

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

**Transkatheter Klappentherapie bei hochgradigen AV-Klappenvitien:
Pathophysiologische Aufarbeitung und Ergebnisoptimierung**

Kumulative Habilitationsschrift

zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach experimentelle Kardiologie

vorgelegt von
Dr. med. Lukas Stolz

Juni 2024



Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	3
2. Zielsetzung	6
3. Eigene Originalarbeiten	7
3.1 Transcatheter Mitral Valve Repair in Patients with Atrial Functional Mitral Regurgitation	7
3.2 Staging Heart Failure Patients with Secondary Mitral Regurgitation Undergoing Transcatheter Edge-to-Edge Repair	9
3.3 Right Ventricular Contraction Patterns in Patients Undergoing Mitral Valve Transcatheter Edge-to-Edge Repair	12
3.4 Right Ventricular Reverse Remodeling Following Mitral Valve Transcatheter Edge-to-Edge Repair	14
3.5 Cardiohepatic Syndrome In Patients Undergoing Mitral Valve Transcatheter Edge-to-edge Repair und Cardiohepatic Syndrome Is Associated With Poor Prognosis in Patients Undergoing Tricuspid Transcatheter Edge-to-Edge Valve Repair	16
3.6 Invasive Right Ventricular to Pulmonary Artery Coupling in Patients Undergoing Transcatheter Edge-to-Edge Tricuspid Valve Repair	20
3.7 Applying the TRILUMINATE Eligibility Criteria to Real-World Patients Receiving Tricuspid Valve Transcatheter Edge-to-Edge Repair	22
3.8 2-Year Outcomes Following Transcatheter Tricuspid Valve Replacement Using the EVOQUE System	25
3.9 Right Ventricular Reverse Remodeling After Transcatheter Tricuspid Valve Replacement in Patients With Heart Failure	27
4. Diskussion und Ausblick	29
5. Literaturverzeichnis	31
6. Abkürzungsverzeichnis	40
7. Danksagung	41

1. Einleitung

1.1 Hintergrund und Epidemiologie

Herz-Kreislaufkrankungen stellen in der westlichen Welt eine der häufigsten Morbiditäts- und Mortalitätsursachen dar ¹. Innerhalb dieses Erkrankungsspektrums gewinnen dabei vor dem Hintergrund des demographischen Wandels insbesondere Herzklappenerkrankungen stetig an Bedeutung. Neben der Aortenklappenstenose zählen besonders Undichtigkeiten der Atrioventrikularklappen (AV-Klappen) zu den häufigsten klinisch relevanten Vitien ^{2,3}. Sowohl die Mitralklappen- als auch die Trikuspidalklappeninsuffizienz (MI und TI) unterliegen aufgrund ihrer funktionellen Einbettung zwischen Vorhöfen und Ventrikeln komplexen pathophysiologischen Prozessen ⁴. Die Ätiologie der jeweiligen Klappenpathologie ist vielfältig und insbesondere bezüglich Therapie und Prognose von entscheidender Bedeutung.

Während bis zur Jahrtausendwende lediglich chirurgische Therapieoptionen für die Behandlung von MI und TI zur Verfügung standen, konnte die Kardiologie insbesondere auf dem Gebiet der kathetergestützten Klappenbehandlung in den letzten zwei Jahrzehnten erhebliche Fortschritte erzielen. Dies ist besonders für multimorbide Patienten in fortgeschrittenem Alter von Bedeutung, da in diesem Kollektiv eine operative Therapie mit einem deutlich erhöhtem Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko vergesellschaftet ist.

1.2 Mitralklappeninsuffizienz

Die MI lässt sich ätiologisch in eine primäre und sekundäre Form untergliedern. Der primären MI liegt dabei stets ein struktureller Schaden der Klappe oder des Klappenhalteapparates (z.B. Sehnenfäden, Papillarmuskeln) zugrunde. Im Falle einer sekundären MI führt eine Dilatation des Klappenrings bei strukturell intakter Klappe zu einem Auseinanderweichen der Klappensegel und somit zur Undichtigkeit der Klappe. Die phänotypische Präsentation der sekundären MI ist dabei komplex ⁵ und eine genauere ätiologische Aufarbeitung wird Teil

dieser Arbeit sein. Die erste „edge-to-edge“ Therapie der Mitralklappe wurde im Jahr 2003 erfolgreich durchgeführt ⁶. Anschließend folgten eine Reihe von Registerarbeiten und prospektiven Studien, die Sicherheit und Effektivität der M-TEER Behandlung sowohl in Patienten mit primärer als auch mit sekundärer MI untersuchten. Basierend auf den Ergebnissen der EVEREST und COAPT Studien ist die M-TEER Behandlung in den aktuellen Leitlinien mit einer Klasse IIa Indikation berücksichtigt ⁷⁻¹¹. Inzwischen konzentriert sich die Forschung auf dem Gebiet der interventionellen MI-Therapie auf eine Vertiefung des Verständnisses der zugrundeliegenden pathophysiologischen Prozesse mit dem Ziel einer verbesserten Patientenselektion.

