

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I

Klinik der Universität München

Direktor: Prof. Dr. Steffen Massberg

Einfluss hämodynamischer Parameter auf das Überleben nach interventioneller Trikuspidalklappenrekonstruktion bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz

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

vorgelegt von

Marie-Helene Adelheit Dieta von Hertell

aus

Kassel

2023

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. Steffen Massberg
Mitberichterstatter:	PD Dr. Florian Weiss
	PD Dr. Sven Peterß
	Prof. Dr. Philipp Lange
Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:	PD Dr. Thomas Stocker
Dekan:	Prof. Dr. Thomas Gudermann
Tag der mündlichen Prüfung:	06.07.2023

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	3
Zusammenfassung	6
Abkürzungsverzeichnis	8
Abbildungsverzeichnis	10
Tabellenverzeichnis.....	12
1. Einleitung	14
1.1 Trikuspidalklappeninsuffizienz – Rückblick und Epidemiologie	14
1.2 Trikuspidalklappeninsuffizienz – Anatomie und Pathologie	15
1.3 Trikuspidalklappeninsuffizienz – Symptomatik, Diagnostik und Folgen	17
1.4.0 Trikuspidalklappeninsuffizienz – leitliniengerechte Therapie	19
1.4.1 Medikamentöse Therapie.....	19
1.4.2 Chirurgische Therapie	20
1.4.3.1 Interventionelle Therapieoptionen	24
1.4.3.2 Kathetergesteuerte, Segel-basierte Trikuspidalklappenrekonstruktion	27
1.5 Pulmonale Hypertonie	34
1.6 Zielsetzung	35
2. Methoden	37
2.1 Studiendesign	37
2.2 Klinische Untersuchungen.....	38
2.3 Echokardiographie	39

2.4 Bewertung der Hämodynamik mittels Rechtsherzkatheter	40
2.5 Kathetergesteuerte Segel-basierte Trikuspidalklappenrekonstruktion	43
2.6 Statistische Auswertung	44
3. Ergebnisse.....	46
3.1 Allgemeine Eigenschaften der Studienteilnehmer.....	46
3.2 Echokardiographische und hämodynamische Ausgangswerte	47
3.3 Kathetergestützte, Segel-basierte Trikuspidalklappenrekonstruktion und ihre hämodynamischen Auswirkungen	50
3.4 Hämodynamische Prädiktoren für die Mortalität nach einer kathetergestützten Segel-basierten Trikuspidalklappenrekonstruktion	53
3.5 Hämodynamische Profile.....	57
4. Diskussion	64
Literaturverzeichnis	70
Anhang.....	I
Publikationsliste	I
Eidesstattliche Versicherung	II

Zur besseren Lesbarkeit wird in der vorliegenden Arbeit auf die gleichzeitige Verwendung der männlichen und weiblichen Form verzichtet. Somit sind bei Verwendung des generischen Maskulinums beide Geschlechter gleichermaßen gemeint.

Zusammenfassung

Die Trikuspidalklappeninsuffizienz (TI) ist ein häufiges Klappenitium, deren Prävalenz mit zunehmendem Alter steigt und mit einer erhöhten Mortalität einhergeht. Medikamentöse Behandlungsmöglichkeiten stellen nur eine unspezifische Therapie dar, wohingegen eine chirurgische Therapie nur selten durchgeführt wird. Momentan befinden sich interventionelle Therapiemöglichkeiten noch in der klinischen Testung, jedoch zeigten sich im Rahmen von kathetergesteuerten Interventionen sowohl eine hohe Sicherheit als auch eine postinterventionelle Verbesserung der Symptomatik. Bezüglich der hämodynamischen Prädiktoren für den Erfolg und die Mortalität nach einer Intervention liegen jedoch zum jetzigen Zeitpunkt nur wenige Daten vor.

Die vorliegende Studie analysiert die Auswirkungen von echokardiographisch und invasiv bestimmten hämodynamischen Parametern auf das Überleben nach einer kathetergesteuerten, Segel-basierten Trikuspidalklappenrekonstruktion (TTVR). Hierdurch sollen belastbare Prädiktoren identifiziert werden, die künftig bei der Indikationsstellung zur TTVR herangezogen werden können.

Insgesamt wurden in diese internationale und multizentrische Studie 236 Patienten eingeschlossen, bei denen eine isolierte TTVR durchgeführt wurde. Hierbei wurden präinterventionell sowohl die klinischen Patienteneigenschaften als auch Untersuchungsergebnisse aus Echokardiographie und einem Rechtsherzkatheter (RHK) betrachtet. Im Rahmen von Nachuntersuchungen erfolgten erneute klinische und echokardiographische Beurteilungen des Behandlungserfolges. Mögliche Prädiktoren für das Überleben nach TTVR wurden anhand einer Cox-Regressionsanalyse bestimmt und anschließend konnten durch die Kombination von Prädiktoren Patientengruppen mit verschiedenen, hämodynamischen Risikoprofilen gebildet werden. Außerdem erfolgte eine Validierung des echokardiographisch bestimmten systolischen pulmonalarteriellen Drucks (sPAP) durch die invasiv gewonnenen Ergebnisse des RHK. Als Endpunkt diente das 1-Jahres-Überleben nach TTVR.

In den Voruntersuchungen zeigten alle Patienten (medianes Alter 78 Jahre, 53% weiblich) eine schwergradige TI, durch die TTVR konnte der Schweregrad

signifikant gesenkt werden, sodass bei 93% der Patienten eine Verbesserung um mindestens einen Schweregrad erzielt wurde. Damit einhergehend zeigte sich im Verlauf bei 64% der behandelten Patienten eine Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit um mindestens eine *New York Heart Association* (NYHA) Klasse. Des Weiteren wurde eine signifikante Reduktion der „v“-Welle im rechten Vorhof festgestellt, welche im Median 20% betrug. Entsprechend wurde die mediane „v“-Welle von 21 mmHg präinterventionell auf 16 mmHg postinterventionell gesenkt. Es bestand eine signifikante Korrelation zwischen dem echokardiographisch und dem invasiv bestimmten sPAP, jedoch fielen im Vergleich die echokardiographischen Werte signifikant niedriger aus, sodass eine pulmonale Hypertonie (PH) bei Patienten mit TI häufig übersehen wurde. Als statistisch signifikante Prädiktoren für die 1-Jahres-Mortalität nach TTVR konnten der pulmonalarterielle Druck, der transpulmonale Gradient (TPG), der pulmonalvenöse Widerstand (PVR) und die rechtsventrikuläre Schlagarbeit (RVSW) identifiziert werden ($p < 0,05$). Eine Unterteilung der Patienten anhand einer Kombination aus dem mittleren pulmonalarteriellen Druck (mPAP) und TPG ergab eine weiterführende Beurteilung der hämodynamischen Situation und eine Einteilung der Patienten in Gruppen ohne PH, mit vorwiegend postkapillärer PH und mit vorwiegend präkapillärer PH. Diese Einteilung ermöglichte die beste Vorhersage bezüglich des Überlebens nach TTVR, wobei sich eine präkapilläre PH als ungünstig präsentierte (1-Jahres-Überleben nur 36%). Die Prognose bei Patienten ohne PH oder mit postkapillärer PH war hingegen gut und das 1-Jahres-Überleben betrug 92% beziehungsweise 78%.

Dies ist die erste Studie, welche die im RHK erhobenen hämodynamischen Prädiktoren für die Mortalität nach einer isolierten TTVR untersucht und feststellt, dass die hämodynamischen Profile einen Einfluss auf die Mortalität nach TTVR haben. Aufgrund dieser Beobachtung empfiehlt die *European Society of Cardiology* in den neuen Leitlinien die Evaluierung der Hämodynamik mittels RHK vor TTVR. Anhand der Studienergebnisse scheint eine TTVR bei Patienten ohne PH oder mit postkapillärer PH eine vielversprechende Behandlungsmethode zu sein, wohingegen für Patienten mit einer präkapillären Hypertonie in Zukunft alternative Behandlungsverfahren exploriert werden sollten. Um den Einfluss der TTVR auf das Überleben bei Patienten mit PH besser beurteilen zu können, bedarf es in Zukunft der Durchführung von kontrollierten, randomisierten Studien.

Abkürzungsverzeichnis

ALT	Alanin-Aminotransferase
AST	Aspartat-Aminotransferase
BMI	Body Mass Index
COPD	chronisch obstruktive Lungenerkrankung
dPAP	Diastolischer pulmonalarterieller Druck
EKG	Elektrokardiogramm
EROA	effektive Regurgitationsöffnungsfläche
EuroSCORE	European System for Cardiac Operative Risk Evaluation
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HR	Hazard Ratio
HZV	Herzzeitvolumen
IQR	Interquartilsabstand
KI	Konfidenzintervall
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
mPAP	Mittlerer pulmonalarterieller Druck
mRAP	Mittlerer rechtsatrialer Druck
NT-proBNP	N-terminal pro brain natriuretic peptide
NYHA	New York Heart Association
PAPi	Pulmonalarterieller Pulsatilitätsindex
PCWP	Mittlerer pulmonal-kapillärer Verschlussdruck
PH	Pulmonale Hypertonie
PISA	Proximal Isovelocity Surface Area
PVR	Pulmonaler Gefäßwiderstand
RHK	Rechtsherzkatheter
ROC	Receiver Operating Characteristic

RV-FAC	Rechtsventrikuläre Auswurfleistung
RVSW	Rechtsventrikuläre Schlagarbeit
SD	Standardabweichung
sPAP	Systolischer pulmonalarterieller Druck
SV	Schlagvolumen
TAPSE	Tricuspid annulare plane systolic excursion
TI	Trikuspidalklappeninsuffizienz
TK	Trikuspidalklappe
TPG	Transpulmonaler Gradient
TTVR	Kathetergesteuerte, Segel-basierte (aus dem Englischen „edge-to-edge“) Trikuspidalklappenrekonstruktion
WE	Wood Einheit

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Links: Dilatation des Klappenannulus der TK bei sekundärer Insuffizienz mit Koaptationsverlust der Segel; rechts: Abflachung des Klappenannulus mit zunehmender Dilatation; (In Anlehnung an Fender et al., 2018)	16
Abbildung 2: Entscheidungsbaum zur Indikationsstellung einer TK-Chirurgie entsprechend den aktuellen Leitlinien. N: Nein; J: Ja; TI: Trikuspidalklappeninsuffizienz; RV: Rechtsventrikulär; LV: Linksventrikulär; PH: Pulmonale Hypertonie (In Anlehnung an Vahanian et al., 2021)	22
Abbildung 3: Verschiedene, kathetergestützte Interventionsformen: a) TriAlign; b) Cardioband; c) nomotoper Klappenersatz; d) MitraClip; e) FORMA; (In Anlehnung an Fender et al., 2018; Overtchouk et al., 2020)	26
Abbildung 4: Vergleich des Herzzeitvolumens (HZV) vor und nach TTVR mit unterschiedlicher Positionierung des MitraClips an der Trikuspidalklappe. A = anteriores, S = septales, P = posteriores Segel. (In Anlehnung an Vismara et al., 2016)	29
Abbildung 5: Auswirkungen der Clip-Positionierung im weiteren Verlauf. a) Effektive, reißverschlussartige Anordnung entlang der anteroseptalen Kommissur; b) Zentrale Positionierung an der anteroseptalen und der posteroseptalen Kommissur mit nachfolgender Anulusverkleinerung; c) Positionierung an der anteroposterioren Kommissur mit nachfolgender Anulusdilatation; (In Anlehnung an Hausleiter et al., 2018; Vismara et al., 2016)	30
Abbildung 6: a) MitraClip vor Implantation; b) PASCAL vor Implantation; c) PASCAL nach Implantation an der Trikuspidalklappe; (In Anlehnung an Asmarats et al., 2018)	31
Abbildung 7: Druckkurve im rechten Vorhof im Verlauf der Herzaktion (blau) mit Elektrokardiogramm (grau). Einzelne Wellen sind mit entsprechenden Buchstaben markiert; (Spyridopoulos, 2006).	41
Abbildung 8: Kaplan-Meier Kurve für das 1-Jahres-Überleben nach TTVR anhand der postinterventionellen TI Schweregrade. TI: Trikuspidalklappeninsuffizienz; TTVR: Kathetergesteuerte, Segel-basierte Trikuspidalklappenrekonstruktion	51

Abbildung 9: Darstellung des mRAP (links) und der rechtsatrialen „v“-Welle präinterventionell und postinterventionell im Vergleich. mRAP: mittlerer rechtsatrialer Druck; TTVR: kathetergesteuerte, Segel-basierte Trikuspidalklappenrekonstruktion	52
Abbildung 10: Verschiedene Druckkurven im rechten Vorhof mit EKG (grau). Druckkurve eines repräsentativen Patienten vor TTVR (orange) und nach TTVR (grün); Normwertige Druckkurve (blau) zum Vergleich. TTVR: Kathetergesteuerte, Segel-basierte Trikuspidalklappenrekonstruktion	52
Abbildung 11: Überlebenskurven anhand von einzelnen hämodynamischen Prädiktoren. Links: Systolischer pulmonalarterieller Druck (sPAP); Rechts: Diastolischer pulmonalarterieller Druck (dPAP); TTVR: Kathetergesteuerte, Segel-basierte Trikuspidalklappenrekonstruktion	55
Abbildung 12: Überlebenskurven anhand von einzelnen hämodynamischen Prädiktoren. Oben links: mittlerer pulmonalarterieller Druck (mPAP); oben rechts: Transpulmonaler Gradient (TPG); Unten links: Pulmonaler Gefäßwiderstand (PVR); WE: Wood Einheit; Unten rechts: Rechtsventrikuläre Schlagarbeit (RVSW); TTVR: Kathetergesteuerte, Segel-basierte Trikuspidalklappenrekonstruktion	56
Abbildung 13: Darstellung des 1-Jahres-Überlebens der hämodynamischen Gruppen anhand des mittleren pulmonalarteriellen Drucks (mPAP) und des transpulmonalen Gradienten (TPG) in Form einer Kaplan-Meier-Kurve. TTVR: Kathetergesteuerte, Segel-basierte Trikuspidalklappenrekonstruktion	62
Abbildung 14: Darstellung des 1-Jahres-Überlebens der hämodynamischen Gruppen anhand von mPAP und PVR in Form einer Kaplan-Meier-Kurve. mPAP: mittlerer pulmonalarterieller Druck; PVR: pulmonaler Gefäßwiderstand; WE: Wood Einheit; TTVR: Kathetergesteuerte, Segel-basierte Trikuspidalklappenrekonstruktion	63

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Ausgangswerte der Patienteneigenschaften bei Studienbeginn. Die Ergebnisse werden als Median (IQR) oder als Anzahl (%) angegeben. BMI: Body Mass Index; NYHA: New York Heart Association; NT-proBNP: N-Terminal pro brain natriuretic peptide; GFR: Glomeruläre Filtrationsrate	47
Tabelle 2: Ergebnisse der echokardiographischen Untersuchung vor TTVR. Die Ergebnisse werden als Median (IQR) oder als Anzahl (%) angegeben. LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; TAPSE: Tricuspid annular plane systolic excursion; RV-FAC: Rechtsventrikuläre Auswurfleistung; sPAP: systolischer pulmonalarterieller Druck	48
Tabelle 3: Hämodynamische Ausgangswerte vor TTVR aller Studienteilnehmer. Die Ergebnisse werden als Median (IQR) oder als Anzahl (%) angegeben. sPAP: systolischer pulmonalarterieller Druck; dPAP: diastolischer pulmonalarterieller Druck; mPAP: mittlerer pulmonalarterieller Druck; mRAP: mittlerer rechtsatrialer Druck; PCWP: mittlerer pulmonal-kapillärer Verschlussdruck; TPG: transpulmonaler Gradient; PVR: pulmonaler Gefäßwiderstand; WE: Wood Einheiten; PAPI: pulmonalarterieller Pulsatilitätsindex; RVSW: rechtsventrikuläre Schlagarbeit	50
Tabelle 4: Univariate Cox-Regressionsanalyse der hämodynamischen Parameter bezüglich der 1-Jahres-Mortalität. sPAP: systolischer pulmonalarterieller Druck; dPAP: diastolischer pulmonalarterieller Druck; mPAP: mittlerer pulmonalarterieller Druck; PCWP: mittlerer pulmonal-kapillärer Verschlussdruck; TPG: transpulmonaler Gradient; mRAP: mittlerer rechtsatrialer Druck; PVR: pulmonaler Gefäßwiderstand; WE: Wood Einheiten; PAPI: pulmonalarterieller Pulsatilitätsindex; RVSW: rechtsventrikuläre Schlagarbeit	54
Tabelle 5: ROC-Analyse der signifikanten Prädiktoren. sPAP: systolischer pulmonalarterieller Druck; dPAP: diastolischer pulmonalarterieller Druck; mPAP: mittlerer pulmonalarterieller Druck; TPG: transpulmonaler Gradient; PVR: pulmonaler Gefäßwiderstand; WE: Wood Einheit; RVSW: rechtsventrikuläre Schlagarbeit;	55
Tabelle 6: Patienteneigenschaften der Studienteilnehmer der unterschiedlichen hämodynamischen Gruppen. Die Ergebnisse werden als Median (IQR) oder als Anzahl (Anteil) angegeben. BMI: Body Mass Index; NYHA: New York Heart	

Association; COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung; NT-proBNP: N-Terminal pro brain natriuretic peptide; GFR: Glomeruläre Filtrationsrate; LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; TAPSE: Tricuspid annular plane systolic excursion; RV-FAC: Rechtsventrikuläre Auswurfleistung; sPAP: systolischer pulmonalarterieller Druck 58

Tabelle 7: Hämodynamische Eigenschaften innerhalb der Patientengruppen vor TTVR. Die Ergebnisse werden als Median (IQR) oder als Anzahl (%) angegeben. sPAP: systolischer pulmonalarterieller Druck; dPAP: diastolischer pulmonalarterieller Druck; mPAP: mittlerer pulmonalarterieller Druck; mRAP: mittlerer rechtsatrialer Druck; PCWP: mittlerer pulmonal-kapillärer Verschlussdruck; TPG: transpulmonaler Gradient; PVR: pulmonaler Gefäßwiderstand; WE: Wood Einheiten; PAPI: pulmonalarterieller Pulsatilitätsindex; RVSW: rechtsventrikuläre Schlagarbeit..... 60

1. Einleitung

1.1 Trikuspidalklappeninsuffizienz – Rückblick und Epidemiologie

In der Vergangenheit wurde die Trikuspidalklappe (TK) wiederholt als die „vergessene“ Herzklappe bezeichnet, da ihr im Vergleich zu Erkrankungen an anderen Herzklappen nur eine untergeordnete Rolle beigemessen wurde. Teilweise wurde eine Trikuspidalklappeninsuffizienz (TI) als ein im hohen Alter physiologisches und benignes Vitium gewertet (Thapa et al., 2012). Aufgrund des geringen Stellenwertes der TI wurde eine Weiterentwicklung der Therapieoptionen über einen langen Zeitraum nur wenig verfolgt, jedoch sind in der jüngsten Vergangenheit durch den Fortschritt im Bereich der herzkathetergestützten Verfahrenstechniken neue Therapiemöglichkeiten entstanden.

Das neugewonnene Interesse an der TK begann in den letzten beiden Dekaden mit der Feststellung, dass eine Zunahme der TI mit einer Steigerung der Mortalitätsrate einhergeht. Zwar zeigte sich bei Patienten mit einer leichtgradigen TI kein erhöhtes Risiko, dieses stieg jedoch bei einer mittelgradigen TI auf 22% und bei einer hochgradigen TI auf 36% an (Nath et al., 2004). Meist treten bei Patienten begleitend zu einer relevanten TI verschiedene Erkrankungen auf, welche Einfluss auf die erhöhte Mortalität nehmen. Zu den häufigsten Begleiterkrankungen einer TI gehören eine linksseitige Herzklappenerkrankung, welche bei der Hälfte der Patienten auftritt. Bei einem Viertel der Patienten liegt eine pulmonale Hypertonie (PH) und bei 13% eine linksventrikuläre Dysfunktion vor (Topilsky et al., 2019). Dennoch konnte, unter Ausschluss von Patienten mit relevanten Begleiterkrankungen, erwiesen werden, dass eine schwergradige TI ursächlich für ein erhöhtes Mortalitätsrisiko ist (Topilsky et al., 2014).

Die hohe klinische Relevanz der TI wird jedoch nicht nur durch das gesteigerte Mortalitätsrisiko begründet, sondern besteht zusätzlich durch die häufige Prävalenz der Erkrankung in der Bevölkerung. In verschiedenen Studien konnten hohe Fallzahlen der TI nachgewiesen werden, welche sowohl vom Alter als auch vom Geschlecht abhängig sind. So konnte in der Altersgruppe der über 70-Jährigen bei 1,5% der Männer und 5,6% der Frauen eine mindestens mittelgradige TI

diagnostiziert werden (Singh et al., 1999). Obwohl es sich demnach bei der TI um eines der häufigsten Klappenvitien des Menschen handelt, wird häufig nur eine symptomatische medikamentöse Therapie durchgeführt, welche auf die Folgen einer Herzinsuffizienz abzielt. Eine chirurgische Therapie erfolgte nur in den wenigsten Fällen und wurde meist nur in Verbindung mit anderen herzchirurgischen Eingriffen durchgeführt (Vassileva et al., 2012).

1.2 Trikuspidalklappeninsuffizienz – Anatomie und Pathologie

Die TK ist eine der vier Herzklappen und reguliert den Blutfluss zwischen dem rechten Vorhof und der rechten Kammer. Anatomisch besitzt die TK einen komplexen, sattelförmigen Aufbau und gehört wie die Mitralklappe zu den Segelklappen. Im Gegensatz zur Mitralklappe setzt sie sich jedoch in der Regel aus drei Segeln zusammen, welche in einem fibrösen Klappenanulus verankert sind und über Sehnenfäden in mehreren Papillarmuskeln inserieren. Bei den drei Segeln werden ein anteriores Segel, welches für gewöhnlich das größte ist, ein septales Segel, das kleiner und verhältnismäßig immobil ist, und ein posteriores Segel unterschieden (Rogers & Bolling, 2009).

Durch Öffnung und Schluss der TK kann der Blutfluss im rechten Herzen reguliert werden. Während der Diastole herrscht im Vorhof ein höherer Druck als in der Kammer, sodass die geöffnete TK eine Füllung des rechten Ventrikels mit Blut ermöglicht. Sobald der Druck im Ventrikel durch die systolische Kontraktion des Kammermyokards über den Druck im Vorhof steigt, kommt es zu einem Schluss der TK. Dieser verhindert, dass Blut entgegen der physiologischen Flussrichtung zurückströmt. Mit Relaxation des Kammermyokards sinkt auch der Druck erneut ab, während durch eine passive Füllung im Vorhof der Druck ansteigt, sodass sich die TK öffnet und eine erneute diastolische Füllung der Kammer ermöglicht (Aumüller, 2020).

Kommt es hingegen zu Veränderungen der Klappenstruktur oder der anliegenden Herzkammern, kann dies zu einem unvollständigen Schluss während der Systole und damit zu einer Insuffizienz der TK führen. Im Allgemeinen wird eine primäre von einer sekundären TI unterschieden: Bei einer primären TI kommt es durch direkte, strukturelle Schäden der Trikuspidalklappen Segel zu einer Undichtigkeit und daraus

resultierend zu einem systolischen Rückstrom des Blutes in den rechten Vorhof. Eine primäre TI entsteht häufig aufgrund von kongenitalen Fehlbildungen, wie Morbus Ebstein oder dem Marfan-Syndrom, oder wird beispielsweise im Zuge einer infektiösen Endokarditis, rheumatischem Fieber oder einem Karzinoid-Syndrom erworben. Bei einer sekundären TI kommt es wiederum zu einer funktionellen Insuffizienz, welche auf einer Dilatation des Anulus beruht. Die Segel sind meist intakt und durch einen vergrößerten Klappendiameter wird die vollständige Koaptation der Segelränder beeinträchtigt. Die häufigste Ursache hierfür ist eine Linksherzinsuffizienz, welche meist infolge einer Erkrankung der Mitralklappe oder einer eingeschränkten linksventrikulären Funktion entsteht. Die Linksherzinsuffizienz führt zu einem erhöhten Druck im linken Vorhof und einem Rückstau des Blutes in den Lungenkreislauf. Ferner kommt es durch eine PH oder eine rechtsventrikuläre Dysfunktion zur funktionellen TI (Dahou et al., 2019).

Morphologisch zeigt sich bei einer funktionellen TI eine exzentrische Dilatation in Richtung der freien, rechten Ventrikelwand (Abbildung 1), während der septale Anteil des Anulus von der Veränderung nur wenig betroffen ist (Dreyfus et al., 2005). Außerdem führt eine zunehmende Dilatation zu einer Abflachung der ursprünglich gebogenen Form des Klappenanulus und dadurch zu einer weiteren Verstärkung der Insuffizienz (Fukuda et al., 2006).

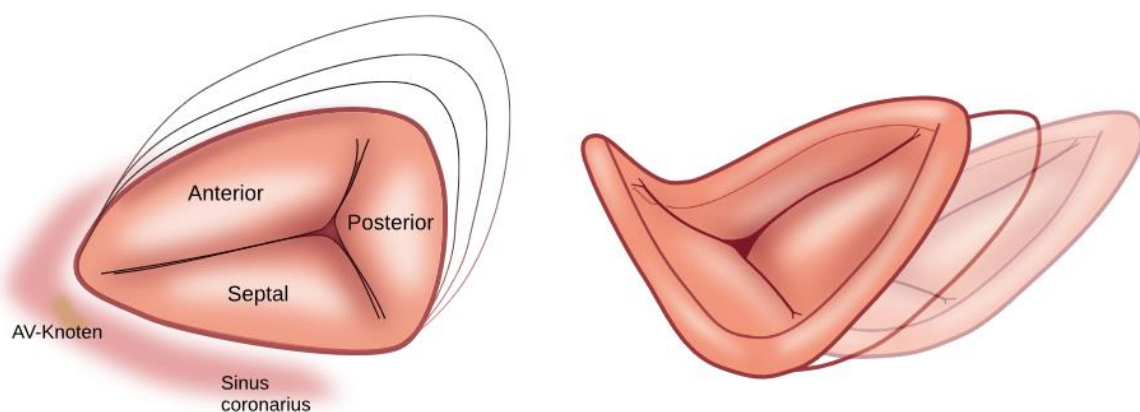


Abbildung 1: Links: Dilatation des Klappenanulus der TK bei sekundärer Insuffizienz mit Koaptationsverlust der Segel; rechts: Abflachung des Klappenanulus mit zunehmender Dilatation; (In Anlehnung an Fender et al., 2018)

1.3 Trikuspidalklappeninsuffizienz – Symptomatik, Diagnostik und Folgen

Die klinischen Anzeichen einer TI sind in vielen Fällen unspezifisch oder treten erst zu einem späten Zeitpunkt auf, sodass vorhandene Symptome nicht auf eine TI zurückgeführt werden und eine TI oft erst in einem fortgeschrittenen Stadium erkannt wird. Als mögliche Symptome können bei einer TI eine reduzierte körperliche Belastbarkeit, Abgeschlagenheit sowie ein abdominelles Völlegefühl auftreten. Im Rahmen von fortgeschrittenen Krankheitsstadien kommt es häufig zu einer Beeinträchtigung der Leber- und / oder Nierenfunktion und zu Anzeichen einer Herzinsuffizienz mit Bildung von Aszites und peripheren Ödemen. Des Weiteren kann bei einer körperlichen Untersuchung im Auskultationsbefund ein leises pansystolisches Rauschen am unteren Sternum auffallen, in vielen Fällen bleibt ein wegweisender Auskultationsbefund jedoch aus. Einen weiteren Hinweis auf eine ausgeprägte TI kann eine Erweiterung und Druckerhöhung der Jugularvenen darstellen, welche als Korrelat der Stauung vor dem rechten Herzen auftritt (Antunes et al., 2017).

