.1 Grundlagen der Hämodynamik

Der Begriff „Hämodynamik“ beschreibt den Blutfluss in den Blutgefäßen des Körpers, welcher von den dafür verantwortlichen Kräften abhängig ist. Typische Parameter in der Medizin, die unter den Begriff Hämodynamik fallen, sind: Gefäßelastizität, Blutdruck, Herzzeitvolumen (lokal als Strömungsgeschwindigkeit), Blutvolumen und Blutzusammensetzung. Über eine Veränderung dieser hämodynamischen Parameter wird die Durchblutung des Körpers und seiner Organe gesteuert (80).

Die vorliegende Arbeit befasst sich hauptsächlich mit dem hämodynamischen Parameter Blutdruck. Der Blutdruck beschreibt den Druck, der in einem bestimmten Abschnitt des kardiovaskulären Systems herrscht. Im klinischen Sprachgebrauch ist damit in der Regel der arterielle Blutdruck (SAP= systemischer arterieller Blutdruck) in den großen Arterien gemeint. Entsprechend des Ohm'schen Gesetzes lässt sich der mittlere arterielle Blutdruck aus dem Produkt aus Herzzeitvolumen und totalem peripheren Widerstand errechnen. Der systolische Blutdruck ist der während der Systole und der diastolische Blutdruck der während der Diastole im Gefäßsystem herrschende Blutdruck. Der aktuelle Blutdruck ergibt sich aus dem Zusammenwirken von Herzzeitvolumen, peripherem Blutabfluss und lokalen Gefäßeigenschaften. Der Blutdruck kann über verschiedene Mechanismen kurzfristig (v.a. über die Aktivität des vegetativen Nervensystems) und langfristig (v.a. über Veränderungen des Blutvolumens) reguliert werden, sodass Schwankungen des Blutdrucks entgegen gewirkt werden kann (81).

Das Herz als zentrale muskuläre Pumpe des Blutkreislaufs steht im Mittelpunkt der Hämodynamik. Es besteht eine Abhängigkeit des Blutdrucks von der Pumpleistung

des Herzens, umgekehrt wiederum reguliert der Druck in den großen Venen und Arterien die kardiale Pumpleistung (79).

Für eine reguläre kardiale Pumpleistung ist die regelrechte Funktion der Herzklappen essenziell. Im Rahmen einer TI kann es zu einer systolischen Funktionsstörung (= die verminderte Kontraktilität des Myokards und/oder der gestörter Ablauf der Austreibungsphase) kommen. In der Folge entsteht eine HI mit einer verminderten Pumpleistung des Herzens. Der genaue pathophysiologische Mechanismus lässt sich wie folgt erklären (15), (79):

- Das RV-Schlagvolumen strömt über die insuffiziente TK ins RA zurück und es kommt zur systemischen Venenstauung.
- Die RV-Nachlast (= Wandspannung im Ventrikel während der Systole) wird durch die unzureichende Abdichtung zum RA erhöht.
- Das RV-Schlagvolumen wird vermindert.
- Die LV-Vorlast (= Wandspannung im Ventrikel am Ende der Diastole) wird reduziert.
- In der Konsequenz stehen der linken Herzhälfte und somit dem Körperkreislauf signifikant weniger Herzzeitvolumen zur Verfügung.

1.6.2 Intraprozedurale Hämodynamik bei der T-TEER

Die zuvor erläuterten hämodynamischen Grundlagen lassen sich auf die Therapie der TI mittels T-TEER übertragen. Ein plötzliches Abdichten des RV zum RA durch das Setzen des Implantats könnte akute hämodynamische Auswirkungen unter anderem auf den Blutdruck haben. Eine Erklärung hierfür könnte folgendermaßen aussehen (15), (81):

- Das RV-Schlagvolumen strömt durch eine suffiziente Abdichtung nicht mehr in den RA zurück.
- Die RV-Nachlast wird verringert.
- Das RV-Schlagvolumen wird erhöht.
- Die LV-Vorlast wird erhöht.
- In der Konsequenz stehen der linken Herzhälfte und somit dem Körperkreislauf signifikant mehr Herzzeitvolumen zur Verfügung.
- Der Blutdruck steigt akut an.

-
- Der angestiegene Blutdruck wird durch kurzfristige Regulationsmechanismen herunterreguliert.

Bislang ist ungeklärt, ob ein akuter hämodynamischer Effekt in Form eines Blutdruckanstieges die korrekte Positionierung des Implantats widerspiegelt und dies wiederum einen Therapieerfolg und somit ein positives Ergebnis für den/ die Patient:in wahrscheinlich macht.

2 Ziele der Arbeit

Im Zentrum für Kardiologie der Universitätsmedizin Mainz wird gegenwärtig ein Teil der Patient:innen mit relevanter TI mittels T-TEER therapiert. Bei den Interventionen kann bei einigen Patient:innen direkt nach dem Setzen des Implantats ein sprunghafter Anstieg des Blutdrucks festgestellt werden.

Aus dem Interesse an der Bedeutsamkeit dieses hämodynamischen Prozesses ist die vorliegende retrospektive Studie entstanden. Sie untersucht, ob die intraprozedurale Hämodynamik in Form des akuten Blutdruckanstieges einen Einfluss auf den Therapieerfolg bei der T-TEER nimmt.

Dies wurde durch folgende Fragen analysiert:

- Wie ist das präoperative Profil der Patient:innen?
- Welche und wie viele Koaptationssysteme werden verwendet?
- Wie lange ist die Dauer des stationären Aufenthaltes?
- Welche unerwünschten Ereignisse treten im einjährigen Follow-Up auf und wie häufig kam es dazu?
- Wie ist das Therapieergebnis im Hinblick auf Laborwerte, klinische und echokardiographische Parameter über den einjährigen Follow-Up-Zeitraum?
- Wie ist der Reparaturserfolg der insuffizienten TK im Hinblick auf den Schweregrad der TI?
- Wie hoch ist die Mortalitätsrate bei dem Eingriff?

Es wurde für jede Fragestellung untersucht, ob ein signifikanter Unterschied zwischen der Subgruppe mit und ohne akutem hämodynamischen Effekt (Responder vs. Non-Responder) vorliegt.

3 Material und Methoden

3.1 Studiencharakter und Studiendesign

Diese Studie ist eine monozentrische retrospektive Analyse von T-TEER-Interventionen mit TriClip und PASCAL, durchgeführt bei Patient:innen mit symptomatischer TI. Untersucht wurden 224 Patient:innen, die im Zeitraum von Januar 2018 bis Februar 2021 am Zentrum für Kardiologie der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz therapiert wurden. Das Ethikvotum lautet: 2019-14692-retrospektiv.

Zur Beurteilung des Therapieergebnisses wurden folgende Parameter als Endpunkte festgelegt:

1. NYHA-Klasse
2. 6-Minuten-Gehtest (6-MGT)
3. BNP-Wert
4. Vorhandensein peripherer Ödeme
5. TI-Schweregrad
6. Mortalität

Die Endpunkte wurden zu den Kontrollzeitpunkten 30 Tage und ein Jahr nach Intervention (Follow-Up) mit dem Ausgangszeitpunkt verglichen.

Zu 1. NYHA-Klasse: Zur Graduierung der HI findet in der vorliegenden Arbeit die NYHA-Klassifikation Anwendung. Entsprechend der subjektiven Symptomatik und Belastbarkeit der Patient:innen erfolgt eine Einteilung in vier Schweregrade der HI (vgl. Tabelle 5) (82).

Tabelle 5: Stadieneinteilung der HI nach der New York Heart Association

NYHA-Stadium	Befunde bei HI
NYHA I (asymptomatisch)	Herzerkrankung ohne körperliche Einschränkung, keine inadäquate Erschöpfung (z.B. Luftnot, Angina pectoris, Rhythmusstörungen) bei alltäglicher Belastung
NYHA II (leicht)	Herzerkrankung mit leichter Limitation der körperlichen Leistungsfähigkeit, keine Beschwerden in Ruhe oder bei geringer Belastung, inadäquate Erschöpfung bei stärkerer körperlicher Belastung (z.B. Treppensteigen, Bergaufgehen)
NYHA III (mittelschwer)	Herzerkrankung mit höhergradiger Limitation der körperlichen Leistungsfähigkeit, keine Beschwerden in Ruhe, inadäquate Erschöpfung bei geringer körperlicher Belastung (z.B. Gehen in der Ebene)
NYHA IV (schwer)	Herzerkrankung mit Beschwerden in Ruhe oder bei geringen Tätigkeiten

Modifiziert aus: Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, AWMF. Nationale Versorgungsleitlinie Chronische Herzinsuffizienz- Leitlinienreport. 2021 (82)

NYHA = New York Heart Association

Zu 2. 6-MGT: Der 6-MGT ist ein standardisiertes Maß zur Erhebung der körperlichen Leistungsfähigkeit bei kardiovaskulären sowie respiratorischen Erkrankungen. Entsprechend den Empfehlungen der Nationalen Versorgungsleitlinie „Chronische Herzinsuffizienz“ wurde der 6-MGT als Endpunkt gewählt, um objektivierte Informationen bezüglich der Belastbarkeit der Patient:innen zu erhalten und diese im Verlauf zu vergleichen (82). Der Test wurde gemäß aktueller Empfehlungen durchgeführt und dokumentiert (83-85).

Zu 3. BNP: Natriuretische Peptide gelten aufgrund ihres hohen negativ prädiktiven Wertes als essenzielle Laborparameter bei Verdacht auf eine HI. Wenn der Plasmaspiegel des natriuretischen Peptides BNP unterhalb eines bestimmten Schwellenwertes liegt, kann das Vorliegen einer HI mit hoher Sicherheit ausgeschlossen werden (82). In dieser Studie findet der BNP-Wert in der Verlaufskontrolle Anwendung, um das Therapieergebnis der T-TEER-Intervention zu beurteilen. Der Wert gilt als unabhängiger Prädiktor für die Mortalität bei akuter HI (86). Die prozentuale Reduktion des BNP-Wertes hat einen hohen prognostischen Wert für das spätere kardiovaskuläre Ergebnis (87).

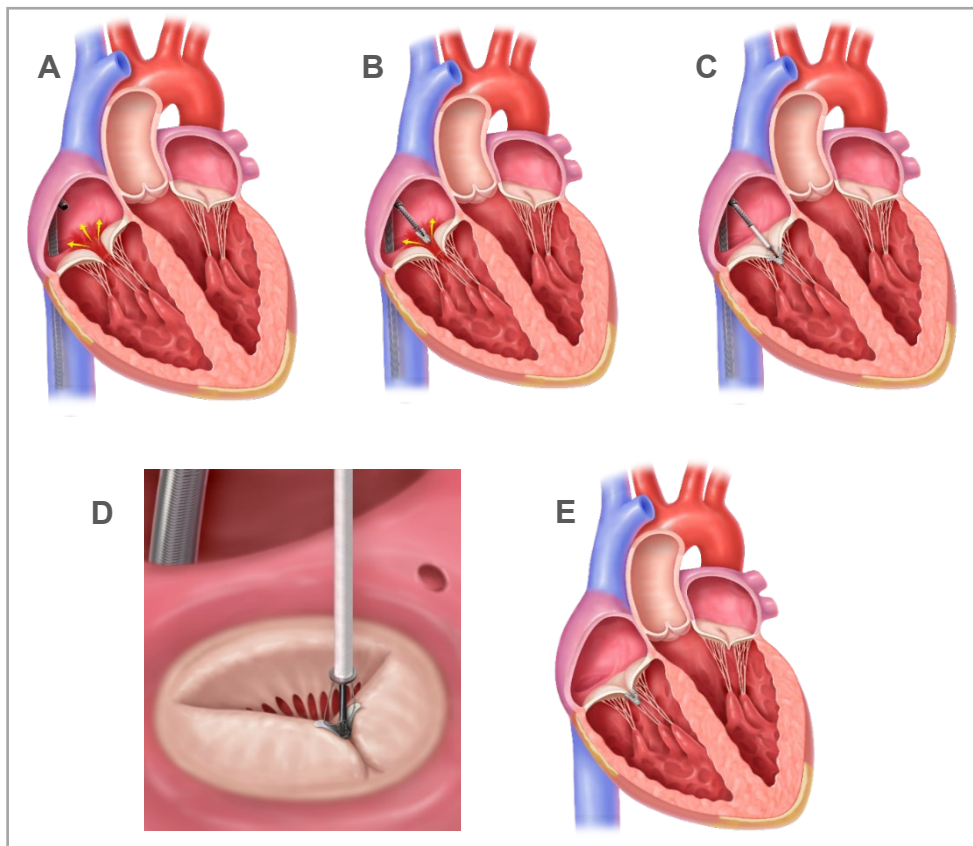
Zu 5. TI-Schweregrad: Die Einteilung in die Schweregrade der TI erfolgte gemäß des 2017 eingeführten Graduierungsschema in fünf Grade (46) (vgl. 1.3).

3.2 Interventioneller Ablauf

Die Intervention wird unter Intubationsnarkose durchgeführt. Die intraprozedurale „Guidance“ wird durch transösophageale Echokardiographie und Fluoroskopie vorgenommen. Anhand dessen erfolgt die Steuerung des Systems zur und durch die TK, die finale Positionierung, das Greifen der Segel und die Evaluierung der Reduktion des Koaptationsdefektes (52).

Am Beispiel des TriClip-Systems lässt sich der Ablauf einer T-TEER-Intervention folgendermaßen beschreiben (vgl. Abbildung 4): Nachdem der Zugang zur Vena femoralis geschaffen ist, erfolgt eine Heparinabgabe. Anschließend wird der Führungskatheter in die Vena femoralis eingebracht und an der Kreuzung der unteren Hohlvene zum RA positioniert. Das TriClip-„delivery-system“ wird in den Führungskatheter eingebracht und so weit vorgeschoben, dass der TriClip im RA über der TK positioniert ist. Über die Steuerknöpfe wird das Implantat so ausgerichtet, dass er sich senkrecht zur Koaptationslinie der trikuspidalen Segel befindet. Der nun geöffnete Clip wird durch die TK-Ebene hindurch in den RV vorgeschoben und anschließend zurückgezogen, um die Klappensegel zu greifen. Falls das Implantat nicht korrekt positioniert ist oder die Insuffizienz nicht adäquat reduziert werden konnte, erfolgen weitere Greifversuche. Nach erfolgreicher Platzierung wird das Implantat geschlossen und vom „delivery-system“ abgelöst. Abhängig vom Ergebnis, das nach Implantation des ersten Clips erzielt wird, erfolgt ggf. die Implantation weiterer Clips. Die Katheter werden anschließend entfernt und die venöse Punktionsstelle mit einer Naht versehen (16), (88), (89).

Abbildung 4: Ablauf einer T-TEER-Intervention mit TriClip



Mit freundlicher Genehmigung von Abbott Laboratories

A) Führungskatheter an der Kreuzung der unteren Hohlvene zum RA

B) TriClip-„delivery-system“ wird in Führungskatheter eingebracht, TriClip wird im RA über TK positioniert

C+ D) Ausrichtung des Clips über Steuerknöpfe, sodass er sich senkrecht zur Koaptationslinie der trikuspidalen Segel befindet

E) Clip wird geöffnet, durch TK-Ebene hindurch in den RV vorgeschoben, anschließend zurückgezogen, um die Klappensegel zu greifen; nach erfolgreicher Platzierung wird Clip geschlossen und vom „delivery-system“ abgelöst

3.3 Hämodynamische Subgruppenunterteilung

Zur Beantwortung der zentralen Fragestellung der Arbeit erfolgte eine Subgruppen-Einteilung anhand der akuten intraprozeduralen Hämodynamik. Als zentraler Analyseparameter diente der invasiv gemessene systemische Blutdruck (SAP) während der T-TEER zum Zeitpunkt der Systole (sSAP). Die Werte konnten für jedes Fünf-Minuten-Intervall innerhalb der Narkose dem Anästhesieprotokoll entnommen werden.

Die Auswertung des sSAP während der T-TEER erfolgte nach folgendem Schema:

1. Es wurden die Mittelwerte des sSAP im Stabilisierungszeitraum 10 min vor („sSAP prä“) und 10 min nach jeder T-TEER („sSAP post“) bestimmt
2. Anschließend wurde für jede T-TEER einer Intervention die Differenz zwischen sSAP prä und sSAP post errechnet („ Δ sSAP“):

$$\Delta \text{ sSAP} = \text{sSAP prä} - \text{sSAP post}$$

3. Die Δ sSAP jeder T-TEER innerhalb einer Intervention (z.B. beim Setzen von mehreren TriClips) wurden summiert, sodass sich eine Gesamtdifferenz („ Δ sSAP Gesamt“) ergab:

$$\Delta \text{ sSAP Gesamt} = \sum \Delta \text{ sSAP jeder T-TEER}$$

Der Parameter Δ sSAP Gesamt gibt also an, ob der/die Patient:in im Hinblick auf alle T-TEER-Zeitpunkte der Intervention einen Anstieg des sSAP oder einen Abfall des sSAP aufwies.

Anhand dessen erfolgte die Einteilung der Patient:innen-Kohorte in die zwei Subgruppen „Responder“ und „Non-Responder“:

- I. Responder = Δ sSAP Gesamt \geq 5 [mmHg]
- II. Non-Responder = Δ sSAP Gesamt $<$ 5 [mmHg]

Als zweiter relevanter Analyseparameter der akuten intraprozeduralen Hämodynamik ergab sich die intraprozedurale Laufrate der Katecholamine. Bei den untersuchten Interventionen handelte es sich um das Katecholamin Noradrenalin (NA), das mit einer Konzentration von 2 mg/50ml verabreicht wurde.

Teilweise zeigte sich in den Anästhesieprotokollen eine Reduktion der Laufrate des NA während des Zeitpunktes der T-TEER. Die daraus folgende Reduktion der NA-Konzentration im Blut führt zu einem Absinken des sSAP (90). Daraus ergibt sich folgende Schlussfolgerung: Um zum T-TEER-Zeitpunkt einer akuten Erhöhung des sSAP entgegenzuwirken, senken einige Anästhesist:innen die Laufrate des Katecholamins gezielt ab. Für die Methodik dieser Arbeit ergab sich somit das Problem, dass der zu untersuchende akute Anstieg des sSAP zum Zeitpunkt der T-TEER ggf. unbemerkt blieb.

Somit musste die zuvor beschriebene Subgruppeneinteilung durch die Berücksichtigung des Parameters „Reduktion der NA-Laufrate während T-TEER“ modifiziert werden. Alle Patient:innen, bei denen eine solche Reduktion während einem der T-TEER-Zeitpunkte innerhalb einer Intervention stattfand, wurden der Subgruppe Responder zugeteilt.