1.3 Trikuspidalklappeninsuffizienz

Vor dem Hintergrund hoher Morbiditäts- und Mortalitätsraten operativer Trikuspidalklappentherapien spielte die TI bis vor wenigen Jahren im klinischen Alltag eine eher untergeordnete Rolle. Erst mit Anwendung der kathetergestützten „edge-to-edge“ Reparaturtechnik von der Mitralklappe auf die Trikuspidalklappe nahm die klinische Bedeutung der TI und im Zuge dessen auch die der RV Funktion zu ¹². Nachdem sich die T-TEER Therapie zunächst vor allem auf pro- und retrospektive Registerarbeiten stützte, konnte im Jahr 2023 mit der TRILUMINATE Studie erstmals randomisiert-kontrollierte Evidenz für das T-TEER Verfahren publiziert werden ¹³. Es zeigte sich eine Überlegenheit der interventionellen Klappenbehandlung gegenüber einer rein medikamentösen Therapie bezüglich eines kombinierten, hierarchischen Endpunktes aus Mortalität, Klappenoperation, Herzinsuffizienzhospitalisierung und Lebensqualitätsverbesserung. Entscheidend für die Positivität der Studie war dabei die Lebensqualitätsverbesserung, während sich kein statistisch signifikanter Effekt der T-TEER Behandlung auf Mortalität oder Hospitalisierungsraten zeigte. Wie üblich unterlag dabei auch die TRILUMINATE Studie einer Reihe von Ein- und Ausschlusskriterien, die eine Übertragung der Ergebnisse auf die alltägliche Praxis

möglicherweise limitieren. Auch dieser Fragestellung wird im Rahmen der vorliegenden Arbeit weiter nachgegangen. Neben einer Optimierung der Patientenselektion für T-TEER Eingriffe spielt auf dem Gebiet der TI auch die Entwicklung interventioneller Trikuspidalklappenersatzverfahren eine immer größere Rolle. Insbesondere für Patienten in einem weit fortgeschrittenem Stadium der Rechtsherzinsuffizienz mit exzessiver RV-Dilatation und großen Koaptationslücken kommt eine T-TEER Behandlung oftmals technisch nicht in Frage. Erste Daten deuten derzeit darauf hin, dass für diese Patienten ein kathetergestützter Trikuspidalklappenersatz eine sinnvolle Therapiealternative darstellen könnte¹⁴⁻¹⁶.

2. Zielsetzung

Ziel dieser Habilitationsarbeit ist eine Vertiefung des pathophysiologischen Verständnisses hochgradiger AV-Klappenvitien und basierend darauf eine verbesserte Patientenselektion zur Optimierung der klinischen Patientenversorgung.

Auf dem Gebiet der MI spielt hierbei nicht nur die Unterscheidung zwischen atrialer und ventrikulärer sekundärer MI eine wichtige Rolle, sondern auch die Quantifizierung des Krankheitsprogresses innerhalb der entsprechenden ätiologischen Subentität. Insbesondere die rechtsventrikuläre Dysfunktion (RVD) als relevanter prognostischer Marker in einer Vielzahl kardiologischer Krankheitsprozesse bedarf auch bei Patienten mit hochgradigen AV-Klappen-Insuffizienzen besonderer Beachtung. Mehrere Arbeiten innerhalb dieser kumulativen Habilitationsschrift beschäftigen sich daher mit verschiedenen Quantifizierungsmaßen der RVD in Patienten mit relevanter MI und TI. Am Ende eines lange bestehenden Krankheitsprozesses mit chronischer Links- sowie Rechtsherzinsuffizienz kommt es oftmals zu Endorganschäden, wie dem kardiorenenalen oder kardiohaptischen Syndrom. Letzteres wird im Rahmen dieser Habilitationsschrift für Patienten mit hochgradigen AV-Klappenvitien einheitlich definiert und bezüglich seines prognostischen Werts untersucht.