Vor dem Hintergrund der meist unspezifischen Symptomatik und klinischen Untersuchung stellt die Echokardiographie den Goldstandard zur Diagnose von Erkrankungen der TK dar. Aktuelle Empfehlungen zur echokardiographischen Untersuchung stellt die *European Association of Cardiovascular Imaging*, welche eine Diagnose der TI anhand von qualitativen und quantitativen Parametern nahelegt. Qualitativ sollte eine Beurteilung der Klappenmorphologie erfolgen, welche eine Einteilung in eine strukturelle oder funktionelle Erkrankung ermöglicht. Zudem sollte eine qualitative Beurteilung des Insuffizienz-Jets in der Doppler-Sonographie erfolgen. Außerdem sind zur quantitativen Evaluation zum einen das Vermessen des Vena cava Diameters und einer systolischen intrahepatischen Flussumkehr möglich. Zum anderen kann mittels *Proximal Isovelocity Surface Area* (PISA) die effektive Regurgitationsöffnungsfläche (EROA) als quantitativer Parameter zur Diagnostik bestimmt werden (Lancellotti et al., 2013). Zusätzlich ermöglicht die zunehmend angewendete, dreidimensionale Echokardiographie eine genauere Darstellung der Klappenstruktur und -funktion, sodass diese zukünftig bei der Diagnosestellung für eine kathetergesteuerte, Segel-basierte

Trikuspidalklappenrekonstruktion (TTVR) Berücksichtigung finden wird (Badano et al., 2019).

Nach der Diagnosestellung ermöglichen die Ergebnisse der Echokardiographie eine Einteilung der TI in unterschiedliche Schweregrade. In der Vergangenheit war eine Unterteilung in drei Schweregrade, nämlich *leichtgradig* (Grad 1), *mittelgradig* (Grad 2) und *hochgradig* (Grad 3) geläufig und wird auch weiterhin häufig als Referenzrahmen für die klinische Anwendung und Forschung verwendet (Lancellotti et al., 2013). Hahn und Zamorano legen hingegen eine kleinteiligere Klassifizierung nahe, welche eine Erweiterung der Skala auf fünf Grade vorsieht und bei der zusätzlich *massiv* (Grad 4) und *Wasserfall-artig* (Grad 5) vorkommen (Hahn & Zamorano, 2017). Diese Skalenerweiterung ermöglicht eine bessere Differenzierung zwischen den Patienten, welche vormals in die Gruppe *hochgradige TI* gefallen sind, und grenzt Patienten mit einer höchstgradigen TI ab (Baldus et al., 2018). Im Zuge eines Vergleichs zwischen den Patienten mit einer hochgradigen gegenüber einer massiven oder Wasserfall-artigen TI konnte ein Unterschied bezüglich der 1-Jahres-Mortalität festgestellt werden (Miura et al., 2020). In Anlehnung an die neu entwickelte Gradeinteilung erfolgt in der vorliegenden Arbeit die Gradeinteilung in vier Schweregrade: *leichtgradig* (Grad 1), *mittelgradig* (Grad 2), *hochgradig* (Grad 3) und *massiv* (Grad 4).

Bleibt die Diagnosestellung einer TI zu einem frühen Zeitpunkt aus oder wird keine erfolgreiche Therapie eingeleitet, kann dies weitreichende Folgen haben. Zum einen besteht das Risiko einer Progression der TI, welche sich im Rahmen eines *Circulus vitiosus* selbst verstärkt. Es kommt durch die Insuffizienz der TK zu einer vermehrten Volumenbelastung des rechten Herzens, welche Umbauprozesse in Gang setzen und dadurch eine rechtsventrikuläre Dysfunktion verursachen kann. Im Verlauf kann dies zu einer zusätzlichen Dilatation des Klappenannulus führen und eine weitere Zunahme der Insuffizienz verursachen (Taramasso, Gavazzoni, et al., 2019). Zum anderen kommt es durch die hämodynamischen Auswirkungen der TI zu einer Beeinträchtigung der Leber- und Nierenfunktion. Es konnte gezeigt werden, dass eine Korrelation zwischen dem Schweregrad der TI und der Verschlechterung der Leberwerte besteht, da eine Erhöhung des zentralvenösen Drucks zu einer Stauungsleber führen kann (Lau et al., 2002). Im Rahmen einer Stauungsleber

kommt es durch eine vermehrte Freisetzung von vasoaktiven Substanzen zu einer Vasodilatation. Diese Vasodilatation bedingt einen geringeren Fluss in den Nierenarteriolen, der wiederum über eine gesteigerte Funktion des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems zu einer vermehrten Flüssigkeitsretention und dementsprechend zu einer Steigerung der Vorlast führt (Unterhuber et al., 2021). Außerdem zeigte sich bei Patienten mit einer hochgradigen TI vermehrt eine eingeschränkte Nierenfunktion, da eine Kombination aus einem verringerten Herzzeitvolumen und einem erhöhten zentralvenösen Druck zu einem geringeren Perfusionsdruck in den Nieren führt und daraus eine geringere Filtrationsrate resultiert (Butcher et al., 2021).

Insgesamt resultieren aus einer mittelgradigen oder hochgradigen TI neben einem erhöhten Risiko für Begleiterkrankungen auch eine reduzierte Lebenserwartung mit einer im Durchschnitt hohen 1- und 5-Jahres-Mortalität von 20% beziehungsweise 45%. Zusätzlich steigt bei Patienten mit seit längerem bestehender TI und fortgeschrittener rechtsventrikulärer Dysfunktion die Mortalität noch weiter an (Dietz et al., 2019), weswegen zukünftig eine frühzeitige und zielgerichtete Behandlung der TI notwendig sein wird.

1.4.0 Trikuspidalklappeninsuffizienz – leitliniengerechte Therapie

Als aktuelle Handlungsempfehlungen liegen Leitlinien der *European Society of Cardiology* (Vahanian et al., 2021) und des *American College of Cardiology / American Heart Association* (Otto et al., 2021) vor, welche den aktuellen Rahmen der Behandlung der TI festlegen. Beide Leitlinien sind bezüglich ihrer Empfehlungen einer medikamentösen oder chirurgischen Therapie der TI weitestgehend identisch, die kürzlich veröffentlichte Leitlinie der *European Society of Cardiology* greift jedoch erstmals eine kathetergesteuerte Intervention als mögliche Maßnahme bei symptomatischen und inoperablen Patienten mit einer schwergradigen TI auf.

1.4.1 Medikamentöse Therapie

Die therapeutischen Möglichkeiten einer medikamentösen Therapie der TI sind bisher begrenzt und vor allem auf die Behandlung von begleitenden Erkrankungen und Symptomen ausgerichtet. Vor dem Hintergrund einer Herzinsuffizienz mit

begleitenden Ödemen und Aszites wird die Verwendung eines Diuretikums empfohlen, wobei vor allem Schleifendiuretika und gegebenenfalls zusätzlich Aldosteron-Antagonisten zum Einsatz kommen. Ferner wird eine Optimierung der linksventrikulären Funktion, deren Insuffizienz die häufigste Ursache einer sekundären TI darstellt, nahegelegt. Diese Optimierung beruht vor allem auf der Einstellung einer konsequenten Behandlung einer arteriellen Hypertonie oder eines vorhandenen Mitralklappenvitiums. Falls bei den betroffenen Patienten ebenfalls eine PH vorliegt, können zur Senkung der rechtsventrikulären Nachlast Vasodilatoren eingesetzt werden (Otto et al., 2021). Zur Reduktion des pulmonalarteriellen Gefäßwiderstands können bei entsprechender Indikation unterschiedliche Präparate, wie Kalziumkanal-Blocker, Endothelinrezeptor-Antagonisten und Phosphodiesterase-5-Inhibitoren verwendet werden (Galiè et al., 2015). Außerdem sollte bei Patienten mit begleitendem Vorhofflimmern eine Frequenz- und Rhythmuskontrolle erfolgen, da das Vorhofflimmern eine fortschreitende Anulusdilatation begünstigt (Utsunomiya et al., 2017).

Trotz empfohlener medikamentöser Therapie konnte in unterschiedlichen Studien gezeigt werden, dass die Prognose für Patienten mit einer hochgradigen TI schlecht ist. Patienten mit einer hochgradigen TI wiesen eine 1-Jahres-Mortalität von 36% (Nath et al., 2004) beziehungsweise 31% und eine 5-Jahres-Mortalität von 63% auf (Axtell et al., 2019).

1.4.2 Chirurgische Therapie

Neben der medikamentösen Therapie stehen verschiedene chirurgische Behandlungsmöglichkeiten bei einer TI zur Verfügung. Die Indikationsstellung gestaltet sich jedoch komplex und ist nicht nur von der Funktion der Segelklappe selbst, sondern von der Symptomatik, Komorbiditäten und der Notwendigkeit weiterer herzchirurgischer Operationen abhängig.

Grundsätzlich stehen zur chirurgischen Therapie einer TI ein rekonstruktives und ein prothetisches Verfahren zur Auswahl, jedoch wird mit 90% aller Operationen ein rekonstruktives Verfahren häufiger durchgeführt. Hierbei kann entweder lediglich eine Rekonstruktion des Klappenannulus (76%), der Klappensegel (9%) oder ein daraus kombiniertes Verfahren (18%) gewählt werden (Kilic et al., 2013). Im Zuge

einer Anuloplastie wird der Anulus entweder im Bereich des anterioren und lateralen Segels durch eine Naht gerafft oder inzwischen häufiger im Rahmen einer Ringanuloplastie fixiert. Beide Verfahren führen zu einer Verkleinerung der Anulusgröße und dadurch zu einer Verkleinerung der Insuffizienzlücke (Kay et al., 1965; Taramasso, Gavazzoni, et al., 2019). Andernfalls kann je nach Ursache der Insuffizienz eine Verbesserung der Segelfunktion durch verschiedene rekonstruktive Verfahren erzielt werden. Beispielsweise kann bei lockeren oder beschädigten Sehnenfäden das Segel über künstliche Fäden erneut verankert werden, während durch eine Augmentation des Segels mit Perikard die Koaptation verbessert werden kann (Saran & Dearani, 2020).

Alternativ zu einer Rekonstruktion kann ein Ersatz der gesamten Klappe mittels biologischer oder mechanischer Prothese erfolgen, die orthotop anstelle der erkrankten Klappe implantiert wird. Mechanische Klappenprothesen bestehen aus alloplastischem Fremdmaterial, biologische Klappenersätze bestehen hingegen aus einer Herzklappe vom Schweineperikard oder werden aus Rinderperikard gefertigt (Kang et al., 2021). In einer groß angelegten Metaanalyse konnte kein signifikanter Unterschied bezüglich der Mortalität und Re-Operationsrate zwischen Patienten mit biologischem oder mechanischem Klappenersatz festgestellt werden, sodass beide Verfahren diesbezüglich als gleichwertig betrachtet werden können. Ein mechanischer Klappenersatz geht mit einer höheren Thrombogenität einher und macht deswegen eine dauerhafte Antikoagulation notwendig. Trotzdem konnte ein signifikant erhöhtes Risiko für das Auftreten eines Thrombus an einer implantierten mechanischen Klappe nachgewiesen werden (Liu et al., 2016). Eine vermehrtes Blutungsrisiko durch die Antikoagulation bei mechanischen Prothesen konnte hingegen in mehreren Studien nicht festgestellt werden (Veen et al., 2020).

Für die Indikationsstellung einer chirurgischen Therapie der TI sollten die aktuellen Leitlinien der *European Society of Cardiology* und der *American Heart Association* zur Behandlung von Patienten mit valvulären Herzerkrankungen berücksichtigt werden. Beide Organisationen empfehlen eine isolierte Operation der TK nur bei Patienten, die an einer hochgradigen (mindestens Grad 3) Insuffizienz leiden und zusätzlich Symptome oder eine Zunahme der rechtsventrikulären systolischen Dysfunktion oder eine progrediente Anulusdilatation aufweisen.

Tritt die TI dagegen in Verbindung mit einer behandlungsbedürftigen Erkrankung des linken Herzens auf, wird die Indikation zur chirurgischen Behandlung großzügiger gestellt. In diesem Zusammenhang rechtfertigt eine mindestens leichtgradige TI in Kombination mit einer Anulusdilatation oder eine hochgradige TI einen chirurgischen Eingriff (Otto et al., 2021; Vahanian et al., 2021). Zur Veranschaulichung der Indikationsstellung für einen chirurgischen Trikuspidalklappeneingriff zeigt Abbildung 2 einen Entscheidungsbaum nach den neuen Leitlinien der *European Society of Cardiology*.

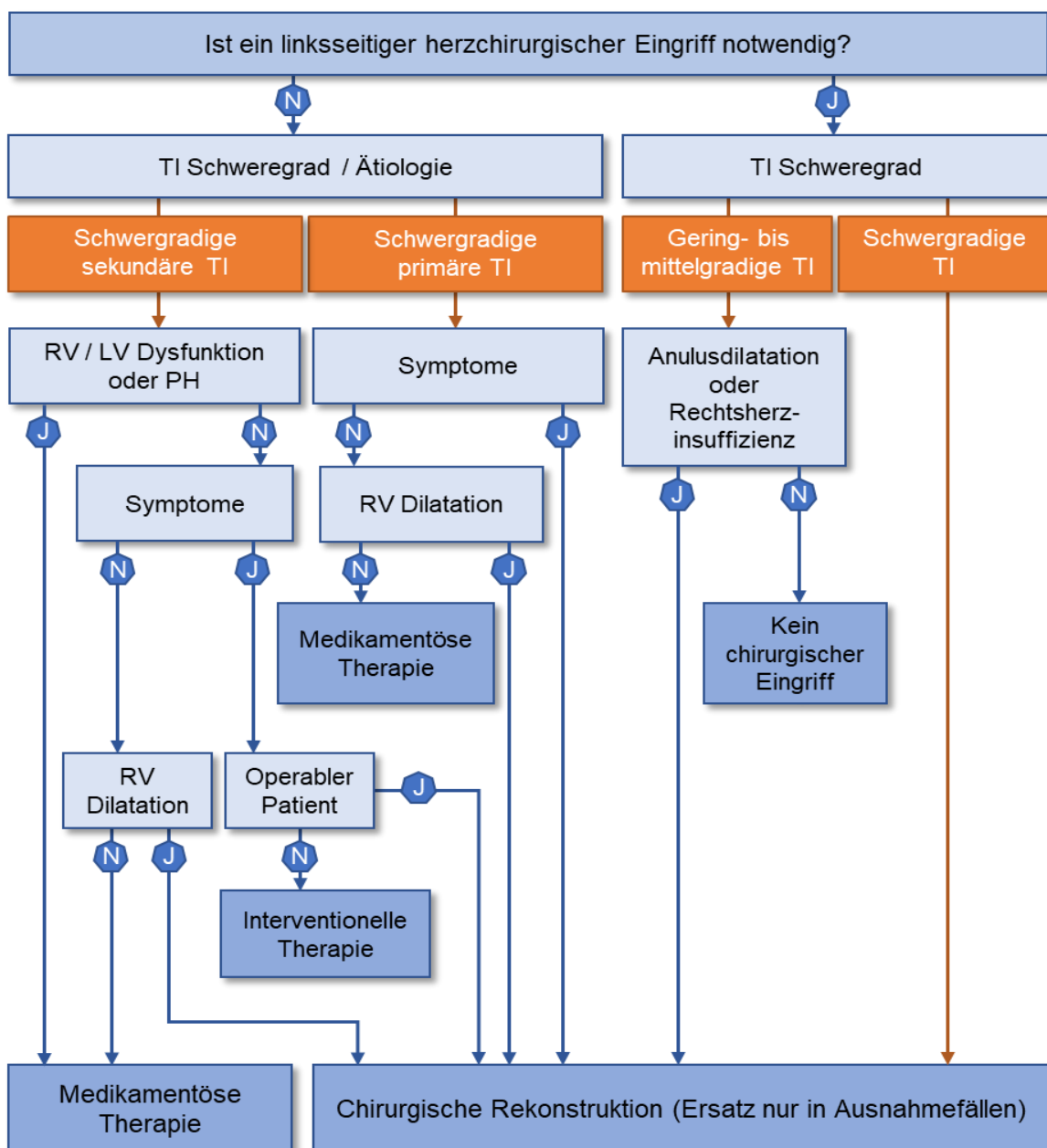


Abbildung 2: Entscheidungsbaum zur Indikationsstellung einer TK-Chirurgie entsprechend den aktuellen Leitlinien. N: Nein; J: Ja; TI: Trikuspidalklappeninsuffizienz; RV: Rechtsventrikulär; LV: Linksventrikulär; PH: Pulmonale Hypertonie (In Anlehnung an Vahanian et al., 2021)

Die hohe Mortalität hat zur Folge, dass insgesamt nur wenige isolierte Trikuspidaloperationen durchgeführt werden und circa 85% der Operationen an der TK im Zuge von anderen chirurgischen Eingriffen, davon circa 70% während Eingriffen an der Mitralklappe, erfolgen (Kilic et al., 2013). Einer chirurgischen Therapie werden insgesamt nur wenige Patienten zugeführt, sodass beispielsweise in den Vereinigten Staaten von Amerika im Jahr nur circa 500 Patienten isoliert an der TK operiert werden (Alqahtani et al., 2017). Im Kontrast dazu stehen geschätzte 1,6 Millionen Patienten mit einer mittel- oder hochgradigen TI (Stuge & Liddicoat, 2006). Die zurückhaltende Indikationsstellung wird zum einen auf den Umstand zurückgeführt, dass der Vorteil der chirurgischen Therapie gegenüber einer medikamentösen Therapie nicht ausreichend untersucht ist und zum anderen, dass die Patienten meist ein hohes perioperatives Risiko haben. Bisher konnte im Zuge eines Vergleichs der chirurgischen und medikamentösen Therapieoptionen keine Verlängerung des Überlebens signifikant nachgewiesen werden (Axtell et al., 2019). Teilweise zeichnete sich jedoch in einzelnen Studien eine nicht-signifikante Tendenz ab, dass operierte Patienten einen Überlebensvorteil haben (Lee et al., 2010). Nichtsdestotrotz profitiert die Mehrheit der Patienten unabhängig von dem Mortalitätsrisiko von einer chirurgischen Therapie durch eine verbesserte körperliche Belastbarkeit (Kim et al., 2009).

Im Gegensatz dazu erscheint das Risiko für Morbidität und Mortalität von chirurgischen Eingriffen an der TK umfassender beschrieben. In einer groß angelegten Studie konnte gezeigt werden, dass bei isolierter Rekonstruktion oder Ersatz der TK die perioperative Mortalität knapp 9% beträgt und Komplikationen in vielen Fällen auftraten. Als eine der häufigsten Komplikationen wurde bei einem Viertel der Patienten im Verlauf eine Schrittmacherimplantation notwendig und bei einem weiteren Viertel trat ein akutes Nierenversagen auf (Zack et al., 2017). Vor allem durch einen vorherigen, herzchirurgischen Eingriff erhöht sich das Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko auf circa 25%, sodass die Indikationsstellung bei betroffenen Patienten noch zurückhaltender erfolgen muss (Rodés-Cabau et al., 2016). Aufgrund des hohen Risikos sollte eine Evaluation des perioperativen Risikos vor der Indikationsstellung durchgeführt werden. Im Allgemeinen erfolgt eine Abschätzung der operativen und postoperativen Mortalität standardmäßig durch den *European System for Cardiac Operative Risk Evaluation II (EuroSCORE*

II) bei allen herzchirurgischen Eingriffen (Nashef et al., 2012). Da es sich bei Trikuspidalklappeneingriffen jedoch um Eingriffe mit einem hohen Risiko handelt, entwickelte La Par ein spezielles Bewertungssystem, welches das reelle Risiko für schwere Morbidität und Mortalität exakter abbildet und zusätzlich zum EuroSCORE II verwendet werden sollte (LaPar et al., 2018).

1.4.3.1 Interventionelle Therapieoptionen

Die interventionellen Therapieverfahren haben in diesem Jahr erstmals Einzug in die Behandlungsleitlinien der *European Society of Cardiology* erhalten. Den Leitlinien entsprechend, können spezialisierte und erfahrene Zentren eine interventionelle Therapie bei inoperablen Patienten mit einer schweren TI durchführen, sofern eine symptomatische oder prognostische Verbesserung zu erwarten ist (Vahanian et al., 2021).

Viele der neu entwickelten, kathetergesteuerten Therapiesysteme für eine TI basieren auf chirurgischen Verfahrensweisen, welche sich bereits als effektiv erwiesen haben und klinisch etabliert sind (Kapadia et al., 2017). Dementsprechend sind verschiedene Kathetersysteme entstanden, welche die Vorgehensweise einer chirurgischen Anuloplastie aufgreifen. In Anlehnung an eine chirurgische Rekonstruktion des Klappenanulus nach Kay (Kay et al., 1965) entsteht bei der Verwendung des *TriAlign® Systems (Mitralign Inc., Boston Massachusetts, USA)* eine bikuspidale TK (Abbildung 3a). Hierbei wird durch eine Raffung des Anulus das posteriore Segel ausgeschaltet (Besler, Meduri, et al., 2018). Das *Cardioband® (Edwards Lifescience, Irvine, California, USA)* hingegen wird, ähnlich wie bei einer chirurgischen Ringanuloplastie, mehrfach im Klappenanulus verankert (Abbildung 3b) und über einen verringerten Anulusumfang kann die Insuffizienzfläche zwischen den Segeln verkleinert werden (Overtchouk et al., 2020).

Als Alternative zum chirurgischen Klappenersatz befindet sich die kathetergesteuerte Klappenprothese *NaviGate (NaviGate Cardiac Structures Inc., Irvine, CA, US)* in der klinischen Testung. Hierbei handelt es sich um einen trikuspiden, biologischen Klappenersatz, welcher innerhalb eines Stents an Stelle der TK implantiert wird (Elgharably et al., 2019) und in Abbildung 3c dargestellt ist. Alternativ zu einem Trikuspidalklappenersatz können Klappenprothesen (*TricValve*

oder *Edwards Sapien*) auch heterotop in die Vena cava implantiert werden. Diese führen im Gegensatz zu orthotop implantierten Prothesen nicht zu einer direkten Verbesserung der TI, sie können jedoch eine Stauung vor dem rechten Herzen und die daraus resultierenden Folgen vermindern (Lauten et al., 2018).

Analog zum interventionellen Vorgehen bei Mitralklappeninsuffizienz wurden Segelbasierte (edge-to-edge) Kathetersysteme von vielen interventionellen Kardiologen bei Patienten mit symptomatischer TI eingesetzt (Abbildung 3d). Diese Segelbasierten Kathetersysteme verbinden angrenzende Segelränder über Klammern miteinander und verbessern deren Koaptation. Von allen kathetergesteuerten Trikuspidalklappeninterventionen wurde der *MitraClip®* (*Abbott Laboratories, North Chicago, Illinois, USA*) bisher am häufigsten verwendet (Kalra et al., 2017).

Unabhängig von vorbestehenden Operationstechniken wurde mit *FORMA* des Unternehmens *Edwards Lifescience* ein Spacer (Platzhalter) entwickelt, welcher zwischen den Segeln der TK positioniert und über einen Anker im Apex der rechten Kammer fixiert wird (Abbildung 3e). Eine Verringerung der TI kann dadurch erzielt werden, dass *FORMA* eine neue Koaptationsfläche für die Segel bildet und die Öffnungsfläche verkleinert (Puri & Rodés-Cabau, 2016).