Final gilt somit die folgende modifizierte Subgruppen-Einteilung:

- I. Responder = Δ sSAP Gesamt \geq 5 [mmHg] ODER Reduktion der NA-Laufrate während einer T-TEER
- II. Non-Responder = Δ sSAP Gesamt $<$ 5 [mmHg] UND keine Reduktion der NA-Laufrate während einer T-TEER

3.4 Akquisition der Datensätze

Um die Daten der Patient:innen zu erfassen und auszuwerten, wurde eine Tabelle mit dem Programm Excel 2019 (Microsoft) erstellt. Im Folgenden wird genauer auf die Akquisition der Datensätze und die dafür verwendeten Datenbanken und Programme eingegangen.

3.4.1 Fluoroskopie und Anästhesieprotokolle

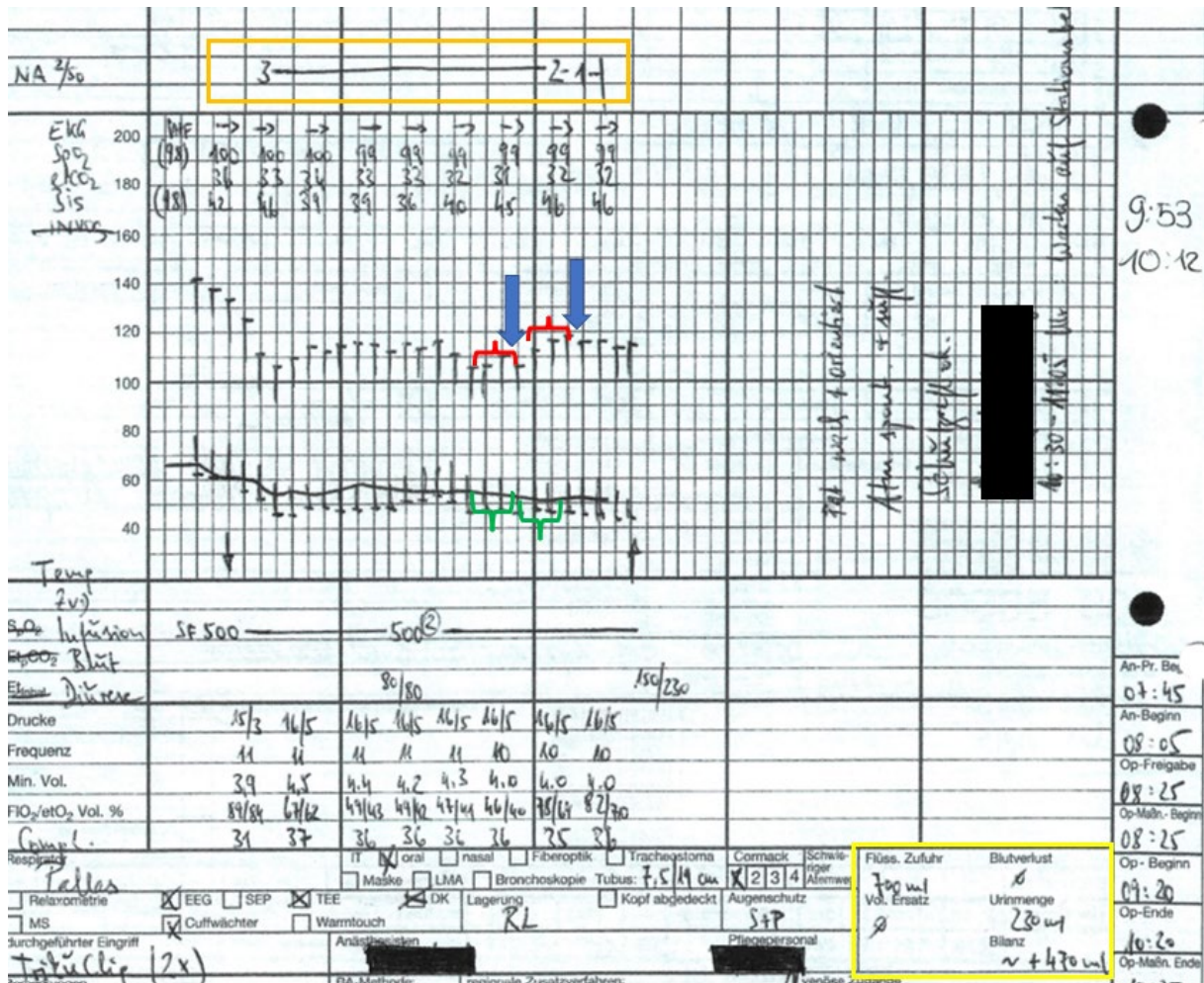
Die Fluoroskopien wurden anhand des Systems IntelliSpace Cardiovascular (Philips) analysiert. Sie dienen der Ermittlung des Zeitpunktes der T-TEER. In der vorliegenden Arbeit wurde für die Analyse der Fluoroskopien die folgende Definition festgelegt: Der T-TEER-Zeitpunkt ist der Moment, in dem das Transkatheter-Koaptationssystem das letzte Mal schließt, bevor es abgelöst wird. Es handelt sich somit um den Zeitpunkt in der Intervention, zu dem das System in seiner finalen Lokalisation am Klappensegel greift. In der Fluoroskopie ist dieser Zeitpunkt als Uhrzeit am Interventionstag

abzulesen. Zudem wurde für jede Intervention die Art des verwendeten Koaptationssystems (TriClip/ PASCAL) sowie die jeweilige Anzahl ausgemacht.

Über die Klinikdatenbank SAP erfolgte die Auswertung der Anästhesieprotokolle, die bei den T-TEER-Interventionen des genannten Zeitraums geführt wurden. Die Auswertung wurde nach folgendem Schema durchgeführt (vgl. Abbildung 5):

1. Markierung der T-TEER-Zeitpunkte anhand der Fluoroskopie
2. Entscheidung, ob Patient:in für Subgruppen-Analyse geeignet ist
 - a) Ausschluss: Blutdruck (SAP systolisch/ diastolisch) schwankt $\geq \Delta 20$ [mmHg] bevor Implantate gesetzt wurden z.B bei Reanimation während der Intervention
3. Bestimmung der akuten hämodynamischen Parameter
= Gemittelte Werte über einen Stabilisierungszeitraum von zehn Minuten vor und nach der T-TEER
 - a) Blutdruck (SAP systolisch/diastolisch; [mmHg])
 - b) Herzfrequenz [bpm]
4. Erfassung des Katecholaminbedarfs
 - a) Konzentration [mg/ml]
 - b) Laufrate [ml/h]
5. Bestimmung der Bilanz
= Relation von aufgenommener zu ausgeschiedener Substanz im Zeitintervall der Narkose
 - a) Falls Urinmenge dokumentiert: Bilanz [ml] = Flüssigkeitszufuhr [ml] – Urinmenge [ml]
 - b) Falls Urinmenge nicht dokumentiert: Bilanz [ml] \cong Flüssigkeitszufuhr [ml]

Abbildung 5: Anästhesieprotokoll einer T-TEER-Intervention mit TriClip aus der Universitätsmedizin Mainz



- Katecholamine, ● SAP und ● HF im Stabilisierungszeitraum 10 min vor/ nach T-TEER
- T-TEER-Zeitpunkt; ● Bilanz

3.4.2 Transthorakale echokardiographische Messungen

Entsprechend den Empfehlungen der American Society of Echocardiography diene die Transthorakale Echokardiographie (TTE) zur Beurteilung des TI-Schweregrades (91). Zudem war sie das diagnostische Mittel zur Erfassung des sPAP (38). Beide Parameter wurden dem jeweiligen Befund der TTE aus der Klinikdatenbank SAP entnommen.

3.4.3 Labor

Mittels der Software LAURIS Order Communication System (Nexus/ Swisslab) wurde der Laborparameter BNP erfasst.

3.4.4 Patient:innencharakteristika, prozedurale und klinische Parameter

Relevante Patient:innencharakteristika des Aufnahmezeitpunktes, sowie prozedurale und klinische Parameter wurden aus der Klinikdatenbank SAP (Arztbriefe, Anamnese) ermittelt.

Die Patient:innencharakteristika bei Aufnahme umfassen: demographische Daten, relevante Vorerkrankungen, frühere Eingriffe und die Medikation. Zudem wurde mithilfe des Euroscores II (die 2012 aktualisierte Variante des Euroscores) das individuelle Patient:innenrisiko für einen kardiochirurgischen Eingriff bestimmt (92). Anhand des Euroscores wird die Mortalitätswahrscheinlichkeit nach einer erfolgten Herz-Operation berechnet. Es werden patient:innenabhängige, kardiale und operationsabhängige Risikofaktoren berücksichtigt (92), (93).

Bei den prozeduralen Parametern handelt es sich um unerwünschte Ereignisse und Dauer des stationären Aufenthaltes.

Die klinischen Parameter umfassen die NYHA-Klasse, den 6-MGT und das Vorhandensein peripherer Ödeme.

3.4.5 Überlebensdaten

Die Mortalität wurde sowohl über die Klinikdatenbank SAP als auch den direkten telefonischen Patient:innenkontakt sowie durch eine Abfrage beim rheinlandpfälzischen Landesamt über KommWis (KommWis GmbH, Hindenburgplatz 3; 55118 Mainz) bestimmt.

3.5 Statistische Auswertung

Das Programm IBM SPSS Statistics 28 diente zur statistischen Auswertung der erhobenen Datensätze. Die graphische Darstellung erfolgte mit Excel 2019 (Microsoft).

Nominal- und ordinalskalierte Variablen wurden als Häufigkeiten und mit entsprechenden gültigen prozentualen Anteilen angegeben. Für nicht-parametrische Merkmale (ordinalskalierte Variablen und nicht-normal verteilte metrisch skalierte Variablen) wurden zudem die Mediane und der Interquartilsabstand ermittelt. Parametrische Variablen finden sich als Mittelwert \pm Standardabweichung.

Mithilfe des Shapiro-Wilk Tests wurden metrische Variablen auf Normalverteilung getestet. Subgruppenvergleiche innerhalb eines Zeitpunktes wurden anhand

verschiedener statistischer Tests durchgeführt. Bei parametrischen Variablen wurde der ungepaarte t-Test zum Vergleich von Mittelwerten genutzt. Unterschiede in der Verteilungsform ordinaler Variablen wurden zunächst mithilfe des Kolmogorov-Smirnov-Tests ermittelt. Der Mann-Whitney-U-Test diente anschließend zum Vergleich der mittleren Ränge. Für den Vergleich von Häufigkeiten nominaler Variablen wurde der Chi²-Test durchgeführt.

Zudem wurden die Daten des 30-Tage-Follow-Up und des Einjahres-Follow-Up mit dem Ausgangszeitpunkt verglichen. Mithilfe des gepaarten t-Tests wurden die Mittelwerte parametrischer Variablen verglichen. Anhand des Vorzeichen-Rang-Tests nach Wilcoxon wurden mittlere Ränge nicht-parametrischer Variablen verglichen. Der McNemar Test diente zum Vergleich nominalskalierteter Variablen.

Unterschiede im Gesamtüberleben wurden anhand von Kaplan-Meier-Kurven und dem Log-Rang-Test analysiert.

Eine statistisch relevante Signifikanz wurde angenommen ab $p < 0,05$.

4 Ergebnisse

4.1 Demografische Daten und präoperative Profile

Im Zeitraum von Januar 2018 bis Februar 2021 wurden 224 Patient:innen aufgrund einer symptomatischen TI mittels T-TEER therapiert.

Tabelle 6 zeigt die demographischen Daten sowie die präoperativen Profile der Patient:innen insgesamt und aufgeteilt nach akuter intraprozeduraler Hämodynamik (Responder/Non-Responder). Im gesamten Patient:innenkollektiv sowie innerhalb der Subgruppen erhielten mehr Frauen als Männer eine T-TEER. Im Durchschnitt waren die Patient:innen zum Zeitpunkt der Intervention 79 ± 6 Jahre alt. Der durchschnittliche ES II lag bei $8,3 \pm 6,6$ ohne signifikante Unterschiede zwischen den Subgruppen. Es handelt sich bei der untersuchten Patient:innenpopulation um ein multimorbides Kollektiv: 92 % der Patient:innen litten an einer arterieller Hypertonie, 57 % hatten eine KHK, 92 % ein Vorhofflimmern, 56 % eine HLP und 57 % eine chronische Niereninsuffizienz. Bei diesen Vorerkrankungen gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Subgruppen. Im Hinblick auf die ischämisch bedingte dilatative Kardiomyopathie (ICM) jedoch ließ sich in der Subgruppe der Non-Responder mit einem Anteil von 39 % ein häufigeres Vorkommen feststellen als bei den Respondern mit 22 % ($p = 0,009$). Einige der Patient:innen hatten zu einem früheren Zeitpunkt bereits einen kardiovaskulären Eingriff. 28 % der Patient:innen besaßen zum Interventionszeitpunkt einen Herzschrittmacher, 53 % wurden zuvor am Herzen operiert und 18 % an den Herzklappen. Im Hinblick auf einen früheren Koronararterienbypass zeigte sich ein statistisch signifikant häufigeres Vorkommen bei den Non-Respondern (26 %) gegenüber den Respondern (11 % ; $p = 0,004$). Außerdem hatten die Non-Responder mit einem Anteil 65 % häufiger eine frühere perkutane Intervention als die Responder (46 % ; $p = 0,012$). Abschließend wurden die Responder häufiger mit einem Angiotensin-Converting-Enzym-Inhibitor (ACEi) behandelt als die Non-Responder (72 % vs. 58 %, $p = 0,042$).

Tabelle 6: Demographie und Patient:innenprofil zum Aufnahmezeitpunkt

	All (n = 224)	Responder (n = 162)	Non-Responder (n = 62)	p-Wert
Demographie				
Alter	78,76 ± 6,29	78,75 ± 6,55	78,79 ± 5,63	0,969
Männlich	87 (39 %)	65 (40 %)	22 (35 %)	0,524
Weiblich	137 (61 %)	97 (60 %)	40 (65 %)	
Größe [m]	1,68 ± 0,09	1,69 ± 0,09	1,67 ± 0,09	0,144
Gewicht [kg]	72,07 ± 14,25	71,59 ± 14,56	73,31 ± 13,44	0,423
BMI [kg/m ²]	25,35 ± 4,48	24,98 ± 4,31	26,31 ± 4,82	0,131
Risikoprofil				
ES II (n = 77) * ¹	8,25 ± 6,55	8,22 ± 7,04	8,29 ± 5,81	0,964
PM oder ICD				
	62 (28 %)	40 (25 %)	22 (36 %)	0,130
Vorerkrankungen				
Arterielle Hypertonie	207 (92 %)	150 (93 %)	57 (92 %)	0,868
HLP	125 (56 %)	93 (57 %)	32 (52 %)	0,435
PHT * ²	48 (21 %)	36 (22 %)	12 (19 %)	0,640
Koronare Herzkrankheit	127 (57 %)	88 (54 %)	39 (63 %)	0,246
Kardiomyopathie:	108 (48 %)	75 (47 %)	33 (54 %)	0,353
ICM	59 (26 %)	35 (22 %)	24 (39 %)	0,009
DCM	46 (21 %)	37 (23 %)	9 (15 %)	0,168
HCM	2 (0,9 %)	2 (1 %)	0 (0 %)	0,379
RCM	1 (0,4 %)	1 (0,6 %)	0 (0 %)	0,535
Schlaganfall	18 (8 %)	14 (9 %)	5 (8 %)	0,825
Myokardinfarkt	24 (11 %)	17 (11 %)	7 (11 %)	0,863
pAVK	18 (8 %)	10 (6 %)	8 (13 %)	0,097
Vorhofflimmern	205 (92 %)	150 (93 %)	55 (89 %)	0,351
Diabetes Mellitus * ³²	52 (23 %)	30 (19 %)	22 (36 %)	0,007
COPD	37 (17 %)	23 (14 %)	14 (23 %)	0,131
chron. Niereninsuffizienz	126 (57 %)	88 (54 %)	38 (61 %)	0,347
Dialyse	8 (4 %)	6 (4 %)	2 (3 %)	0,863
Frühere Eingriffe				
CABG	24 (11 %)	17 (11 %)	16 (26 %)	0,004
Herz-OP	53 (24 %)	34 (21 %)	19 (31 %)	0,128
Klappen-OP	40 (18 %)	32 (20 %)	8 (13 %)	0,231
PCI	114 (51 %)	74 (46 %)	40 (65 %)	0,012
Aorta	35 (15 %)	26 (16 %)	9 (15 %)	0,777
Intervention	21 (9 %)	16 (10 %)	5 (8 %)	0,677
Chirurgie	14 (6 %)	10 (6 %)	4 (7 %)	0,939
MK	93 (42 %)	70 (43 %)	23 (37 %)	0,406
Clip	71 (32 %)	54 (33 %)	17 (27 %)	0,395
TK parallel mit MK * ⁴	5 (2 %)	4 (3 %)	1 (2 %)	0,698
Chirurgie	17 (8 %)	12 (7 %)	5 (8 %)	0,868
Medikation				
TAH	41 (18 %)	27 (17 %)	14 (23 %)	0,306
DOAK	196 (88 %)	143 (88 %)	53 (86 %)	0,572
ACE-Hemmer/ ARB	153 (68 %)	117 (72 %)	36 (58 %)	0,042
β-Blocker	184 (82 %)	132 (82 %)	52 (84 %)	0,676
Digitalis	39 (17 %)	30 (19 %)	9 (15 %)	0,480
Schleifendiuretika	200 (89 %)	147 (91 %)	53 (86 %)	0,255
Spironolakton	83 (37 %)	63 (39 %)	20 (32 %)	0,358
Statin	106 (47 %)	76 (47 %)	30 (48 %)	0,843
PPI	116 (52 %)	78 (48 %)	38 (61 %)	0,078

Angaben als Mittelwert \pm STD oder n (gültige %)

Statistische Analyse: ungepaarter t-Test (metrische Variablen), Mann-Whitney-U-Test (ordinale Variablen), Chi²-Test (nominale Variablen)

*1 Daten erst ab 2020 vorhanden; *2 \triangleq sPAP > 60 mmHg; *3 insulinunabhängig; *4 bereits durchgeführt oder in kommender Intervention

BMI= Body-Mass-Index; ES = Euroscore; HLP = Hyperlipoproteinämie; PHT= pulmonale Hypertonie; ICM = ischämische Kardiomyopathie; DCM = dilatative Kardiomyopathie; HCM = hypertrophische Kardiomyopathie; RCM = restriktive Kardiomyopathie; pAVK = periphere arterielle Verschlusskrankheit; COPD = chronisch obstruktive Lungenerkrankung; chron = chronisch; PM = Schrittmacher; ICD = implantierbarer Kardioverter-Defibrillator; CABG = Koronararterienbypass; PCI = perkutane Koronarintervention; MK = Mitralklappe; TK = Trikuspidalklappe; TAH = Thrombozytenaggregationshemmer; DOAK = direkte orale Antikoagulantien; ACE = Angiotensin-Converting-Enzym; PPI = Protonenpumpeninhibitor

4.2 Subgruppeneinteilung

Tabelle 7 veranschaulicht die akute Veränderung des arteriellen Blutdrucks während der T-TEER. Dargestellt sind die Differenzen der mittleren Blutdrücke (Δ sSAP) im Zeitraum zehn Minuten vor und nach dem Setzen eines jeden Implantats. Der maximale Blutdruckanstieg beim Setzen eines Implantats belief sich auf 40 mmHg. Die Gesamtdifferenz des arteriellen Blutdrucks (= Summe aller Δ sSAP für jedes Implantat innerhalb einer Intervention) lag im Mittel bei einem Wert von $4,15 \pm 9,87$ mmHg.