Darüber hinaus beschäftigt sich die vorliegende Arbeit mit den Ergebnissen der kürzlich publizierten TRILUMINATE Studie, in der erstmals randomisiert-kontrollierte Evidenz für die T-TEER Behandlung der hochgradigen TI veröffentlicht wurde. Eine weitere im Zuge dieser Habilitationsschrift vorgestellte Studie befasste sich mit der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die aktuelle gängige Praxis und mögliche Implikationen für die Konzeption neuer Studien, sowie eine angepasste Patientenselektion.

Zu guter Letzt bietet die Arbeit einen Ausblick auf interventionelle Behandlungsoptionen für Patienten mit hochgradiger TI jenseits der T-TEER Behandlung. Im Vordergrund stehen hierbei insbesondere kathetergestützte Trikuspidalklappenersatzverfahren.

3. Eigene Originalarbeiten

3.1. Der Phänotyp der atrialen sekundären Mitralklappeninsuffizienz

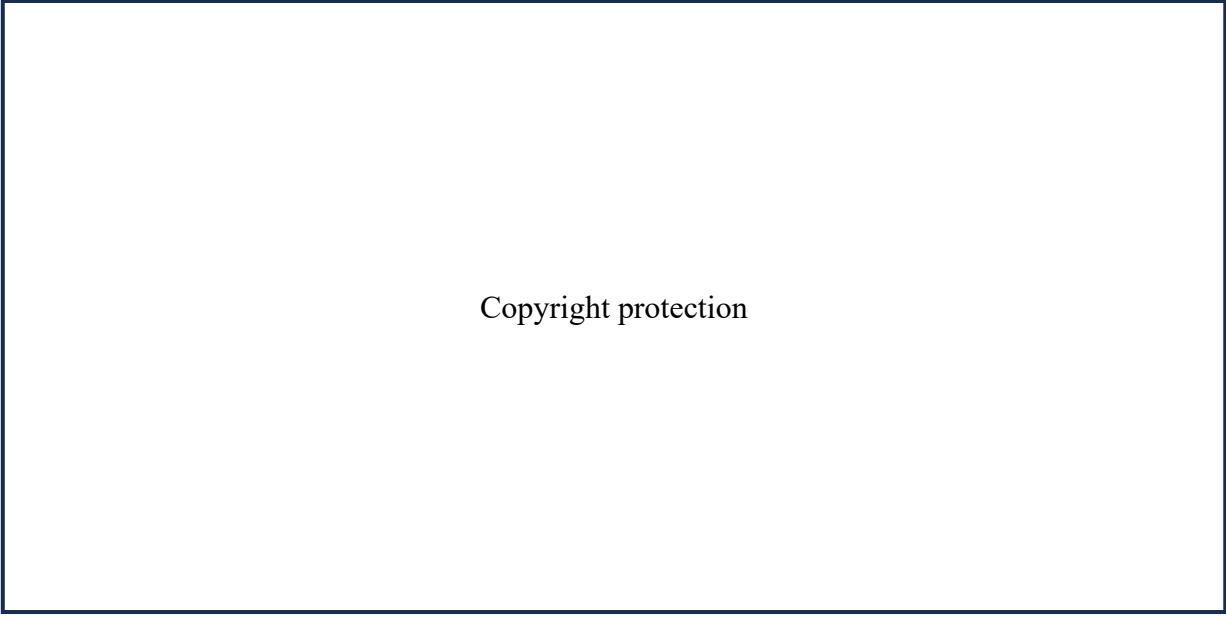
Transcatheter Mitral Valve Repair in Patients with Atrial Functional Mitral Regurgitation

Doldi P, **Stolz L**, Orban M, Karam N, Praz F, Kalbacher D, Lubos E, Braun D, Adamo M, Giannini C, Melica B, Nábauer M, Higuchi S, Wild M, Neuss M, Butter C, Kassir M, Petrescu A, Pfister R, Iliadis C, Unterhuber M, Thiele H, Baldus S, von Bardeleben RS, Schofer N, Hagl C, Petronio AS, Massberg S, Windecker S, Lurz P, Metra M, Hausleiter J.