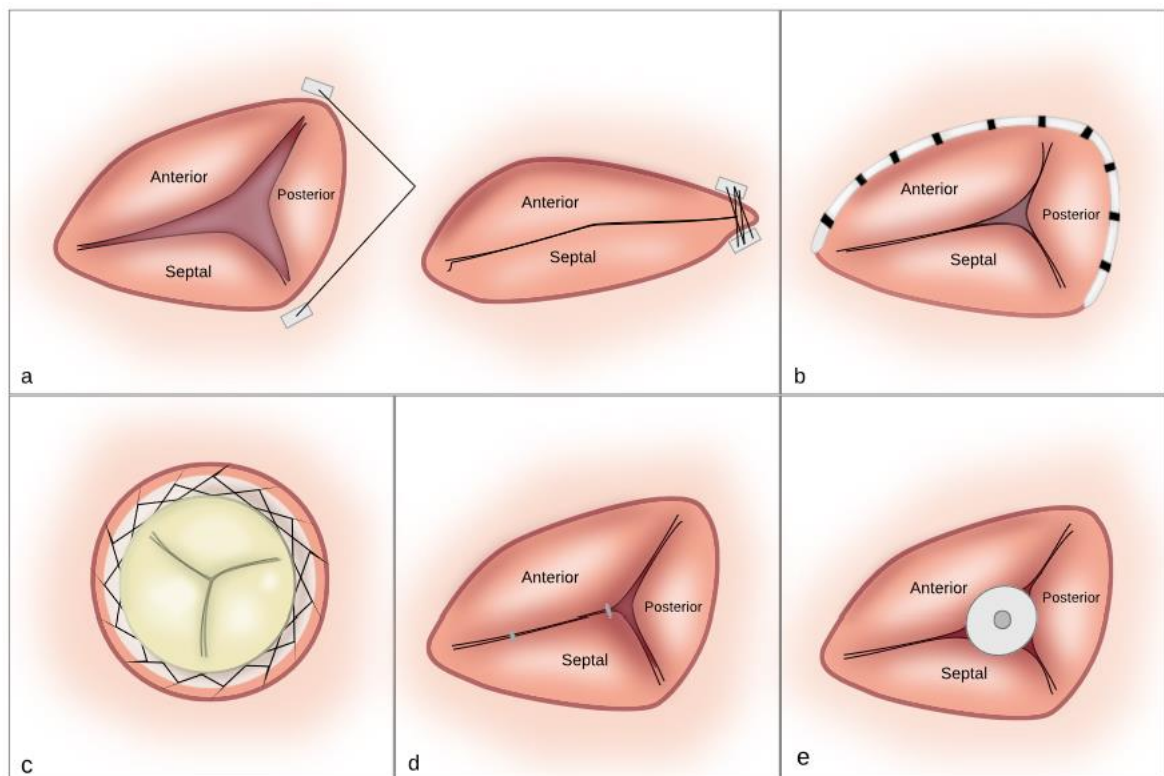


Abbildung 3: Verschiedene, kathetergestützte Interventionsformen: a) TriAlign; b) Cardioband; c) nomotoper Klappenersatz; d) MitraClip; e) FORMA; (In Anlehnung an Fender et al., 2018; Overtchouk et al., 2020)

Vor dem Hintergrund der Menge an unterschiedlichen, kathetergesteuerten Therapietechniken einer TI und der ungewissen klinischen Langzeitauswirkungen wurde mit Beginn der ersten Interventionen im November 2016 das *TriValve Register* angelegt. Dieses führt die Daten von durchgeführten Interventionen bei TI aus Herzzentren in Europa und Nordamerika zusammen (Taramasso et al., 2017). Ein Vergleich der Registerdaten von Patienten, die eine Intervention erhalten haben, und medikamentös behandelten Patienten zeigte, dass Patienten in der Interventionsgruppe eine verringertes Mortalitätsrisiko aufweisen. Die 6-Monats-Mortalität lag bei 13,8% in der Interventionsgruppe gegenüber 26,1% bei medikamentös behandelten Patienten, die 1-Jahres-Mortalität bei 22,6% gegenüber 36,2%. Außerdem wurde festgestellt, dass Hospitalisierungen aufgrund einer kardialen Dekompensation in der Interventionsgruppe seltener auftraten (Taramasso, Benfari, et al., 2019). Vor der Fragestellung, welchen Einfluss die rechtsventrikuläre Funktion auf das Überleben nach Intervention hat, stellten Schlotter et al. fest, dass Patienten mit einer mäßig reduzierten rechtsventrikulären Funktion, definiert als eine *tricuspid annular plane systolic excursion* (TAPSE) von 13-17 mm, den größten Überlebensvorteil gegenüber der medikamentös

behandelten Vergleichsgruppe hatten. Dieser Vorteil fiel im Gegensatz dazu bei Patienten mit normaler oder schwer eingeschränkter rechtsventrikulärer Funktion geringer aus. Daraus wurde geschlossen, dass bei frühzeitiger Intervention die Umbauprozesse im Herzen verhindert und der selbst verstärkende Kreislauf aus Umbau, zunehmender TI und sich verschlechternder Pumpfunktion durchbrochen werden kann (Schlotter et al., 2021)

Bei einer Vielzahl der Patienten besteht zum Zeitpunkt der Intervention neben einer Trikuspidal- auch eine behandlungsbedürftige Mitralklappeninsuffizienz, sodass bei einem Drittel der Patienten, welche im Trivalve Register berücksichtigt werden, keine isolierte interventionelle Behandlung der TI durchgeführt wurde, sondern auch eine Rekonstruktion der Mitralklappe erfolgte (Taramasso, Alessandrini, et al., 2019).

1.4.3.2 Kathetergesteuerte, Segel-basierte Trikuspidalklappenrekonstruktion

Im Folgenden soll auf die TTVR eingegangen werden und bisherige Erkenntnisse bezüglich der Anwendung und der Auswirkungen dieses Verfahrens beleuchtet werden. Eine isolierte TTVR wurde auch in der im Weiteren betrachteten Studie durchgeführt.

Bei der TTVR handelt es sich um ein neues Behandlungsverfahren, welches vor fünf Jahren erstmals als individueller Heilversuch angewendet wurde, um inoperablen Patienten mit einer schwergradigen TI eine Behandlungsmöglichkeit bieten zu können. Die interventionellen Kardiologen entschieden sich für einen Therapieversuch mit dem *MitraClip®* (Abbott Laboratories, North Chicago, Illinois, USA), welcher regulär zur kathetergesteuerten Segel-basierten Rekonstruktion bei einer Insuffizienz der anatomisch ähnlichen Mitralklappe eingesetzt wird und welche den Anwendern mehrere Vorteile bot (Braun et al., 2016). Zum einen hatten die behandelnden Kardiologen bereits im Vorfeld ausreichend Erfahrung im Umgang mit dem MitraClip System bei Interventionen an der Mitralklappe gesammelt und konnten auch bei schwierigen anatomischen Gegebenheiten zielsicher intervenieren. Dies ermöglichte eine einfachere Aufnahme der kathetergesteuerten Therapie bei Patienten mit einer TI und es bestand kein Bedarf, sich an ein neues Kathetersystem zu gewöhnen. Zum anderen handelt es sich bei der TTVR um ein

Verfahren, das bei funktionellen, strukturellen und gemischten Formen der TI gleichermaßen verwendet werden kann und somit einer großen Breite an Patienten zur Verfügung steht (Hammerstingl et al., 2016). Entsprechend ihrer weiten Verbreitung und großen Praktikabilität macht die TTVR, trotz einer Fülle an alternativen Systemen und neuer Entwicklungen, einen Anteil von zwei Dritteln aller kathetergesteuerten Eingriffe an der TK aus. Insgesamt wurde eine TTVR in den letzten Jahren bereits mehrere hundert Mal genutzt (Taramasso, Alessandrini, et al., 2019).

Aus der häufigen Anwendung einer TTVR heraus haben die behandelnden Kardiologen einige Interventionsstandards entwickelt. Die Intervention erfolgt in Allgemeinanästhesie und unter zeitgleicher, mehrfacher Bildgebung. Sowohl eine Fluoroskopie als auch eine transthorakale und ösophageale / gastrale Echokardiographie werden als bildgebende Verfahren eingesetzt. Der Zugang zum Gefäßsystem wird im Regelfall über die rechte Femoralvene geschaffen, falls dies jedoch nicht machbar sein sollte, ist ein Zugang über die Jugularisvene ebenfalls möglich. Anschließend wird im Gefäßsystem das Kathetersystem über die Vena cava inferior, beziehungsweise superior bei jugularem Zugang, in den rechten Vorhof und bis zur TK vorgeschoben (Nickenig et al., 2017). An der insuffizienten TK werden daraufhin entlang einer Kommissur zwei angrenzende Segelränder mit dem Kathetersystem gegriffen. Zeigen die bildgebenden Verfahren einen sicheren Halt und eine korrekte Position, wird die Klammer implantiert und die beiden Segelränder werden zur besseren Koaptation fest miteinander verbunden. Bei einer unzureichenden Verbesserung der TI können weitere Klammern eingebracht werden (Braun et al., 2017).

Bezüglich der Positionierung der Klammern existieren unterschiedliche Strategien, jedoch werden die Klammern meist an der anteroseptalen und / oder der posteroseptalen Kommissur implantiert (Nickenig et al., 2019). In einer experimentellen Studie konnte an unterschiedlichen Positionen eine signifikante Steigerung des Herzzeitvolumens durch eine TTVR erreicht werden. Dies war bei Implantation einer Klammer an der anteroseptalen oder posteroseptalen Kommissur möglich oder bei der Implantation von zwei Klammern entlang dieser

Kommissuren. Alle statistisch signifikanten Kombinationen sind in Abbildung 4 aufgeführt.

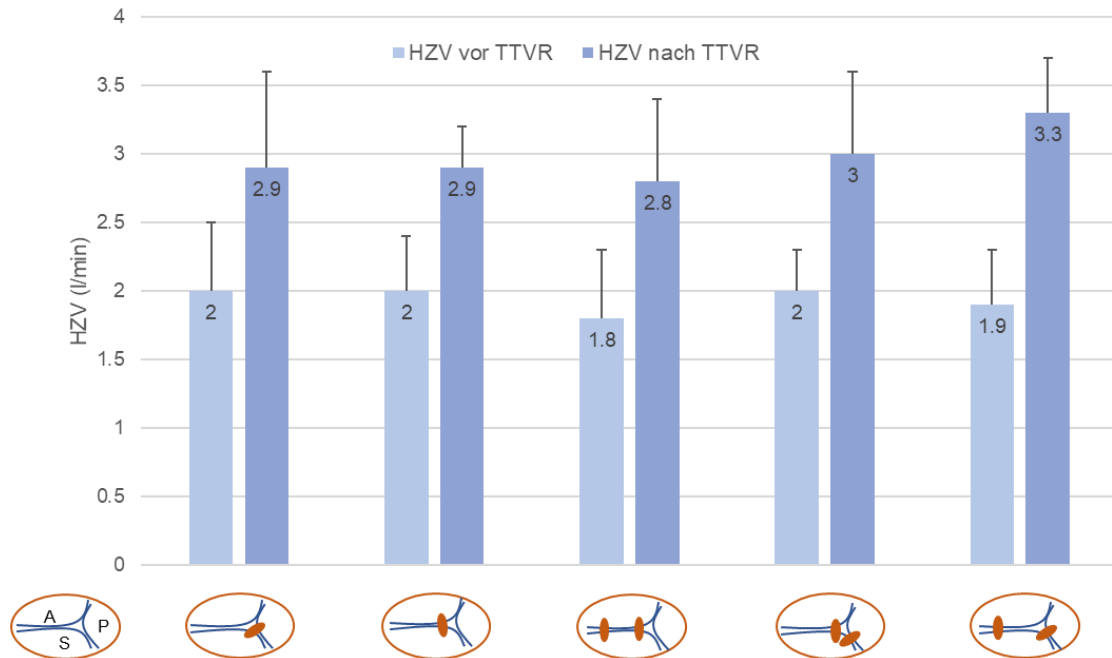


Abbildung 4: Vergleich des Herzzeitvolumens (HZV) vor und nach TTVR mit unterschiedlicher Positionierung des MitraClips an der Trikuspidalklappe. A = anteriores, S = septales, P = posteriores Segel. (In Anlehnung an Vismara et al., 2016)

Im Gegensatz dazu war eine Platzierung entlang der anteroposterioren Kommissur nicht empfehlenswert, da dies zu einer, wenn auch nicht signifikanten, Verschlechterung des Herzzeitvolumens führte und im weiteren Verlauf ein Fortschreiten der Ventrikeldilatation verursachen konnte (Vismara et al., 2016). Hingegen kann eine zentrale Platzierung der Klammern an der anteroseptalen und / oder posteroseptalen Kommissur einer weiteren Dilatation entgegenwirken. Da über einen Zug an den Segeln eine Verkleinerung des Klappenanulus bewirkt wird, kann durch vorteilhafte Umbauprozesse eine strukturelle Verkleinerung des Klappenanulus und eine Verbesserung der TI erreicht werden (Hausleiter et al., 2018).

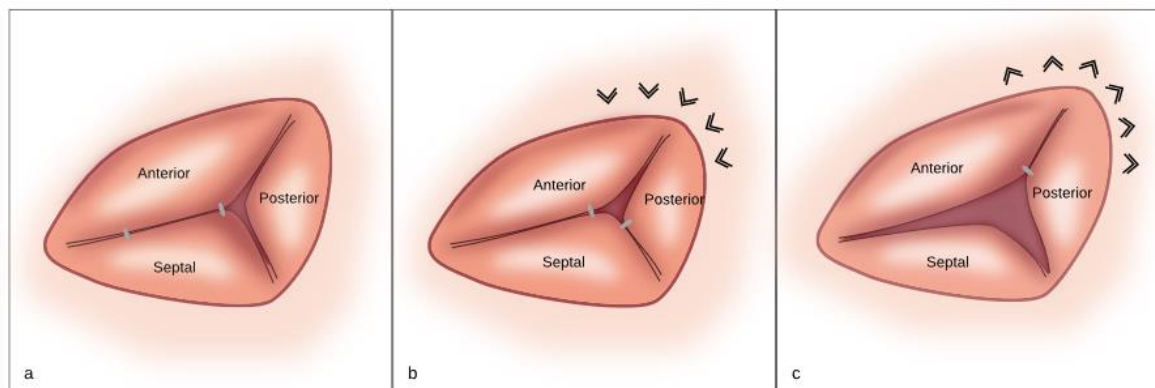


Abbildung 5: Auswirkungen der Clip-Positionierung im weiteren Verlauf. a) Effektive, reißverschlussartige Anordnung entlang der anteroseptalen Kommissur; b) Zentrale Positionierung an der anteroseptalen und der posteroseptalen Kommissur mit nachfolgender Anulusverkleinerung; c) Positionierung an der anteroposterioren Kommissur mit nachfolgender Anulusdilataion; (In Anlehnung an Hausleiter et al., 2018; Vismara et al., 2016)

Bei der Durchführung einer TTVR können unterschiedliche Kathetersysteme genutzt werden: Der MitraClip wurde bisher am häufigsten verwendet und besteht aus einem Klammersystem, welches die benachbarten Segelränder dauerhaft verknüpft (Asmarats et al., 2018). Das Kathetersystem *PASCAL* (Edwards Lifescience, Irvine, California, USA) kombiniert hingegen ein Klammersystem mit einem zusätzlichen Spacer (Platzhalter). Der Spacer kommt innerhalb der Insuffizienzlücke zum Liegen, dichtet diese dadurch ab und bietet den Segelrändern eine Koaptationsfläche. Die Kombination der beiden Elemente soll durch einen geringeren Zug an den Segeln zu weniger Klammerrissen führen und auch die Behandlung von Patienten mit großer Insuffizienzlücke erleichtern (Corpataux et al., 2020). Außerdem wurde der *TriClip®* des Herstellers *Abbott Laboratories* als eine Abwandlung des MitraClip neu entwickelt, welcher besser an die räumlichen Gegebenheiten bei einer Intervention an der TK angepasst ist. Der TriClip wurde jedoch bisher vor allem im Rahmen der *Triluminate* Studie verwendet, zeigte aber bisher gute Ergebnisse in Bezug auf prozedurale Sicherheit und Behandlungserfolg (Lurz et al., 2021).

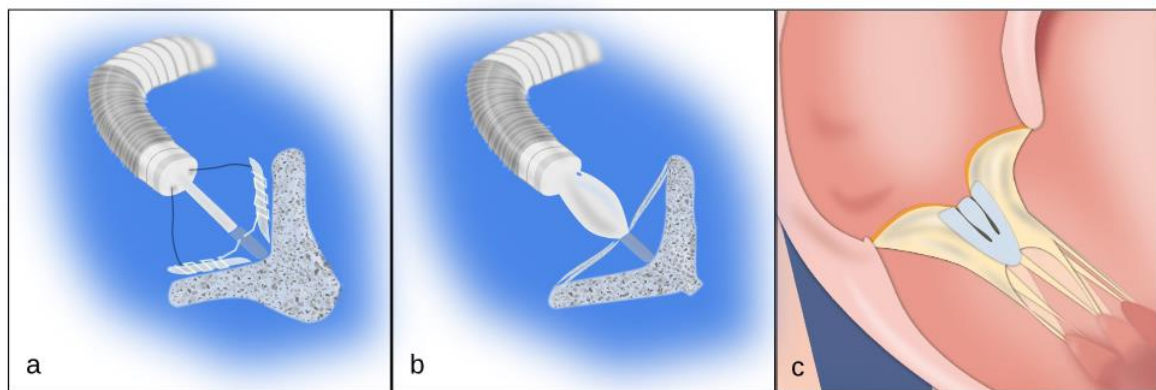


Abbildung 6: a) MitraClip vor Implantation; b) PASCAL vor Implantation; c) PASCAL nach Implantation an der Trikuspidalklappe; (In Anlehnung an Asmarats et al., 2018)

Positive Auswirkungen der TTVR konnten in unterschiedlichen Studien beobachtet werden. Eine Auswertung der Patienten mit TTVR des *TriValve* Registers zeigte, dass eine dauerhafte Reduktion um mindestens einen Schweregrad der TI bei 84% der Patienten erreicht werden konnte und dies mit einer niedrigeren 1-Jahres-Mortalität einherging (Mehr et al., 2019). Ähnliche Ergebnisse zeigten sich ebenfalls in der *Triluminate* Studie, welche zusätzlich eine Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit erfasste. Der Anteil der Studienteilnehmer mit einer *New York Heart Association* (NYHA) Klasse III-IV konnte von 75% vor TTVR auf 13% sechs Monate nach TTVR gesenkt werden. Gleichzeitig wurde die zurückgelegte Distanz im 6-Minuten-Gehtest signifikant von 278 m auf 340 m gesteigert (Nickenig et al., 2019). Auch bei einer Untersuchung der körperlichen Aktivität im häuslichen Umfeld der Patienten konnte eine deutliche Steigerung der täglichen Schrittzahl nach TTVR verzeichnet werden. Hier zeigte sich eine signifikante Steigerung um 42% im Vergleich zur Aktivität vor der Intervention (Stocker et al., 2019). Des Weiteren wurde im Rahmen der Nachuntersuchungen eine Verbesserung der Funktion des rechten Herzens mit einer Steigerung der rechtsventrikulären Auswurfleistung (RV-FAC) und der TAPSE, sowie des Herzzeitvolumens diagnostiziert. Als morphologische Veränderung durch Umbauprozesse konnte sechs Monate nach TTVR ebenfalls eine Verringerung des Anulusdiameters der TK festgestellt werden (Nickenig et al., 2019). Neben den Veränderungen der Herzfunktion durch eine TTVR konnte ein zusätzlicher Nutzen für Patienten mit einer eingeschränkten Nieren- oder Leberfunktion gezeigt werden. Eine Nieren- oder Leberinsuffizienz liegt als häufige Komorbidität bei vielen Patienten mit einer symptomatischen TI vor, wobei eine verringerte Organperfusion und ein erhöhter zentralvenösen Druck diese

noch verstärken. Karam et al. konnten nachweisen, dass sich bei Patienten mit einer eingeschränkten Leberfunktion sechs Monate nach TTVR die Leberwerte Aspartat-Aminotransferase (AST), Alanin-Aminotransferase (ALT) und Bilirubin signifikant besserten, während die Nierenfunktion über diesen Zeitraum stabil blieb (Karam et al., 2019).

Zusammenfassend stellte sich in diversen Studien das Interventionsrisiko einer TTVR als gering dar. Bei einer Betrachtung der Patienten mit TTVR des TriValve Registers konnten keine prozeduralen Todesfälle festgestellt werden und die Mortalität während der postprozeduralen Hospitalisierung betrug 2,8%. Diese postprozedurale Mortalität wurde in Anbetracht des Patientenkollektives und des hohen Risikos einer chirurgischen Klappenrekonstruktion als gering gewertet. Bei 4% der begonnenen Interventionen gelang eine erfolgreiche Implantation nicht (Mehr et al., 2019), da in einigen Fällen eine echokardiographische Darstellung der Klappenstruktur während der Intervention nicht möglich war oder die Steuerung des Kathetersystem nicht gelang, sodass die Intervention abgebrochen werden musste. Zusätzlich kam es nach einer TTVR zum einseitigen Ausreißen der Klammer, was eine erneute TTVR oder eine alternative Therapie notwendig machen kann (Orban et al., 2018). Abgesehen von periprozeduralen Risiken besteht ein Risiko für das Auftreten von unerwünschten Ereignissen im weiteren Verlauf nach der TTVR. Hierbei handelte es sich am häufigsten um Blutungen, Infektionen beispielsweise eine Endokarditis, das Auftreten eines Hirn- oder Myokardinfarktes oder eines Nierenversagens. Im ersten halben Jahr nach der Implantation eines TriClip zeigte sich ein solches Ereignis bei circa 6% der behandelten Patienten. In seltenen Fällen musste bei ausbleibendem Erfolg oder nicht möglicher Implantierung auf ein chirurgisches Verfahren umgestiegen werden (Nickenig et al., 2019).

Um bereits vor dem Eingriff sowohl die Wahrscheinlichkeit eines Behandlungserfolges als auch mögliche Risiken abschätzen zu können, sind standardisierte Untersuchungen und aussagekräftige Prädiktoren von großer Bedeutung. Da derzeit noch keine Leitlinie zur Durchführung einer TTVR existiert, sollten nach einer ausführlichen Untersuchung des Patienten die möglichen Behandlungsstrategien betrachtet werden und eine Indikationsstellung zur TTVR immer durch ein interdisziplinäres Herzteam erfolgen. Eine echokardiographische

Darstellung der Klappenstruktur und der funktionellen Gegebenheiten ist hierbei unerlässlich. Zusätzlich sollte auch eine Katheterisierung des rechten Herzens erfolgen, um über eine Evaluierung der Funktion des rechten Herzens, des Herzzeitvolumens und der pulmonalarteriellen Druckverhältnisse genaue Aussagen bezüglich der Hämodynamik treffen zu können (Hausleiter et al., 2018). Für die echokardiographische Bildgebung während der Voruntersuchung und der Prozedur wurde eine detaillierte Vorgehensweise erarbeitet, welche die aussagekräftigsten Schnittbilder zur Beurteilung erbringen. Bleibt eine vollständige Darstellung der Klappenstruktur trotz dessen aus, sollte von einer TTVR abgesehen werden (Hahn, 2019). Bis dato konnten verschiedene echokardiographische Prädiktoren für den Behandlungserfolg mittels TTVR identifiziert werden. Besler et al. zeigten, dass sowohl die Größe der Koaptationslücke als auch die Ausrichtung des Rückfluss-Jets signifikant Einfluss auf die erfolgreiche Reduktion der TI durch die TTVR nehmen. Eine Koaptationslücke von $< 7,2$ mm und eine zentrale oder anteroseptale Jet-Ausrichtung erwiesen sich als vorteilhaft, wohingegen eine Intervention bei Patienten ohne diese Eigenschaften häufiger nicht erfolgreich verläuft. Als zusätzliche Prädiktoren für den Interventionserfolg konnten die Größe der effektiven Regurgitationsöffnungsfläche (EROA), die *tenting area*, welche sich aus der Deformierung der Klappenstruktur ergibt, und die *Vena contracta* der TK identifiziert werden (Besler, Orban, et al., 2018).

Eine Evaluierung der rechtsventrikulären Funktion anhand der TAPSE, RV-FAC und enddiastolischen rechtsventrikulären Fläche erwiesen sich in einer neueren Studie nicht als signifikante Prädiktoren bezüglich des Überlebens und der Hospitalisierungsrate. Auch eine Betrachtung des echokardiographisch bestimmten, systolischen pulmonalarteriellen Drucks (sPAP) ermöglichte keine prädiktive Aussage. Es wird jedoch eine genauere Beurteilung der Hämodynamik durch eine Magnetresonanz oder eine invasive Messung mittels Rechtsherzkatheter (RHK) empfohlen (Karam et al., 2020), da die Bestimmung mittels Echokardiographie bei TI nur eingeschränkt möglich ist. Insbesondere kommt es durch eine relative Druckangleichung zwischen dem rechten Vorhof und der rechten Kammer über der insuffizienten TK zu einer Unterbewertung des pulmonalarteriellen Drucks, sodass die Diagnose einer pulmonalen Hypertonie fälschlicherweise ausbleibt (Rudski et al., 2010).

Mit dem Ziel anhand der Komorbiditäten Risikoprofile für die Durchführung einer TTVR herauszubilden, wurden Patientengruppen hinsichtlich der Mortalitäts- und Hospitalisierungsrate im ersten Jahr nach TTVR untereinander verglichen. Vor diesem Hintergrund konnte festgestellt werden, dass Patientengruppen mit Vorhofflimmern, einer dialysepflichtigen Niereninsuffizienz, einer pulmonalen Hypertonie oder einer Mitralklappeninsuffizienz gleichermaßen von der Intervention profitieren. Dennoch zeigte sich, dass Patienten mit pulmonaler Hypertonie trotz erfolgreicher Reduktion des Schweregrads der TI durch die TTVR eine höhere Re-Hospitalisierungsrate hatten (Schlotter et al., 2019). Zudem konnte gezeigt werden, dass ein erhöhter transpulmonaler Gradient (TPG), welcher vor allem im Rahmen einer präkapillären Hypertonie auftritt, von mehr als 12 mmHg mit einem schlechteren Überleben nach TTVR in Verbindung gebracht werden kann (Lurz et al., 2020). Dennoch fehlen zum derzeitigen Zeitpunkt randomisierte, kontrollierte Studien, um die Auswirkungen der TTVR auf das Überleben und die körperliche Belastbarkeit mit der aktuell etablierten Therapie in Beziehung zu setzen.

In der Vergangenheit konnten bereits einige echokardiographischer Prädiktoren für die erfolgreiche Durchführung einer TTVR bestimmt werden, welche eine Grundlage für die Indikationsstellung bilden, jedoch existieren bisher keine Angaben über die Aussagekraft einer invasiven Beurteilung der Hämodynamik mittels RHK oder mittels Magnetresonanz.

1.5 Pulmonale Hypertonie

Eine hochgradige TI tritt in vielen Fällen mit verschiedenen Komorbiditäten auf, wobei eine PH bei 27% dieser Patienten echokardiographisch diagnostiziert wird und somit zu den häufigsten Begleiterkrankungen zählt (Taramasso, Benfari, et al., 2019). Im klinischen Alltag wird die Diagnose einer PH oftmals durch einen gesteigerten systolischen pulmonalarteriellen Druck >50 mmHg echokardiographisch gestellt, für eine zuverlässigere Diagnose empfiehlt die Leitlinie zur Diagnostik und Behandlung einer pulmonalen Hypertonie hingegen eine Berücksichtigung des mittleren pulmonalarteriellen Drucks (mPAP). Dieser ermöglicht bei einer Steigerung auf einen Druck von ≥ 25 mmHg die Diagnosestellung einer PH (Galiè et al., 2015). Zudem kann eine PH in fünf

verschieden Formen unterteilt werden, denen unterschiedliche Ursachen zugrunde liegen und welche entweder zu der präkapillären oder postkapillären PH gezählt werden. Die präkapilläre PH kann beispielsweise als pulmonalarterielle Hypertonie (Klasse 1) durch Umbauprozesse in der Pulmonalarterie oder durch eine Lungenerkrankungen (Klasse 3) oder rezidivierende Embolien (Klasse 4) bedingt sein. Definitionsgemäß zeigt sich bei allen Formen der präkapillären PH neben einem erhöhten mPAP auch ein mittlerer pulmonal-kapillärer Verschlussdruck (PCWP) von ≤ 15 mmHg. Zu einer postkapillären PH kommt es hingegen durch eine eingeschränkte Leistung des linken Herzens (Klasse 2) und geht mit einem erhöhten PCWP >15 mmHg einher. Alternativ kann durch einen transpulmonalen Gradienten < 7 mmHg oder einen pulmonalen Gefäßwiderstand ≤ 3 WE eine postkapilläre PH diagnostiziert werden (Hoeper et al., 2017).