Tabelle 7: Differenz des arteriellen Blutdrucks für jedes Implantat der T-TEER-Intervention

	n	Minimum	Maximum	Mittelwert	Std.-Abweichung
Δ sSAP *1 1. Implantat	224	-25	40	2,95	8,60
Δ sSAP 2. Implantat	151	-20	25	1,69	6,63
Δ sSAP 3. Implantat	48	-25	15	0,31	6,56
Δ sSAP 4. Implantat	4	-5	5	0,00	4,08
Δ sSAP Gesamt *2	224	-25	35	4,15	9,87

*1 \triangleq Differenz zwischen sSAP prä T-TEER (Mittelwert im Stabilisierungszeitraum 10 min vor T-TEER) und sSAP post T-TEER (Mittelwert im Stabilisierungszeitraum 10 min nach T-TEER)

*2 \triangleq Summe aller Δ sSAP für jedes Implantat innerhalb einer Intervention

syst. = systolisch; SAP = arterieller Blutdruck [mmHg]

Tabelle 8 stellt die Häufigkeiten von Reduktionen der Katecholamin-Laufrate für jedes Implantat einer T-TEER dar. Zusammenfassend wurde bei 54 % der Patient:innen mindestens ein Mal beim Setzen des Implantats die Katecholamin-Laufrate abgesenkt.

Tabelle 8: Reduktion der Katecholamin-Laufrate für jedes Implantat der T-TEER-Intervention

	n	ja	nein
Kat.-Reduktion *1 1. Implantat	196	69 (35 %)	127 (65 %)
Kat.-Reduktion 2. Implantat	131	58 (44 %)	73 (56 %)
Kat.-Reduktion 3. Implantat	46	22 (48 %)	24 (52 %)
Kat.-Reduktion 4. Implantat	4	1 (25 %)	3 (75 %)
Mind. eine Kat.-Reduktion *2	224	121 (54 %)	103 (46 %)

Angaben als n (gültige %)

*1 \triangleq Reduktion der Laufrate des Katecholamins während des Zeitpunktes der T-TEER

*2 bei mind. einem Implantat innerhalb einer Intervention fand eine Reduktion der Laufrate des Katecholamins statt
Kat. = Katecholamin

Tabelle 9 zeigt die Aufteilung in die Subgruppen Responder und Non-Responder anhand des arteriellen Blutdrucks und der Katecholamin-Laufrate. Der Gruppe der Responder wurden 162 (72 %) und der Gruppe der Non-Responder 62 Patient:innen (28 %) zugeordnet. Im Mittel lag die Gesamtdifferenz des arteriellen Blutdrucks bei den Respondern bei einem Wert von $6,68 \pm 10,32$ mmHg und bei den Non-Respondern bei $-2,42 \pm 3,81$ mmHg.

Tabelle 9: Subgruppeneinteilung anhand des arteriellen Blutdrucks und der Katecholamin-Laufrate

	n	Δ sSAP Gesamt *1
Responder *2	162 (72 %)	$6,68 \pm 10,32$
Non-Responder *3	62 (28 %)	$-2,42 \pm 3,81$

Angaben als Mittelwert \pm STD oder n (gültige %)

*1 \triangleq Summe aller Δ sSAP für jedes Implantat innerhalb einer Intervention

*2 Δ SAP syst. Gesamt ≥ 5 [mmHg] ODER Reduktion der NA-Laufrate während einer T-TEER

*3 Δ SAP syst. Gesamt < 5 [mmHg] UND keine Reduktion der NA-Laufrate während einer T-TEER
syst. = systolisch; SAP = arterieller Blutdruck [mmHg]

Tabelle 10 zeigt die klinischen-, echokardiographischen- und Labordaten zum Aufnahmezeitpunkt. Bezüglich der Verteilung der Patient:innen auf die NYHA-Klasse erwies sich ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Subgruppen: 15 % der Responder und nur 7 % der Non- Responder befanden sich in der NYHA-Klasse I und II ($p = 0,049$). Im Hinblick auf den 6-MGT, den BNP-Wert und das Vorhandensein peripherer Ödeme zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Subgruppen. Im 6-MGT wurde durchschnittlich eine Distanz von 275 ± 126 Metern zurückgelegt. Im Mittel wiesen 68 % der Patient:innen periphere Ödeme auf und der BNP lag bei 594 ± 687 pg/ml. 61% der Patient:innen hatten zum Aufnahmezeitpunkt einen TI-Schweregrad von IV oder V. Es zeigte sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen den Subgruppen ($p = 0,449$).

Tabelle 10: BNP, Klinik und Echokardiographie zum Aufnahmezeitpunkt

	All (n= 224)	Responder (n= 162)	Non-Responder (n= 62)	p-Wert
NYHA-Klasse				0,049
n	218	157	61	
I	1 (0 %)	1 (1 %)	0 (0 %)	
II	26 (12 %)	22 (14 %)	4 (7 %)	
III	174 (80 %)	124 (79 %)	50 (82 %)	
IV	17 (8 %)	10 (6 %)	7 (11 %)	
6-MGT				
n	110	78	32	
[m]	$275,05 \pm 126,39$	$285,28 \pm 123,73$	$250,09 \pm 131,30$	0,186
BNP				
n	206	146	60	
[pg/ml]	$593,70 \pm 686,69$	$569,60 \pm 578,04$	$652,37 \pm 901,29$	0,433
periphere Ödeme				
n	206	149	57	
ja	139 (68 %)	98 (66 %)	41 (72 %)	0,399
TI-Schweregrad				0,449
n	138	100	38	
I	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	
II	2 (1 %)	2 (2 %)	0 (0 %)	
III	52 (38 %)	36 (36 %)	16 (42 %)	
IV	61 (44 %)	43 (43 %)	18 (47 %)	
V	23 (17 %)	19 (19 %)	4 (11 %)	

Angaben als Mittelwert \pm STD oder n (gültige %)

Statistische Analyse: ungepaarter t-Test (metrische Variablen), Mann-Whitney-U-Test (ordinale Variablen), Chi²-Test (nominale Variablen)

NYHA = New York Heart Association; 6-MGT = 6-Minuten-Gehtest; BNP = brain natriuretic peptide; TI = Trikuspidalklappeninsuffizienz

Tabelle 11 und Abbildung 6 geben einen Überblick über die Koaptationssysteme und deren verwendete Anzahl innerhalb einer Intervention. Insgesamt wurden 97 % der Patient:innen mit einem Clip-System und 3 % mit dem PASCAL-System versorgt. Der Großteil der Patient:innen wurde mit zwei Implantaten versorgt (102 (46 %) von 224 Patient:innen). Der Subgruppenvergleich zeigt einen signifikanten Unterschied bezüglich der im Median verwendeten Anzahl an Clips pro Intervention: In der Subgruppe der Non-Responder wurde im Median nur ein Clip pro Intervention gesetzt, wohingegen es bei den Respondern zwei Clips waren ($p = 0,002$).

Tabelle 11: Verwendete Koaptationssysteme

	All (n = 224)	Responder (n = 162)	Non-Responder (n = 62)	p-Wert
Clip				0,002
Gesamt	217 (97 %)	157 (97 %)	60 (97 %)	
Median	2 (1-2)	2 (1-2)	1 (1-2)	
1	67 (30 %)	37 (23 %)	30 (48 %)	
2	101 (45 %)	80 (49 %)	21 (34 %)	
3	44 (20 %)	36 (22 %)	8 (13 %)	
4	4 (2 %)	3 (2 %)	1 (2 %)	
PASCAL				0,970
Gesamt	7 (3 %)	5 (3 %)	2 (3 %)	
Median	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	
1	5 (2 %)	3 (2 %)	2 (3 %)	
2	2 (1 %)	2 (1 %)	0 (0 %)	

Angaben als Mittelwert \pm STD, Median (Interquartilsabstand) oder n (gültige %)

Statistische Analyse: ungepaarter t-Test (metrische Variablen), Mann-Whitney-U-Test (ordinale Variablen), Chi²-Test (nominale Variablen)

Abbildung 6: Häufigkeiten der verwendeten Implantatanzahl

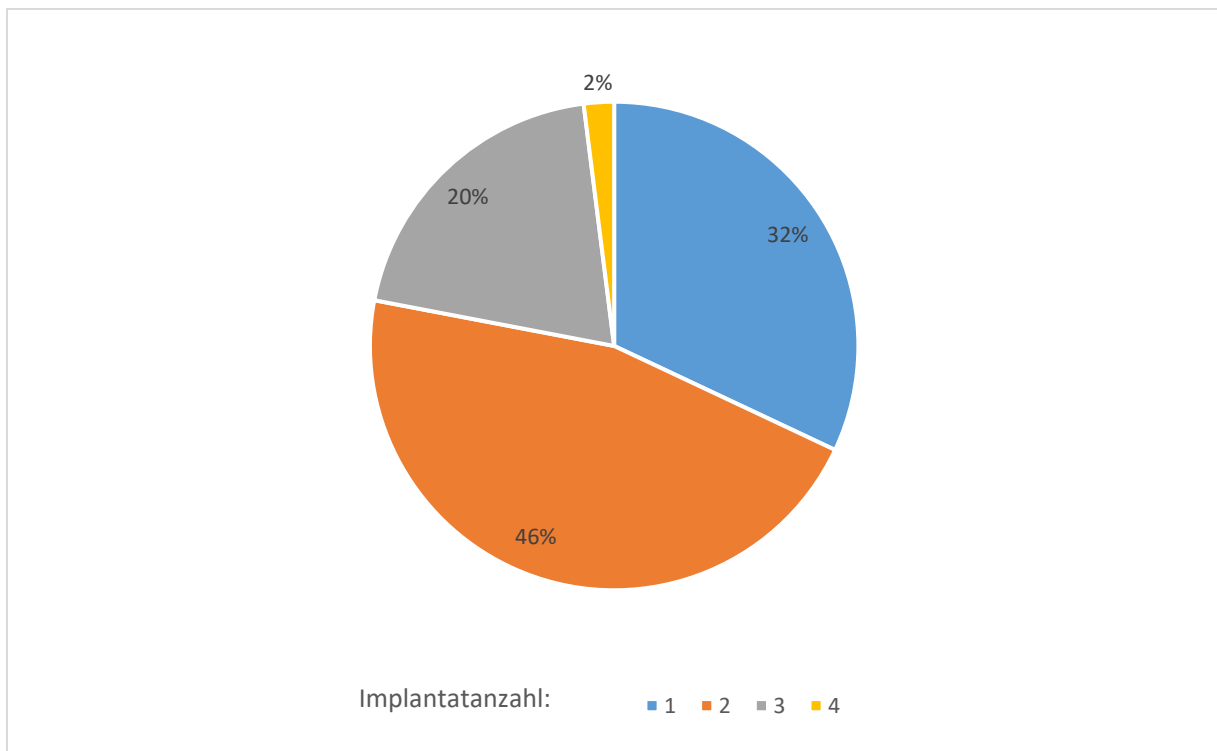


Tabelle 12 zeigt die mittlere Dauer des stationären Aufenthaltes. Im Durchschnitt dauerte dieser 6 Tage ohne Unterschied zwischen den Subgruppen ($p = 0,692$).

Tabelle 12: Dauer des stationären Aufenthaltes

	All (n = 224)	Responder (n = 162)	Non-Responder (n = 62)	p-Wert
Dauer des stationären Aufenthaltes n [Tage]	154 6 ± 3	116 6 ± 4	48 6 ± 3	0,692

Angaben als Mittelwert ± STD

Statistische Analyse: ungepaarter t-Test

16 Fälle wurden als Ausreißer identifiziert (Dauer > 17 Tage) und von der statistischen Analyse ausgeschlossen

4.3 Follow-Up-Ergebnisse

Im Folgenden wird zunächst auf die Follow-Up-Ergebnisse des gesamten Patient:innenkollektivs und im Anschluss auf die Subgruppenvergleiche eingegangen.

4.3.1 Gesamtes Patient:innenkollektiv

Der mittlere Beobachtungszeitraum des gesamten Patient:innenkollektivs lag bei 252 ± 153 Tagen.

Tabelle 13 bildet die klinischen und echokardiographischen Ergebnisse zu den Follow-Up-Zeitpunkten 30 Tage und ein Jahr postinterventionell ab. Da nicht alle Patient:innen Follow-Up-Termine hatten, liegen die Daten insbesondere für das einjährige Follow-Up nicht in vollständiger Anzahl vor.

Insgesamt zeigte sich in Bezug auf alle Variablen eine statistisch signifikante Veränderung der Durchschnittswerte im Sinne einer Verbesserung der untersuchten Parameter. Im Folgenden wird genauer auf die einzelnen Parameter eingegangen.

Tabelle 13: Klinische und echokardiographische Ergebnisse

	Baseline	30 Tage		1 Jahr	
		Ergebnis	p-Wert	Ergebnis	p-Wert
NYHA-Klasse			< 0,001		< 0,001
n	218	166		65	
I	1 (0 %)	15 (9 %)		8 (12 %)	
II	26 (12 %)	94 (57 %)		38 (58 %)	
III	174 (80 %)	53 (32 %)		16 (25 %)	
IV	17 (8 %)	4 (2 %)		3 (5 %)	
6-MGT					
n	110	101		45	
[m]	275,05 ± 126,39	325,73 ± 100,20	< 0,001	348,47 ± 94,60	0,017
BNP					
n	206	158		59	
[pg/ml]	593,70 ± 686,69	524,87 ± 511,92	0,037	332,22 ± 254,38	0,003
periphere Ödeme					
n	206	153		61	
ja	139 (68 %)	47 (31 %)	< 0,001	19 (31 %)	0,007
TI-Schweregrad			< 0,001		< 0,001
n	138	133		56	
I	0 (0 %)	62 (46 %)		24 (43 %)	
II	2 (1 %)	33 (25 %)		13 (23 %)	
III	52 (38 %)	29 (22 %)		13 (23 %)	
IV	61 (44 %)	9 (7 %)		6 (11 %)	
V	23 (17 %)	0 (0 %)		0 (0 %)	

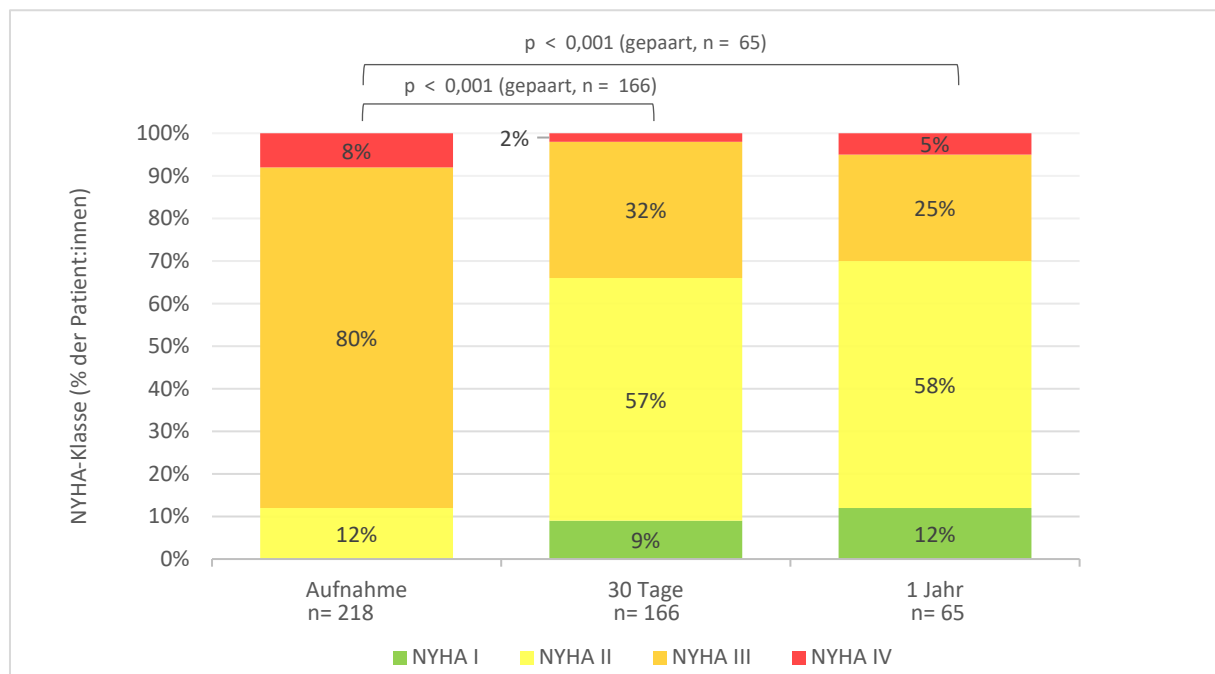
Angaben als Mittelwert ± STD oder n (gültige %)

Statistische Analyse jeweils Follow-Up-Zeitpunkt gegen Baseline: gepaarter t-Test (metrische Variablen), Vorzeichen-Rang-Tests nach Wilcoxon (ordinale Variablen), McNemar-Test (nominale Variablen)

NYHA = New York Heart Association; 6-MGT = 6-Minuten-Gehtest; BNP = brain natriuretic peptide; TI = Trikuspidalklappeninsuffizienz

Abbildung 7 zeigt die NYHA-Klasse über das einjährige Follow-Up. Der Anteil der Patient:innen, die sich innerhalb der NYHA-Klasse I und II befanden, stieg von 12 % bei Aufnahme auf 66 % nach 30 Tagen ($p < 0,001$) und 70 % nach einem Jahr ($p < 0,001$).

Abbildung 7: NYHA-Klasse über das einjährige Follow-Up

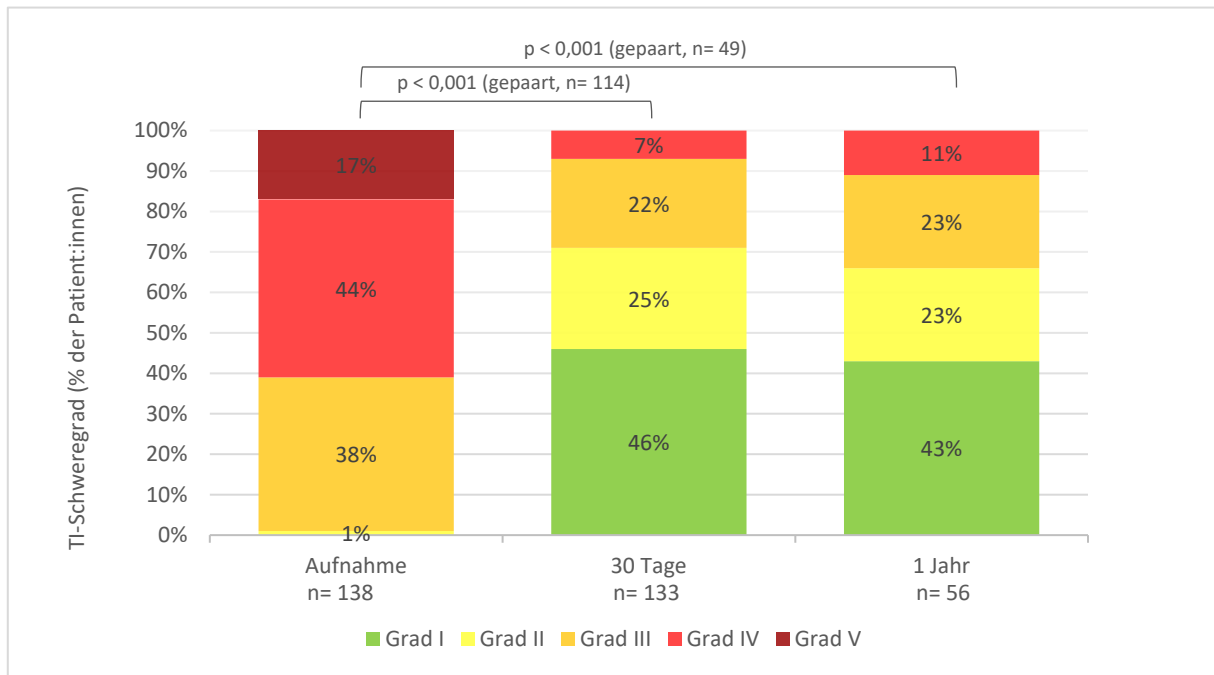


Statistische Analyse: Vorzeichen-Rang-Tests nach Wilcoxon

NYHA = New York Heart Association

Abbildung 8 veranschaulicht den echokardiographischen Parameter TI-Schweregrad über das einjährige Follow-Up. Der Anteil der Patient:innen, die sich innerhalb der Schweregrade moderat oder weniger befanden, stieg von 1 % bei Aufnahme auf 71 % nach 30 Tagen ($p < 0,001$) und 66 % nach einem Jahr ($p < 0,001$).

Abbildung 8: TI-Schweregrad über das einjährige Follow-Up

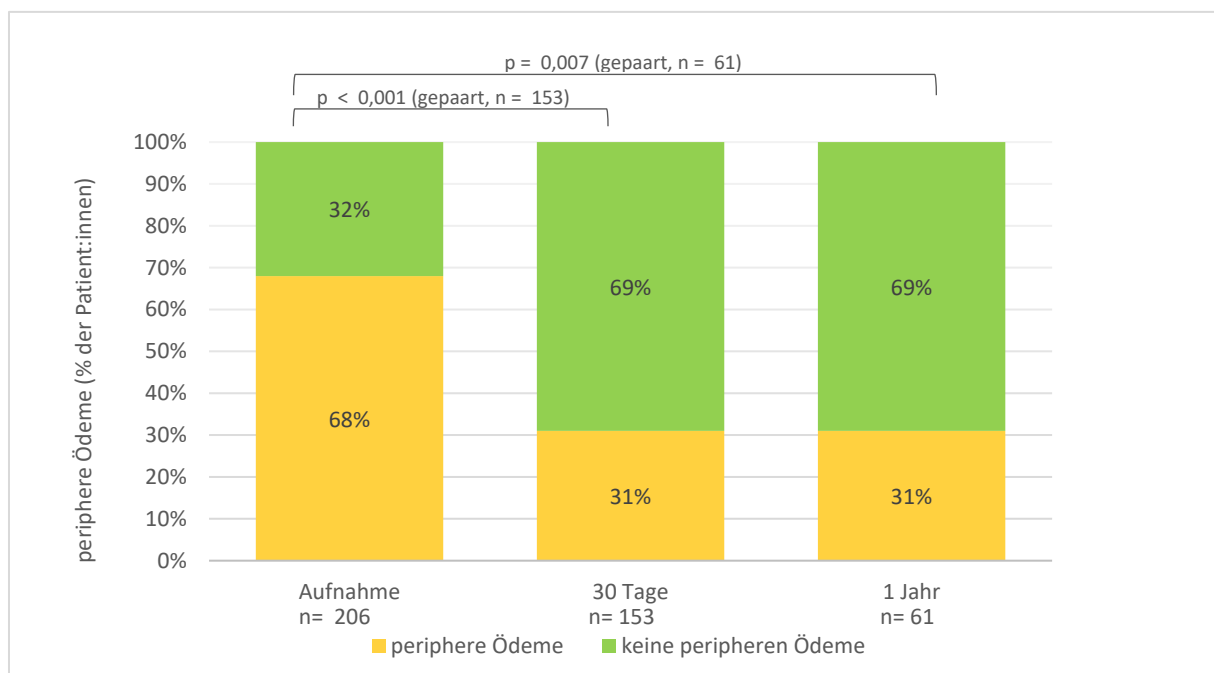


Statistische Analyse: Vorzeichen-Rang-Tests nach Wilcoxon

TI = Trikuspidalklappeninsuffizienz

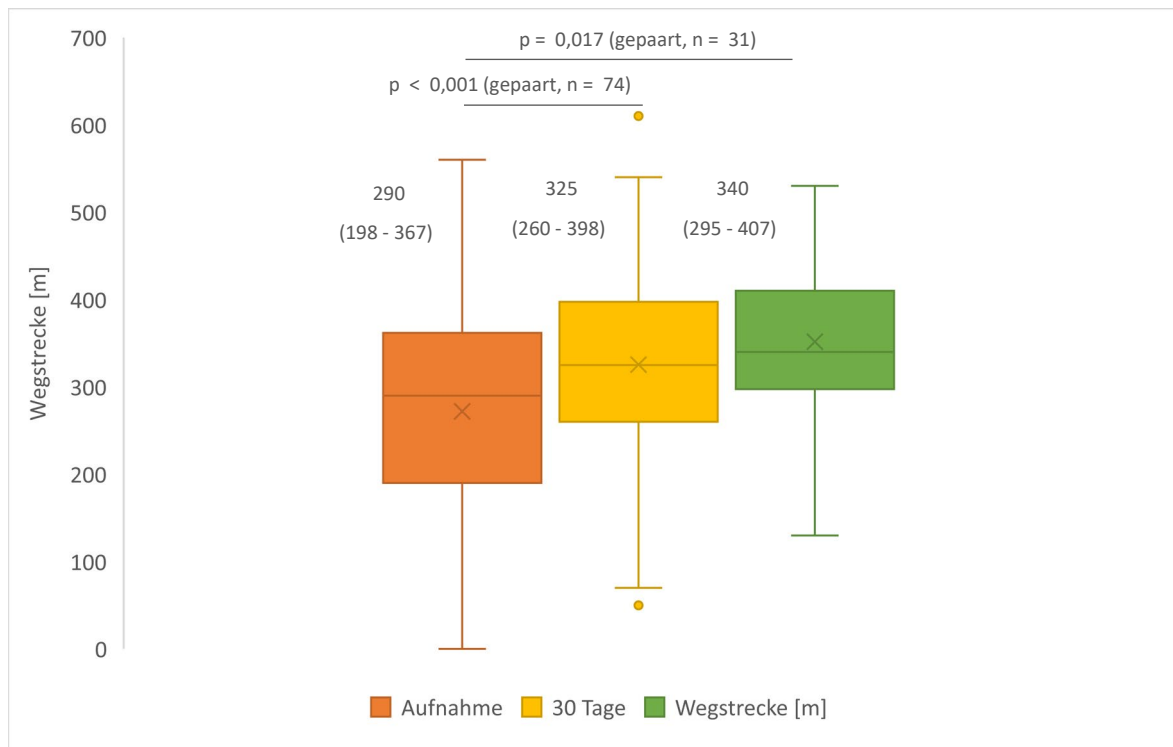
Abbildung 9 veranschaulicht das Vorhandensein von peripheren Ödemen über das einjährige Follow-Up. Während zum Aufnahmezeitpunkt 68 % der Patient:innen Ödeme aufwiesen, lag der Wert nach 30 Tagen nur noch bei 31 % ($p < 0,001$), genauso wie nach einem Jahr ($p = 0,007$).

Abbildung 9 Vorhandensein peripherer Ödeme über das einjährige Follow-Up



Die einjährigen Follow-Up-Daten des 6-MGT lassen sich aus Abbildung 10 entnehmen. Die im Median zurück gelegte Wegstrecke stieg von 290 Metern zum Aufnahmezeitpunkt auf 325 Metern nach 30 Tagen ($p < 0,001$) und 340 Metern nach einem Jahr ($p = 0,017$).

Abbildung 10: 6-MGT über das einjährige Follow-Up



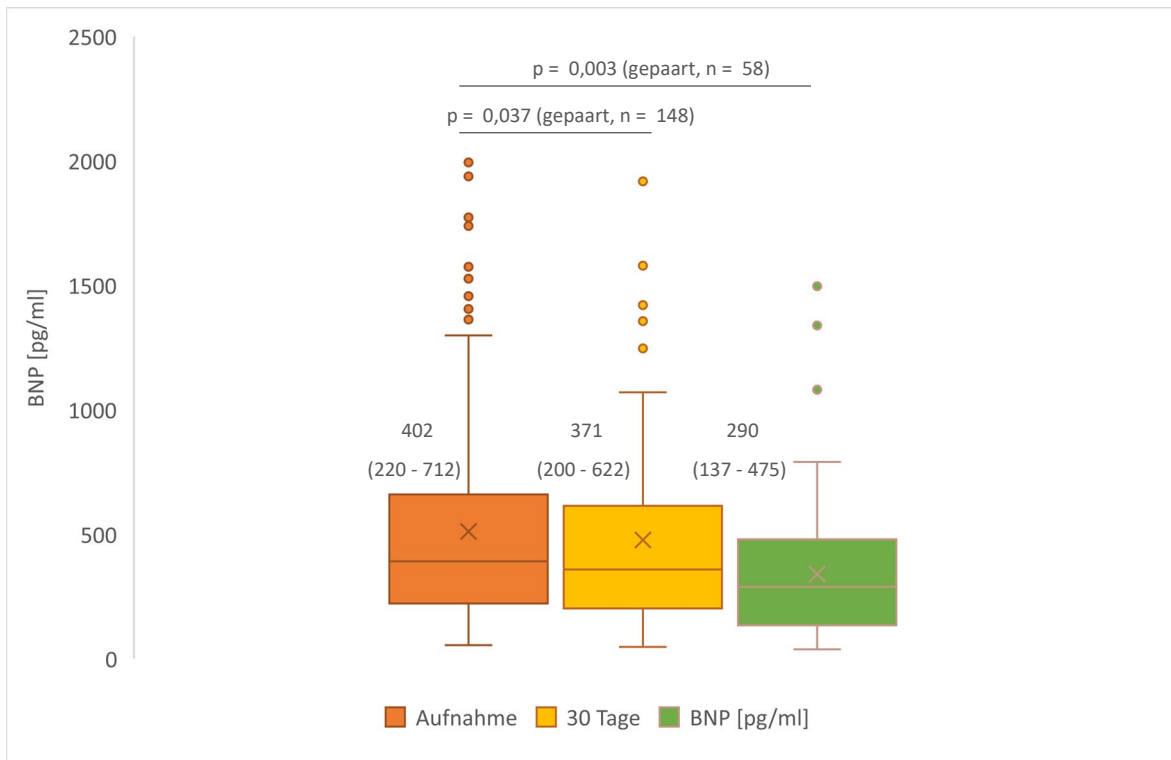
Angaben als Median (Interquartilsabstand)

Statistische Analyse: gepaarter t-Test

Die mittlere horizontale Linie bildet den Median ab, die Boxen zeigen die Interquartilbereiche, die Antennen (Whisker) stellen die Bereiche für die unteren 25 % und die oberen 25 % der Datenwerte ausschließlich der Ausreißer dar. Ausreißer sind durch Punkte außerhalb der Antennen gekennzeichnet.

Abbildung 11 veranschaulicht die Follow-Up-Daten des BNP. Der Median sank von 402 pg/ml zum Aufnahmezeitpunkt auf 371 pg/ml nach 30 Tagen ($p = 0,037$) und auf 290 pg/ml nach einem Jahr ($p = 0,003$).

Abbildung 11: BNP über das einjährige Follow-Up



Angaben als Median (Interquartilsabstand)

Statistische Analyse: gepaarter t-Test

Die mittleren horizontalen Linien bilden die Mediane ab, die Boxen zeigen die Interquartilsbereiche, die Antennen (Whisker) stellen die Bereiche für die unteren 25 % und die oberen 25 % der Datenwerte ausschließlich der Ausreißer dar. Ausreißer (alle mit BNP > 2000 [pg/ml] ausgeschlossen) sind durch Punkte außerhalb der Antennen gekennzeichnet.

Tabelle 14 stellt das Vorkommen von unerwünschten Ereignissen im Zeitraum von einem Jahr postinterventionell dar. Insgesamt erlebten 27 % der Patient:innen ein unerwünschtes Ereignis, wobei die Rehospitalisierung aufgrund von kardialer Dekompensation (11 %) das häufigste Ereignis darstellte. Exemplarisch aufgeführt löste sich bei 8 % der Patient:innen ein Clip, 7 % erhielten eine Bluttransfusion und 6 % wiesen Blutungen an der Punktionsstelle auf. Bei 3 % der Patient:innen verschlechterte sich die TI im Vergleich zum unmittelbar postoperativen Ergebnis.

Tabelle 14: Unerwünschte Ereignisse über das einjährige Follow-Up

Unerwünschtes Ereignis	Patient:innen (n= 224)
ein unerwünschtes Ereignis im 1. Jahr	62 (27 %)
Tod im Krankenhaus	2 (1 %)
Rehospitalisierung aufgrund von kardialer Dekompensation	25 (11 %)
Myokardinfarkt	0 (0 %)
Pleuraerguss	0 (0 %)
Pneumothorax	1 (0.4 %)
Gastrointestinale Blutung	2 (1 %)
Blutung an der Punktionsstelle	14 (6 %)
Bluttransfusion	15 (7 %)
Verschlechterung der TI *	7 (3 %)
PCI	3 (1 %)
Ablösen eines Implantats	18 (8 %)
Embolisation eines Implantats	0 (0 %)

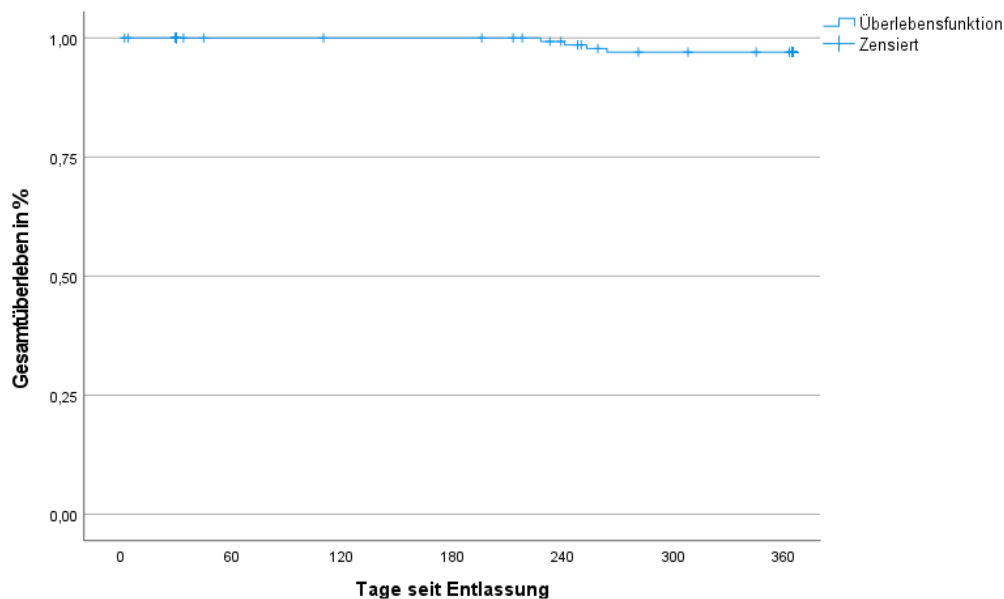
Angaben als n (gültige %)

* TI schlechter als unmittelbar postoperativ

PCI = perkutane Koronarintervention; TI = Trikuspidalklappeninsuffizienz

Im Beobachtungszeitraum von einem Jahr wurden vier Todesfälle registriert. Dies entspricht einer Einjahres-Mortalitätsrate von 3 % (4 von 127 Patient:innen mit vollständigem Einjahres-Follow-Up). Das gesamte Patient:innenkollektiv hatte für diesen Zeitraum eine mittlere Überlebenszeit von 362 ± 2 Tagen und eine Einjahres-Überlebensrate von 97 % (vgl. Abbildung 12).

Abbildung 12: Gesamtüberleben aller Patient:innen nach Entlassung



4.3.2 Subgruppenvergleiche

Tabelle 15 zeigt die Ergebnisse der statistischen Auswertung der klinischen und echokardiographischen Endpunkte zu den Follow-Up-Zeitpunkten und ist aufgeteilt in die Subgruppen Responder und Non-Responder.

Innerhalb beider Subgruppen lässt sich eine statistisch signifikante Verbesserung der NYHA-Klasse festmachen. Bei den Respondern waren zu Beginn 15% in der NYHA-Klasse I und II. Nach 30 Tagen waren es 67% ($p < 0,001$) und nach einem Jahr 78% ($p = 0,007$). Bei den Non-Respondern lag der Anteil bei 7% zum Aufnahmezeitpunkt, 61% nach 30 Tagen ($p < 0,001$) und 53% nach einem Jahr ($p < 0,001$; vgl. Abbildung 13). Zudem zeigt sich in beiden Subgruppen eine signifikante Verlängerung der Wegstrecke im 6-MGT nach 30 Tagen. In der Subgruppe der Responder stieg der Mittelwert von 285 Meter bei Aufnahme auf 330 Meter ($p = 0,001$) und bei den Non-Respondern von 250 Meter auf 320 Meter ($p = 0,036$). Auch der BNP-Wert sank in beiden Subgruppen jeweils nach einem Jahr um einen statistisch signifikanten Wert. In der Subgruppe der Responder sank der BNP von 570 pg/ml auf 339 pg/ml ($p = 0,016$) und bei den Non-Respondern von 652 pg/ml auf 317 pg/ml ($p = 0,061$). Das Auftreten von peripheren Ödemen reduzierte sich ebenfalls innerhalb beider Subgruppen. In der Subgruppe der Responder wiesen im Vergleich zu einem Anteil von 66 % bei Aufnahme nach 30 Tagen nur noch 29 % der Patient:innen periphere Ödeme auf ($p < 0,001$). Bei den Non-Respondern sank der Anteil der Patient:innen mit peripheren Ödemen von 72 % bei Aufnahme auf 35 % nach 30 Tagen ($p < 0,001$). Statistisch signifikant ist zudem die Verbesserung im Hinblick auf den Schweregrad. Bei den Respondern lag der Anteil an Patient:innen mit TI-Schweregrad I und II zu Beginn bei 2%, nach 30 Tagen bei 75% ($p < 0,00$) und nach einem Jahr bei 69% ($p < 0,001$). In der Gruppe der Non-Responder stieg dieser Anteil von anfangs 0% auf gleichbleibende 60% nach 30 Tagen ($p < 0,001$) und einem Jahr ($p = 0,007$).