Die Diagnosestellung einer PH stellt sich in der Echokardiographie bei Patienten mit TI als problematisch dar, da durch eine relative Druckangleichung zwischen dem rechten Vorhof und der Kammer der sPAP deutlich unterschätzt wird. Dementsprechend sollte in Grenzfällen zur genaueren Beurteilung ein RHK mit invasiver Bestimmung des pulmonalen Drucks erfolgen (Hausleiter et al., 2018). Bei einem Vergleich zwischen den invasiv und den echokardiographisch bestimmten Werten für den sPAP bei Patienten vor einer TTVR konnte eine deutliche Diskrepanz festgestellt werden. Nur bei 55% der Patienten, bei denen invasiv eine PH mit einem sPAP >50 mmHg diagnostiziert wurden, konnte diese Diagnose auch in der Echokardiographie gestellt werden. Deswegen wurde durch die invasive Messung im RHK die Diagnose einer pulmonalen Hypertonie deutlich häufiger gestellt und betraf 50% der behandelten Patienten (Lurz et al., 2020).

1.6 Zielsetzung

Zum aktuellen Zeitpunkt ist der Erkenntnisstand bezüglich der Indikationsstellung und möglicher Prädiktoren für den Erfolg einer kathetergesteuerten Segel-basierten Trikuspidalklappenrekonstruktion noch lückenhaft. Bisher zeigten sich sowohl eine hohe prozedurale Sicherheit als auch gute mittelfristige Ergebnisse der TTVR. Zur weiteren Etablierung der TTVR bei hochgradiger TI wäre jedoch die Identifikation

von belastbaren Prädiktoren für die Erfolgswahrscheinlichkeit und die Mortalität einer Intervention wünschenswert.

Wie bereits geschildert, erfolgt die Beurteilung einer TI vorerst anhand von echokardiographischen Untersuchungen, auch wenn diese vor allem in Bezug auf die Hämodynamik nur limitierte Ergebnisse erbringt. Dies liegt vordergründig daran, dass bei hochgradiger oder massiver TI das Druckgefälle zwischen rechtem Ventrikel und Atrium verändert ist und es dadurch zu großen Messfehlern und einer Fehleinschätzung der hämodynamischen Situation kommen kann. Eine direkte Messmethode bietet eine Katheterisierung, bei der die Drücke im rechten Herzen und im Lungenkreislauf trotz TI genauer bestimmt werden können. Auch wenn es sich hierbei um eine invasive Diagnostik handelt, kann diese im Rahmen der Intervention durchgeführt werden, ohne dass ein weiterer Eingriff notwendig ist oder ein erhöhtes diagnostisches Risiko entsteht.

Bis dato existieren keine genauen Angaben über die hämodynamische Situation von Patienten, welche eine TTVR erhalten sollen und den Auswirkungen dieser auf den Erfolg und das Überleben nach dem Eingriff. Dementsprechend soll in der hier vorliegenden Studie erstmals eine Grundlage für die Bestimmung von möglichen positiven und negativen Prädiktoren für die Mortalität nach TTVR geschaffen werden. Um die Auswirkungen einer isolierten Intervention an der TK besser beurteilen zu können und einer Verfälschung der Ergebnisse durch weitere Interventionen vorzubeugen, wurden in dieser Studie ausschließlich Patienten mit isolierter TTVR betrachtet.

2. Methoden

2.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine internationale, multizentrische Studie. Beteiligt waren Patienten aus den folgenden vier Krankenhäusern: Klinikum der Universität München der Ludwig-Maximilians-Universität, Zentrum für Kardiologie der Johannes-Gutenberg-Universität in Mainz, Herzzentrum Leipzig der Universität Leipzig und das *St. Michaels Hospital* der *University of Toronto* in Kanada.

Betrachtet wurden Patienten mit einer hochgradigen oder massiven, symptomatischen TI, welche im Zeitraum vom Januar 2016 bis November 2019 eine TTVR als individuellen Heilversuch erhalten haben und bei denen umfangreiche RHK-Daten vorlagen. Alle Patienten zeigten unter einer optimalen medikamentösen Therapie Symptome der TI und wurden durch ein lokales, interdisziplinäres Herzteam betreut. Aufgrund eines hohen operativen Risikos kamen die eingeschlossenen Studienteilnehmer jedoch nicht für eine chirurgische Trikuspidalklappenrekonstruktion oder einen Trikuspidalklappenersatz in Frage.

Alle Patienten wurden einer klinischen Untersuchung unterzogen und erhielten vorab eine Beurteilung der körperlichen Belastbarkeit. Ebenso wurde ein Blutbild erstellt und es erfolgte eine Einschätzung der Nierenfunktion und der Herzinsuffizienzmarker. Es erfolgte eine echokardiographische Untersuchung zur Bestimmung des Schweregrads der TI, der Herzfunktion und der Herzklappenfunktion zur Indikationsstellung einer TTVR. Nach erfolgter Intervention wurde eine echokardiographische Untersuchung der Patienten vor Entlassung und bei den Nachuntersuchungen durchgeführt, um Veränderungen des Schweregrads der TI und der Herzfunktion evaluieren zu können. In die Studie konnten alle behandelten Patienten der oben genannten Zentren, bei denen die Daten eines präinterventionell vor TTVR durchgeführten RHK vorlagen, eingeschlossen werden. Nach der Implantation der Clips wurden noch während des Eingriffs Veränderungen der Hämodynamik aufgezeichnet. Um den Effekt einer isolierten TTVR besser beurteilen zu können, wurden Patienten, welche zeitgleich zur TTVR eine weitere

Behandlung eines Klappenvitiums erhalten haben, nicht in die Studie eingeschlossen. Bei den Studienteilnehmern, welche an den Kliniken der Ludwig-Maximilians-Universität und der Universität Leipzig behandelt wurden, erfolgte im Rahmen der Nachuntersuchungen neben einer echokardiographischen Kontrolle ebenfalls eine erneute Beurteilung der körperlichen Belastbarkeit.

Als primärer Endpunkt dieser Studie wurde die 1-Jahres-Mortalität nach TTVR unabhängig von der Todesursache gewählt. Die Zielsetzung der Studie besteht darin, mögliche hämodynamische Prädiktoren für das Überleben nach einer kathetergesteuerten Segel-basierten Trikuspidalklappenrekonstruktion bei inoperablen Patienten zu identifizieren. Im Verlauf der Studie stellten sich die Patienten im Beobachtungszeitraum zu Nachuntersuchungen in den jeweiligen Kliniken vor oder sie wurden telefonisch kontaktiert. Alle Probanden haben einer wissenschaftlichen Datenauswertung vor dem Eingriff schriftlich zugestimmt. Die lokalen Ethikkommissionen der jeweiligen Studienzentren haben der retrospektiven Auswertung von Patientendaten mit TTVR zugestimmt.

2.2 Klinische Untersuchungen

Bei allen Studienteilnehmern wurde vor Beginn der Studie eine umfassende körperliche Untersuchung durchgeführt, wobei ein besonderes Augenmerk auf kardiovaskuläre Begleiterkrankungen und Anzeichen einer Herzinsuffizienz gelegt wurde. Des Weiteren erhielten alle Studienteilnehmer eine laborchemische Blutuntersuchung mit Erstellung eines Blutbildes und Erfassung der Leber- und Nierenwerte. Die vorhandenen Vorerkrankungen wurden anhand von vorliegenden Arztbriefen und anhand der Aussagen der Teilnehmenden erfasst.

Zusätzlich wurden präinterventionell Determinanten der körperlichen Belastbarkeit bei Herzinsuffizienz bestimmt. Die alltägliche, subjektive Belastbarkeit wurde anhand der NYHA Klassifikation in vier Stadien eingeteilt. Stadium 1 entspricht keiner Dyspnoe bei körperlicher Belastung, wohingegen Patienten in Stadium 3 bereits bei geringer Belastung und in Stadium 4 in Ruhe Symptome einer Herzinsuffizienz aufweisen (Holland et al., 2010). Eine objektive Einschätzung der körperlichen Belastbarkeit wurde anhand des 6-Minuten-Gehtests erhoben, bei dem die Probanden innerhalb von sechs Minuten die maximal mögliche Distanz

zurückgelegen sollen (Holland et al., 2014). Zusätzlich wurde zur laborchemischen Beurteilung der Herzinsuffizienz die Konzentration des N-terminalen pro brain natriuretic peptide (NT-proBNP) bestimmt, welches mit einer fortschreitenden Insuffizienz korreliert und ein Prädiktor für das Überleben darstellt (Salah et al., 2019).

2.3 Echokardiographie

Vor der geplanten Intervention wurden alle Patienten einer echokardiographischen Untersuchung unterzogen, welche einerseits der Interventionsplanung und andererseits der Beurteilung der Herz- und Klappenfunktion diene. Als Untersuchungsgeräte standen je nach Ausstattung der teilnehmenden Zentren ein *Epiq7* des Herstellers *Philips Healthcare* oder ein *GE Vivid E9/E95* von *General Electric* zur Verfügung.

Die rechtsventrikuläre Funktion wurde, gemäß der Empfehlungen der *American Society of Echocardiography*, anhand der TAPSE und der rechtsventrikulären Auswurfleistung (RV-FAC) beurteilt. Zur Bestimmung der TAPSE wird die Bewegung des Trikuspidalanulus in Richtung der Herzspitze während der Systole gemessen, wobei eine Bewegung von weniger als 16 mm für eine systolische Dysfunktion des rechten Ventrikels spricht. Bei der RV-FAC handelt es sich um eine 2-dimensionale Berechnung der Auswurfleistung anhand der Flächenabnahme des rechten Ventrikels im 4-Kammerblick während der Systole. Diese wird wie folgt berechnet:

$$RV-FAC = \left(100 * \frac{RVFläche\ enddiastolisch - RVFläche\ endsystolisch}{RVFläche\ enddiastolisch} \right)$$

Eine rechtsventrikuläre Auswurfleistung von mehr als 35% wird als normwertig angesehen, eine Auswurfleistung darunter als eingeschränkt (Rudski et al., 2010).

Eine Abschätzung des systolischen pulmonalarteriellen Drucks erfolgte durch Messung des Druckgradienten über der TK unter Berücksichtigung des rechtsatrialen Drucks:

$$sPAP = 4 * (TK\ max.\ Regurgitationsgeschwindigkeit)^2 + mRAP$$

Eine systolischer pulmonalarterieller Druck >36 mmHg wird als erhöht gewertet, bei Werten >50 mmHg ist das Vorliegen einer pulmonalen Hypertonie sehr wahrscheinlich. Leicht erhöhte Werte zeigen sich hingegen auch bei älteren oder übergewichtigen Patienten ohne das Vorliegen einer pulmonalen Hypertonie, sodass in diesen Grenzfällen eine zusätzliche Beurteilung zur Diagnosestellung einer pulmonalarteriellen Hypertonie notwendig ist (Bossone et al., 2013).

Die Funktion des linken Ventrikels wurde anhand der linksventrikulären Auswurfleistung (LVEF), welche analog zur rechtsventrikulären Auswurfleistung berechnet wird, bestimmt. Hierbei wird ein linksventrikulärer Auswurf von $> 55\%$ als normwertig angesehen, jedoch wird eine Auswurfleistung von 41-55% als mild, 30-40% als moderat und $< 30\%$ als stark eingeschränkt gewertet (Harkness et al., 2020).

Die Schweregrade der Trikuspidalklappen- und Mitralklappeninsuffizienz wurden anhand der aktuellen Empfehlungen zur Beurteilung von Herzklappeninsuffizienzen der *American Society of Echocardiography* ermittelt (Zoghbi et al., 2003). In Anlehnung an neue Klassifizierungsvorschläge wurde die Intensität der Insuffizienz jedoch in vier Schweregrade unterteilt: leichtgradig (Grad 1), mittelgradig (Grad 2), hochgradig (Grad 3) und massiv (Grad 4) (Hahn & Zamorano, 2017). Postinterventionell erfolgte eine erneute Beurteilung des Insuffizienzgrades nach den gleichen Gesichtspunkten, um die Veränderung des Schweregrades zu quantifizieren. Eine vorhandene Mitralklappeninsuffizienz wurde analog zur Einteilung der Schweregrade der TI in vier Grade eingeteilt.

2.4 Bewertung der Hämodynamik mittels Rechtsherzkatheter

Die Indikation zur interventionellen TTVR konnte gestellt werden, wenn sich in den Voruntersuchungen eine symptomatische und mindestens hochgradige TI ergaben und die Patienten als inoperabel eingeschätzt wurden. Im Rahmen des Eingriffs erhielten die Patienten vor Implantation des Clips eine weitreichende Untersuchung der Hämodynamik mittels RHK.

Mit Hilfe einer Drucksonde wurde die rechtsatriale Druckkurve der Patienten aufgezeichnet und der mittlere rechtsatriale Druck (mRAP) bestimmt. Eine

Druckkurve im rechten Vorhof setzt sich im Verlauf der Herzaktion aus den folgenden Bestandteilen zusammen: Ein Druckanstieg in Form einer „a“-Welle symbolisiert die atriale Kontraktion und der anschließende Ausschlag als „c“-Welle das Vorwölben der geschlossenen TK zu Beginn der ventrikulären Systole. Daraufhin führt die ventrikuläre Kontraktion mit einer Verschiebung der Ventilebene zu einem Druckabfall im Bereich des „x“-Tales, gefolgt von der passiven Füllung des rechten Atriums und einem erneuten Druckanstieg bis zur „v“-Welle. Nach Öffnung der TK kommt es in Form des „y“-Tales zum Ausstrom in den rechten Ventrikel und zum erneuten Druckabfall. Anschließend beginnt die Herzaktion von vorn (Chokkalingam Mani & Chaudhari, 2021).

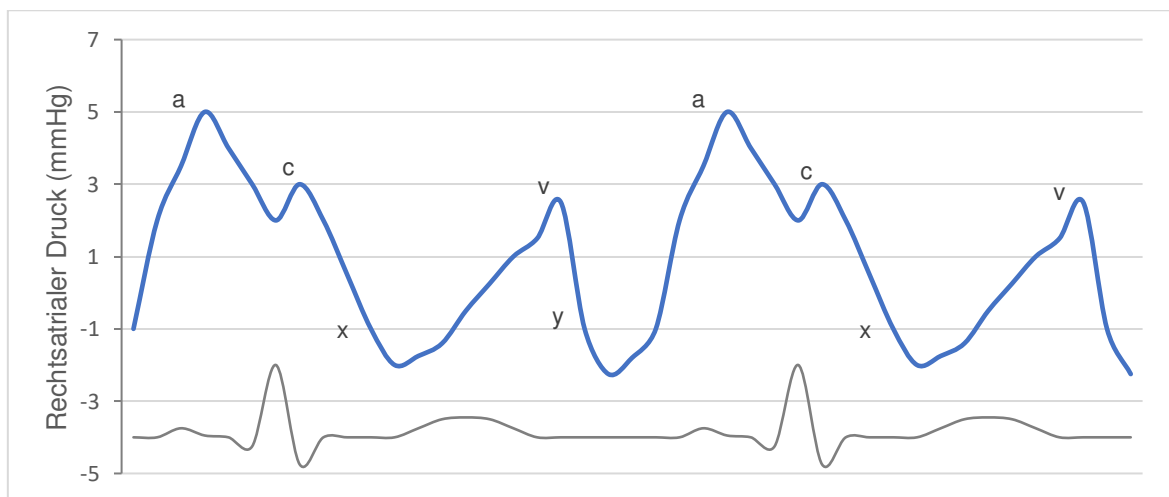


Abbildung 7: Druckkurve im rechten Vorhof im Verlauf der Herzaktion (blau) mit Elektrokardiogramm (grau). Einzelne Wellen sind mit entsprechenden Buchstaben markiert; (Spyridopoulos, 2006).

Insgesamt zeigen sich im rechten Vorhof eher geringe Drücke, die „a“-Welle ist bis 9 mmHg normwertig, die „v“-Welle sollte maximal 6 mmHg betragen. Daraus ergibt sich ein Normwert für den mRAP von 2-5 mmHg (Spyridopoulos, 2006). In Folge einer TI kommt es hingegen zu einer Angleichung der Druckkurven, einer sogenannten Ventrikularisierung, zwischen dem rechten Vorhof und der Kammer, sodass eine Steigerung der „v“-Welle, eine Abflachung des „x“-Tales und eine Vertiefung des „y“-Tales entstehen.

Zusätzlich erfolgte die Bestimmung des pulmonalarteriellen Drucks direkt unter Verwendung einer Drucksonde, wobei der sPAP im Bereich von 15-30 mmHg und der diastolische pulmonalarterielle Druck (dPAP) zwischen 5-16 mmHg liegen sollte. Der mPAP errechnet sich aus diesen beiden Werten mit folgender Formel:

$$mPAP = \frac{2 * dPAP + sPAP}{3}$$

Als Normwert für den mPAP gilt ein Druck von 10-22 mmHg (Lapp & Krakau, 2019).

Zudem erfolgte eine direkte Bestimmung des PCWP durch Einschwemmung eines Ballonkatheters über den rechten Ventrikel in die Pulmonalarterie. Der PCWP entspricht dem enddiastolischen Druck im linken Vorhof und ermöglicht sowohl eine Abschätzung der linksventrikulären Funktion als auch einer postkapillären pulmonalen Hypertonie. Mit Hilfe des PCWP kann ferner der TPG bestimmt werden, welcher das Druckgefälle zwischen der Pulmonalarterie und dem linken Vorhof abbildet. Der TPG wird aus der Differenz zwischen mPAP und PCWP berechnet (Lapp & Krakau, 2019).

$$TPG = mPAP - PCWP$$

Außerdem nimmt der pulmonale Gefäßwiderstand Einfluss auf die Hämodynamik. Im Allgemeinen kann ein vaskulärer Widerstand durch den Quotienten aus der Druckdifferenz in einem Abschnitt und dem Durchflussvolumen pro Zeit berechnet werden. Dementsprechend wurde der pulmonalvaskuläre Widerstand (PVR) aus der Druckdifferenz zwischen der Pulmonalarterie und dem linken Vorhof und dem Herzzeitvolumen (HZV) wie folgt berechnet:

$$PVR = \frac{mPAP - PCWP}{HZV}$$

Im Rahmen einer PH spricht ein gesteigerter PVR von mehr als 3 WE für eine präkapilläre Form der PH (Rosenkranz & Preston, 2015).

Zur Beurteilung der Herzfunktion wurde das HZV, welches die beförderte Blutmenge pro Minute bezeichnet, mittels Thermodilutionskatheter ermittelt. Hierbei wird eine kältere Flüssigkeit in den rechten Vorhof injiziert während mit einer weiteren Sonde die Temperatur in der Pulmonalarterie gemessen wird. Kommt es innerhalb der Pulmonalarterie zu einer schnellen Temperaturangleichung, deutet dies auf eine schnelle Auswaschung und ein höheres HZV hin. Bleibt ein Temperaturunterschied zur normalen Bluttemperatur hingegen über einen längeren Zeitraum bestehen, weist dies auf ein verringertes HZV hin. Das durchschnittliche HZV ist abhängig von

der Körpergröße, dem Gewicht, Alter und Geschlecht des Patienten. Das mittlere HZV beim Gesunden liegt im Bereich von 6-8 l/min, um eine bessere Vergleichbarkeit zwischen den Patienten zu ermöglichen, wird der Herzindex, welcher das HZV auf die Größe der Körperoberfläche und somit auf die Größe des Patienten bezieht, verwendet (Lapp & Krakau, 2019). Als weiterer Indikator für die Funktion und Kontraktilität des rechten Ventrikels wurde die rechtsventrikuläre Schlagarbeit (RVSW) berechnet. Die Schlagarbeit hängt von der Drucksteigerung, welche das Herz zwischen dem rechten Vorhof und der Pulmonalarterie leisten muss (mPAP-mRAP), und von dem Schlagvolumen (SV) ab (Ibe et al., 2018).

$$RVSW = 0,0136 * SV * (mPAP - mRAP)$$

Zur weiteren Beurteilung der Kontraktilität und der Funktion des rechten Herzens hat sich in den letzten Jahren der pulmonalarterielle Pulsatilitätsindex (PAPi) etabliert, welcher sich direkt aus dem invasiv gemessenen Druck im rechten Vorhof und in der Pulmonalarterie wie folgt berechnen lässt:

$$PAPi = (sPAP - dPAP)/mRAP$$

Demzufolge steht ein hoher systolischer pulmonalarterieller Druck für eine hohe Kontraktilität des rechten Ventrikelmyokards gegen eine hohe Nachlast, während ein gesteigerter, rechtsatrialer Druck für eine eingeschränkte Herzleistung steht (Lim & Gustafsson, 2020). Bisher konnte gezeigt werden, dass der PAPi bei Patienten mit einer chronischen Herzinsuffizienz nach einer interventionellen Behandlung einer Mitralklappeninsuffizienz mittels MitraClip als ein geeigneter Prädiktor für das Überleben fungiert. Dort zeigte sich, dass Patienten mit einem reduzierten PAPi ein erhöhtes Mortalitätsrisiko aufweisen (Osteresch et al., 2021).

2.5 Kathetergesteuerte Segel-basierte Trikuspidalklappenrekonstruktion

Im Zuge der Studie wurden für die durchgeführte Intervention Kathetersysteme genutzt, welche regulär für eine Segel-basierte Rekonstruktion der Mitralklappe Verwendung finden. Zum Einsatz kamen sowohl der MitraClip® des Herstellers Abbott Laboratories als auch PASCAL® des Herstellers Edwards Lifescience. Die Entscheidung über die Auswahl des verwendeten Kathetersystems und die Anzahl

der nötigen Clips, um eine zufriedenstellende Reduktion der Insuffizienz zu erreichen, wurde durch den behandelnden Arzt getroffen.

Der Eingriff wurde in Anlehnung an die aktuellen Expertenempfehlungen in Allgemeinanästhesie und unter gleichzeitiger, mehrfacher Bildgebung mittels transthorakaler und transösophagealer Echokardiographie und fluoroskopischer Durchleuchtung durchgeführt. Der Zugang zur Tk erfolgte standardmäßig über die rechte Femoralvene und das Kathetersystem wurde über die Vena cava inferior und den rechten Vorhof bis zur TK vorgebracht. Dort erfolgte nach der hämodynamischen Voruntersuchung die Implantation der Clips. Die Ränder der Klappensegel wurden an einer geeigneten Stelle gegriffen und adaptiert. Vor der endgültigen Implantation des Clips wurde die richtige und sichere Positionierung sonographisch überprüft und gegebenenfalls angepasst. Falls durch die Implantation eines Clips keine ausreichende Koaptation der Segelränder und somit eine zufriedenstellende Reduktion der TI erreicht werden konnte, wurden an anderen Positionen weitere Clips eingebracht.

Im Anschluss an die Intervention verblieben die Patienten meist für eine Nacht in intensivmedizinischer Beobachtung und vor einer Entlassung des Studienteilnehmers erfolgte eine echokardiographische Kontrolle des Interventionsergebnisses.

2.6 Statistische Auswertung

Als primärer Endpunkt der Studie wurde die 1-Jahres-Mortalität unabhängig von der Todesursache gewählt. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie wurden anhand der nachfolgenden Kriterien und Methoden beurteilt und dargestellt: Alle kategorialen Parameter wurden durch Anzahl und Anteil an den erfassten Werten in Prozent wiedergegeben. Metrische Ergebnisse wurden als Median mit Interquartilsabstand (IQR) zwischen dem ersten und dem dritten Quartil angegeben. Konnte bei metrischen Werten mittels Shapiro-Wilk-Test nachgewiesen werden, dass bei diesen eine Normalverteilung vorlag, erfolgte die Darstellung als Mittelwert mit zugehöriger Standardabweichung (SD). Ob ein signifikanter Unterschied zwischen zwei Messwerten bestand, wurde bei metrischen und normalverteilten Parametern durch die Durchführung eines gepaarten oder ungepaarten t-Tests ermittelt. Waren

die metrischen Parameter hingegen nicht normalverteilt, erfolgte eine Beurteilung der Signifikanz eines Unterschiedes zwischen zwei Ergebnissen anhand einer gepaarten oder ungepaarten Wilcoxon Analyse.

Zur Bestimmung von hämodynamischen Prädiktoren für die 1-Jahres-Mortalität nach TTVR wurden alle Messparameter, die im Zuge der Rechtsherz-katheterisierung zuvor erfasst wurden, einer univariaten Cox-Regressionsanalyse unterzogen. Diese Ergebnisse wurden in Form des ermittelten Hazard Ratios (HR) mit jeweiligem 95% Konfidenzintervall (KI) und Signifikanzwert dargestellt. Ergab die Cox-Regressionsanalyse einen Signifikanzwert von $p < 0,05$, wurde in der vorliegenden Arbeit von einem statistisch signifikanten Ergebnis ausgegangen. Im Anschluss an die Cox-Regressionsanalyse wurden alle signifikanten Parameter in eine *Receiver Operating Characteristic* (ROC) Analyse einbezogen und mit Hilfe des Youden-Index ein Grenzwert ermittelt. Die Aussagekraft des Grenzwerts wurde mittels Sensitivität, Spezifität und Genauigkeit, welche dem Anteil der richtigen Vorhersagen an allen Vorhersagen entspricht, beurteilt und dargestellt.

Des Weiteren wurden durch die Kombination von mehreren Parametern Patienten mit einer ähnlichen hämodynamischen Situation in verschiedene Gruppen zusammengefasst. Ein Vergleich dieser Patientengruppen soll eine genauere Vorhersage über das Überleben und den Erfolg der TTVR ermöglichen. Ob ein signifikanter Unterschied in der Verteilung der Messergebnisse oder Eigenschaften zwischen den hierbei verglichenen Gruppen bestand, wurde mittels Kruskal-Wallis und Chi-Quadrat-Test überprüft.

Die statistische Auswertung erfolgte unter Verwendung des Statistikprogramms *RStudio*.

3. Ergebnisse

3.1 Allgemeine Eigenschaften der Studienteilnehmer

In die betrachtete Studie konnten insgesamt 236 Studienteilnehmer eingeschlossen werden, um prädiktive Parameter für das Überleben nach TTVR unter den echokardiographischen und hämodynamischen Parametern zu identifizieren.