Tabelle 15: Klinische und echokardiographische Ergebnisse der Subgruppen

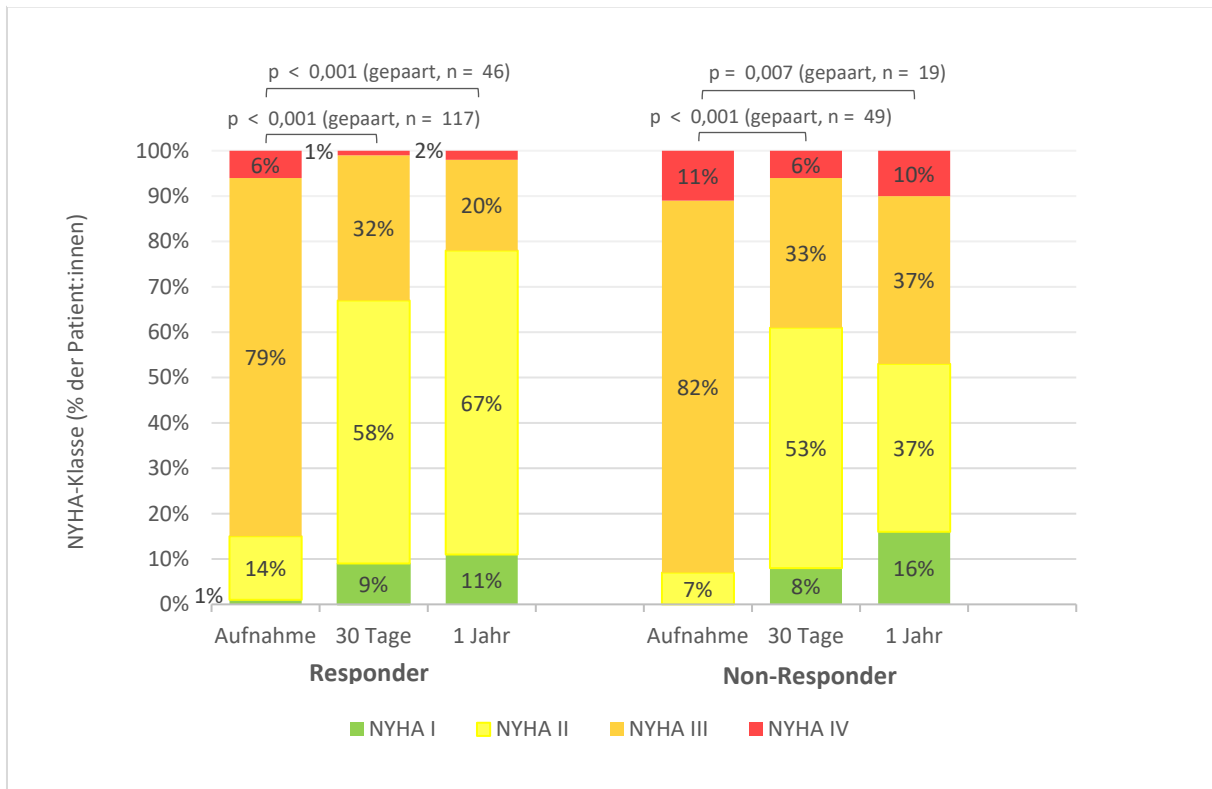
	Baseline	30 Tage		1 Jahr	
		Ergebnis	p-Wert	Ergebnis	p-Wert
Responder (n = 162)					
NYHA-Klasse			< 0,001		0,007
n	157	117		46	
I	1 (1 %)	11 (9 %)		5 (11 %)	
II	22 (14 %)	68 (58 %)		31 (67 %)	
III	124 (79 %)	37(32 %)		9 (20 %)	
IV	10 (6 %)	1 (1 %)		1 (2 %)	
6-MGT					
n	78	70		33	
[m]	285,28 ± 123,73	330,29 ± 101,45	0,001	354,30 ± 89.,2	0,177
BNP					
n	146	114		42	
[pg/ml]	569,60 ± 578,04	536,95 ± 506,11	0,210	338,57 ± 282,43	0,016
periphere Ödeme					
n	149	101		44	
ja	98 (66 %)	31 (29 %)	< 0,001	12 (27 %)	0,013
TI-Schweregrad			< 0,001		< 0,001
n	100	99		41	
I	0 (0 %)	47 (47 %)		17 (42 %)	
II	2 (2 %)	28 (28 %)		11 (27 %)	
III	36 (36 %)	19 (19%)		10 (24 %)	
IV	43 (43 %)	5 (5 %)		3 (7 %)	
V	19 (19 %)	0 (0 %)		0 (0 %)	
Non-Responder (n= 62)					
NYHA-Klasse			< 0,001		< 0,001
n	61	49		19	
I	0 (0 %)	4 (8 %)		3 (16 %)	
II	4 (7 %)	26 (53 %)		7 (37 %)	
III	50 (82 %)	16 (33 %)		7 (37 %)	
IV	7 (11 %)	3 (6 %)		2 (10 %)	
6-MGT					
n	32	31		12	
[m]	250,09 ± 131,30	319,94 ± 97,73	0,036	332,42 ± 110,71	0,038
BNP					
n	60	44		17	
[pg/ml]	652,37 ± 901,29	493,59 ± 531,34	0,068	316,53 ± 172,61	0,061
periphere Ödeme					
n	57	45		17	
ja	41 (72 %)	16 (35 %)	< 0,001	7 (41 %)	0,453
TI-Schweregrad			< 0,001		0,007
n	38	34		15	
I	0 (0 %)	15 (45 %)		7 (47 %)	
II	0 (0 %)	5 (15 %)		2 (13 %)	
III	16 (42 %)	10 (29 %)		3 (20 %)	
IV	18 (47 %)	4 (12%)		4 (20 %)	
V	4 (11 %)	0 (0 %)		0 (0 %)	

Angaben als Mittelwert ± STD oder n (gültige %)

Statistische Analyse jeweils Follow-Up-Zeitpunkt gegen Baseline: gepaarter t-Test (metrische Variablen), Vorzeichen-Rang-Tests nach Wilcoxon (ordinale Variablen), McNemar-Test (nominale Variablen)

NYHA = New York Heart Association; 6-MGT = 6-Minuten-Gehtest; BNP = brain natriuretic peptide; TI = Trikuspidalklappeninsuffizienz

Abbildung 13: NYHA-Klasse nach Subgruppen über das einjährige Follow-Up



Statistische Analyse: Vorzeichen-Rang-Tests nach Wilcoxon

NYHA = New York Heart Association

Die Tabellen 16 und 17 zeigen die Subgruppenvergleiche zu den Follow-Up-Zeitpunkten 30 Tage und ein Jahr postinterventionell. Insgesamt zeigte sich bei keinem der Parameter ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Subgruppen.

Tabelle 16: Subgruppenvergleich zum 30-Tage-Follow-Up: BNP, klinische und echokardiographische Parameter

	Responder (n= 162)	Non-Responder (n= 62)	p-Wert
NYHA-Klasse			0,348
n	117	49	
I	11 (9 %)	4 (8 %)	
II	68 (58 %)	26 (53 %)	
III	37(32 %)	16 (33 %)	
IV	1 (1 %)	3 (6 %)	
6-MGT			0,443
n	85	36	
[m]	330,29 ± 101,45	319,94 ± 97,73	
BNP			0,635
n	114	44	
[pg/ml]	536,95 ± 506,11	493,59 ± 531,34	
periphere Ödeme			0,475
n	101	45	
ja	31 (29 %)	16 (35 %)	
TI-Schweregrad			0,616
n	99	34	
I	47 (47 %)	15 (45 %)	
II	28 (28 %)	5 (15 %)	
III	19 (19%)	10 (29 %)	
IV	5 (5 %)	4 (12%)	
V	0 (0 %)	0 (0 %)	

Angaben als Mittelwert ± STD oder n (gültige %)

Statistische Analyse: ungepaarter t-Test (metrische Variablen), Mann-Whitney-U-Test (ordinale Variablen), Chi²-Test (nominale Variablen)

NYHA = New York Heart Association; 6-MGT = 6-Minuten-Gehtest; BNP brain natriuretic peptide; TI = Trikuspidalklappeninsuffizienz

Tabelle 17: Subgruppenvergleich zum Einjahres-Follow-Up: BNP, klinische und echokardiographische Parameter

	Responder (n= 162)	Non-Responder (n= 62)	p-Wert
NYHA-Klasse			0,149
n	46	19	
I	5 (11 %)	3 (16 %)	
II	31 (67 %)	7 (37 %)	
III	9 (20 %)	7 (37 %)	
IV	1 (2 %)	2 (10 %)	
6-MGT			0,499
n	33	12	
[m]	354,30 ± 89,22	332,42 ± 110,71	
BNP			0,766
n	42	17	
[pg/ml]	338,57 ± 282,43	316,53 ± 172,61	
periphere Ödeme			0,293
n	44	17	
ja	12 (27 %)	7 (41 %)	
TI-Schweregrad			0,777
n	41	15	
I	17 (42 %)	7 (47 %)	
II	11 (27 %)	2 (13 %)	
III	10 (24 %)	3 (20 %)	
IV	3 (7 %)	4 (20 %)	
V	0 (0 %)	0 (0 %)	

Angaben als Mittelwert ± STD oder n (gültige %)

Statistische Analyse: ungepaarter t-Test (metrische Variablen), Mann-Whitney-U-Test (ordinale Variablen), Chi²-Test (nominale Variablen), NYHA = New York Heart Association; 6-MGT = 6-Minuten-Gehtest; BNP = brain natriuretic peptide; TI = Trikuspidalklappeninsuffizienz

Tabellen 18 und 19 zeigen die Subgruppenvergleiche im Hinblick auf die Veränderung der untersuchten Parameter während des Follow-Ups. Errechnet wurde hierzu jeweils die Differenz zwischen den Werten beim 30-Tage-Follow-Up und Ausgangszeitpunkt sowie Einjahres-Follow-Up und Ausgangszeitpunkt. Insgesamt zeigt sich bei keinem der Parameter ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Subgruppen. In beiden Subgruppen sank die NYHA-Klasse beim überwiegenden Anteil der Patient:innen nach 30 Tagen um eine Klasse (Responder: 49%, Non-Responder: 47%, p = 0,706). Im 6-MGT erhöhte sich die zurückgelegte Gehstrecke nach 30 Tagen um 39 Meter (Responder) bzw. 68 Meter (Non-Responder; p = 0,381) und nach einem Jahr um 31 Meter (Responder) bzw. 120 Meter (Non-Responder; p = 0,072). Der mittlere Wert für das BNP sank nach 30 Tagen um 124 pg/ml (Responder) bzw. 207 pg/ml (Non-Responder; p = 0,390) und nach einem Jahr um 250 pg/ml (Responder) bzw. 207 pg/ml (Non-Responder; p = 0,764). Im Hinblick auf

die Reduktion der peripheren Ödeme zeigte sich kein Unterschied zwischen den Subgruppen. In der Subgruppe der Responder konnte bei 52% der Patient:innen und bei den Non-Respondern bei 39% der Patient:innen eine Reduktion des TI-Schweregrads um ein bis zwei Grade nach 30 Tagen erzielt werden ($p = 0,340$).

Tabelle 18: Subgruppenvergleich: Veränderung BNP, klinische und echokardiographische Parameter innerhalb von 30 Tagen

	Responder (n= 162)	Non-Responder (n= 62)	p-Wert
Δ NYHA-Klasse			0,706
n	117	49	
Δ -2	10 (9 %)	6 (12 %)	
Δ -1	57 (49 %)	23 (47 %)	
Δ 0	49 (41 %)	19 (39 %)	
Δ +1	1 (1 %)	1 (2 %)	
Δ 6-MGT			0,381
n	52	22	
[m]	+39,17 ± 81,12	+67,95 ± 142,01	
Δ BNP			0,390
n	105	43	
[pg/ml]	-123,87 ± 524,07	-206,79 ± 550,19	
Δ periphere Ödeme			0,383
n	101	45	
Δ Median	0 (-1-0)	0 (-1-0)	
Δ -1	37 (37 %)	16 (36 %)	
Δ 0	60 (59 %)	29 (64 %)	
Δ +1	4 (4 %)	0 (0 %)	
Δ TI-Schweregrad			0,340
n	83	31	
Δ -4	7 (8 %)	3 (10 %)	
Δ -3	20 (24 %)	9 (29 %)	
Δ -2	27 (33 %)	5 (16 %)	
Δ -1	16 (19 %)	7 (23 %)	
Δ 0	13 (16 %)	7 (23 %)	

Angaben als Mittelwert ± STD oder n (gültige %)

Statistische Analyse: ungepaarter t-Test bzw. Welch-Test bei Varianzheterogenität (metrische Variablen), Mann-Whitney-U-Test (ordinale Variablen), Chi²-Test (nominale Variablen)

Δ = Differenz zwischen 30-Tage-Follow-Up und Baseline; NYHA = New York Heart Association; 6-MGT = 6-Minuten-Gehtest; BNP = brain natriuretic peptide; TI = Trikuspidalklappeninsuffizienz

Tabelle 19: Subgruppenvergleich: Veränderung BNP, klinische und echokardiographische Parameter innerhalb von einem Jahr

	Responder (n= 162)	Non-Responder (n= 62)	p-Wert
Δ NYHA-Klasse			0,829
n	46	19	
Δ -2	3 (7 %)	5 (26 %)	
Δ -1	30 (65 %)	5 (26 %)	
Δ 0	11 (24 %)	8 (43 %)	
Δ +1	2 (4 %)	1 (5 %)	
Δ 6-MGT			0,072
n	23	8	
[m]	+31,87 ± 109,49	+120,50 ± 133,57	
Δ BNP			0,764
n	41	17	
[pg/ml]	-249,90 ± 638,18	-206,65 ± 423,34	
Δ periphere Ödeme			0,818
n	44	17	
Δ Median	0 (-1-0)	0 (-1-0)	
Δ -1	14	5	
Δ 0	27	10	
Δ +1	3	2	
Δ TI-Schweregrad			0,696
n	35	14	
Δ -4	1 (3 %)	0 (0 %)	
Δ -3	2 (6 %)	2 (14 %)	
Δ -2	20 (57 %)	7 (50 %)	
Δ -1	9 (26 %)	1 (7 %)	
Δ 0	3 (9 %)	1 (7 %)	
Δ +1	0 (0 %)	3 (21 %)	

Angaben als Mittelwert ± STD oder n (gültige %)

Statistische Analyse: ungepaarter t-Test bzw. Welch-Test bei Varianzheterogenität (metrische Variablen), Mann-Whitney-U-Test (ordinale Variablen), Chi²-Test (nominale Variablen)

Δ = Differenz zwischen 1-Jahr-Follow-Up und Baseline; NYHA = New York Heart Association; 6-MGT = 6-Minuten-Gehtest; BNP = brain natriuretic peptide; TI = Trikuspidalklappeninsuffizienz

Tabelle 20 stellt dar, wie häufig unerwünschte Ereignisse in der jeweiligen Subgruppe über den einjährigen Follow-Up-Zeitraum aufgetreten sind. Insgesamt kam es in der Subgruppe der Responder zu 43 (27 %) und bei den Non-Respondern zu 19 (31 %) unerwünschten Ereignissen (p = 0,539). Bei beiden Gruppen war die Rehospitalisierung aufgrund von kardialer Dekompensation das häufigste unerwünschte Ereignis (Responder: 13 % ; Non-Responder: 17 % ; p = 0,427). Es gab keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Subgruppen.

Tabelle 20: Subgruppenvergleich: unerwünschte Ereignisse über das einjährige Follow-Up

Unerwünschtes Ereignis	Responder (n= 162)	Non-Responder (n= 62)	p-Wert
ein unerwünschtes Ereignis im 1. Jahr	43 (27 %)	19 (31 %)	0,539
Tod im Krankenhaus	1 (1 %)	1 (2 %)	0,457
Rehospitalisierung aufgrund von kardialer Dekompensation	16 (13 %)	9 (17 %)	0,427
Myokardinfarkt	0 (0 %)	0 (0 %)	- *1
Pleuraerguss	0 (0 %)	0 (0 %)	- *1
Pneumothorax	0 (0 %)	1 (2 %)	0,098
Gastrointestinale Blutung	1 (3 %)	1 (4 %)	0,730
Blutung an der Punktionsstelle	9 (6 %)	5 (9 %)	0,435
Bluttransfusion	11 (7 %)	4 (7 %)	0,991
Verschlechterung der TI *2	5 (14 %)	2 (9 %)	0,572
erneute PCI	1 (1 %)	2 (4 %)	0,156
Ablösen eines Implantats	11 (7 %)	7 (13 %)	0,231
Embolisation eines Implantats	0 (0 %)	0 (0 %)	- *1

Angaben als n (gültige %)

Statistische Analyse: Chi²-Test

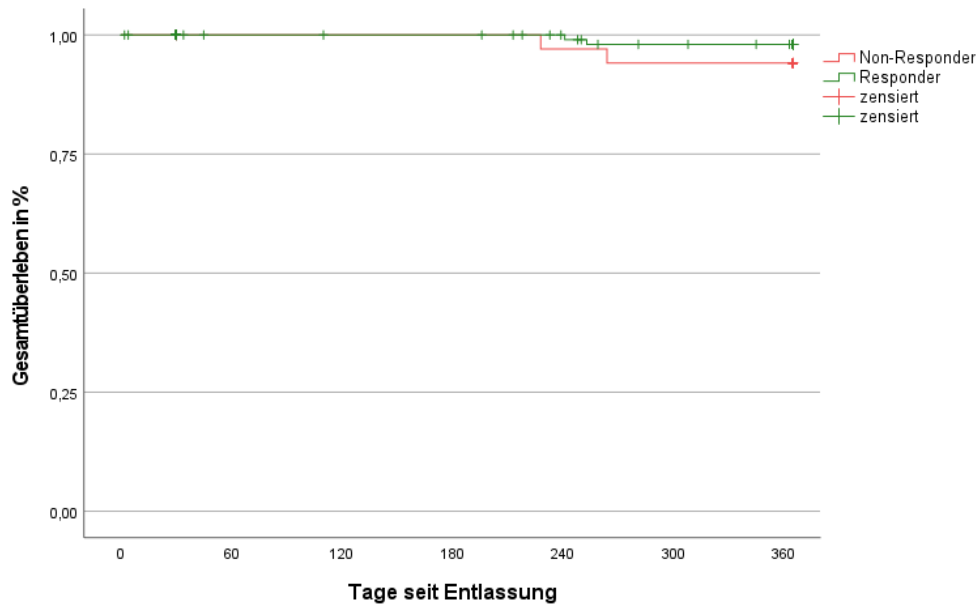
*1 keine Statistik berechnet, da n = 0 (0 %) für Responder und Non-Responder

*2 TI schlechter als unmittelbar postoperativ

PCI = perkutane Koronarintervention; TI = Trikuspidalklappeninsuffizienz

Im Beobachtungszeitraum von einem Jahr wurden für beide Subgruppen jeweils zwei Todesfälle registriert. Dies entspricht einer Einjahres-Mortalitätsrate von 2 % für die Responder (2 von 95 Patient:innen mit vollständigem Einjahres-Follow-Up) und 6 % für die Non-Responder (2 von 32 Patient:innen mit vollständigem Einjahres-Follow-Up). Die mittlere Überlebenszeit betrug für die Gruppe der Responder 363 ± 2 Tage und für die Non-Responder bei 358 ± 5 Tage. Die Einjahres-Überlebensrate lag bei 98 % (Responder) bzw. 94 % (Non-Responder). Ein Log-Rank-Test wurde durchgeführt, um festzustellen, ob signifikante Unterschiede zwischen den zwei Subgruppen vorliegen. Die Ergebnisse zeigen, dass sich die Überlebensverteilungen der Subgruppen nicht signifikant voneinander unterscheiden ($p = 0,245$; vgl. Abbildung 14).

Abbildung 14: Gesamtüberleben der Subgruppen nach Entlassung



Überlebenszeitanalyse anhand Kaplan-Meier-Kurve

Einjahres-Follow-Up vollständig: n = 95 (Responder), n = 32 (Non-Responder)

Loss-to-Follow-Up (zensiert): n = 67 (Responder), n = 30 (Non-Responder)

5 Diskussion

Diese Arbeit untersucht das Therapieergebnis von 224 Patient:innen mit symptomatischer TI, die anhand einer T-TEER therapiert wurden und zieht einen Vergleich zwischen Patient:innen mit und ohne intraprozeduralem hämodynamischen Effekt. Ohne statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Subgruppen zeigt die Auswertung eine Verbesserung aller Endpunktparameter. Der Anteil der Patient:innen, mit NYHA-Klasse I und II lag ein Jahr postinterventionell bei 70 %. Es zeigte sich eine signifikante Verlängerung der Wegstrecke im 6-MGT und ein signifikantes Absenken des BNP-Wertes. Das Auftreten peripherer Ödeme reduzierte sich ebenfalls in beiden Subgruppen. Der Anteil der Patient:innen, die sich innerhalb der TI-Schweregrade moderat oder weniger befanden, stieg von 1 % bei Aufnahme auf 71 % nach 30 Tagen. In der Subgruppe der Responder kam es bei 43 (27 %) und bei den Non-Respondern bei 19 Patient:innen (31 %) zu einem unerwünschten Ereignis. Ohne einen Überlebensvorteil für eine der beiden Subgruppen lag die Einjahres-Mortalitätsrate bei 2 % (Responder) und 6 % (Non-Responder).

5.1 Patient:innenkollektiv und präoperatives Profil

Die Patient:innen dieser Studie waren überwiegend weiblich (61 %), übergewichtig und durchschnittlich 78 Jahre alt (vgl. Tabelle 6). Diese Charakteristika sind typisch für Patient:innen mit einer symptomatischen TI, da die Prävalenz der TI mit zunehmendem Alter ansteigt und bei Frauen höher ist als bei Männern (11), (94). Entsprechend finden sich in den bisherigen Studien zur T-TEER ähnliche Patient:innenkollektive (16), (17), (64). Eine kürzlich veröffentlichte Arbeit von Patlolla et al. liefert interessante Ergebnisse in Bezug auf die Fragestellung, warum die Prävalenz der TI für das weibliche Geschlecht erhöht ist. Die Studie inkludiert Patient:innen, die zum Zeitpunkt der Aufnahme an einem neu aufgetretenem Vorhofflimmern erkrankt waren, aber keine Linksherzerkrankung, PHT oder klinisch signifikante TI aufwiesen. Der Anteil an Frauen lag lediglich bei 38,9 %. Es handelt sich bei neu aufgetretenem Vorhofflimmern also um eine Erkrankung, die mehr Männer als Frauen betrifft. Dennoch ist diese Minderheit stärker betroffen, wenn man in der Folge die Entstehung einer klinisch signifikanten TI betrachtet. Mit einem Anstieg des Risikos um 83 % besteht ein auffälliger Zusammenhang zwischen dem Auftreten dieser TI und dem weiblichen Geschlecht. Als mögliche Ursachen für diesen Unterschied diskutieren die Autor:innen die unterschiedlichen Auswirkungen eines

Vorhofflimmerns bei Männern und Frauen und die geringere Zellularität und Elastizität des Klappenannulus bei Frauen, die zu einer größeren Ausdehnung dessen führen. Die Autor:innen schlagen vor, wenn möglich, eine aggressivere Strategie in der Rhythmuskontrolle vorzunehmen, da hierdurch das Risiko der Entstehung einer relevanten TI und die Gesamtmortalität effektiv reduziert werde. Es ist erwähnenswert, dass die Rhythmuskontrolle in dieser Studie nur bei 26,3 % die Therapie der Wahl war (95). Ruf et al weisen im entsprechenden editorialen Kommentar darauf hin, dass in Anbetracht jüngster Publikationen, welche Ungleichheiten in der Patient:innenversorgung je nach Geschlecht aufzeigen (96), (97), auch diskutiert werden sollte, ob die empfohlene Rhythmuskontrolle in der heutigen Praxis beiden Geschlechtern gleichermaßen angeboten und von diesen akzeptiert wird (98).

Es handelte sich in dieser Studie um ein multimorbides Kollektiv an Patient:innen mit einer Reihe an Vorerkrankungen, insbesondere kardiovaskulärer Art. Typisch für das Krankheitsbild der TI ist der hohe Anteil an Patient:innen mit Vorhandensein eines Vorhofflimmerns (92 %). Auch das Vorliegen einer arteriellen Hypertonie (92 %), einer KHK (57 %) oder einer Kardiomyopathie (48 %) ist bei Patient:innen mit TI häufig. Ähnlich hohe Zahlen finden sich in anderen Studien zur T-TEER (16), (17), (62), (64). Mit einem mittleren Wert von 8,3 entspricht der ES II in etwa dem der TRILUMINATE-Studie (Mittelwert 8,6) (16), (64). Vor allem ein hohes Alter, das Vorhandensein einer chronischen Niereninsuffizienz und eine hohe NYHA-Klasse führten bei den Studienpatient:innen zu einem hohen Wert des ES II.

Betrachtet man die beiden Subgruppen im Hinblick auf die Vorerkrankungen, so lässt sich feststellen, dass eine ICM bei den Patient:innen der Subgruppe Non-Responder häufiger vorkam (39 %) als bei den Respondern (22 % ; $p = 0,009$; vgl. Tabelle 6). Bezogen auf die Fragestellung ergibt sich diese Schlussfolgerung: Patient:innen, die eine ICM hatten, zeigten seltener einen akuten Blutdruckanstieg bei der T-TEER als solche ohne ICM. Diese Beobachtung wurde bisher in der Literatur nicht beschrieben. Der Einfluss der ICM auf die akute Hämodynamik bei der T-TEER ist unklar und bedarf weiterer Forschung.

Im Hinblick auf frühere Eingriffe präsentierte sich in beiden Subgruppen ein hoher Anteil an Patient:innen mit einer vorbehandelten MK (Responder: 43 %, Non-Responder 37 % ; $p = 0,406$; vgl. Tabelle 6). Die Koexistenz einer MI mit einer TI wurde in der Literatur bereits häufig beschrieben (13), (50), (99), (100). Shiran et al. berichten,

dass schätzungsweise 30 % bis 50 % der Patient:innen mit vorliegender schwerer MI eine signifikante (\geq moderate) TI aufweisen (39). Interessant ist auch das unterschiedlich hohe Vorkommen einer früheren CABG oder PCI zwischen den Subgruppen. Das zuvor beschriebene erhöhte Vorkommen der ICM in der Gruppe der Non-Responder könnte eine Erklärung für die Notwendigkeit dieser beiden Therapiemaßnahmen sein.

Die Werte für die klinischen Parameter zum Aufnahmezeitpunkt sind vergleichbar mit denen in anderen T-TEER-Studien (vgl. Tabelle 10). Der Großteil der Patient:innen befindet sich zum Aufnahmezeitpunkt in den NYHA-Klassen III und IV. (16), (17), (62). Relevant ist dabei der signifikante Unterschied in der Verteilung auf die NYHA-Klassen zwischen den beiden Subgruppen: 15 % der Responder und nur 7 % der Non-Responder befinden sich in der NYHA I und II ($p = 0,049$). Es präsentiert sich also bei den Non-Respondern ein höherer Anteil an Patient:innen mit relevanten HI-Symptomen. Punktuell ist die Gruppe der Non-Responder demnach als kranker einzustufen als die Responder.

Die im Mittel zurückgelegte Wegstrecke im 6-MGT liegt mit 275 Metern nah an den ermittelten Ausgangswerten in anderen Studien (16), (17), (64) (vgl. Tabelle 10). Der mittlere Ausgangswert für das BNP ist in dieser Studie mit 593 pg/ml als hoch einzustufen. Hierzu passt, dass dieser Wert als Marker für die HI fungiert und daher bei einer TI oft erhöht ist (82), (87). Wie in den vorherigen Kapiteln dieser Arbeit erläutert, gilt das Vorhandensein peripherer Ödeme als typisches klinisches Anzeichen bei einer TI (47) (vgl. Kapitel 1.4). Entsprechend hoch ist in dieser Studie der Anteil der Patient:innen (68 %), die bei Aufnahme dieses klinische Symptom aufweisen.

5.2 Prozedurale Parameter

Ähnlich zu anderen Studien, bei denen T-TEER eingesetzt wird, um eine symptomatische TI zu therapieren, benötigten die meisten Patient:innen (67 %) mehr als ein Implantat bei der Intervention (16), (17), (20), (62) (vgl. Tabelle 11). Signifikant ist hier der Unterschied zwischen den beiden Subgruppen: Nur 23 % der Responder und 48 % der Non-Responder erhielten lediglich ein Implantat. In Bezug auf die Fragestellung dieser Arbeit ergibt sich also die Hypothese, dass ein akuter Blutdruckanstieg erst beim Setzen von mehreren Implantaten entsteht. Außerdem stellt sich die Frage, ob die Gruppe der Non-Responder durch das Setzen von weniger Implantaten ggf. untertherapiert worden ist. Die Entscheidungsfindung darüber, wie

viele Implantate pro Patient:in gesetzt werden, ergibt sich intraprozedural vor allem aus den Befunden in der Farbdoppler-Echokardiographie und der ursächlichen Pathologie der TI. Diese Studie thematisiert erstmalig, dass die akute hämodynamische Reaktion auf das Setzen des Implantats ebenfalls bei dieser Entscheidung berücksichtigt werden sollte.

5.3 Follow-Up

5.3.1 Gesamtes Patient:innenkollektiv

Die vorliegende Arbeit zeigt, dass die T-TEER eine effektive Therapiemaßnahme für die Behandlung der symptomatischen TI darstellt. Die Follow-Up-Daten belegen eine Verbesserung aller erhobener klinischer sowie echokardiographischer Durchschnittsparameter zu den beiden Zeitpunkten 30 Tage und ein Jahr postinterventionell (vgl. Tabelle 13). Die Studie reiht sich somit in die jüngst durchgeführten Studien zur T-TEER ein, welche allesamt eine Effektivität und Sicherheit der Koaptationssysteme zeigen konnten (16), (17), (62), (64), (101).

Die signifikante Reduktion der NYHA-Klasse ähnelt den Werten der TRILUMINATE-Studie von Nickenig et al. und spiegelt die Verbesserung der subjektiven HI-Symptomatik und Belastbarkeit wider (16). Auch die deutliche Zunahme der zurückgelegten Gehstrecke im 6-MGT verdeutlicht die Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit und des funktionellen Status.

Die Bestimmung des BNP ermöglicht eine Einstufung der HI auf Organebene (82). Der durchschnittliche Wert für das BNP konnte signifikant abgesenkt werden ($p = 0,003$; vgl. Tabelle 13, Abbildung 11). Ein hoher BNP-Wert gilt als unabhängiger Prädiktor für die Mortalität bei akuter HI, sodass die signifikante Reduktion dieses Wertes einen hohen Stellenwert für die Verlängerung der Lebensdauer einnimmt und den Therapieerfolg maßgeblich beeinflusst (86). Zu beachten ist jedoch, dass insbesondere bei retrospektiver Analyse eine Absenkung des BNP-Wertes über den Follow-Up-Zeitraum auch dadurch entstehen kann, dass Patient:innen mit einem hohen BNP-Wert verstorben sind. Ähnlich wie in anderen Studien gelang durch die T-TEER zudem eine deutliche Reduktion des Vorkommens peripherer Ödeme, was als zusätzliches Surrogat für die Verbesserung der klinischen Symptomatik steht (vgl. Tabelle 13, Abbildung 9) (62).

In Bezug auf den TI-Schweregrad konnte ähnlich den Ergebnissen der TRILUMINATE-Studie durch die Intervention eine deutliche Verbesserung des Parameters erreicht werden (16), (64). Da die Zuordnung zu diesem Schweregrad anhand drei echokardiographisch messbarer Parameter geschieht, handelt es sich um einen objektivierten Parameter. Die Verbesserung dieses Wertes belegt die Effektivität der Therapie und beweist letztlich, dass die T-TEER eine sichere und dauerhafte Behandlungsoption darstellt

Weitere Aspekte, die die Sicherheit der T-TEER untermauern, sind die niedrige Rate an unerwünschten Ereignissen (27%) während des einjährigen Follow-Ups sowie die niedrige Mortalitätsrate (3%) (64). Vergleichend hierzu berichten Taramasso et al. in ihrer 2019 veröffentlichten Arbeit von deutlich höheren Werten und einer Einjahres-Mortalitätsrate von 23 % für Transkatheter-TK-Intervention mit verschiedenen Systemen (The TriValve registry) und 36 % für die rein medikamentös therapierte Kontrollgruppe (54).

5.3.2 Subgruppenvergleiche

Ziel dieser Studie war es, zu ermitteln, ob ein akuter intraprozeduraler Blutdruckanstieg bei der T-TEER einen Einfluss auf das Therapieergebnis nimmt. Nach Einteilung der Patient:innen in die Subgruppen Responder und Non-Responder zeigte sich für beide Gruppen im Hinblick auf alle untersuchten Parameter eine statistisch signifikante Verbesserung über das einjährige Follow-Up (vgl. Tabelle 15, Abbildung 13). Zu den jeweiligen Follow-Up-Zeitpunkten existierten keine signifikanten Unterschiede der untersuchten Parameter zwischen den beiden Subgruppen. Wie also das gesamte Patient:innenkollektiv profitierten auch die beiden Subgruppen jeweils maßgeblich von der Therapiemaßnahme im Hinblick auf die NYHA-Klasse, den 6 MGT, das BNP, das Vorhandensein peripherer Ödeme und den TI-Schweregrad. Um einen Unterschied im Ausmaß des Therapieerfolgs zwischen den Subgruppen identifizieren zu können, wurde die Differenz der Verlaufswerte errechnet (vgl. Tabelle 18 und 19). So konnte die absolute Verbesserung der Verlaufparameter für die jeweilige Subgruppe gezeigt und der Therapieerfolg quantifiziert werden. Der Vergleich der beiden Subgruppen zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied. Beide Subgruppen profitierten in gleichem Maße von der Behandlung und zeigten auch keinen Unterschied in der Überlebenszeit nach Entlassung.

Die Studie konnte demnach keinen Einfluss von unterschiedlichen hämodynamischen Reaktionen auf das Therapieergebnis bei der T-TEER nachweisen. In den folgenden Kapiteln werden die gewählte Subgruppeneinteilung und die hierbei vorliegenden Herausforderungen ausführlich diskutiert und zukünftige Möglichkeiten aufgezeigt.

5.4 Hämodynamik als Prädiktor bei der T-TEER

Obgleich die Hypothese, dass die hämodynamische Reaktion bei der T-TEER das Therapieergebnis beeinflusst, durch diese Studie nicht belegt werden konnte, verliert dieser Gedanke nach Meinung der Autorin nicht an Plausibilität. Grundsätzlich ist ein Effekt der T-TEER auf die akute intraprozedurale Hämodynamik eindeutig bei einigen Patient:innen zu beobachten. In den vorherigen Kapiteln wurde die theoretische Abfolge an Vorgängen, welche schlussendlich zum akuten Blutdruckanstieg führen, bereits ausführlich erläutert (vgl. Kapitel 1.6.2). Die suffiziente Abdichtung des RV zum RA durch das Setzen des Koaptationssystems führt zu einem erhöhten RV-Schlagvolumen. Das wiederum erhöht die LV-Vorlast und resultiert in einem erhöhten Herzzeitvolumen. Es erscheint plausibel, dass hierauf ein akuter Blutdruckanstieg folgt. Dies manifestiert sich in den sprunghaften Blutdruckanstiegen in den Anästhesieprotokollen. Natürlich kann der angestiegene Blutdruck durch körpereigene Regulationsmechanismen wiederum herunterreguliert werden. Es ließe sich schlussfolgern, dass ein akuter Blutdruckanstieg eine wiederhergestellte Dichtigkeit der Klappe anzeigt. Dieser hämodynamische Effekt könnte also ein Prädiktor für ein positives Therapieergebnis sein.