Bei den betrachteten Studienteilnehmern betrug das mediane Alter 78 Jahre (IQR 74-82 Jahre) und es handelte sich zu 53% um Frauen. Bei allen lag eine symptomatische TI vor, welche echokardiographisch als eine hochgradige (59%) oder massive (41%) Insuffizienz eingestuft wurde. Das anhand des *EuroSCORE II* berechnete mediane Risiko für die operative und postoperative Mortalität bei einem herzchirurgischen Eingriff betrug für die Probanden im Median 5,3% (IQR 3,3-10,3%). Der von LaPar entwickelten Score zur Abschätzung der Mortalität und schweren Morbidität bei isolierten chirurgischen Trikuspidalklappeneingriffen ergab mit einem Median von 9% (IQR 7-15%) ein vergleichsweise höheres Risiko. Der mediane Body Mass Index (BMI) der Teilnehmenden lag bei 26 kg/m² (IQR 23-29 kg/m²). Alle Patienten, welche neben einer TTVR eine hochgradige Mitralklappeninsuffizienz und / oder eine zeitgleiche kathetergesteuerte Mitralklappenrekonstruktion aufwiesen, wurden im Rahmen der Studie nicht berücksichtigt.

Die körperliche Belastbarkeit war vor TTVR bei den meisten Patienten stark eingeschränkt und wurde bei 20% mit NYHA IV und 69% der Patienten mit NYHA III beurteilt. In einem präinterventionell durchgeführten 6-Minuten-Gehtest legten die untersuchten Probanden eine mediane Distanz von 229 m (IQR 153-348 m) zurück, während die Konzentration des Herzinsuffizienzmarkers NT-proBNP im Serum mit 2952 ng/l (IQR 1440-6006 ng/l) deutlich erhöht war.

Außerdem war in einer laborchemischen Untersuchung die Nierenfunktion mit einer medianen glomerulären Filtrationsrate (GFR) von 46 ml/min mäßig eingeschränkt, wobei bei einem Fünftel der Teilnehmer eine stark verminderte Nierenfunktion mit einer GFR < 30 ml/min nachgewiesen wurde. Das Blutbild zeigte insgesamt eine mediane Hämoglobin-Konzentration von 12 g/dl.

Zudem lagen bei den meisten Behandelten mehrere Vorerkrankungen und kardiovaskuläre Risikofaktoren vor: So litten 88% der Studienteilnehmer an einer arteriellen Hypertonie und 27% an einem Diabetes mellitus. In der Vorgeschichte ist bei 43% eine koronare Herzkrankheit diagnostiziert worden, wobei 9% bereits einen Myokardinfarkt erlitten hatten. An weiteren Vorerkrankungen wiesen 89% Herzrhythmusstörungen in Form von Vorhofflimmern und 39% der betrachteten Probanden eine chronisch, obstruktive Lungenerkrankung auf. Bei einem Drittel der Patienten ist in der Vorgeschichte eine Herzoperation jeglicher Art und bei einem Viertel eine Herzschrittmacherimplantation durchgeführt worden.

Patienteneigenschaften zu Studienbeginn	N = 236
Alter, Jahre	78 (74-82)
Geschlecht, weiblich	126 (53)
BMI, kg/m ²	26 (23-29)
EuroSCORE II, %	5 (3-10)
Risikoscore nach La Par, %	9 (7-15)
NYHA Klasse	
NYHA II	27 (11)
NYHA III	163 (69)
NYHA IV	46 (20)
Arterielle Hypertonie	195 (88)
Vorhofflimmern	186 (89)
Koronare Herzkrankheit	96 (43)
Chronisch, obstruktive Lungenerkrankung	42 (18)
Diabetes mellitus	60 (27)
Schrittmacherimplantation	53 (24)
Myokardinfarkt	20 (9)
Kardialer Voroperation	48 (32)
6-Minuten-Gehtest, m	229 (153-348)
NT-proBNP, ng/l	2952 (1440-6006)
GFR, ml/min	46 (33-59)
GFR <30 ml/min	39 (20)
Hämoglobin, g/dl	12 (10-13)

Tabelle 1: Ausgangswerte der Patienteneigenschaften bei Studienbeginn. Die Ergebnisse werden als Median (IQR) oder als Anzahl (%) angegeben. BMI: Body Mass Index; NYHA: New York Heart Association; NT-proBNP: N-Terminal pro brain natriuretic peptide; GFR: Glomeruläre Filtrationsrate

3.2 Echokardiographische und hämodynamische Ausgangswerte

Bei der echokardiographischen Voruntersuchung des rechten Herzens zeigten 59% der Studienteilnehmer eine hochgradige (Grad 3) und 41% eine massive (Grad 4)

Insuffizienz der TK. Die rechtsventrikuläre Auswurfleistung wurde anhand eines medianen RV-FAC von 40% (IQR 33-47%) und mit einer TAPSE von 17 mm (IQR 14-20 mm) als normwertig bestimmt, jedoch befand sich die rechtsventrikuläre Auswurfleistung an der unteren Normgrenze. Der systolische pulmonalarterielle Druck lag im Median bei 41 mmHg (IQR 32-49 mmHg) und war somit über der oberen Norm von 35 mmHg. Des Weiteren wurde bei 23% (52) der Patienten eine PH mit einem sPAP > 50 mmHg festgestellt. Aus dem präinterventionellen, echokardiographisch bestimmten sPAP konnte jedoch keine signifikante Vorhersage für die 1-Jahres-Mortalität nach TTVR abgeleitet werden (HR 1,01; 95% KI 0,99-1,03; $p = 0,29$).

Des Weiteren zeigte sich bei den Patienten echokardiographisch eine insgesamt erhaltene linksventrikuläre Auswurfleistung von 55% (IQR 50-60%). Gleichzeitig bestand bei einem Großteil der Patienten (73%) keine oder nur eine geringfügige Mitralklappeninsuffizienz, bei 23% eine mittelgradige (Grad 2) und bei 4% eine hochgradige Mitralklappeninsuffizienz.

Echokardiographische Parameter	N = 236
LVEF, %	55 (50-60)
TAPSE, mm	17 (14-20)
RV-FAC, %	40 (33-47)
sPAP geschätzt, mmHg	41 (32-49)
Trikuspidalklappeninsuffizienz	
Grad 3	139 (59)
Grad 4	97 (41)
Mitralklappeninsuffizienz	
Grad ≤ 1	170 (73)
Grad 2	53 (23)
Grad 3	9 (4)
Grad 4	0 (0)

Tabelle 2: Ergebnisse der echokardiographischen Untersuchung vor TTVR. Die Ergebnisse werden als Median (IQR) oder als Anzahl (%) angegeben. LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; TAPSE: Tricuspid annular plane systolic excursion; RV-FAC: Rechtsventrikuläre Auswurfleistung; sPAP: systolischer pulmonalarterieller Druck

In der invasiven Messung der hämodynamischen Parameter mittels RHK wurde eine starke Erhöhung des mRAP auf 15 mmHg (IQR 11-21 mmHg) gemessen. Hierbei zeigte sich auch die „v“-Welle mit 21 mmHg (IQR 14-28 mmHg) auf ein Vielfaches über der Norm gesteigert.

Außerdem konnten in der invasiven Untersuchung höhere Werte für den pulmonalarteriellen Druck als in den echokardiographischen Voruntersuchungen festgestellt werden. Der pulmonalarterielle Druck war diastolisch auf 20 mmHg (IQR 16-25 mmHg) und systolisch auf 45 mmHg (IQR 37-57 mmHg) erhöht. Zwischen den echokardiographischen und invasiven Messwerten für den systolischen pulmonalarteriellen Druck bestand eine signifikante Korrelation, aber eine Überschreitung des Grenzwerts von 50 mmHg wurde echokardiographisch seltener festgestellt. Während in der Echokardiographie nur bei 23% der Untersuchten eine Grenzwertüberschreitung ermittelt wurde, erfolgte dies in der RHK-Untersuchung bei 36% der Patienten. Da auch der mittlere pulmonalarterielle Druck auf 30 mmHg (IQR 24-36 mmHg) gesteigert war, musste bei 72% (171) der Studienteilnehmer eine PH mit einem mPAP von ≥ 25 mmHg diagnostiziert werden.

Zusätzlich wurde ein reduziertes Herzzeitvolumen von 4,2 l/min (IQR 3,2-5,3 l/min) festgestellt, welches einem medianen Herzindex von 2,2 l/min/m² entsprach. Demzufolge lag bei 59% der Patienten ein reduzierter Herzindex unter 2,5 l/min/m² vor. Zudem präsentierten sich der transpulmonale Gradient mit 10 mmHg (IQR 7-15 mmHg) im Median als erhöht. Der pulmonale Gefäßwiderstand (PVR) war ebenfalls bei 35% der Patienten auf Werte ≥ 3 WE erhöht und lag im Median bei 2,3 WE (IQR 1,7-3,4 WE). Auch der mittlere pulmonal-kapilläre Verschlussdruck (PCWP) war mit 19 mmHg (IQR 15-24 mmHg) pathologisch erhöht und wies auf einen erhöhten Druck im linken Vorhof hin. Weiterhin betrug der pulmonalarterielle Pulsatilitätsindex 1,8 (IQR 1,2-2,5).

Hämodynamische Parameter	N = 236
sPAP, mmHg	45 (37-57)
dPAP, mmHg	20 (16-25)
mPAP, mmHg	30 (24-36)
mPAP \geq 25 mmHg	171 (72)
mRAP, mmHg	15 (11-21)
PCWP, mmHg	19 (15-24)
TPG, mmHg	10 (7-15)
PVR, WU	2,3 (1,7-3,4)
PVR \geq 3 WU	65(35)
PAPi	1,8 (1,2-2,5)
„v“-Welle, mmHg	21 (14-28)
Herzzeitvolumen l/min	4,2 (3,2-5,3)
Herzindex, < 2,5 l/min/m ²	111 (59)
RVSW, g*m	12 (7-19)

Tabelle 3: Hämodynamische Ausgangswerte vor TTVR aller Studienteilnehmer. Die Ergebnisse werden als Median (IQR) oder als Anzahl (%) angegeben. sPAP: systolischer pulmonalarterieller Druck; dPAP: diastolischer pulmonalarterieller Druck; mPAP: mittlerer pulmonalarterieller Druck; mRAP: mittlerer rechtsatrialer Druck; PCWP: mittlerer pulmonal-kapillärer Verschlussdruck; TPG: transpulmonaler Gradient; PVR: pulmonaler Gefäßwiderstand; WE: Wood Einheiten; PAPi: pulmonalarterieller Pulsatilitätsindex; RVSW: rechtsventrikuläre Schlagarbeit

3.3 Kathetergestützte, Segel-basierte Trikuspidalklappenrekonstruktion und ihre hämodynamischen Auswirkungen

Während der TTVR wurden durch die behandelnden Kardiologen zwischen einem und vier (SD 2 \pm 0,66) Segel-basierte Clips implantiert, wobei mit Abstand am häufigsten 2 Clips (59%) für eine zufriedenstellende Reduktion notwendig waren. Bei 23% der Behandelten wurden 3 Clips eingebracht, wohingegen die Verwendung von 4 Clips nur in drei Fällen nötig war.

Durch die TTVR konnte bei 93% der Patienten echokardiographisch eine Reduktion der TI um mindestens einen Schweregrad und bei 60% der Patienten sogar um mindestens zwei Schweregrade erreicht werden. Dennoch blieb postinterventionell bei 16% der Studienteilnehmer eine hochgradige TI zurück. Der präinterventionelle Schweregrad der TI war nicht mit einem unterschiedlichen Überleben nach TTVR assoziiert und es zeigte sich für Patienten mit einer hochgradigen oder massiven TI eine ähnliche Mortalitätsrate im ersten Jahr nach TTVR. Hingegen konnte festgestellt werden, dass der Insuffizienzgrad nach TTVR im weiteren Verlauf signifikant mit der 1-Jahres-Mortalität (HR 1,94; 95% KI 1,17-3,22; p < 0,01)

korrelierte, sodass sich bei Patienten mit einem höheren Schweregrad der TI nach TTVR eine erhöhte Mortalität zeigte. In der folgenden Abbildung 8 ist die Überlebensfunktion der Patienten, welche anhand ihres postinterventionellen Insuffizienzgrades eingeteilt wurden, in Form einer Kaplan-Meier-Kurve dargestellt.

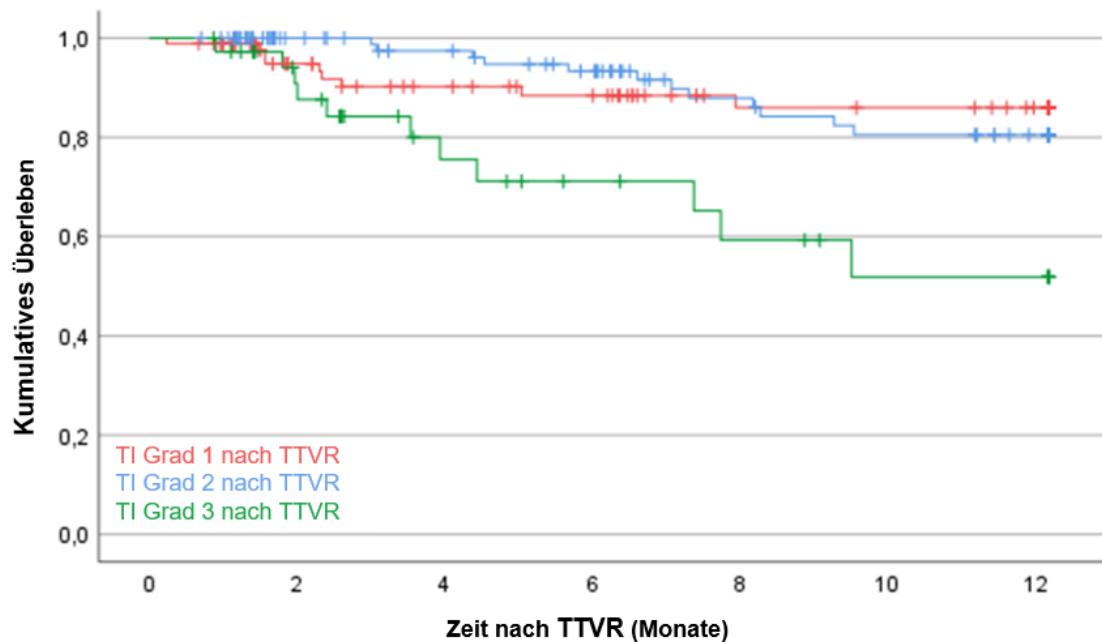


Abbildung 8: Kaplan-Meier Kurve für das 1-Jahres-Überleben nach TTVR anhand der postinterventionellen TI Schweregrade. TI: Trikuspidalklappeninsuffizienz; TTVR: Kathetergesteuerte, Segel-basierte Trikuspidalklappenrekonstruktion

Außerdem konnte in der Rechtsherzkatheteruntersuchung nach der TTVR festgestellt werden, dass durch die TTVR der mittlere rechtsatriale Druck signifikant von 15 mmHg auf 13 mmHg gesenkt wurde. Dies entspricht einer Reduktion des medianen mRAP um 13%. Ebenfalls zeigte sich eine Verringerung der „v“-Welle im rechten Vorhof, welche den atrialen Druck während der ventrikulären Systole und damit das Ausmaß der Klappeninsuffizienz beschreibt. Es ergab sich eine Reduktion von 21 mmHg (IQR 14-28 mmHg) vor TTVR auf 16 mmHg (IQR 12-22 mmHg) postinterventionell, wobei die mediane Reduktion 20% betrug.

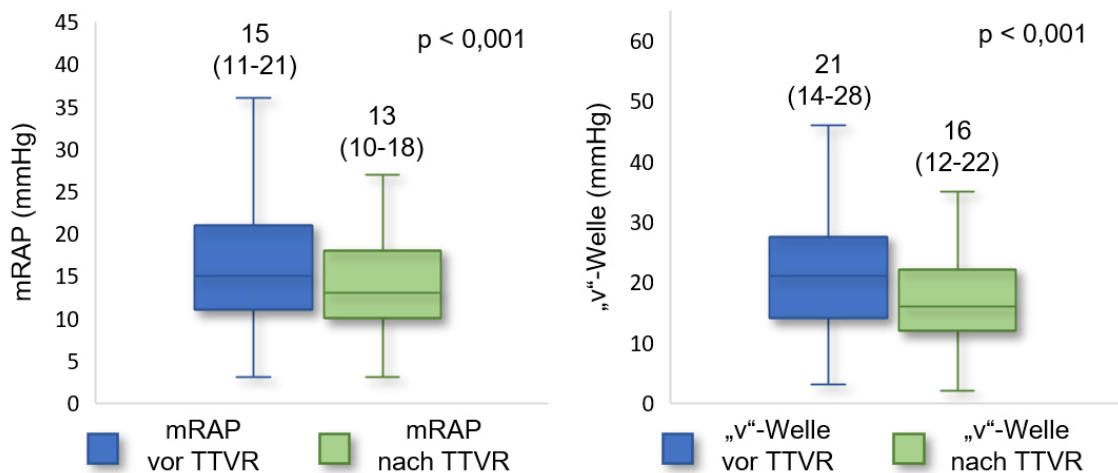


Abbildung 9: Darstellung des mRAP (links) und der rechtsatrialen „v“-Welle präinterventionell und postinterventionell im Vergleich. mRAP: mittlerer rechtsatrialer Druck; TTVR: kathetergesteuerte, Segel-basierte Trikuspidalklappenrekonstruktion

Eine Reduktion der „v“-Welle konnte bei 82% der Behandelten erreicht werden, während bei 6% eine Veränderung ausblieb und es bei weiteren 12% sogar zu einer Druckerhöhung der „v“-Welle nach der TTVR kam. Eine geringere „v“-Welle nach TTVR ging im Anschluss mit einer signifikant geringeren 1-Jahres-Mortalität einher (HR 1,8; 95% KI 1,18-2,74; $p < 0,01$, pro 10 mmHg). Zur Veranschaulichung zeigt die nachfolgende Abbildung 9 die Veränderungen der „v“-Welle eines repräsentativen Patienten durch die Katheterintervention.

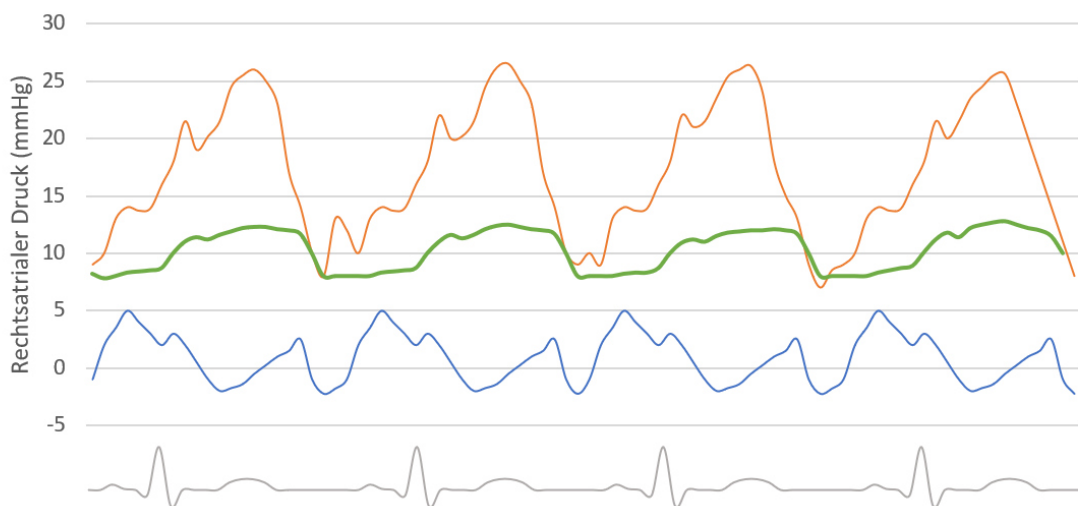


Abbildung 10: Verschiedene Druckkurven im rechten Vorhof mit EKG (grau). Druckkurve eines repräsentativen Patienten vor TTVR (orange) und nach TTVR (grün); Normwertige Druckkurve (blau) zum Vergleich. TTVR: Kathetergesteuerte, Segel-basierte Trikuspidalklappenrekonstruktion

Die mediane Nachbeobachtungszeit in Bezug auf die körperliche Belastbarkeit nach TTVR betrug 184 Tage (IQR 47-364 Tage) und war auf maximal 365 Tage begrenzt.

Im Zusammenhang mit den Nachuntersuchungen konnte bei den meisten Patienten eine dauerhafte Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit festgestellt werden. Die subjektive Leistungsfähigkeit wurde mittels NYHA Klassifikation beurteilt und stellte sich im Verlauf als signifikant verbessert dar. Bei 64% der Patienten wurde eine Verbesserung um mindestens eine Klasse in den Nachuntersuchungen im ersten Jahr nach TTVR erzielt. Im Einklang hiermit konnte ebenfalls eine signifikante Zunahme der zurückgelegten Strecke im 6-Minuten-Gehtest ermittelt werden, wobei die mediane Strecke um 23% auf 280 m (IQR 213-381 m) stieg. Gleichzeitig war laborchemisch ein Rückgang des medianen NT-proBNP, als Parameter einer Herzinsuffizienz, von 2952 ng/l (IQR 1400-6006 ng/l) im Folgenden auf 2397 ng/l (IQR 1146-5052 ng/l) zu verzeichnen, diese Veränderung war jedoch nicht statistisch signifikant.

3.4 Hämodynamische Prädiktoren für die Mortalität nach einer kathetergestützten Segel-basierten Trikuspidalklappenrekonstruktion

Im Zuge der statistischen Auswertung der gesammelten RHK-Daten konnte in einer Cox-Regressionsanalyse gezeigt werden, dass als hämodynamische Prädiktoren für die 1-Jahres-Mortalität nach TTVR unterschiedliche Parameter in Frage kommen. Die Nachverfolgungszeit der Patienten betrug nach TTVR im Median 188 Tage (IQR 58-380 Tage). Es kam zu keinem Todesfall während der Intervention, jedoch verstarb ein Patient sieben Tage nach TTVR während der initialen Hospitalisierung an einem Mediainfarkt.

Bei Studienteilnehmern mit einer präinterventionellen Erhöhung des systolischen, diastolischen oder mittleren pulmonalarteriellen Drucks konnte gegenüber Patienten mit geringeren Werten eine signifikante Zunahme der 1-Jahres-Mortalität nach TTVR festgestellt werden. Besonders die Ausgangswerte des mPAP, welcher aus den Werten des systolischen und diastolischen Pulmonalendrucks berechnet werden, zeigten auf einem hohen Signifikanzniveau ($p < 0,001$) ein gesteigertes Mortalitätsrisiko an. Ebenso präsentierten sich ein erhöhter transpulmonaler Gradient (HR 2,49; 95% KI 1,56-3,98) pro 10 mmHg Zunahme und der pulmonale Gefäßwiderstand (HR 1,19; 95% KI 1,05-1,34; $p < 0,01$) als negative Prädiktoren.

Auch eine Zunahme der rechtsventrikulären Schlagarbeit war mit einer erhöhten 1-Jahres-Mortalität assoziiert.

Im Gegensatz dazu konnte anhand des PCWP und des PAPI keine Aussage bezüglich der Überlebenszeit nach TTVR getroffen werden. Auch die Ergebnisse des Herzzeitvolumens, des rechtsatrialen Drucks und der präinterventionellen „v“-Welle zeigten sich nicht als signifikante Prädiktoren. In Tabelle 4 sind die Ergebnisse der Cox-Regressionsanalyse für alle hämodynamischen Parameter, welche präinterventionell erhoben wurden, mit Hazard Ratio, 95% Konfidenzintervall und Signifikanzniveau dargestellt.

	HR (95% KI)	p
sPAP , pro 10 mmHg Zunahme	1,31 (1,1-1,55)	<0,01
dPAP , pro 10 mmHg Zunahme	1,64 (1,12-2,41)	<0,05
mPAP , pro 10 mmHg Zunahme	1,63 (1,23-2,16)	<0,001
PCWP, pro 10 mmHg Zunahme	1,20 (0,72-1,98)	0,49
TPG , pro 10 mmHg Zunahme	2,49 (1,56-3,98)	<0,001
mRAP, pro 10 mmHg Zunahme	1,41 (0,87-2,29)	0,16
„v“-Welle präinterventionell, pro 10 mmHg Zunahme	1,29 (0,89-1,87)	0,18
Herzzeitvolumen, pro 1 l/min Zunahme	1,18 (0,95-1,46)	0,14
PVR , pro 1 WE Zunahme	1,19 (1,05-1,34)	<0,01
PAPi, pro 0,1 Zunahme	1,00 (0,98-1,03)	0,86
RVSW , pro 1 g*m Zunahme	1,04 (1,00-1,08)	<0,05

Tabelle 4: Univariate Cox-Regressionsanalyse der hämodynamischen Parameter bezüglich der 1-Jahres-Mortalität. sPAP: systolischer pulmonalarterieller Druck; dPAP: diastolischer pulmonalarterieller Druck; mPAP: mittlerer pulmonalarterieller Druck; PCWP: mittlerer pulmonal-kapillärer Verschlussdruck; TPG: transpulmonaler Gradient; mRAP: mittlerer rechtsatrialer Druck; PVR: pulmonaler Gefäßwiderstand; WE: Wood Einheiten; PAPI: pulmonalarterieller Pulsatilitätsindex; RVSW: rechtsventrikuläre Schlagarbeit

Im Anschluss an die Cox-Regressionsanalyse wurden die ermittelten, signifikanten Prädiktoren bezüglich der 1-Jahres-Mortalität einer ROC-Analyse unterzogen. Dadurch konnten Grenzwerte für die jeweiligen Parameter bestimmt werden, welche in der klinischen Umsetzung eine Zuordnung der Patienten zu einem Profil mit einem geringen oder hohen Mortalitätsrisiko ermöglichen sollen. Als Grenzwerte mit der höchsten Genauigkeit wurden für den pulmonalarteriellen Druck systolisch 51,5 mmHg, diastolisch 19,8 mmHg und im Mittel 30,5 mmHg berechnet. Der ermittelte Grenzwert für den TPG lag bei 17,5 mmHg, für PVR bei 5,3 WE und für die RVSW bei 9,72 g*m. Alle Grenzwerte dieser Auswertung sind in Tabelle 5 unter Angabe von Sensitivität, Spezifität und Genauigkeit gelistet.

	Grenzwert	Sensitivität (%)	Spezifität (%)	Genauigkeit (%)
sPAP	51,5 mmHg	66	72	71
dPAP	19,8 mmHg	78	51	55
mPAP	30,5 mmHg	78	59	62
TPG	17,5 mmHg	43	89	83
PVR	5,3 WU	25	95	85
RVSW	9,72 g*m	82	41	48

Tabelle 5: ROC-Analyse der signifikanten Prädiktoren. sPAP: systolischer pulmonalarterieller Druck; dPAP: diastolischer pulmonalarterieller Druck; mPAP: mittlerer pulmonalarterieller Druck; TPG: transpulmonaler Gradient; PVR: pulmonaler Gefäßwiderstand; WE: Wood Einheit; RVSW: rechtsventrikuläre Schlagarbeit;

Anhand der in der ROC-Analyse bestimmten Grenzwerte wurden die Patienten jeweils nach einem Prädiktor in zwei unterschiedliche Gruppen eingeteilt. Diese Gruppen wurden im Anschluss bezüglich ihres Mortalitätsrisikos miteinander verglichen, wobei die Ergebnisse im Folgenden in Form von Kaplan-Meier-Kurven dargestellt werden. Hinsichtlich des Mortalitätsrisikos nach einer TTVR ergaben sich aus dem Vergleich der Gruppen folgende Ergebnisse: Innerhalb der Patientengruppe mit einem erhöhten sPAP > 50 mmHg zeigte sich im Vergleich zur Gruppe mit einem geringeren sPAP ≤ 50 mmHg eine signifikant gesteigerte Mortalität nach TTVR (HR 4,2; 95% KI 2,0-8,8). Ähnliche Ergebnisse zeigten sich auch bei einem Vergleich zwischen Patientengruppen, welche anhand des Grenzwertes für die Prädiktoren dPAP > 20 mmHg (HR 3,1; 95% KI 1,4-6,6) und mPAP > 30 mmHg (HR 4,2; 95% KI 1,8-9,8; p < 0,001) gebildet wurden.

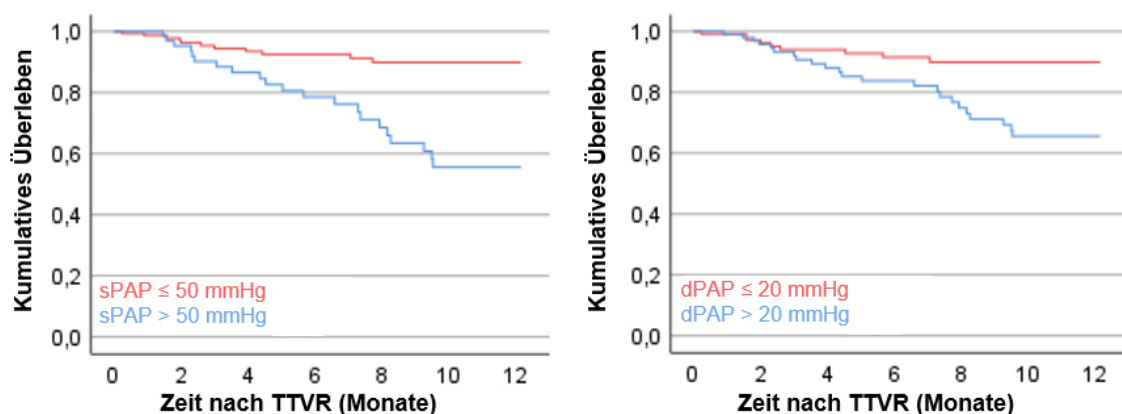


Abbildung 11: Überlebenskurven anhand von einzelnen hämodynamischen Prädiktoren. Links: Systolischer pulmonalarterieller Druck (sPAP); Rechts: Diastolischer pulmonalarterieller Druck (dPAP); TTVR: Kathetergesteuerte, Segel-basierte Trikuspidalklappenrekonstruktion

In der Gruppe der Studienteilnehmer mit einem hohen TPG > 17 mmHg zeigte sich eine deutlich erhöhte 1-Jahres-Mortalität, als dies bei Patienten mit einem geringeren Gradienten der Fall war. Ein Vergleich der beiden Mortalitätsrisikos ergab einen Hazard Ratio von 5,3 (95% KI 2,5-11,3). Zusätzlich zeigte sich jedoch auch, dass ein gesteigerter pulmonaler Gefäßwiderstand ebenfalls das Mortalitätsrisiko erhöht. Bei Patienten mit einem auf mehr als 5 WE gesteigerten PVR zeigte sich ein Hazard Ratio von 3,4 (95% KI 1,4-7,9). Gleichermaßen führte auch eine Steigerung der rechtsventrikulären Schlagarbeit zu einer höheren Mortalität (HR 3,4; 95% KI 1,2-9,7).

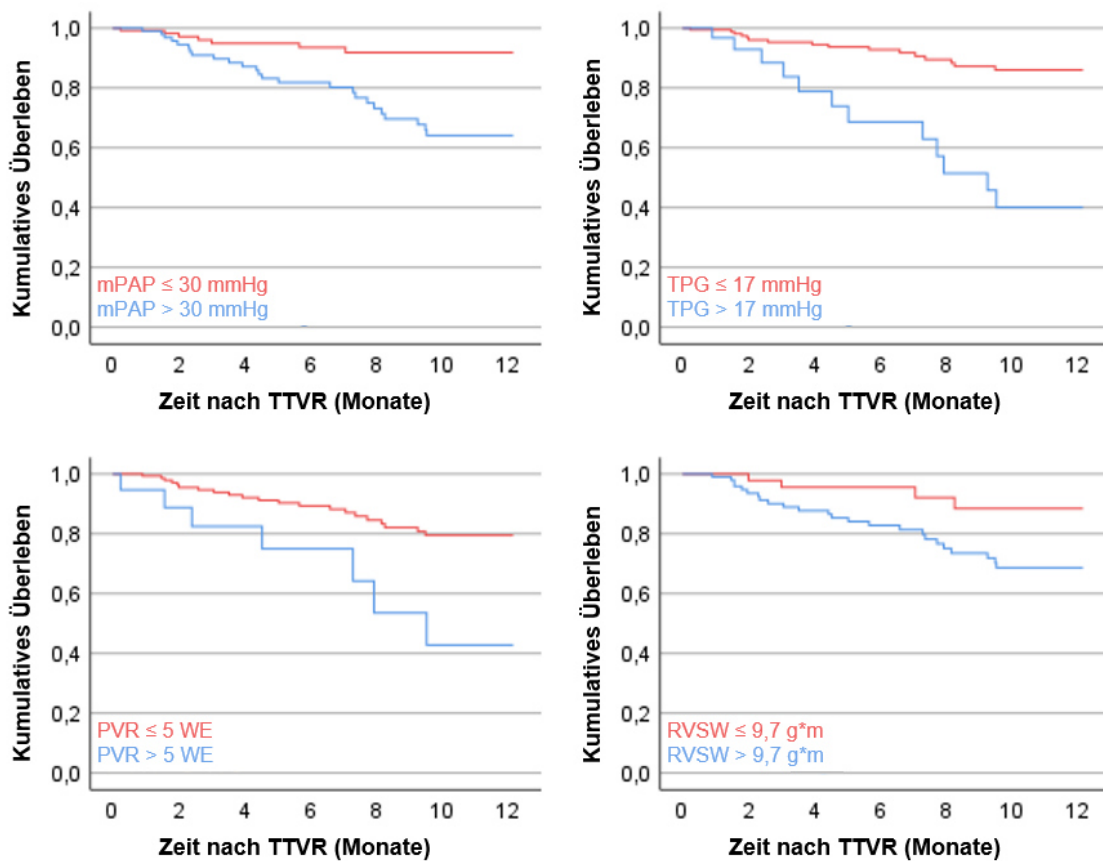


Abbildung 12: Überlebenskurven anhand von einzelnen hämodynamischen Prädiktoren. Oben links: mittlerer pulmonalarterieller Druck (mPAP); oben rechts: Transpulmonaler Gradient (TPG); Unten links: Pulmonaler Gefäßwiderstand (PVR); WE: Wood Einheit; Unten rechts: Rechtsventrikuläre Schlagarbeit (RVSW); TTVR: Kathetergesteuerte, Segel-basierte Trikuspidalklappenrekonstruktion

3.5 Hämodynamische Profile

Die oben genannten, hämodynamischen Parameter lassen eine Abschätzung der 1-Jahres-Mortalität zu, jedoch ist eine umfassende Beurteilung der kardiopulmonalen Situation eines Patienten mithilfe eines Parameters nicht möglich. Durch die Kombination von zwei Parametern kann hingegen eine adäquatere Beurteilung der Hämodynamik erfolgen, welche eine genauere Vorhersage über die 1-Jahres-Mortalität nach TTVR zulässt.

Für eine umfassendere Beurteilung der kardiopulmonalen Situation wurden Gruppen durch die Kombination aus den Parametern mPAP und TPG gebildet. Hierbei ermöglicht die Einbeziehung des mPAP eine Unterscheidung zwischen Studienteilnehmern mit oder ohne PH, während die Höhe des TPG eine Einteilung in eine vorwiegend präkapilläre oder postkapilläre Form der pulmonalen Hypertonie gestattet. Dadurch ergab sich eine Unterteilung in drei Patientengruppen: Innerhalb von *Gruppe 1* wurden alle Patienten ohne PH zusammengefasst. Diese Gruppe wurde durch den in der ROC-Analyse bestimmten Grenzwert von $\text{mPAP} \leq 30 \text{ mmHg}$ definiert und schloss 128 Patienten ein. Alle Patienten mit einem erhöhten $\text{mPAP} > 30 \text{ mmHg}$ erfüllten die Definition einer pulmonalen Hypertonie und wurden in *Gruppe 2* oder *3* aufgenommen. In *Gruppe 2* befanden sich 71 Studienteilnehmer mit einem $\text{TPG} \leq 17 \text{ mmHg}$, bei denen eine vorwiegend postkapilläre PH diagnostiziert wurde. Alle verbleibenden Patienten mit einer eher präkapillären PH und einem erhöhten $\text{TPG} > 17 \text{ mmHg}$ wurden in *Gruppe 3* aufgenommen. In dieser Gruppe befanden sich insgesamt 30 Patienten. Die Eigenschaften der Studienteilnehmer der verschiedenen Gruppen wurden jeweils durch einen Kruskal Wallis Test verglichen und auf signifikante Unterschiede in der Verteilung untersucht. Die entsprechenden Ergebnisse der Patienteneigenschaften der einzelnen Gruppen werden ausführlich in Tabelle 6 dargestellt.

Patienteneigenschaften zu Studienbeginn	Gruppe 1 Keine PH N = 128	Gruppe 2 Postkapilläre PH N = 71	Gruppe 3 Präkapilläre PH N = 30	p
Alter, Jahre	79 (75-81)	77 (73-83)	77 (73-82)	0,45
Geschlecht, weiblich	73 (57)	32 (45)	15 (50)	0,26
BMI, kg/m ²	26 (23-28)	26 (23-30)	24 (22-29)	0,50
EuroSCORE II, %	5 (3-10)	6 (4-10)	7 (4-12)	<0,05
NYHA Klasse				<0,05
NYHA II	18 (14)	7 (10)	2 (7)	
NYHA III	93 (73)	46 (65)	19 (63)	
NYHA IV	17 (13)	18 (25)	9 (30)	
Arterielle Hypertonie	102 (87)	59 (87)	28 (93)	0,61
Vorhofflimmern	96 (88)	56 (89)	28 (93)	0,71
Koronare Herzkrankheit	49 (42)	31 (46)	12 (40)	0,78
COPD	17 (13)	14 (20)	10 (33)	<0,05
Diabetes mellitus	30 (25)	18 (27)	10 (33)	0,69
Schrittmacherimplantation	23 (19)	18 (26)	10 (33)	0,21
Myokardinfarkt	13 (11)	5 (7)	0 (0)	0,14
6-Minuten-Gehtest, m	262 (184-364)	205 (146-314)	183 (108-277)	<0,01
NT-proBNP, ng/l	1958 (963-3795)	3248 (1617-6530)	4813 (3259-8886)	<0,001
GFR, ml/min	52 (41-64)	43 (31-56)	36 (22-47)	<0,001
Hämoglobin, g/dl	12,4 (11,3-13,8)	11,0 (10,0-12,4)	10,8 (9,6-11,9)	<0,001
Echokardiographische Parameter				
LVEF, %	55 (50-60)	54 (45-60)	58 (48-63)	0,24
TAPSE, mm	17 (15-21)	18 (13-19)	15 (12-18)	<0,01
RV-FAC, %	42 (34-48)	39 (33-45)	35 (29-37)	<0,01
sPAP geschätzt, mmHg	37 (31-44)	44 (35-52)	48 (39-67)	<0,001
Trikuspidalklappeninsuffizienz				0,52
Grad 3	78 (61)	38 (54)	19 (63)	
Grad 4	50 (39)	33 (46)	11 (37)	
Mitralklappeninsuffizienz				0,62
Grad ≤ 1	93 (74)	49 (71)	22 (73)	
Grad 2	29 (23)	17 (25)	6 (20)	
Grad 3	4 (3)	3 (4)	2 (7)	
Grad 4	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Trikuspidalklappeninsuffizienz nach TTVR				0,4
Grad ≤ 2	113 (88)	56 (79)	23 (77)	
Grad 3	12 (9)	13 (18)	7 (23)	
Grad 4	3 (2)	2 (3)	0 (0)	

Tabelle 6: Patienteneigenschaften der Studienteilnehmer der unterschiedlichen hämodynamischen Gruppen. Die Ergebnisse werden als Median (IQR) oder als Anzahl (Anteil) angegeben. BMI: Body Mass Index; NYHA: New York Heart Association; COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung; NT-proBNP: N-Terminal pro brain natriuretic peptide; GFR: Glomeruläre Filtrationsrate; LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; TAPSE: Tricuspid annular plane systolic excursion; RV-FAC: Rechtsventrikuläre Auswurfleistung; sPAP: systolischer pulmonalarterieller Druck

Die Verteilung von Patienteneigenschaften innerhalb der drei Gruppen war bezüglich des Alters, des Geschlechts und des BMI miteinander vergleichbar. Ebenfalls wurden keine signifikanten Unterschiede im Schweregrad der TI und MI vor TTVR festgestellt. Es bestand bei der Häufigkeit von Vorerkrankungen der Studienteilnehmer lediglich in Bezug auf das Auftreten einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung ein signifikanter Unterschied. Eine chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) war seltener in der Patientengruppe ohne PH vorhanden und die Häufigkeit nahm bei Patienten mit präkapillärer PH zu. Während die linksventrikuläre Funktion in allen Gruppen auf einem ähnlichen Niveau war, korrelierte die rechtsventrikuläre Funktion signifikant mit der Gruppeneinteilung. Hier zeigten sich sowohl für die rechtsventrikuläre Auswurfleistung als auch für TAPSE schlechtere Ausgangswerte in Gruppe 3. Zusätzlich war eine Abnahme der Nierenfunktion und des Hämoglobinwertes mit der Gruppeneinteilung assoziiert, sodass sich in Gruppe 3 die geringsten Ergebnisse zeigten.

Durch die Definition der Patientengruppen bedingt, unterschieden sich die Gruppen bezüglich ihres pulmonalarteriellen Drucks (mPAP, sPAP, dPAP) und ihres TPG vor TTVR. Einer Einteilung anhand der Form einer PH geschuldet, war der PCWP, welcher stellvertretend für den Druck im linken Vorhof steht, in der Patientengruppe mit einer postkapillären PH signifikant höher. Es erscheint ebenfalls als logisch, dass ein signifikanter Unterschied in Bezug auf den PVR zwischen den Gruppen besteht, da der PVR alternativ zum TPG zur Unterscheidung zwischen einer prä- und postkapillären PH verwendet werden kann. Zusätzlich zeigten sich bei einer Beurteilung der hämodynamischen Eigenschaften ein signifikant erhöhter Druck im rechten Vorhof, welcher mit der Gruppeneinteilung korrelierte. Entsprechend waren der mRAP und die „v“-Welle in Gruppe 1 am geringsten und in Gruppe 3 am höchsten. Im Gegensatz dazu erschien das Herzzeitvolumen und damit einhergehend auch der Herzindex als signifikant höher innerhalb der Patientengruppen mit PH, am höchsten in Gruppe 3. Lediglich bezüglich des PAPI konnten keine Unterschiede zwischen den gebildeten Gruppen festgestellt werden. Im Folgenden sind alle Ergebnisse des Vergleichs der hämodynamischen Eigenschaften dargestellt.

Hämodynamische Eigenschaften	Gruppe 1 Keine PH N = 128	Gruppe 2 Postkapilläre PH N = 71	Gruppe 3 Präkapilläre PH N = 30	p
sPAP, mmHg	37 (33-43)	56 (49-61)	68 (57-75)	<0,001
dPAP, mmHg	16 (13-19)	25 (23-27)	29 (23-33)	<0,001
mPAP, mmHg	24 (21-27)	36 (32-40)	43 (35-50)	<0,001
mRAP, mmHg	13 (8-16)	18 (13-23)	21 (17-25)	<0,001
PCWP, mmHg	16 (12-30)	25 (21-44)	20 (15-41)	<0,001
TPG, mmHg	8 (6-10)	13 (9-15)	24 (20-26)	<0,001
PVR, WE	1,9 (1,2-2,6)	2,4 (2,0-3,3)	4,8 (3,5-6,4)	<0,001
PVR ≥ 3 WE	14 (15)	22 (34)	27 (90)	<0,001
PAPi	1,8 (1,1-2,5)	1,8 (1,2-2,5)	2,1 (1,7-2,6)	0,83
„v“-Welle, mmHg	16 (12-22)	24 (18-29)	26 (20-33)	<0,001
Herzzeitvolumen l/min	4,0 (3,1-4,8)	4,5 (3,3-5,5)	5,1 (3,9-6,4)	<0,05
Herzindex l/min/m ²	2,0 (1,7-2,6)	2,2 (2,0-3,2)	2,7 (2,0-3,4)	<0,01
Herzindex ≤ 2,5 l/min/m ²	65 (68)	32 (56)	11 (37)	<0,01
RVSW, g*m	9,3 (5,2-13,2)	16,8 (9,1-23,2)	20,5 (12,0-25,9)	<0,001

Tabelle 7: Hämodynamische Eigenschaften innerhalb der Patientengruppen vor TTVR. Die Ergebnisse werden als Median (IQR) oder als Anzahl (%) angegeben. sPAP: systolischer pulmonalarterieller Druck; dPAP: diastolischer pulmonalarterieller Druck; mPAP: mittlerer pulmonalarterieller Druck; mRAP: mittlerer rechtsatrialer Druck; PCWP: mittlerer pulmonal-kapillärer Verschlussdruck; TPG: transpulmonaler Gradient; PVR: pulmonaler Gefäßwiderstand; WE: Wood Einheiten; PAPi: pulmonalarterieller Pulsatilitätsindex; RVSW: rechtsventrikuläre Schlagarbeit

Zudem konnte eine signifikante Diskrepanz der körperlichen Belastbarkeit zwischen den Gruppen vor TTVR festgestellt werden. Sowohl die NYHA Klasse als auch die erzielte Distanz im 6-Minuten-Gehtest waren in den beiden Gruppen mit pulmonaler Hypertonie, am stärksten bei den Patienten mit präkapillärer PH, reduziert. Auch das NT-proBNP war als laborchemischer Marker der Herzinsuffizienz bei den Studienteilnehmern mit pulmonaler Hypertonie stärker erhöht, wobei sich diese in Gruppe 3 stärker als in den anderen beiden Gruppen abzeichnete.

Trotz der unterschiedlichen hämodynamischen Ausgangssituationen zeigten sich in allen drei verglichenen Gruppen ähnliche Auswirkungen der TTVR auf den Schweregrad der TI. Eine Reduktion um mindestens einen Schweregrad wurde von fast jedem Patienten erreicht und betrug in allen verglichenen Gruppen 92-94%. Außerdem konnte durch die Intervention in allen drei Gruppen eine statistisch signifikante Abnahme der „v“-Welle erzielt werden. Hierbei lag die mittlere Reduktion in allen Gruppen zwischen 17-20% des Ausgangswertes der „v“-Welle.

Trotz der schlechteren Ausgangssituation bezüglich der körperlichen Belastbarkeit bei Patienten mit einer pulmonalen Hypertonie konnte in den Nachuntersuchungen bei allen drei Gruppen eine signifikante Reduktion der NYHA Klasse festgestellt werden. Innerhalb von Gruppe 2 konnte bei 71% der Patienten und in Gruppe 1 und 3 bei 61% eine Verbesserung um mindestens eine NYHA Klasse festgestellt werden. Ebenfalls wurde eine Verlängerung der zurückgelegten Distanz im 6-Minuten-Gehtest in der Studiengruppe ohne PH signifikant ($p < 0,05$) erreicht. Hingegen zeichnete sich in den anderen beiden Gruppen mit pulmonaler Hypertonie ein ähnliches Ausmaß ab, dieses war jedoch bei einer deutlich geringeren Patientenzahl nicht statistisch signifikant (Gruppe 3: $p = 0,097$; Gruppe 2: $p = 0,13$). Eine signifikante Veränderung des ermittelten NT-proBNP-Wertes im weiteren Verlauf nach einer TTVR konnte weder bei einer Betrachtung aller Patienten gemeinsam noch innerhalb der einzelnen Gruppen festgestellt werden.

Im Zuge eines Vergleiches der Überlebensdaten der unterschiedlichen Gruppen wurde ermittelt, dass sich die 1-Jahres-Überlebensrate nach TTVR zwischen den Gruppen signifikant unterscheidet. Bei den Patienten ohne PH in Gruppe 1 war die Überlebenswahrscheinlichkeit mit 92% im ersten Jahr nach TTVR mit Abstand am höchsten. Im Kontrast dazu war das 1-Jahres-Überleben bei den Patienten mit einer pulmonalen Hypertonie geringer. Die Überlebensrate betrug bei postkapillärer PH 78% und bei Patienten mit präkapillärer PH der Gruppe 3 nur 36% im ersten Jahr nach TTVR. In der nachfolgenden Abbildung werden die Überlebensfunktionen der drei verschiedenen Gruppen anhand einer Kaplan-Meier-Kurve verglichen.

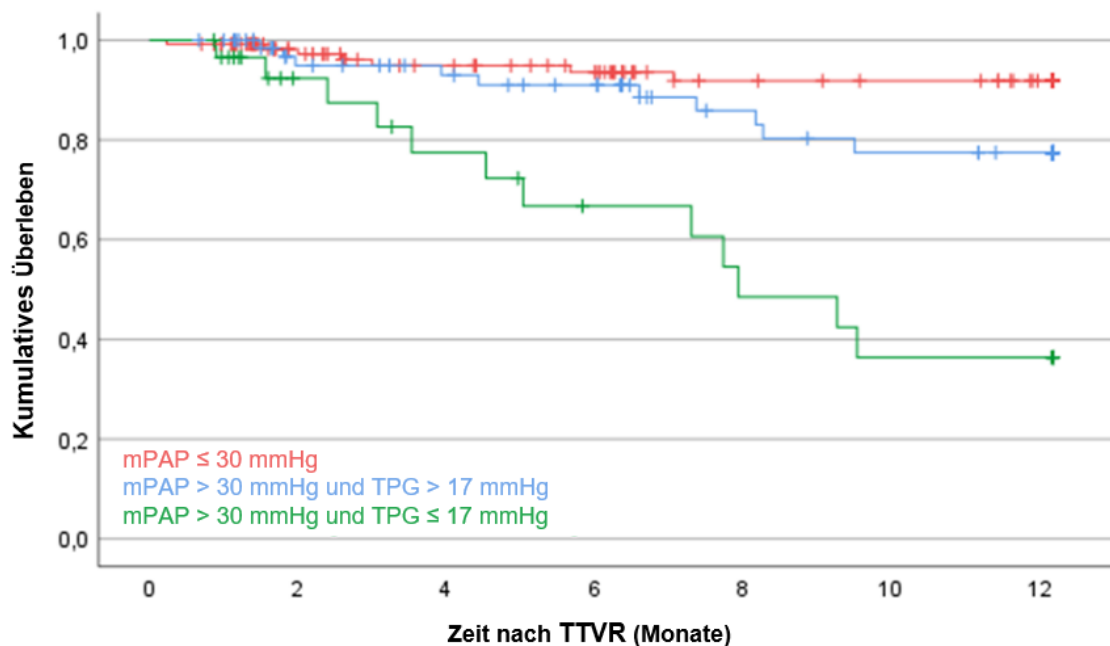


Abbildung 13: Darstellung des 1-Jahres-Überlebens der hämodynamischen Gruppen anhand des mittleren pulmonalarteriellen Drucks (mPAP) und des transpulmonalen Gradienten (TPG) in Form einer Kaplan-Meier-Kurve. TTVR: Kathetergesteuerte, Segel-basierte Trikuspidalklappenrekonstruktion

Im Zuge eines Vergleiches des 1-Jahres-Mortalitätsrisikos von Gruppe 1 mit dem Risiko von Gruppe 2 ergab sich ein Hazard Ratio von 3,8 (95% KI 1,6-9,3; $p < 0,01$). In einem analogen Vergleich zwischen Gruppe 1 und Gruppe 3 wurde festgestellt, dass für Patienten mit einer präkapillären pulmonalen Hypertonie im Verhältnis das Mortalitätsrisiko noch höher ist (HR 6,2; 95% KI 2,1-18,6; $p < 0,01$).

Als eine alternative Gruppeneinteilung anhand von hämodynamischen Parametern wäre eine Kombination aus dem mittleren pulmonalarteriellen Druck und dem pulmonalen Gefäßwiderstand möglich gewesen. Daraus hätte sich eine identische Gruppe 1 ohne PH und mit einem mPAP ≤ 30 mmHg ergeben. Die übrigen Patienten mit einer pulmonalen Hypertonie wären anhand eines hohen PVR in eine vorwiegend präkapilläre und eine postkapilläre Form mit einem niedrigen PVR eingeteilt worden. Die Konstellation an Studienteilnehmern, welche sich mit einem PVR < 5 WE in Gruppe 2 und PVR ≥ 5 WE in Gruppe 3 befinden würden, wäre der oben beschriebenen Einteilung anhand des transpulmonalen Gradienten ähnlich gewesen. Zur Veranschaulichung des Überlebens der verschiedenen Gruppen, die aus der Kombination von mPAP und PVR entstehen, ist nachfolgend eine Kaplan-Meier-Kurve dargestellt.