Erklärungswürdig ist jedoch, warum dieses Phänomen nur bei einem Teil der Patient:innen zu beobachten ist. Eine Möglichkeit ist, dass Pathologien des Herzens – z.B. Kardiomyopathien – die zuvor beschriebene Abfolge an hämodynamischen Vorgängen beeinflussen, sodass ein akuter Blutdruckanstieg ausbleibt. Unterstützt würde diese Hypothese durch das in dieser Studie erhöhte Vorkommen einer ICM in der Gruppe der Non-Responder (vgl. Tabelle 6). Eine andere Möglichkeit für das Ausbleiben eines akuten Blutdruckanstiegs ist, dass das Implantat nicht korrekt positioniert ist oder weitere Implantate implantiert werden müssten, um die Dichtigkeit der Klappe wiederherzustellen. Dass die Non-Responder im Mittel weniger Implantate gesetzt bekamen als die Responder, könnte ein Hinweis hierfür sein (vgl. Tabelle 11). Dagegen spricht, dass sich sowohl der ursprüngliche Grad der TI als auch das akute und langfristige Therapieergebnis zwischen beiden Gruppen nicht unterscheidet.

Diese Studie ist die bisher einzige zur Thematik der akuten intraprozeduralen Hämodynamik bei der T-TEER. In der Literatur finden sich jedoch Studien, die sich mit hämodynamischen Parametern zum Aufnahmezeitpunkt vor einer Transkatheter-TK-Intervention befasst haben und teilweise diese als Prädiktor für das Therapieergebnis festmachen konnten. Die diagnostischen Verfahren sind hierbei entscheidend für die Studienergebnisse. Karam et al. haben sich beispielsweise in ihrer 2020 veröffentlichten Arbeit mit der Fragestellung auseinandergesetzt, inwiefern präinterventionell ermittelte echokardiographische Parameter zur Beurteilung der RV-Funktion und des sPAP das klinische Ergebnis nach der Transkatheter-TK-Intervention voraussagen (78). Diese echokardiographisch ermittelten Parameter und auch eine Kombination aus RV-Dysfunktion und PHT waren nicht mit einem schlechteren Therapieergebnis assoziiert. Die Autor:innen der Studie weisen jedoch darauf hin, dass sowohl eine schwere TI als auch eine RV-Dysfunktion zu einer relevanten Unterschätzung des sPAP in der Echokardiographie führen können (78). In einer 2021 veröffentlichten Studie von Stocker et al. konnte dann hingegen gezeigt werden, dass die invasive Beurteilung des kardiopulmonalen hämodynamischen Status zum Aufnahmezeitpunkt die Überlebenswahrscheinlichkeit nach der Transkatheter-TK-Intervention voraussagen kann. Die hämodynamische Stratifizierung anhand des invasiv gemessenen mittleren pulmonalarteriellen Drucks und des transpulmonalen Gradienten diente hierbei als bester Prädiktor für das Einjahres-Überleben (102).

Die genannten Studienergebnisse verdeutlichen die Schwierigkeit darin, einen hämodynamischen Parameter als Prädiktor für das Therapieergebnis bei der TI auszumachen. Die technischen Verfahrensweisen, mit denen die hämodynamischen Parameter erfasst und dokumentiert werden, spielen hierbei eine große Rolle. Dieser Aspekt ist auch für die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit entscheidend und wird im folgenden Kapitel aufgegriffen.

5.5 Limitationen der Studie

In der vorliegenden Studie müssen gewisse Limitationen berücksichtigt werden. Es handelt sich um eine retrospektive Datenanalyse mit einer eingeschränkten Vollständigkeit der Daten. So lag bei geplanter Analyse eines einjährigen Beobachtungszeitraumes der mittlere Wert hierfür bei 252 ± 153 Tagen. Die Follow-Up-Daten sind je nach Parameter unterschiedlich vollständig und oft asynchron für die

jeweiligen Follow-Up-Zeitpunkte vorliegend. Besonders hervorzuheben ist die Datenlage für den 6-MGT: Zum Aufnahmezeitpunkt sind die Daten zu 54 % (n = 121), zum 30-Tages-Follow-Up zu 49 % (n = 110) und zum Einjahres-Follow-Up zu 21 % (n = 45) vollständig. Ursächlich für die Unvollständigkeit der Daten sind vor allem die widrigen Umstände in der COVID-19-Pandemie: überlastete Kliniken, mangelndes Personal, Nichterscheinen von Patient:innen. Durch die Verkleinerung der Stichprobengröße ist diese weniger repräsentativ und die Studie verliert an Aussagekraft.

Weiteres Fehlerpotenzial ergab sich im Rahmen der Akquisition der Datensätze. Die Analyse der handgeschriebenen Anästhesieprotokolle spielte hierbei eine zentrale Rolle. Der Blutdruck wurde in diesen Protokollen manuell aufgezeichnet und in einer ordinalen Skalierung (5 [mmHg]/ 5 [Minuten]) dokumentiert. Die manuelle Aufzeichnung und deren Ablesung ist ungenau und fehleranfällig. Durch die nicht-lineare Skalierung kommt es zudem zum Informationsverlust. Eine digitale lineare Aufzeichnung des Blutdruckes ist für zukünftige Studienzwecke anzustreben, um die Präzision der Messungen zu erhöhen und zu verhindern, dass relevante Schwankungen in der Hämodynamik unentdeckt bleiben.

Hämodynamische Parameter unterliegen einer ständigen körpereigenen Regulation und sind stets dynamisch. Eine Narkose stellt einen artifiziellen Zustand dar, in dem Störfaktoren wie die Katecholamingabe, Flüssigkeitszufuhr und Diurese ständig auf die Hämodynamik des Körpers einwirken. Obgleich Patient:innen mit extremen Schwankungen im Blutdruck von dieser Studie ausgeschlossen wurden, können leichtere, aber doch relevante Schwankungen im Blutdruck nicht ausgeschlossen werden (vgl. Kapitel 3.3.1). Die Katecholamingabe wurde manuell und zeitlich ungenau dokumentiert, sodass hier wichtige Informationen über Konzentration und Laufrate verloren gingen. Zudem folgte die Gabe der Katecholamine durch das retrospektive Studiendesign keinem vordefinierten Protokoll. Hierdurch ergab sich die zuvor beschriebene Problematik, dass die Laufrate der Katecholamine zum T-TEER-Zeitpunkt bei einigen Patient:innen gezielt abgeändert und der Blutdruck somit beeinflusst wurde (vgl. Kapitel 3.2). Ein Absenken der Laufrate geschah hierbei ggf. in Antizipation auf einen steigenden Blutdruck oder aber als Reaktion hierauf. Relevante Anstiege im Blutdruck könnten so in den Protokollen maskiert gewesen sein. Für ein zukünftiges prospektives Studiendesign müsste die Katecholamingabe für alle

Patient:innen nach einem standardisierten Schema erfolgen und die Werte, ebenso wie die der Flüssigkeitszufuhr und Diurese, genau dokumentiert werden.

Die NYHA-Klasse wurde aus Arztbriefen verschiedener behandelnder Ärzt:innen entnommen und differierte hierbei häufig je nach Behandler:in. Sie wird durch den/ die Kliniker:in anhand der vorliegenden patient:innenbezogenen Informationen beurteilt und kann so zu divergierenden Klassifizierungen je nach Behandler:in führen. Die NYHA-Klasse ist demnach zwar ein Richtwert für die klinische HI-Symptomatik, die Einteilung in die jeweilige Klasse geschieht jedoch nicht nach objektivierbaren Kriterien. Ein alternatives herzinsuffizienzspezifisches Instrument ist die Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-Overall Summary (KCCQ-OS), der anhand patient:innenberichteter Ergebnisse die Lebensqualität bei chronischer HI erfasst. Eine von Greene et al. 2021 veröffentlichte Studie konnte nachweisen, dass die KCCQ-OS im Vergleich zur NYHA aussagekräftige Veränderungen des Gesundheitszustandes eher definiert hat. Es gab keine Assoziationen zwischen der NYHA-Klasse und dem Auftreten klinischer Ereignisse, wohingegen eine Verbesserung des KCCQ-OS unabhängig mit einem geringeren Risiko für Mortalität aufgrund von HI assoziiert war (103). Fraglich ist also, ob zur Beurteilung des Therapieergebnisses in der vorliegenden Studie ein anderes Instrumente als die NYHA-Klasse geeigneter gewesen wäre.

Essenzieller Bestandteil der Methodik der Arbeit war die Einteilung der Patient:innenkohorte in die hämodynamischen Subgruppen Responder und Non-Responder. Dies ist grundsätzlich eine neuartige Einteilung, welche zunächst einer Variable mit einem Schwellenwert zur Unterteilung bedarf. Wie zuvor beschrieben, diente die Summe der Differenzen der systolischen Blutdrücke über die T-TEER-Zeitpunkte als Variable zur Subgruppeneinteilung (vgl. Kapitel 3.2). Als Schwellenwert für die Einteilung zum Responder wurde eine Gesamtdifferenz des arteriellen Blutdrucks (= Summe aller Δ sSAP für jedes Implantat innerhalb einer Intervention) von ≥ 5 mmHg gewählt. In der vorgegebenen Skalierung der Anästhesieprotokolle ist eine Zunahme von 5 mmHg der niedrigste registrierte Wert, um einen Blutdruckanstieg zu definieren. Dazu lag die mittlere Gesamtdifferenz mit einem Wert von 4,15 mmHg nah an diesem Wert, aber darunter. So wurde mit dem Anstieg von 5 mmHg ein Wert über dem Mittel gewählt, um einen akuten Blutdruckanstieg zu definieren und die Patient:innen als Responder zu betrachten. Anhand von Regressionsanalysen konnten keine Voraussagen der untersuchten Parameter des Therapieerfolges

(abhängige Variable) durch verschiedene Subgruppeneinteilungen (unabhängige Variable) getroffen werden.

6 Zusammenfassung

Hintergrund

Die TI ist eine weit verbreitete Erkrankung, welche mit hoher Morbidität und Mortalität assoziiert ist. Für die Therapie stehen heutzutage u.a. transkatheter-basierte Interventionstechniken zur Verfügung, von denen die T-TEER das häufigste und am besten untersuchte Verfahren darstellt. Die Sicherheit und Effektivität des Eingriffs konnte durch Studien bereits nachgewiesen werden, unklar ist jedoch, welche Patient:innen von dieser Therapie profitieren und ob es Prädiktoren für ein positives Therapieergebnis gibt. Bei den T-TEER Interventionen des Zentrums für Kardiologie der Universitätsmedizin Mainz zeigt sich bei einigen Patient:innen direkt nach Setzen des Implantats ein sprunghafter Anstieg des Blutdrucks. Das Ziel dieser Arbeit ist es, zu untersuchen, ob dieses hämodynamische Phänomen eine Auswirkung auf den Therapieerfolg hat.

Methoden

Die vorliegende Studie ist eine monozentrische retrospektive Analyse von T-TEER-Interventionen an 224 Patient:innen, die an der Universitätsmedizin Mainz durchgeführt wurden. Als Endpunktparameter dienen die NYHA-Klasse, der 6-MGT, der BNP-Wert, das Vorhandensein peripherer Ödeme, der TI-Schweregrad und die Mortalität, jeweils zu den Follow-Up-Zeitpunkten 30 Tage und ein Jahr postinterventionell. Zudem wurden unerwünschte Ereignisse dokumentiert. Es erfolgte eine Einteilung anhand der akuten intraprozeduralen Hämodynamik in die Subgruppen Responder und Non-Responder. Zur Beantwortung der zentralen Fragestellung wurden präoperative Profile, prozedurale Parameter, Follow-Up-Ergebnisse und die Mortalitätsrate beider Subgruppen anhand statistischer Tests verglichen.

Ergebnisse

Im Zeitraum von 2018 bis 2021 wurden 224 Patient:innen (61 % weiblich, mittleres Alter: 79 ± 6 Jahre) mit im Median zwei Implantaten versorgt. Ein intraprozeduraler akuter hämodynamischer Effekt konnte bei 162 (72 %) Prozent der Patient:innen gemessen werden (= Responder). Ohne statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Subgruppen zeigte sich eine Verbesserung aller Endpunktparameter. Der Anteil der Patient:innen, die sich innerhalb der NYHA-Klasse I und II befanden, stieg von 12 % bei Aufnahme auf 66 % nach 30 Tagen ($p < 0,001$) und 70 % nach

einem Jahr ($p < 0,001$). Es zeigte sich eine signifikante Verlängerung der Wegstrecke im 6-MGT nach 30 Tagen (Responder: 285 m auf 330 m, $p = 0,001$; Non-Responder: 250m auf 320m, $p = 0,004$) und ein signifikantes Absenken des BNP-Wertes nach einem Jahr (Responder: 570 pg/ml auf 339 pg/ml, $p = 0,016$; Non-Respondern: 652 pg/ml auf 317 pg/ml, $p = 0,061$). Das Auftreten peripherer Ödeme reduzierte sich ebenfalls in beiden Subgruppen nach 30 Tagen (Responder: 66 % auf 29 % , $p < 0,001$; Non-Responder: 72 % auf 35 % , $p < 0,001$). Der Anteil der Patient:innen, die sich innerhalb der Schweregrade moderat oder weniger befanden, stieg von 1 % bei Aufnahme auf 71 % nach 30 Tagen ($p < 0,001$) und 66 % nach einem Jahr ($p < 0,001$). In der Subgruppe der Responder kam es bei 43 (27 %) und bei den Non-Respondern bei 19 Patient:innen (31 %) zu einem unerwünschten Ereignis ($p = 0,539$). Ohne einen Überlebensvorteil für eine der beiden Subgruppen lag die Einjahres-Mortalitätsrate bei 2 % (Responder) und 6 % (Non-Responder).

Schlussfolgerung

Die T-TEER ist eine sichere und effektive Therapiemaßnahme für die Behandlung der symptomatischen TI. Ein Effekt der T-TEER auf die akute intraprozedurale Hämodynamik kann bei einigen Patient:innen eindeutig anhand eines akuten Blutdruckanstiegs festgestellt werden. Die vorliegende Arbeit kann einen Unterschied im Therapieergebnis zwischen Patient:innen mit und ohne akutem Blutdruckanstieg nicht nachweisen. Aufgrund der Limitationen der Studie erscheinen weitere differenzierte prospektive Analysen der Fragestellung nach Meinung der Autorin dennoch sinnvoll.

7 Literaturverzeichnis

1. Stangl K, Möckel M. Erkrankungen der Trikuspidalklappe. In: Suttorp N, Möckel M, Siegmund B, Dietel M, editors. *Harrisons Innere Medizin*. 20. Auflage ed: ABW Verlag; 2020. p. 2265-7.
2. Yoganathan A, Khan SNM, Khan H, Thirunavukarasu SA, Elghanam MA, Harky A. Tricuspid valve diseases: Interventions on the forgotten heart valve. *Journal of Cardiac Surgery*. 2021;36(1):219-28.
3. de Winter RJ. Tricuspid regurgitation: remembering 'the forgotten valve'. *Netherlands Heart Journal*. 2022;30(9):391-2.
4. Mutlak D, Lessick J, Khalil S, Yalonetsky S, Agmon Y, Aronson D. Tricuspid regurgitation in acute heart failure: is there any incremental risk? *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. 2018;19(9):993-1001.
5. Neuhold S, Huelsmann M, Pernicka E, Graf A, Bonderman D, Adlbrecht C, et al. Impact of tricuspid regurgitation on survival in patients with chronic heart failure: unexpected findings of a long-term observational study. *European Heart Journal*. 2013;34(11):844-52.
6. Nath J, Foster E, Heidenreich PA. Impact of tricuspid regurgitation on long-term survival. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;43(3):405-9.
7. Lurz P, Kresoja K-P. Pathophysiologie und Epidemiologie der Trikuspidalklappeninsuffizienz. *CardioVasc*. 2020;20(4):24-7.
8. Song H, Kim MJ, Chung CH, Choo SJ, Song MG, Song JM, et al. Factors associated with development of late significant tricuspid regurgitation after successful left-sided valve surgery. *Heart*. 2009;95(11):931-6.
9. Kwak J-J, Kim Y-J, Kim M-K, Kim H-K, Park J-S, Kim K-H, et al. Development of tricuspid regurgitation late after left-sided valve surgery: A single-center experience with long-term echocardiographic examinations. *American Heart Journal*. 2008;155(4):732-7.
10. Hell MM, Treede H, Münzel T, von Bardeleben RS. Moderne Therapieoptionen der Trikuspidalklappeninsuffizienz. *Der Kardiologe*. 2022;16(1):38-45.
11. Singh JP, Evans JC, Levy D, Larson MG, Freed LA, Fuller DL, et al. Prevalence and clinical determinants of mitral, tricuspid, and aortic regurgitation (the Framingham Heart Study). *American Journal of Cardiology*. 1999;83(6):897-902.
12. Rosch S, Lurz P. Aktuelle Technologien zur interventionellen Therapie der Trikuspidalklappeninsuffizienz. *Herz*. 2021;46(5):437-44.
13. Beckmann A, Meyer R, Lewandowski J, Markewitz A, Blaßfeld D, Böning A. German Heart Surgery Report 2021: The Annual Updated Registry of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2022;70(5):362-76.

-
14. Enriquez-Sarano M, Messika-Zeitoun D, Topilsky Y, Tribouilloy C, Benfari G, Michelena H. Tricuspid regurgitation is a public health crisis. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 2019;62(6):447-51.
 15. Vogelhuber J, Öztürk C, Weber M, Nickenig G. Trikuspidalinsuffizienz: Die vernachlässigte Klappe. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2020;117(15):18-26.
 16. Nickenig G, Weber M, Lurz P, von Bardeleben RS, Sitges M, Sorajja P, et al. Transcatheter edge-to-edge repair for reduction of tricuspid regurgitation: 6-month outcomes of the TRILUMINATE single-arm study. *The Lancet*. 2019;394(10213):2002-11.
 17. Ruf TF, Hahn RT, Kreidel F, Beiras-Fernandez A, Hell M, Gerdes P, et al. Short-Term Clinical Outcomes of Transcatheter Tricuspid Valve Repair With the Third-Generation MitraClip XTR System. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2021;14(11):1231-40.
 18. Fam NP, von Bardeleben RS, Hensey M, Kodali SK, Smith RL, Hausleiter J, et al. Transfemoral Transcatheter Tricuspid Valve Replacement With the EVOQUE System: A Multicenter, Observational, First-in-Human Experience. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2021;14(5):501-11.
 19. Kitamura M, Fam NP, Braun D, Ruf T, Sugiura A, Narang A, et al. 12-Month outcomes of transcatheter tricuspid valve repair with the PASCAL system for severe tricuspid regurgitation. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2021;97(6):1281-9.
 20. Kodali S, Hahn RT, Eleid MF, Kipperman R, Smith R, Lim DS, et al. Feasibility Study of the Transcatheter Valve Repair System for Severe Tricuspid Regurgitation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2021;77(4):345-56.
 21. Nickenig G, Weber M, Schüler R, Hausleiter J, Nabauer M, von Bardeleben RS, et al. Tricuspid valve repair with the Cardioband system: two-year outcomes of the multicentre, prospective TRI-REPAIR study. *EuroIntervention*. 2021;16(15):e1264-e71.
 22. Lambertz H. Anatomie der Trikuspidalklappe. In: Lambertz H, Lethen H, editors. *Transösophageale Echokardiografie*. 4., unveränderte Auflage ed: Georg Thieme Verlag; 2018. p. 204-6.
 23. Dahou A, Levin D, Reisman M, Hahn RT. Anatomy and Physiology of the Tricuspid Valve. *JACC Cardiovascular Imaging*. 2019;12(3):458-68.
 24. Mauri V, ten Freyhaus H. Diagnostik der Trikuspidalklappeninsuffizienz. *CardioVasc*. 2020;4:28-30.
 25. Hahn RT, Weckbach LT, Noack T, Hamid N, Kitamura M, Bae R, et al. Proposal for a Standard Echocardiographic Tricuspid Valve Nomenclature. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2021;14(7):1299-305.
 26. Hahn RT. State-of-the-Art Review of Echocardiographic Imaging in the Evaluation and Treatment of Functional Tricuspid Regurgitation. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2016;9(12).