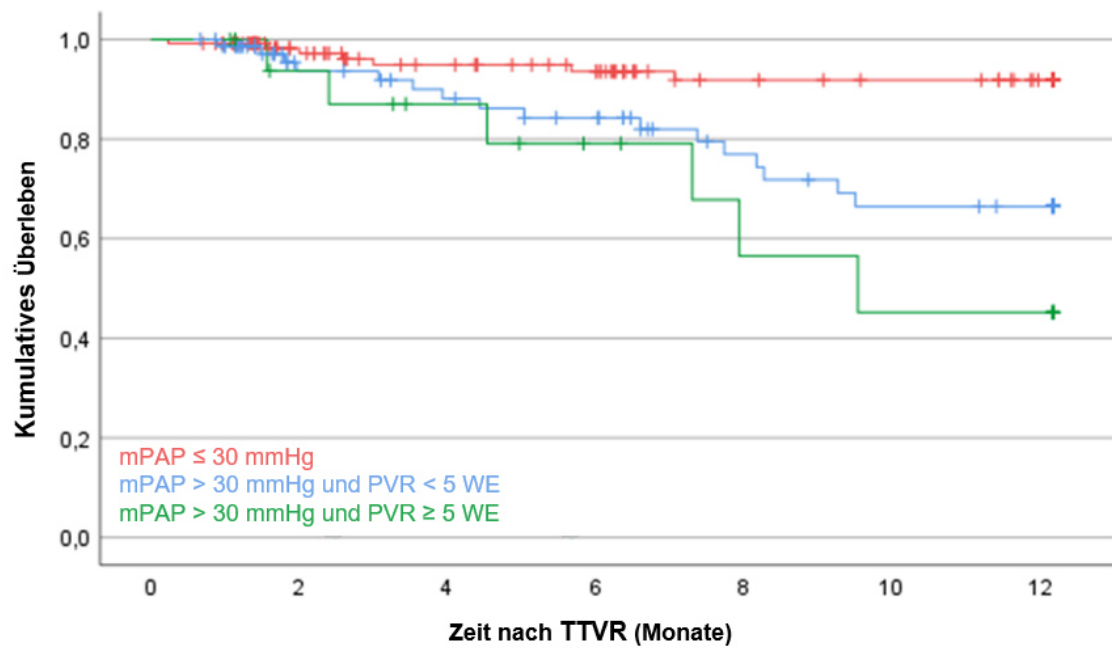


Abbildung 14: Darstellung des 1-Jahres-Überlebens der hämodynamischen Gruppen anhand von mPAP und PVR in Form einer Kaplan-Meier-Kurve. mPAP: mittlerer pulmonaler Druck; PVR: pulmonaler Gefäßwiderstand; WE: Wood Einheit; TTVR: Kathetergesteuerte, Segel-basierte Trikuspidalklappenrekonstruktion

4. Diskussion

Im Folgenden sollen die hier veröffentlichten Studienergebnisse in Kontext mit vorherigen wissenschaftlichen Erkenntnissen bezüglich der Auswirkungen und möglicher Prädiktoren einer TTVR gesetzt werden, um eine Beurteilung der Ergebnisse zu ermöglichen und Empfehlungen für die zukünftige Evaluierung von Patienten vor TTVR aussprechen zu können.

Die hier zu Grunde liegende Studie ist die erste, welche ausschließlich Patienten mit einer isolierten TTVR betrachtet und versucht, mögliche hämodynamische Prädiktoren für das Überleben nach TTVR zu identifizieren. Im Einklang mit vorangegangenen Studien konnte eine hohe Erfolgsquote der TTVR mit einer signifikanten Reduktion des Schweregrads der TI festgestellt werden. Dieser hatte auch im postinterventionellen Verlauf weiterhin Bestand (Mehr et al., 2019; Nickenig et al., 2019; Orban et al., 2018). Ebenso zeigten sich eine hohe Sicherheit ohne prozedurale Todesfälle und ein geringes Risiko für unerwünschte Ereignisse im Verlauf nach der Intervention (Besler, Orban, et al., 2018; Mehr et al., 2019). Ein Überlebensvorteil durch eine interventionelle Therapie ist zuvor in einem Vergleich zu einer rein medikamentösen Therapie beschrieben worden (Braun et al., 2017; Schlotter et al., 2021; Taramasso, Benfari, et al., 2019) und es konnte gezeigt werden, dass eine geringere TI nach TTVR mit einer verringerten Mortalität einhergeht (Mehr et al., 2019; Schlotter et al., 2019). Auch anhand der hier betrachteten Daten kann der postinterventionelle Schweregrad der TI als Prädiktor für die 1-Jahres-Mortalität nach TTVR gewertet werden.

Neben den Auswirkungen auf das Überleben entsprach die Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit im weiteren Verlauf nach TTVR den Ergebnissen vorangegangener Studien. Diese hatten dargelegt, dass sowohl die NYHA Klasse bei einem Großteil der Patienten verringert werden konnte als auch eine Steigerung der Gehstrecke im 6-Minuten-Gehtest um 22% möglich war (Nickenig et al., 2019; Orban et al., 2018). Zusätzlich erwies sich die körperliche Aktivität der Patienten im häuslichen Umfeld nach TTVR als deutlich gesteigert, da die Patienten weitere Strecken zurücklegen konnten (Stocker et al., 2019).

Im Konsens mit den Ergebnissen von Karam et al. konnte aus den echokardiographisch erhobenen Werten für den sPAP keine Vorhersage für die Mortalität nach TTVR gezogen werden. Wie dort empfohlen, erscheint eine invasive Evaluierung mittels RHK jedoch als sinnvoll (Karam et al., 2020), da sich die invasiv und echokardiographisch gemessenen Werte für den sPAP bei begleitender TI stark unterschieden. In einer vorherigen Studie zeigte sich eine hohe Fehlerquote bei der echokardiographischen Identifizierung von Patienten mit einer pulmonalen Hypertonie (sPAP > 50 mmHg), sodass 45% der Betroffenen nicht erkannt wurden (Lurz et al., 2020; Rudski et al., 2010). Ebenso war dies bei der hier betrachteten Studie der Fall und bei 36% blieb eine Diagnose mittels Ultraschalluntersuchung aus. Diese Erkenntnis ist vor allem vor dem Hintergrund wichtig, dass sich der invasive sPAP, im Gegensatz zum echokardiographischen sPAP, als signifikanter Prädiktor für die 1-Jahres-Mortalität nach TTVR präsentierte (Schlotter et al., 2019). Zusätzlich wurde vorher gezeigt, dass eine Diskrepanz zwischen den echokardiographischen und invasiven Werten für den sPAP mit einem reduzierten Überleben nach TTVR einhergeht. Im Vergleich zu Patienten mit einer pulmonalen Hypertonie, welche sowohl invasiv als auch echokardiographisch diagnostiziert wurde, zeigten Patienten mit einer ausschließlich invasiv festgestellten Erhöhung des sPAP eine erhöhte Mortalität (Lurz et al., 2020). Dies unterstreicht den großen Stellenwert einer ausgiebigen Beurteilung der Hämodynamik im Rahmen einer RHK-Untersuchung vor der Durchführung einer TTVR.

Des Weiteren konnte eine Betrachtung des rechtsatrialen Drucks während der Systole in Form der „v“-Welle zeigen, dass eine präinterventionelle Bestimmung keinen signifikanten, prädiktiven Effekt hatte. Hingegen zeigte sich die postinterventionelle „v“-Welle als signifikanter Prädiktor für die 1-Jahres-Mortalität nach TTVR. Zwar profitierte ein Großteil der Studienteilnehmer (82%) von der TTVR durch eine Reduktion der „v“-Welle, jedoch kam es bei einer Minderheit zu einer leichten Drucksteigerung. In der Auswertung der Studienergebnisse konnte keine Assoziation zwischen der postinterventionellen „v“-Welle und einem anderen hämodynamischen Parameter identifiziert werden, sodass schlussendlich die Ursache für den Anstieg der „v“-Welle nach TTVR unbekannt bleibt. Da es sich bei der postinterventionellen „v“-Welle um einen Prädiktor für das Überleben handelt,

sollten mögliche Ursachen für eine Steigerung nach TTVR in weiterführenden Studien untersucht werden.

Die rechtsventrikuläre Schlagarbeit wurde als Repräsentant der rechtsventrikulären Kontraktilität in der Vergangenheit bei unterschiedlichen Eingriffen als ein hämodynamischer Prädiktor für das Überleben bestimmt, jedoch finden sich diesbezüglich widersprüchliche Ergebnisse. Während einerseits gezeigt werden konnte, dass eine verringerte RVSW mit einem höheren Risiko für ein Rechtsherzversagen nach Implantation eines linksventrikulären Unterstützungssystems einhergeht (Bellavia et al., 2017) und eine gesteigerte RVSW vor dem Hintergrund einer präkapillären Hypertonie mit einem bessern Überleben assoziiert ist (Ibe et al., 2018), zeigte sich andererseits bei Patienten nach Lungentransplantation ein umgekehrter Effekt. Hierbei war eine gesteigerte RVSW mit einem erhöhten Lungenversagen und einer gesteigerten 1-Jahres-Mortalität assoziiert (Armstrong et al., 2013). Ein vergleichbarer Effekt zeigte sich in der hier durchgeführten, univariaten Analyse der hämodynamischen Prädiktoren, da eine erhöhte RVSW mit einer negativen Prognose einherging. Bei diesem Ergebnis muss jedoch berücksichtigt werden, dass die errechnete RVSW direkt vom mittleren pulmonalarteriellen Druck abhängig ist, welcher in der hier betrachteten Studie ebenfalls als negativer Prädiktor für das 1-Jahres-Überleben nach TTVR gewertet werden muss.

Als weitere Kenngröße der rechtsventrikulären Funktion wurde ein verringerter PAPi bisher als Prädiktor für eine erhöhte Mortalität bei Herzinsuffizienz identifiziert (Kochav et al., 2018) und ermöglichte vor Implantation eines linksventrikulären Unterstützungssystems oder eines MitraClips bei Mitralklappeninsuffizienz eine signifikante Vorhersage (Kang et al., 2016; Osteresch et al., 2021). Im Rahmen der analysierten Studiendaten hingegen konnte durch einen verringerten PAPi in den Voruntersuchungen kein signifikanter Einfluss auf die 1-Jahres-Mortalität nach TTVR festgestellt werden.

Um die Auswirkungen von häufigen Begleiterkrankungen einer hochgradigen TI auf das Überleben einschätzen zu können, wurden Patientengruppen anhand dieser Begleiterkrankungen gebildet und miteinander verglichen. Es wurde festgestellt, dass Patienten mit einer pulmonalen Hypertonie gegenüber den anderen

Patientengruppen nach TTVR ein erhöhtes Risiko für eine Hospitalisierung und eine höhere Mortalität besitzen (Schlotter et al., 2019). Zusätzlich zu diesem Ergebnis konnte in der vorliegenden Auswertung herausgearbeitet werden, dass das Mortalitätsrisiko von der Form der pulmonalen Hypertonie abhängig ist. Durch die Kombination der hämodynamischen Parameter sPAP und TPG wurden die Patienten in eine Gruppe mit vorwiegend präkapillärer und eine Gruppe mit einer primär postkapillären PH eingeteilt. Das Überleben bei präkapillärer PH, definiert durch einen invasiv gemessenen mPAP > 30 mmHg und TPG > 17 mmHg, war im ersten Jahr nach TTVR am geringsten. Hingegen war die Mortalität in der Gruppe mit postkapillärer PH im Vergleich zur Patientengruppe ohne PH nur leicht erhöht.

In Anbetracht dieser Ergebnisse ist es jedoch wichtig, zu berücksichtigen, dass sich die Patientengruppen mit pulmonaler Hypertonie bereits vor der TTVR unterschieden. Im Vergleich zeigte sich bei Patienten mit präkapillärer PH ein signifikant höherer EuroSCORE II, eine geringere körperliche Belastbarkeit und eine geringere Nierenfunktion. In der Vergangenheit konnte unabhängig von einer TI gezeigt werden, dass eine verringerte Nierenfunktion mit einer verringerten GFR als negativer Prädiktor für das Überleben gewertet werden muss (Go et al., 2004). Dementsprechend könnten verschiedene Störfaktoren vorliegen, welche den Überlebensunterschied zwischen den verglichenen Gruppen verursachen und Einfluss auf die Ergebnisse nach TTVR nehmen.

Dennoch müssen bei der Interpretation und Wichtung der Studienergebnisse einige Limitationen aufgezeigt und berücksichtigt werden. Zum einen handelt es sich bei der Studie um eine retrospektiv durchgeführte Analyse von klinischen, echokardiographischen und hämodynamischen Parametern, welche zur Therapieplanung und Erfolgskontrolle einer TTVR durch die Studienzentren erfasst wurden. Die Patientenauswahl für eine Intervention erfolgte auf Basis der Einschätzung der behandelnden Kardiologen und benötigte das freiwillige Einverständnis der Patienten, sich einer neuartigen Intervention zu unterziehen. Diese Form der Akquirierung könnte bereits zu dem Effekt geführt haben, dass Patienten in einem vorangeschrittenen Stadium der Herzinsuffizienz oder mit einem stark verminderten Allgemeinzustand nicht berücksichtigt wurden. Außerdem können Bedenken der behandelnden Kardiologen hinsichtlich der

Interventionsbedingungen zu einem Ausschluss von Patienten mit strukturellen Veränderungen, atypischem Situs oder stark dilatiertem Klappenannulus geführt haben.

Des Weiteren wurde keine Kontrollgruppe mit einer rein medikamentösen Therapie gebildet, welche einen Vergleich der Überlebensdauer zwischen Patienten mit ähnlichen Charakteristika ermöglicht hätte. Dementsprechend waren Aussagen über den Einfluss von Prädiktoren nur durch den Vergleich zwischen den intervenierten Patientengruppen möglich. Ob ein hier identifizierter Prädiktor unabhängig von einer Intervention Einfluss auf das Mortalitätsrisiko nimmt, bleibt jedoch offen. Um den Einfluss dieser möglichen Fehlerquelle verringern zu können, werden in der Zukunft randomisierte und kontrollierte Studien notwendig sein.

Bei der betrachteten Studienkohorte handelt es sich bisher um die größte Auswertung von Patientendaten, welche eine isolierte TTVR erhalten haben. Trotzdem ist sowohl die Anzahl der Studienteilnehmer als auch die Nachverfolgungsdauer begrenzt. Aufgrund der limitierten Teilnehmerzahl wurde zur Bestimmung von signifikanten Prädiktoren für die 1-Jahres-Mortalität nach TTVR ein univariates Cox-Regressionsmodell verwendet. Eine multivariate Analyse zur unabhängigen Darstellung der Prädiktoren wurde nicht erstellt, da von einer erheblichen Interaktion der unterschiedlichen hämodynamischen Messparameter auszugehen ist.

Alle Voruntersuchungen und Interventionen wurden von erfahrenen Kardiologen durchgeführt, welche sich an den geltenden Leitlinien und Empfehlungen orientiert haben. Dennoch erfolgte keine Kontrolle des Vorgehens oder der Studienergebnisse durch ein übergeordnetes Studienzentrum, sodass Unterschiede in der Diagnostik und der Therapie zwischen den einzelnen behandelnden Ärzten und Studienzentren entstanden sein können. Ebenso wurde keine standardisierte Nachuntersuchung der Studienteilnehmer vorgegeben, wodurch die Häufigkeit und das Ausmaß der Untersuchungen vom jeweiligen Studienzentrum abhängig waren.

Außerdem kann es im Rahmen einer Allgemeinanästhesie durch die verwendeten Medikamente und die Lagerung zu einer Beeinflussung der Hämodynamik

gekommen sein, sodass sich die gemessene Hämodynamik von der Hämodynamik unter körperlicher Belastung unterscheiden kann. Trotz dessen gilt die Evaluierung der Hämodynamik durch eine Herzkatheteruntersuchung als Goldstandard und erlaubt als genaueste Messmethode eine detaillierte Darstellung der Auswirkungen einer TTVR.

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse einen signifikanten Effekt der TTVR auf die Symptomatik der behandelten Patienten mit Rechtsherzinsuffizienz und hochgradiger TI. Hierbei zeigten die Patienten ohne PH eine höhere Überlebensrate während des ersten Jahres nach der Intervention. Das Vorhandensein einer PH mit einem erhöhten mPAP ist alleinig kein ausreichender Parameter für die Einschätzung der Mortalität nach TTVR. Vielmehr sollte ein hämodynamisches Profil mit invasiver Messung des mPAP in Kombination mit dem TPG oder dem PCWP erfolgen. Das Hauptrisiko für eine erhöhte Mortalität nach TTVR scheint von einer vorwiegend präkapillären Hypertonie auszugehen, wohingegen Patienten mit vorwiegend postkapillärer PH von einer Intervention zu profitieren scheinen und eine geringere Mortalitätsrate aufweisen. Entsprechend dieser Risikokonstellation sollte in Zukunft für Patienten mit einer präkapillären Hypertonie eine Behandlungsalternative oder -erweiterung entwickelt werden, während Patienten mit einer postkapillären PH von einer interventionellen Behandlung mittels TTVR profitieren.

Zudem konnte in einem Vergleich der hämodynamischen Parameter im RHK und in der Echokardiographie bei Patienten mit schwerer TI eine Diskrepanz zwischen den Untersuchungsergebnissen festgestellt werden. Eine Analyse der invasiven und echokardiographischen Messwerte zeigte, dass die Werte miteinander korrelieren, der pulmonalarterielle Druck in der echokardiographischen Untersuchung jedoch unterschätzt wird. Dadurch wird in vielen Fällen bei einer echokardiographischen Untersuchung eine PH fälschlicherweise nicht diagnostiziert. Aufgrund dieses Erkenntnis empfiehlt die *European Society of Cardiology* in den 2021 veröffentlichten Leitlinien zur Behandlung von Herzklappenvitien erstmals, dass bei Patienten mit einer schweren TI eine hämodynamische Untersuchung mittels RHK zusätzlich zur echokardiographischen Untersuchung erfolgen sollte (Vahanian et al., 2021).

Literaturverzeichnis

- Alqahtani, F., Berzingi, C. O., Aljohani, S., Hijazi, M., Al-Hallak, A., & Alkhouli, M. (2017). Contemporary Trends in the Use and Outcomes of Surgical Treatment of Tricuspid Regurgitation. *J Am Heart Assoc*, *6*(12). <https://doi.org/10.1161/jaha.117.007597>
- Antunes, M. J., Rodríguez-Palomares, J., Prendergast, B., De Bonis, M., Rosenhek, R., Al-Attar, N., Barili, F., Casselman, F., Folliguet, T., lung, B., Lancellotti, P., Muneretto, C., Obadia, J. F., Pierard, L., Suwalski, P., & Zamorano, P. (2017). Management of tricuspid valve regurgitation: Position statement of the European Society of Cardiology Working Groups of Cardiovascular Surgery and Valvular Heart Disease. *Eur J Cardiothorac Surg*, *52*(6), 1022-1030. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezx279>
- Armstrong, H. F., Schulze, P. C., Kato, T. S., Bacchetta, M., Thirapatarapong, W., & Bartels, M. N. (2013). Right ventricular stroke work index as a negative predictor of mortality and initial hospital stay after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*, *32*(6), 603-608. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2013.03.004>
- Asmarats, L., Puri, R., Latib, A., Navia, J. L., & Rodés-Cabau, J. (2018). Transcatheter Tricuspid Valve Interventions: Landscape, Challenges, and Future Directions. *J Am Coll Cardiol*, *71*(25), 2935-2956. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.04.031>
- Aumüller, G., Gabriela Aust, Arne Conrad, Jürgen Engele, Joachim Kirsch, Giovanni Maio, Artur Mayerhofer, Siegfried Mense, Dieter Reißig, Jürgen Salvetter, Wolfgang Schmidt, Frank Schmitz, Erik Schulte, Katharina Spanel-Borowski, Gunther Wennemuth, Werner Wolff, Laurenz J. Wurzinger. (2020). *Anatomie* (Vol. 5). Thieme. <https://doi.org/10.1055/b-007-170976>
- Axtell, A. L., Bhambhani, V., Moonsamy, P., Healy, E. W., Picard, M. H., Sundt, T. M., 3rd, & Wasfy, J. H. (2019). Surgery Does Not Improve Survival in Patients With Isolated Severe Tricuspid Regurgitation. *J Am Coll Cardiol*, *74*(6), 715-725. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.04.028>
- Badano, L. P., Hahn, R., Rodríguez-Zanella, H., Araiza Garaygordobil, D., Ochoa-Jimenez, R. C., & Muraru, D. (2019). Morphological Assessment of the Tricuspid Apparatus and Grading Regurgitation Severity in Patients With Functional Tricuspid Regurgitation: Thinking Outside the Box. *JACC Cardiovasc Imaging*, *12*(4), 652-664. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2018.09.029>
- Baldus, S., Kuck, K. H., Rudolph, V., Nef, H., Eggebrecht, H., Boekstegers, P., Wöhrle, J., Ince, H., Möllmann, H., Stellbrink, C., Hausleiter, J., v. Bardeleben, S., Kelm, M., & Elsässer, A. (2018). Interventionelle Therapie von AV-Klappenerkrankungen – Fokus Mitralklappeninsuffizienz. *Der Kardiologe*, *12*(2), 128-144. <https://doi.org/10.1007/s12181-018-0232-y>
- Bellavia, D., Iacovoni, A., Scardulla, C., Moja, L., Pilato, M., Kushwaha, S. S., Senni, M., Clemenza, F., Agnese, V., Falletta, C., Romano, G., Maalouf, J., & Dandel, M. (2017). Prediction of right ventricular failure after ventricular assist device implant: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Eur J Heart Fail*, *19*(7), 926-946. <https://doi.org/10.1002/ejhf.733>

- Besler, C., Meduri, C. U., & Lurz, P. (2018). Transcatheter Treatment of Functional Tricuspid Regurgitation Using the Trialign Device. *Interv Cardiol*, *13*(1), 8-13. <https://doi.org/10.15420/icr.2017:21:1>
- Besler, C., Orban, M., Rommel, K. P., Braun, D., Patel, M., Hagl, C., Borger, M., Nabauer, M., Massberg, S., Thiele, H., Hausleiter, J., & Lurz, P. (2018). Predictors of Procedural and Clinical Outcomes in Patients With Symptomatic Tricuspid Regurgitation Undergoing Transcatheter Edge-to-Edge Repair. *JACC Cardiovasc Interv*, *11*(12), 1119-1128. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2018.05.002>
- Bossone, E., D'Andrea, A., D'Alto, M., Citro, R., Argiento, P., Ferrara, F., Cittadini, A., Rubenfire, M., & Naeije, R. (2013). Echocardiography in pulmonary arterial hypertension: from diagnosis to prognosis. *J Am Soc Echocardiogr*, *26*(1), 1-14. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2012.10.009>
- Braun, D., Nabauer, M., Massberg, S., & Hausleiter, J. (2016). Transcatheter Repair of Primary Tricuspid Valve Regurgitation Using the MitraClip System. *JACC Cardiovasc Interv*, *9*(15), e153-154. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2016.05.020>
- Braun, D., Nabauer, M., Orban, M., Orban, M., Gross, L., Englmaier, A., Rösler, D., Mehilli, J., Bauer, A., Hagl, C., Massberg, S., & Hausleiter, J. (2017). Transcatheter treatment of severe tricuspid regurgitation using the edge-to-edge repair technique. *EuroIntervention*, *12*(15), e1837-e1844. <https://doi.org/10.4244/eij-d-16-00949>
- Butcher, S. C., Fortuni, F., Dietz, M. F., Prihadi, E. A., van der Bijl, P., Ajmone Marsan, N., Bax, J. J., & Delgado, V. (2021). Renal function in patients with significant tricuspid regurgitation: pathophysiological mechanisms and prognostic implications. *J Intern Med*. <https://doi.org/10.1111/joim.13312>
- Chokkalingam Mani, B., & Chaudhari, S. S. (2021). Right Heart Cardiac Catheterization. In *StatPearls*. StatPearls Publishing, Copyright © 2021, StatPearls Publishing LLC.
- Corpataux, N., Winkel, M. G., Kassab, M., Brugger, N., Windecker, S., & Praz, F. (2020). The PASCAL Device-Early Experience with a Leaflet Approximation Device: What Are the Benefits/Limitations Compared with the MitraClip? *Curr Cardiol Rep*, *22*(8), 74. <https://doi.org/10.1007/s11886-020-01305-1>
- Dahou, A., Levin, D., Reisman, M., & Hahn, R. T. (2019). Anatomy and Physiology of the Tricuspid Valve. *JACC Cardiovasc Imaging*, *12*(3), 458-468. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2018.07.032>
- Dietz, M. F., Prihadi, E. A., van der Bijl, P., Goedemans, L., Mertens, B. J. A., Gursoy, E., van Genderen, O. S., Ajmone Marsan, N., Delgado, V., & Bax, J. J. (2019). Prognostic Implications of Right Ventricular Remodeling and Function in Patients With Significant Secondary Tricuspid Regurgitation. *Circulation*, *140*(10), 836-845. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.119.039630>
- Dreyfus, G. D., Corbi, P. J., Chan, K. M., & Bahrami, T. (2005). Secondary tricuspid regurgitation or dilatation: which should be the criteria for surgical repair? *Ann Thorac Surg*, *79*(1), 127-132. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2004.06.057>

- Elgharably, H., Harb, S. C., Kapadia, S., Svensson, L. G., & Navia, J. L. (2019). Transcatheter innovations in tricuspid regurgitation: Navigate. *Prog Cardiovasc Dis*, 62(6), 493-495. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2019.11.004>
- Fender, E. A., Zack, C. J., & Nishimura, R. A. (2018). Isolated tricuspid regurgitation: outcomes and therapeutic interventions. *Heart*, 104(10), 798-806. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2017-311586>
- Fukuda, S., Saracino, G., Matsumura, Y., Daimon, M., Tran, H., Greenberg, N. L., Hozumi, T., Yoshikawa, J., Thomas, J. D., & Shiota, T. (2006). 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*, 114(1 Suppl), I492-498. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.105.000257>
- Galiè, N., Humbert, M., Vachiery, J.-L., Gibbs, S., Lang, I., Torbicki, A., Simonneau, G., Peacock, A., Vonk Noordegraaf, A., Beghetti, M., Ghofrani, A., Gomez Sanchez, M. A., Hansmann, G., Klepetko, W., Lancellotti, P., Matucci, M., McDonagh, T., Pierard, L. A., Trindade, P. T., . . . Group, E. S. D. (2015). 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *European Heart Journal*, 37(1), 67-119. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv317>
- Go, A. S., Chertow, G. M., Fan, D., McCulloch, C. E., & Hsu, C. Y. (2004). Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med*, 351(13), 1296-1305. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa041031>
- Hahn, R. T. (2019). Assessment and procedural guidance with echocardiography for transcatheter tricuspid regurgitation devices. *Prog Cardiovasc Dis*, 62(6), 452-458. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2019.09.003>
- Hahn, R. T., & Zamorano, J. L. (2017). The need for a new tricuspid regurgitation grading scheme. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 18(12), 1342-1343. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jex139>
- Hammerstingl, C., Schueler, R., Malasa, M., Werner, N., & Nickenig, G. (2016). Transcatheter treatment of severe tricuspid regurgitation with the MitraClip system. *Eur Heart J*, 37(10), 849-853. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv710>
- Harkness, A., Ring, L., Augustine, D. X., Oxborough, D., Robinson, S., & Sharma, V. (2020). Normal reference intervals for cardiac dimensions and function for use in echocardiographic practice: a guideline from the British Society of Echocardiography. *Echo Res Pract*, 7(1), G1-g18. <https://doi.org/10.1530/erp-19-0050>
- Hausleiter, J., Braun, D., Orban, M., Latib, A., Lurz, P., Boekstegers, P., von Bardeleben, R. S., Kowalski, M., Hahn, R. T., Maisano, F., Hagl, C., Massberg, S., & Nabauer, M. (2018). Patient selection, echocardiographic screening and treatment strategies for interventional tricuspid repair using the edge-to-edge repair technique. *EuroIntervention*, 14(6), 645-653. <https://doi.org/10.4244/eij-d-17-01136>
- Hoepfer, M. M., Ghofrani, H. A., Grünig, E., Klose, H., Olschewski, H., & Rosenkranz, S. (2017). Pulmonary Hypertension. *Dtsch Arztebl Int*, 114(5), 73-84. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2017.0073>