-
27. Messer S, Moseley E, Marinescu M, Freeman C, Goddard M, Nair S. Histologic analysis of the right atrioventricular junction in the adult human heart. *Journal of Heart Valve Disease*. 2012;21(3):368-73.
 28. Ton-Nu TT, Levine RA, Handschumacher MD, Dorer DJ, Yosefy C, Fan D, et al. Geometric determinants of functional tricuspid regurgitation: insights from 3-dimensional echocardiography. *Circulation*. 2006;114(2):143-9.
 29. Fukuda S, Saracino G, Matsumura Y, Daimon M, Tran H, Greenberg NL, et al. Three-dimensional geometry of the tricuspid annulus in healthy subjects and in patients with functional tricuspid regurgitation: a real-time, 3-dimensional echocardiographic study. *Circulation*. 2006;114(1 Suppl):I492-8.
 30. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *European Heart Journal*. 2017;38(36):2766-8.
 31. D'Aloia A, Bonadei I, Vizzardi E, Sciatti E, Bugatti S, Curnis A, et al. Different types of tricuspid flail: Case reports and review of the literature. *Hellenic Journal of Cardiology*. 2016;57(2):134-7.
 32. Carpentier A, Chauvaud S, Macé L, Relland J, Mihaileanu S, Marino JP, et al. A new reconstructive operation for Ebstein's anomaly of the tricuspid valve. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 1988;96(1):92-101.
 33. Kaemmerer H. Vitien mit Rechts-Links-Shunt. In: Herold G, editor. *Innere Medizin*. Köln2022. p. 194-209.
 34. Pschowski R. Neuroendokrine Tumoren/ Neoplasien des gastroentero-pankreatischen Systems. In: Herold G, editor. *Innere Medizin*. Köln2022. p. 511-6.
 35. Rudolph V. Erworbene Herzklappenfehler. In: Herold G, editor. *Innere Medizin*. Köln2022. p. 166-81.
 36. Löw K, Hausleiter J, Braun D. Interventionelle Therapien zur Behandlung der hochgradigen Trikuspidalklappeninsuffizienz. *Der Klinikarzt*. 2020;49:358-62.
 37. Prihadi EA, Delgado V, Leon MB, Enriquez-Sarano M, Topilsky Y, Bax JJ. Morphologic Types of Tricuspid Regurgitation: Characteristics and Prognostic Implications. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2019;12(3):491-9.
 38. Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie und Angeborene Herzfehler. Pulmonale Hypertonie 2020 [Available from: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/023-038.html>].
 39. Shiran A, Sagie A. Tricuspid regurgitation in mitral valve disease incidence, prognostic implications, mechanism, and management. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;53(5):401-8.

-
40. Génèreux P, Pibarot P, Redfors B, Mack MJ, Makkar RR, Jaber WA, et al. Staging classification of aortic stenosis based on the extent of cardiac damage. *European Heart Journal*. 2017;38(45):3351-8.
 41. McAllister RG, Jr., Friesinger GC, Sinclair-Smith BC. Tricuspid regurgitation following inferior myocardial infarction. *JAMA Internal Medicine*. 1976;136(1):95-9.
 42. Pinamonti B, Dragos AM, Pyxaras SA, Merlo M, Pivetta A, Barbati G, et al. Prognostic predictors in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: results from a 10-year registry. *European Heart Journal*. 2011;32(9):1105-13.
 43. Carpentier A. Cardiac valve surgery--the "French correction". *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 1983;86(3):323-37.
 44. Stone G, Vahanian A, Adams D, Abraham W, Borer J, Bax J, et al. Clinical Trial Design Principles and Endpoint Definitions for Transcatheter Mitral Valve Repair and Replacement: Part 1: Clinical Trial Design Principles: A Consensus Document From the Mitral Valve Academic Research Consortium. *European Heart Journal*. 2015;66:278-307.
 45. Sonne C. Häufig asymptomatisch und zufällig entdeckt Diagnostik und konservative Therapie der Trikuspidalklappeninsuffizienz. *CardioVasc*. 2016(2):45-50.
 46. Hahn RT, Zamorano JL. The need for a new tricuspid regurgitation grading scheme. *European Heart Journal: Cardiovascular Imaging*. 2017;18(12):1342-3.
 47. Flesch M. Erworbene Herzklappenfehler. In: Erdmann E, editor. *Klinische Kardiologie - Krankheiten des Herzens, des Kreislaufs und der herznahen Gefäße*. 7. Heidelberg: Springer; 2009. p. 397-423.
 48. Borst MM, Meyer FJ. Diagnostik und Therapie der Rechtsherzinsuffizienz. *Kardiologie up2date*. 2009;5(02):123-38.
 49. Vakamudi. S., Griffin B. P. Tricuspid Valve Disease, Pulmonary Valve Disease, and Drug-Induced Valve Disease. In: B.P. G, editor. *Manual of Cardiovascular Medicine*. 5. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2019. p. 251-63.
 50. Beckmann A, Meyer R, Lewandowski J, Markewitz A, Gummert J. German Heart Surgery Report 2019: The Annual Updated Registry of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2020;68(4):263-76.
 51. Möllmann H, von Bardeleben RS, Dreger H, Hausleiter J, Kempf T. Trikuspidalklappeninsuffizienz, DGK-Positionspapier. *Die Kardiologie*. 2022:1-11.
 52. Ben Ali W, Ruf T, Perrin N, Bouhout I, Fam N, Kresoja KP, et al. Indications, Limitations, and Development of Tricuspid Valve Interventions in Adults. *Canadian Journal of Cardiology*. 2021.
 53. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J, et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease: Developed by the

Task Force for the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal*. 2022;43(7):561-632.

54. Taramasso M, Benfari G, van der Bijl P, Alessandrini H, Attinger-Toller A, Biasco L, et al. Transcatheter Versus Medical Treatment of Patients With Symptomatic Severe Tricuspid Regurgitation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;74(24):2998-3008.

55. von Bardeleben RS, Ruf T, Schulz E, Muenzel T, Kreidel F. First percutaneous COMBO therapy of tricuspid regurgitation using direct annuloplasty and staged edge-to-edge repair in a surgical-like Clover technique. *European Heart Journal*. 2018;39(39):3621-2.

56. Sugiura A, Weber M, Sinning JM, Werner N, Nickenig G. Staged transcatheter valve repair via MitraClip XTR after Cardioband for tricuspid regurgitation. *European Heart Journal: Cardiovascular Imaging*. 2019;20(1):118.

57. Figulla HR, Kiss K, Lauten A. Transcatheter interventions for tricuspid regurgitation - heterotopic technology: TricValve. *EuroIntervention*. 2016;12(Y):Y116-8.

58. Praz F, Muraru D, Kreidel F, Lurz P, Hahn RT, Delgado V, et al. Transcatheter treatment for tricuspid valve disease. *EuroIntervention*. 2021;17(10):791-808.

59. Kodali S, Hahn RT, Makkar R, Makar M, Davidson CJ, Puthumana JJ, et al. Transfemoral tricuspid valve replacement and one-year outcomes: the TRISCEND study. *European Heart Journal*. 2023;44(46):4862-73.

60. Braun D, Orban M, Orban M, Hagl C, Massberg S, Nabauer M, et al. Transcatheter Edge-to-Edge Repair for Severe Tricuspid Regurgitation Using the Triple-Orifice Technique Versus the Bicuspidalization Technique. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2018;11(17):1790-2.

61. Schofer J, Bijuklic K, Tiburtius C, Hansen L, Groothuis A, Hahn RT. First-in-human transcatheter tricuspid valve repair in a patient with severely regurgitant tricuspid valve. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;65(12):1190-5.

62. Mehr M, Taramasso M, Besler C, Ruf T, Connelly KA, Weber M, et al. 1-Year Outcomes After Edge-to-Edge Valve Repair for Symptomatic Tricuspid Regurgitation: Results From the TriValve Registry. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2019;12(15):1451-61.

63. Nickenig G, Kowalski M, Hausleiter J, Braun D, Schofer J, Yzeiraj E, et al. Transcatheter Treatment of Severe Tricuspid Regurgitation With the Edge-to-Edge MitraClip Technique. *Circulation*. 2017;135(19):1802-14.

64. Lurz P, Stephan von Bardeleben R, Weber M, Sitges M, Sorajja P, Hausleiter J, et al. Transcatheter Edge-to-Edge Repair for Treatment of Tricuspid Regurgitation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2021;77(3):229-39.

-
65. Freixa X, Arzamendi D, Del Trigo M, Cepas-Guillén PL, Li P, Sanchis L, et al. The Triclip system for edge-to-edge transcatheter tricuspid valve repair. A Spanish multicenter study. *Revista española de cardiología (Engl Ed)*. 2022.
 66. Sticchi A, Toselli M, Garhwal K, Squeri A, Colombo A, Giannini F. Acute Right Ventricular Reshaping After TriClip in Ebstein's-Like Anomaly Assessed by Multimodality Imaging. *Journal of Invasive Cardiology*. 2021;33(12):E1005-e7.
 67. Kresoja KP, Lauten A, Orban M, Rommel KP, Alushi B, Besler C, et al. Transcatheter tricuspid valve repair in the setting of heart failure with preserved or reduced left ventricular ejection fraction. *European Journal of Heart Failure*. 2020;22(10):1817-25.
 68. Sorajja P, Whisenant B, Hamid N, Naik H, Makkar R, Tadros P, et al. Transcatheter Repair for Patients with Tricuspid Regurgitation. *The New England Journal of Medicine*. 2023;388(20):1833-42.
 69. Wu IY, Gu Y, Pospishil L, Neuburger PJ. Transcatheter tricuspid valve repair with the PASCAL repair system: A review of emerging technology. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2022;36(10):3719-21.
 70. Lurz P, Orban M, Besler C, Braun D, Schlotter F, Noack T, et al. Clinical characteristics, diagnosis, and risk stratification of pulmonary hypertension in severe tricuspid regurgitation and implications for transcatheter tricuspid valve repair. *European Heart Journal*. 2020;41.
 71. Besler C, Orban M, Rommel KP, Braun D, Patel M, Hagl C, et al. Predictors of Procedural and Clinical Outcomes in Patients With Symptomatic Tricuspid Regurgitation Undergoing Transcatheter Edge-to-Edge Repair. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2018;11(12):1119-28.
 72. LaPar DJ, Likosky DS, Zhang M, Theurer P, Fonner CE, Kern JA, et al. Development of a Risk Prediction Model and Clinical Risk Score for Isolated Tricuspid Valve Surgery. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2018;106(1):129-36.
 73. Russo M, Musumeci F, Ranocchi F, Andreas M. Prediction of mortality in isolated tricuspid surgery. *Journal of Cardiac Surgery*. 2022;37(1):135-7.
 74. Kawsara A, Alqahtani F, Nkomo VT, Eleid MF, Pislaru SV, Rihal CS, et al. Determinants of Morbidity and Mortality Associated With Isolated Tricuspid Valve Surgery. *Journal of the American Heart Association*. 2021;10(2):e018417.
 75. Ho EC, Ong G, Fam NP. Transcatheter tricuspid valve intervention: a practical algorithm for patient selection. *Current Opinion in Cardiology*. 2019;34(2).
 76. Stolz L, Orban M, Besler C, Kresoja KP, Braun D, Doldi P, et al. Cardiohepatic Syndrome Is Associated With Poor Prognosis in Patients Undergoing Tricuspid Transcatheter Edge-to-Edge Valve Repair. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2022;15(2):179-89.

-
77. Schlotter F, Miura M, Kresoja KP, Alushi B, Alessandrini H, Attinger-Toller A, et al. Outcomes of transcatheter tricuspid valve intervention by right ventricular function: a multicentre propensity-matched analysis. *EuroIntervention*. 2021;17(4):e343-e52.
78. Karam N, Mehr M, Taramasso M, Besler C, Ruf T, Connelly KA, et al. Value of Echocardiographic Right Ventricular and Pulmonary Pressure Assessment in Predicting Transcatheter Tricuspid Repair Outcome. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2020;13(10):1251-61.
79. Daut J. Herzmechanik. In: Brandes R, Lang F, Schmidt RF, editors. *Physiologie des Menschen*. 32. Berlin: Springer Verlag GmbH; 2019. p. 165-87.
80. Strauss AL. Häemodynamische Grundlagen. In: Strauss AL, editor. *Farbduplexsonographie der Arterien und Venen: Leitfaden und Atlas*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 1995. p. 9-16.
81. Brandes R. Kreislauf. In: Brandes R, Lang F, Schmidt RF, editors. *Physiologie des Menschen*. 32. Berlin: Springer Verlag GmbH; 2019. p. 223-85.
82. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), (AWMF) AdWMF. Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz- Leitlinienreport. 3. Auflage. Version 3. 2021 [Available from: www.leitlinien.de/herzinsuffizienz].
83. Society AT. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2002;166(1):111-7.
84. Holland AE, Spruit MA, Troosters T, Puhan MA, Pepin V, Saey D, et al. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society technical standard: field walking tests in chronic respiratory disease. *European Respiratory Journal*. 2014;44(6):1428-46.
85. Deutsches Zentrum für Herz-Kreislauf-Forschung e.V. 6-Minuten-Gehtest 2014 [Available from: <https://dzhk.de/ressourcen/data-catalogue/6-minuten-gehtest/>].
86. Lourenço P, Ribeiro A, Pintahão M, Silva S, Bettencourt P. Predictors of Six-Month Mortality in BNP-Matched Acute Heart Failure Patients. *American Journal of Cardiology*. 2015;116(5):744-8.
87. Di Somma S, Magrini L, Pittoni V, Marino R, Mastrantuono A, Ferri E, et al. In-hospital percentage BNP reduction is highly predictive for adverse events in patients admitted for acute heart failure: the Italian RED Study. *Critical Care Journal*. 2010;14(3):R116.
88. Muntané-Carol G, Alperi A, Faroux L, Bédard E, Philippon F, Rodés-Cabau J. Transcatheter Tricuspid Valve Intervention: Coaptation Devices. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2020;7:139.
89. Tang GHL. Tricuspid Clip: Step-by-Step and Clinical Data. *Interventional Cardiology Clinics*. 2018;7(1):37-45.
90. Wagner C. Neurovegetative Regulation: Organeffekte. In: Pape H-C, Kurtz A, Silbernagl S, editors. *Physiologie*. 9 ed. Stuttgart: Thieme; 2019. p. 874-8.

-
91. American Society of Echocardiography. Guidelines for the Evaluation of Valvular Regurgitation After Percutaneous Valve Repair or Replacement. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2019;32(4):431-75.
 92. Nashef SA, Roques F, Sharples LD, Nilsson J, Smith C, Goldstone AR, et al. EuroSCORE II. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2012;41(4):734-44; discussion 44-5.
 93. Nashef SA, Roques F, Michel P, Gauducheau E, Lemeshow S, Salamon R. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 1999;16(1):9-13.
 94. Topilsky Y, Maltais S, Medina Inojosa J, Oguz D, Michelena H, Maalouf J, et al. Burden of Tricuspid Regurgitation in Patients Diagnosed in the Community Setting. *JACC Cardiovascular Imaging*. 2019;12(3):433-42.
 95. Patlolla SH, Schaff HV, Nishimura RA, Stulak JM, Chamberlain AM, Pislaru SV, et al. Incidence and Burden of Tricuspid Regurgitation in Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2022;80(24):2289-98.
 96. Cooper C, Lodwick R, Walters K, Raine R, Manthorpe J, Iliffe S, et al. Inequalities in receipt of mental and physical healthcare in people with dementia in the UK. *Age Ageing*. 2017;46(3):393-400.
 97. Blewer AL, McGovern SK, Schmicker RH, May S, Morrison LJ, Aufderheide TP, et al. Gender Disparities Among Adult Recipients of Bystander Cardiopulmonary Resuscitation in the Public. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2018;11(8):e004710.
 98. Ruf Tobias F, Gößler Theresa Ann M, von Bardeleben Ralph S. Understanding Atrial Fibrillation and Atrial Secondary Tricuspid Regurgitation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2022;80(24):2299-300.
 99. Beckmann A, Meyer R, Lewandowski J, Markewitz A, Gummert J. German Heart Surgery Report 2020: The Annual Updated Registry of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. *The Thoracic and Cardiovascular Surgeon*. 2021;69(4):294-307.
 100. McCartney SL, Taylor BS, Nicoara A. Functional Tricuspid Regurgitation in Mitral Valve Disease. *Seminars in Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2019;23(1):108-22.
 101. Taramasso M, Alessandrini H, Latib A, Asami M, Attinger-Toller A, Biasco L, et al. Outcomes After Current Transcatheter Tricuspid Valve Intervention: Mid-Term Results From the International TriValve Registry. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2019;12(2):155-65.
 102. Stocker TJ, Hertell H, Orban M, Braun D, Rommel KP, Ruf T, et al. Cardiopulmonary Hemodynamic Profile Predicts Mortality After Transcatheter Tricuspid Valve Repair in Chronic Heart Failure. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2021;14(1):29-38.

103. Greene SJ, Butler J, Spertus JA, Hellkamp AS, Vaduganathan M, DeVore AD, et al. Comparison of New York Heart Association Class and Patient-Reported Outcomes for Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *JAMA Cardiology*. 2021;6(5):522-31.

8 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen Personen meinen großen Dank aussprechen, die mich bei der Anfertigung meiner Dissertation unterstützt haben.

Ich danke meiner Doktormutter für die Möglichkeit der Promotion im Zentrum für Kardiologie. Meinem Betreuer danke ich für die Hilfe bei meiner Arbeit. Sein Enthusiasmus für die Kardiologie hat mich immer wieder inspiriert und seine Hilfestellungen und Anregungen sowie die produktiven Gespräche haben zum Gelingen dieser Arbeit maßgeblich beigetragen.

Mein besonderer Dank gilt meiner Familie für die grenzenlose Unterstützung, stetige Aufmunterung und Zusprüche während der gesamten Studien- und Promotionszeit. Insbesondere danke ich meinem Bruder Nicolas Paulus für ein immer offenes Ohr und schnelle Hilfestellungen.