- Holland, A. E., Spruit, M. A., Troosters, T., Puhan, M. A., Pepin, V., Saey, D., McCormack, M. C., Carlin, B. W., Sciurba, F. C., Pitta, F., Wanger, J., MacIntyre, N., Kaminsky, D. A., Culver, B. H., Revill, S. M., Hernandez, N. A., Andrianopoulos, V., Camillo, C. A., Mitchell, K. E., . . . Singh, S. J. (2014). An official European Respiratory Society/American Thoracic Society technical standard: field walking tests in chronic respiratory disease. *Eur Respir J*, *44*(6), 1428-1446. <https://doi.org/10.1183/09031936.00150314>
- Holland, R., Rechel, B., Stepien, K., Harvey, I., & Brooksby, I. (2010). Patients' self-assessed functional status in heart failure by New York Heart Association class: a prognostic predictor of hospitalizations, quality of life and death. *J Card Fail*, *16*(2), 150-156. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2009.08.010>
- Ibe, T., Wada, H., Sakakura, K., Ito, M., Ugata, Y., Yamamoto, K., Taniguchi, Y., Momomura, S. I., & Fujita, H. (2018). Right Ventricular Stroke Work Index. *Int Heart J*, *59*(5), 1047-1051. <https://doi.org/10.1536/ihj.17-576>
- Kalra, A., Uberoi, A. S., Latib, A., Khera, S., Little, S. H., Bhatt, D. L., Reardon, M. J., Kleiman, N. S., & Barker, C. M. (2017). Emerging Transcatheter Options for Tricuspid Regurgitation. *Methodist Debaquey Cardiovasc J*, *13*(3), 120-125. <https://doi.org/10.14797/mdcj-13-3-120>
- Kang, G., Ha, R., & Banerjee, D. (2016). Pulmonary artery pulsatility index predicts right ventricular failure after left ventricular assist device implantation. *J Heart Lung Transplant*, *35*(1), 67-73. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2015.06.009>
- Kang, Y., Hwang, H. Y., Sohn, S. H., Choi, J. W., Kim, K. H., & Kim, K. B. (2021). Comparative analysis of structural valve deterioration after bioprosthetic tricuspid valve replacement: Bovine pericardial versus porcine valves. *Artif Organs*, *45*(8), 911-918. <https://doi.org/10.1111/aor.13909>
- Kapadia, S., Krishnaswamy, A., & Tuzcu, E. M. (2017). Percutaneous Therapy for Tricuspid Regurgitation: A New Frontier for Interventional Cardiology. *Circulation*, *135*(19), 1815-1818. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.116.026533>
- Karam, N., Braun, D., Mehr, M., Orban, M., Stocker, T. J., Deseive, S., Orban, M., Hagl, C., Nábauer, M., Massberg, S., & Hausleiter, J. (2019). Impact of Transcatheter Tricuspid Valve Repair for Severe Tricuspid Regurgitation on Kidney and Liver Function. *JACC Cardiovasc Interv*, *12*(15), 1413-1420. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2019.04.018>
- Karam, N., Mehr, M., Taramasso, M., Besler, C., Ruf, T., Connelly, K. A., Weber, M., Yzeiraj, E., Schiavi, D., Mangieri, A., Vaskelyte, L., Alessandrini, H., Deuschl, F., Brugger, N., Ahmad, H., Ho, E., Biasco, L., Orban, M., Deseive, S., . . . Hausleiter, J. (2020). Value of Echocardiographic Right Ventricular and Pulmonary Pressure Assessment in Predicting Transcatheter Tricuspid Repair Outcome. *JACC Cardiovasc Interv*, *13*(10), 1251-1261. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2020.02.028>
- Kay, J. H., Maselli-Campagna, G., & Tsuji, K. K. (1965). SURGICAL TREATMENT OF TRICUSPID INSUFFICIENCY. *Ann Surg*, *162*(1), 53-58. <https://doi.org/10.1097/00000658-196507000-00009>
- Kilic, A., Saha-Chaudhuri, P., Rankin, J. S., & Conte, J. V. (2013). Trends and outcomes of tricuspid valve surgery in North America: an analysis of more than 50,000 patients from the Society of Thoracic Surgeons database. *Ann Thorac Surg*, *96*(5), 1546-1552; discussion 1552. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2013.06.031>

- Kim, Y. J., Kwon, D. A., Kim, H. K., Park, J. S., Hahn, S., Kim, K. H., Kim, K. B., Sohn, D. W., Ahn, H., Oh, B. H., & Park, Y. B. (2009). Determinants of surgical outcome in patients with isolated tricuspid regurgitation. *Circulation*, *120*(17), 1672-1678. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.109.849448>
- Kochav, S. M., Flores, R. J., Truby, L. K., & Topkara, V. K. (2018). Prognostic Impact of Pulmonary Artery Pulsatility Index (PAPi) in Patients With Advanced Heart Failure: Insights From the ESCAPE Trial. *J Card Fail*, *24*(7), 453-459. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2018.03.008>
- Lancellotti, P., Tribouilloy, C., Hagendorff, A., Popescu, B. A., Edvardsen, T., Pierard, L. A., Badano, L., & Zamorano, J. L. (2013). Recommendations for the echocardiographic assessment of native valvular regurgitation: an executive summary from the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, *14*(7), 611-644. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jet105>
- LaPar, D. J., Likosky, D. S., Zhang, M., Theurer, P., Fonner, C. E., Kern, J. A., Bolling, S. F., Drake, D. H., Speir, A. M., Rich, J. B., Kron, I. L., Prager, R. L., & Ailawadi, G. (2018). Development of a Risk Prediction Model and Clinical Risk Score for Isolated Tricuspid Valve Surgery. *Ann Thorac Surg*, *106*(1), 129-136. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2017.11.077>
- Lapp, H., & Krakau, I. (2019). *Das Herzkatheterbuch*. Georg Thieme Verlag.
- Lau, G. T., Tan, H. C., & Kritharides, L. (2002). Type of liver dysfunction in heart failure and its relation to the severity of tricuspid regurgitation. *Am J Cardiol*, *90*(12), 1405-1409. [https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(02\)02886-2](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(02)02886-2)
- Lauten, A., Figulla, H. R., Unbehaun, A., Fam, N., Schofer, J., Doenst, T., Hausleiter, J., Franz, M., Jung, C., Dreger, H., Leistner, D., Alushi, B., Stundl, A., Landmesser, U., Falk, V., Stangl, K., & Laule, M. (2018). Interventional Treatment of Severe Tricuspid Regurgitation: Early Clinical Experience in a Multicenter, Observational, First-in-Man Study. *Circ Cardiovasc Interv*, *11*(2), e006061. <https://doi.org/10.1161/circinterventions.117.006061>
- Lee, J. W., Song, J. M., Park, J. P., Lee, J. W., Kang, D. H., & Song, J. K. (2010). Long-term prognosis of isolated significant tricuspid regurgitation. *Circ J*, *74*(2), 375-380. <https://doi.org/10.1253/circj.cj-09-0679>
- Lim, H. S., & Gustafsson, F. (2020). Pulmonary artery pulsatility index: physiological basis and clinical application. *Eur J Heart Fail*, *22*(1), 32-38. <https://doi.org/10.1002/ehjhf.1679>
- Liu, P., Qiao, W. H., Sun, F. Q., Ruan, X. L., Al Shirbini, M., Hu, D., Chen, S., & Dong, N. G. (2016). Should a Mechanical or Biological Prosthesis Be Used for a Tricuspid Valve Replacement? A Meta-Analysis. *J Card Surg*, *31*(5), 294-302. <https://doi.org/10.1111/jocs.12730>
- Lurz, P., Orban, M., Besler, C., Braun, D., Schlotter, F., Noack, T., Desch, S., Karam, N., Kresoja, K. P., Hagl, C., Borger, M., Nabauer, M., Massberg, S., Thiele, H., Hausleiter, J., & Rommel, K. P. (2020). Clinical characteristics, diagnosis, and risk stratification of pulmonary hypertension in severe tricuspid regurgitation and implications for transcatheter tricuspid valve repair. *Eur Heart J*, *41*(29), 2785-2795. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa138>
- Lurz, P., Stephan von Bardeleben, R., Weber, M., Sitges, M., Sorajja, P., Hausleiter, J., Denti, P., Trochu, J. N., Nabauer, M., Tang, G. H. L., Biaggi, P., Ying, S. W., Trusty, P. M., Dahou, A., Hahn, R. T., & Nickenig, G. (2021). Transcatheter Edge-to-Edge Repair for Treatment of

- Tricuspid Regurgitation. *J Am Coll Cardiol*, 77(3), 229-239. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.038>
- Mehr, M., Taramasso, M., Besler, C., Ruf, T., Connelly, K. A., Weber, M., Yzeiraj, E., Schiavi, D., Mangieri, A., Vaskelyte, L., Alessandrini, H., Deuschl, F., Brugger, N., Ahmad, H., Biasco, L., Orban, M., Deseive, S., Braun, D., Rommel, K. P., . . . Hausleiter, J. (2019). 1-Year Outcomes After Edge-to-Edge Valve Repair for Symptomatic Tricuspid Regurgitation: Results From the TriValve Registry. *JACC Cardiovasc Interv*, 12(15), 1451-1461. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2019.04.019>
- Miura, M., Alessandrini, H., Alkhodair, A., Attinger-Toller, A., Biasco, L., Lurz, P., Braun, D., Brochet, E., Connelly, K. A., de Bruijn, S., Denti, P., Deuschl, F., Estevez-Loureiro, R., Fam, N., Frerker, C., Gavazzoni, M., Hausleiter, J., Himbert, D., Ho, E., . . . Taramasso, M. (2020). Impact of Massive or Torrential Tricuspid Regurgitation in Patients Undergoing Transcatheter Tricuspid Valve Intervention. *JACC Cardiovasc Interv*, 13(17), 1999-2009. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2020.05.011>
- Nashef, S. A., Roques, F., Sharples, L. D., Nilsson, J., Smith, C., Goldstone, A. R., & Lockowandt, U. (2012). EuroSCORE II. *Eur J Cardiothorac Surg*, 41(4), 734-744; discussion 744-735. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezs043>
- Nath, J., Foster, E., & Heidenreich, P. A. (2004). Impact of tricuspid regurgitation on long-term survival. *J Am Coll Cardiol*, 43(3), 405-409. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2003.09.036>
- Nickenig, G., Kowalski, M., Hausleiter, J., Braun, D., Schofer, J., Yzeiraj, E., Rudolph, V., Friedrichs, K., Maisano, F., Taramasso, M., Fam, N., Bianchi, G., Bedogni, F., Denti, P., Alfieri, O., Latib, A., Colombo, A., Hammerstingl, C., & Schueler, R. (2017). Transcatheter Treatment of Severe Tricuspid Regurgitation With the Edge-to-Edge MitraClip Technique. *Circulation*, 135(19), 1802-1814. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.116.024848>
- Nickenig, G., Weber, M., Lurz, P., von Bardeleben, R. S., Sitges, M., Sorajja, P., Hausleiter, J., Denti, P., Trochu, J. N., Nábauer, M., Dahou, A., & Hahn, R. T. (2019). Transcatheter edge-to-edge repair for reduction of tricuspid regurgitation: 6-month outcomes of the TRILUMINATE single-arm study. *Lancet*, 394(10213), 2002-2011. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(19\)32600-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(19)32600-5)
- Orban, M., Besler, C., Braun, D., Nabauer, M., Zimmer, M., Orban, M., Noack, T., Mehilli, J., Hagl, C., Seeburger, J., Borger, M., Linke, A., Thiele, H., Massberg, S., Ender, J., Lurz, P., & Hausleiter, J. (2018). Six-month outcome after transcatheter edge-to-edge repair of severe tricuspid regurgitation in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail*, 20(6), 1055-1062. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1147>
- Osteresch, R., Diehl, K., Schmucker, J., Ben Ammar, A., Solyom, O., Dierks, P., Fach, A., Wienbergen, H., & Hambrecht, R. (2021). Prognostic Impact of the Pulmonary Artery Pulsatility Index in Patients with Chronic Heart Failure and Severe Mitral Regurgitation Undergoing Percutaneous Edge-to-Edge Repair. *Cardiology*, 146(1), 74-84. <https://doi.org/10.1159/000510283>
- Otto, C. M., Nishimura, R. A., Bonow, R. O., Carabello, B. A., Erwin, J. P., 3rd, Gentile, F., Jneid, H., Krieger, E. V., Mack, M., McLeod, C., O'Gara, P. T., Rigolin, V. H., Sundt, T. M., 3rd, Thompson, A., & Toly, C. (2021). 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: Executive Summary: A Report of the American College of

- Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*, 143(5), e35-e71. <https://doi.org/10.1161/cir.0000000000000932>
- Overtchouk, P., Piazza, N., Granada, J., Soliman, O., Prendergast, B., & Modine, T. (2020). Advances in transcatheter mitral and tricuspid therapies. *BMC Cardiovasc Disord*, 20(1), 1. <https://doi.org/10.1186/s12872-019-01312-3>
- Puri, R., & Rodés-Cabau, J. (2016). Transcatheter interventions for tricuspid regurgitation: the FORMA Repair System. *EuroIntervention*, 12(Y), Y113-115. <https://doi.org/10.4244/eijv12sya31>
- Rodés-Cabau, J., Taramasso, M., & O'Gara, P. T. (2016). Diagnosis and treatment of tricuspid valve disease: current and future perspectives. *Lancet*, 388(10058), 2431-2442. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)00740-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)00740-6)
- Rogers, J. H., & Bolling, S. F. (2009). The tricuspid valve: current perspective and evolving management of tricuspid regurgitation. *Circulation*, 119(20), 2718-2725. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.108.842773>
- Rosenkranz, S., & Preston, I. R. (2015). Right heart catheterisation: best practice and pitfalls in pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev*, 24(138), 642-652. <https://doi.org/10.1183/16000617.0062-2015>
- Rudski, L. G., Lai, W. W., Afilalo, J., Hua, L., Handschumacher, M. D., Chandrasekaran, K., Solomon, S. D., Louie, E. K., & Schiller, N. B. (2010). Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*, 23(7), 685-713; quiz 786-688. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2010.05.010>
- Salah, K., Stienen, S., Pinto, Y. M., Eurlings, L. W., Metra, M., Bayes-Genis, A., Verdiani, V., Tijssen, J. G. P., & Kok, W. E. (2019). Prognosis and NT-proBNP in heart failure patients with preserved versus reduced ejection fraction. *Heart*, 105(15), 1182-1189. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2018-314173>
- Saran, N., & Dearani, J. A. (2020). Strategies for tricuspid valve repair. *Indian J Thorac Cardiovasc Surg*, 36(Suppl 1), 123-130. <https://doi.org/10.1007/s12055-019-00826-x>
- Schlotter, F., Miura, M., Kresoja, K. P., Alushi, B., Alessandrini, H., Attinger-Toller, A., Besler, C., Biasco, L., Braun, D., Brochet, E., Connelly, K. A., de Bruijn, S., Denti, P., Estevez-Loureiro, R., Fam, N., Gavazzoni, M., Himbert, D., Ho, E. C., Juliard, J. M., . . . Lurz, P. (2021). Outcomes of transcatheter tricuspid valve intervention by right ventricular function: a multicentre propensity-matched analysis. *EuroIntervention*, 17(4), e343-e352. <https://doi.org/10.4244/eij-d-21-00191>
- Schlotter, F., Orban, M., Rommel, K. P., Besler, C., von Roeder, M., Braun, D., Unterhuber, M., Borger, M., Hagl, C., Orban, M., Nabauer, M., Massberg, S., Thiele, H., Hausleiter, J., & Lurz, P. (2019). Aetiology-based clinical scenarios predict outcomes of transcatheter edge-to-edge tricuspid valve repair of functional tricuspid regurgitation. *Eur J Heart Fail*, 21(9), 1117-1125. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1547>
- Singh, J. P., Evans, J. C., Levy, D., Larson, M. G., Freed, L. A., Fuller, D. L., Lehman, B., & Benjamin, E. J. (1999). Prevalence and clinical determinants of mitral, tricuspid, and aortic regurgitation

- (the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol*, 83(6), 897-902. [https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(98\)01064-9](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(98)01064-9)
- Spyridopoulos, I. (2006). 8.1 Hämodynamik. In *Kardiologie compact* (2., unveränderte Auflage ed.). Georg Thieme Verlag. <https://doi.org/10.1055/b-0034-24181>
- Stocker, T. J., Scheck, F., Orban, M., Braun, D., Hertell, H., Lackermair, K., Deseive, S., Mehr, M., Orban, M., Karam, N., Nabauer, M., Massberg, S., & Hausleiter, J. (2019). Physical activity tracking in correlation to conventional heart failure monitoring assessing improvements after transcatheter mitral and tricuspid valve repair. *Eur J Heart Fail*, 21(7), 943-945. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1418>
- Stuge, O., & Liddicoat, J. (2006). Emerging opportunities for cardiac surgeons within structural heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 132(6), 1258-1261. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2006.08.049>
- Taramasso, M., Alessandrini, H., Latib, A., Asami, M., Attinger-Toller, A., Biasco, L., Braun, D., Brochet, E., Connelly, K. A., Denti, P., Deuschl, F., Englmeier, A., Fam, N., Frerker, C., Hausleiter, J., Himbert, D., Ho, E. C., Juliard, J. M., Kaple, R., . . . Hahn, R. T. (2019). Outcomes After Current Transcatheter Tricuspid Valve Intervention: Mid-Term Results From the International TriValve Registry. *JACC Cardiovasc Interv*, 12(2), 155-165. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2018.10.022>
- Taramasso, M., Benfari, G., van der Bijl, P., Alessandrini, H., Attinger-Toller, A., Biasco, L., Lurz, P., Braun, D., Brochet, E., Connelly, K. A., de Bruijn, S., Denti, P., Deuschl, F., Estevez-Loureiro, R., Fam, N., Frerker, C., Gavazzoni, M., Hausleiter, J., Ho, E., . . . Maisano, F. (2019). Transcatheter Versus Medical Treatment of Patients With Symptomatic Severe Tricuspid Regurgitation. *J Am Coll Cardiol*, 74(24), 2998-3008. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.09.028>
- Taramasso, M., Gavazzoni, M., Pozzoli, A., Dreyfus, G. D., Bolling, S. F., George, I., Kapos, I., Tanner, F. C., Zuber, M., Maisano, F., & Hahn, R. T. (2019). Tricuspid Regurgitation: Predicting the Need for Intervention, Procedural Success, and Recurrence of Disease. *JACC Cardiovasc Imaging*, 12(4), 605-621. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2018.11.034>
- Taramasso, M., Hahn, R. T., Alessandrini, H., Latib, A., Attinger-Toller, A., Braun, D., Brochet, E., Connelly, K. A., Denti, P., Deuschl, F., Englmaier, A., Fam, N., Frerker, C., Hausleiter, J., Juliard, J. M., Kaple, R., Kreidel, F., Kuck, K. H., Kuwata, S., . . . Leon, M. B. (2017). The International Multicenter TriValve Registry: Which Patients Are Undergoing Transcatheter Tricuspid Repair? *JACC Cardiovasc Interv*, 10(19), 1982-1990. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2017.08.011>
- Thapa, R., Dawn, B., & Nath, J. (2012). Tricuspid regurgitation: pathophysiology and management. *Curr Cardiol Rep*, 14(2), 190-199. <https://doi.org/10.1007/s11886-012-0245-2>
- Topilsky, Y., Maltais, S., Medina Inojosa, J., Oguz, D., Michelena, H., Maalouf, J., Mahoney, D. W., & Enriquez-Sarano, M. (2019). Burden of Tricuspid Regurgitation in Patients Diagnosed in the Community Setting. *JACC Cardiovasc Imaging*, 12(3), 433-442. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2018.06.014>
- Topilsky, Y., Nkomo, V. T., Vatury, O., Michelena, H. I., Letourneau, T., Suri, R. M., Pislaru, S., Park, S., Mahoney, D. W., Biner, S., & Enriquez-Sarano, M. (2014). Clinical outcome of

- isolated tricuspid regurgitation. *JACC Cardiovasc Imaging*, 7(12), 1185-1194. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2014.07.018>
- Unterhuber, M., Kresoja, K. P., Besler, C., Rommel, K. P., Orban, M., von Roeder, M., Braun, D., Stolz, L., Massberg, S., Trebicka, J., Zachäus, M., Hausleiter, J., Thiele, H., & Lurz, P. (2021). Cardiac output states in patients with severe functional tricuspid regurgitation: impact on treatment success and prognosis. *Eur J Heart Fail*, 23(10), 1784-1794. <https://doi.org/10.1002/ejhf.2307>
- Utsunomiya, H., Itabashi, Y., Mihara, H., Berdejo, J., Kobayashi, S., Siegel, R. J., & Shiota, T. (2017). Functional Tricuspid Regurgitation Caused by Chronic Atrial Fibrillation: A Real-Time 3-Dimensional Transesophageal Echocardiography Study. *Circ Cardiovasc Imaging*, 10(1). <https://doi.org/10.1161/circimaging.116.004897>
- Vahanian, A., Beyersdorf, F., Praz, F., Milojevic, M., Baldus, S., Bauersachs, J., Capodanno, D., Conradi, L., De Bonis, M., De Paulis, R., Delgado, V., Freemantle, N., Gilard, M., Haugaa, K. H., Jeppsson, A., Jüni, P., Pierard, L., Prendergast, B. D., Sádaba, J. R., . . . Wojakowski, W. (2021). 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur J Cardiothorac Surg*, 60(4), 727-800. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezab389>
- Vassileva, C. M., Shabosky, J., Boley, T., Markwell, S., & Hazelrigg, S. (2012). Tricuspid valve surgery: the past 10 years from the Nationwide Inpatient Sample (NIS) database. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 143(5), 1043-1049. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2011.07.004>
- Veen, K. M., Quanjel, T. J. M., Mokhles, M. M., Bogers, A., & Takkenberg, J. J. M. (2020). Tricuspid valve replacement: an appraisal of 45 years of experience. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 30(6), 896-903. <https://doi.org/10.1093/icvts/ivaa033>
- Vismara, R., Gelpi, G., Prabhu, S., Romitelli, P., Troxler, L. G., Mangini, A., Romagnoni, C., Contino, M., Van Hoven, D. T., Lucherini, F., Jaworek, M., Redaelli, A., Fiore, G. B., & Antona, C. (2016). Transcatheter Edge-to-Edge Treatment of Functional Tricuspid Regurgitation in an Ex Vivo Pulsatile Heart Model. *J Am Coll Cardiol*, 68(10), 1024-1033. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.06.022>
- Zack, C. J., Fender, E. A., Chandrashekar, P., Reddy, Y. N. V., Bennett, C. E., Stulak, J. M., Miller, V. M., & Nishimura, R. A. (2017). National Trends and Outcomes in Isolated Tricuspid Valve Surgery. *J Am Coll Cardiol*, 70(24), 2953-2960. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.10.039>
- Zoghbi, W. A., Enriquez-Sarano, M., Foster, E., Grayburn, P. A., Kraft, C. D., Levine, R. A., Nihoyannopoulos, P., Otto, C. M., Quinones, M. A., Rakowski, H., Stewart, W. J., Waggoner, A., & Weissman, N. J. (2003). Recommendations for evaluation of the severity of native valvular regurgitation with two-dimensional and Doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*, 16(7), 777-802. [https://doi.org/10.1016/s0894-7317\(03\)00335-3](https://doi.org/10.1016/s0894-7317(03)00335-3)

Anhang

Publikationsliste

Stocker, T. J., Scheck, F., Orban, M., Braun, D., **Hertell, H.**, Lackermair, K., Deseive, S., Mehr, M., Orban, M., Karam, N., Nabauer, M., Massberg, S., & Hausleiter, J. (2019). Physical activity tracking in correlation to conventional heart failure monitoring assessing improvements after transcatheter mitral and tricuspid valve repair. *Eur J Heart Fail*, 21(7), 943-945. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1418>

Stocker, T. J., Cohen, D. J., Arnold, S. V., Sommer, S., Braun, D., Stolz, L., **Hertell, H.**, Weckbach, L. T., Wild, M. G., Doldi, P., Orban, M., Orban, M., Deseive, S., Higuchi, S., Massberg, S., Nabauer, M., & Hausleiter, J. (2022). Durability of benefit after transcatheter tricuspid valve intervention: insights from actigraphy. *Eur J Heart Fail*, 24(7), 1293-1301. <https://doi.org/10.1002/ejhf.2467>

Ergebnisse der vorliegenden Dissertation wurden im Zuge der folgenden Publikation veröffentlicht:

Stocker, T. J., **Hertell, H.**, Orban, M., Braun, D., Rommel, K. P., Ruf, T., Ong, G., Nabauer, M., Deseive, S., Fam, N., von Bardeleben, R. S., Thiele, H., Massberg, S., Lurz, P., & Hausleiter, J. (2021). Cardiopulmonary Hemodynamic Profile Predicts Mortality After Transcatheter Tricuspid Valve Repair in Chronic Heart Failure. *JACC Cardiovasc Interv*, 14(1), 29-38. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2020.09.033>

Eidesstattliche Versicherung



Eidesstattliche Versicherung

von Hertell, Marie-Helene

Name, Vorname

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

„Einfluss hämodynamischer Parameter auf das Überleben nach interventioneller Trikuspidalklappenrekonstruktion bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz“

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

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

Hamburg, 19.07.2023

Marie-Helene von Hertell

Ort, Datum

Unterschrift Doktorandin bzw. Doktorand

Danksagung

Ich möchte mich bei der Arbeitsgemeinschaft für kathetergesteuerte Klappenrekonstruktionen unter der Leitung von Herrn Professor Dr. Hausleiter für die Promotionsgelegenheit und die gute Zusammenarbeit bedanken.

Mein besonderer Dank für die tatkräftige Unterstützung und unkomplizierte Betreuung gilt insbesondere Herrn Dr. med. Stocker.

Zudem möchte ich mich herzlich bei meinen Eltern bedanken, die mir das Medizinstudium und eine Promotion ermöglicht haben und mir zu jeder Zeit hilfsbereit bei Seite standen.