JACC Cardiovasc Imaging, November 2022, doi: 10.1016/j.jcmg.2022.05.009

Wie bereits einleitend erwähnt, stellt die MI ein ätiologisch heterogenes Kollektiv dar. Auch innerhalb der Entität der sekundären MI wird in der Literatur seit einigen Jahren eine weitere Unterteilung in einen ventrikulären und einen atrialen Subtypen vorgenommen. Die ventrikuläre sekundäre MI ist dabei durch eine Dilatation und Funktionseinschränkung des linken Ventrikels (LV) charakterisiert (Herzinsuffizienz mit reduzierter Pumpfunktion: HFrEF), die zu einem zunehmenden Auseinanderweichen des Klappenrings und somit zur Entstehung einer MI führt¹⁷. Zugrundeliegend sind hier meist verschiedene Kardiomyopathieformen (ischämisch, dilatativ o.Ä.). Bei Patienten mit atrialer sekundärer MI beobachtet man hingegen weitgehend erhaltene Ventrikeldimensionen und eine normale LV Funktion (Herzinsuffizienz mit erhaltener Pumpfunktion: HFpEF). Die Dilatation des Klappenrings beruht in diesem Falle auf einer unverhältnismäßig starken Dilatation des linken Vorhofs (LA) gegenüber dem LV. Die genauen pathophysiologischen Prozesse, insbesondere auf zellmechanistischer Ebene, sind derzeit noch unbekannt. Nichtsdestotrotz wurde eine starke Assoziation zwischen dem Auftreten der atrialen sekundären MI und Vorhofflimmern, sowie einer HFpEF beobachtet⁵. Der prognostische Wert, sowie die Prävalenz der sekundären atrialen MI in M-TEER behandelten Patienten wurde bis dato nicht in größerem Rahmen untersucht. Auf Grundlage des EuroSMR Registers (*European Registry of Transcatheter Repair for*

Secondary Mitral Regurgitation) sollten in dieser Studie eben jene Fragen beantwortet werden. Die insgesamt 1608 im Register enthaltenen Patienten wurden in solche mit atrialer und ventrikulärer sekundärer MI unterteilt. Die atriale sekundäre MI war dabei durch eine erhaltene LV Funktion ohne regionale Wandbewegungsstörungen, eine linksatriale Dilatation, sowie eine normale Segelbewegung (Carpentier Typ I) definiert. Insgesamt wurden 126 Patienten (7.8%) als atriale Phänotypen der sekundären MI identifiziert. In beiden Subgruppen konnte eine effektive prozedurale MI-Reduktion durch die M-TEER Behandlung erzielt werden. Beide Subtypen der sekundären MI zeigten ein statistisch vergleichbares Gesamtüberleben nach M-TEER Behandlung. Wie bereits für die primäre und ventrikulär-sekundäre MI gezeigt wurde, stellte auch im Kollektiv der atrialen sekundären MI das Vorliegen einer rechtsventrikulären Dysfunktion (RVD) einen wichtigen Mortalitätsprädiktor dar.



Copyright protection

Abbildung 1. Abgebildet sind sowohl die Prävalenz der atrialen sekundären MI (links), als auch die MI Reduktion und Verbesserung der NYHA Klasse (Mitte), sowie das Überleben stratifiziert nach dem Vorliegen einer RVD. *Quelle: doi: 10.1016/j.jcmg.2022.05.009.*

3.2 Krankheitsstadien der sekundären Mitralklappeninsuffizienz

*Staging Heart Failure Patients With Secondary Mitral Regurgitation Undergoing
Transcatheter Edge-to-Edge Repair*

Stolz L, Doldi PM, Orban M, Karam N, Puscas T, Wild MG, Popescu A, von Bardeleben RS, Iliadis C, Baldus S, Adamo M, Thiele H, Besler C, Unterhuber M, Ruf T, Pfister R, Higuchi S, Koell B, Giannini C, Petronio A, Kassab M, Weckbach LT, Butter C, Stocker TJ, Neuss M, Melica B, Braun D, Windecker S, Massberg S, Praz F, Näbauer M, Kalbacher D, Lurz P, Metra M, Bax JJ, Hausleiter J on behalf of the EuroSMR Investigators.

JACC Cardiovascular Interventions, January 2023, doi: 10.1016/j.jcin.2022.10.032

Die sekundäre MI geht mit einer Reihe von pathophysiologischen Veränderungen einher, die zu kardialen Folgeschäden jenseits des Mitralklappenapparates selbst führen können. Durch eine lange bestehende MI mit kontinuierlicher Volumenbelastung des LA kommt es neben einer linksatrialen Dilatation zur Entwicklung von Vorhofflimmern. In der Folge steigt neben dem LA Druck auch der Druck im pulmonalen Stromgebiet und es bildet sich eine zunehmende postkapilläre pulmonale Hypertonie (PH) aus. Die progrediente Nachlaststeigerung des rechten Ventrikels (RV) führt dabei zu einer zunehmenden Druckbelastung mit Ausbildung einer Trikuspidalklappeninsuffizienz (TI) und bei langem Bestehen schließlich zur rechtsventrikulären Dysfunktion.

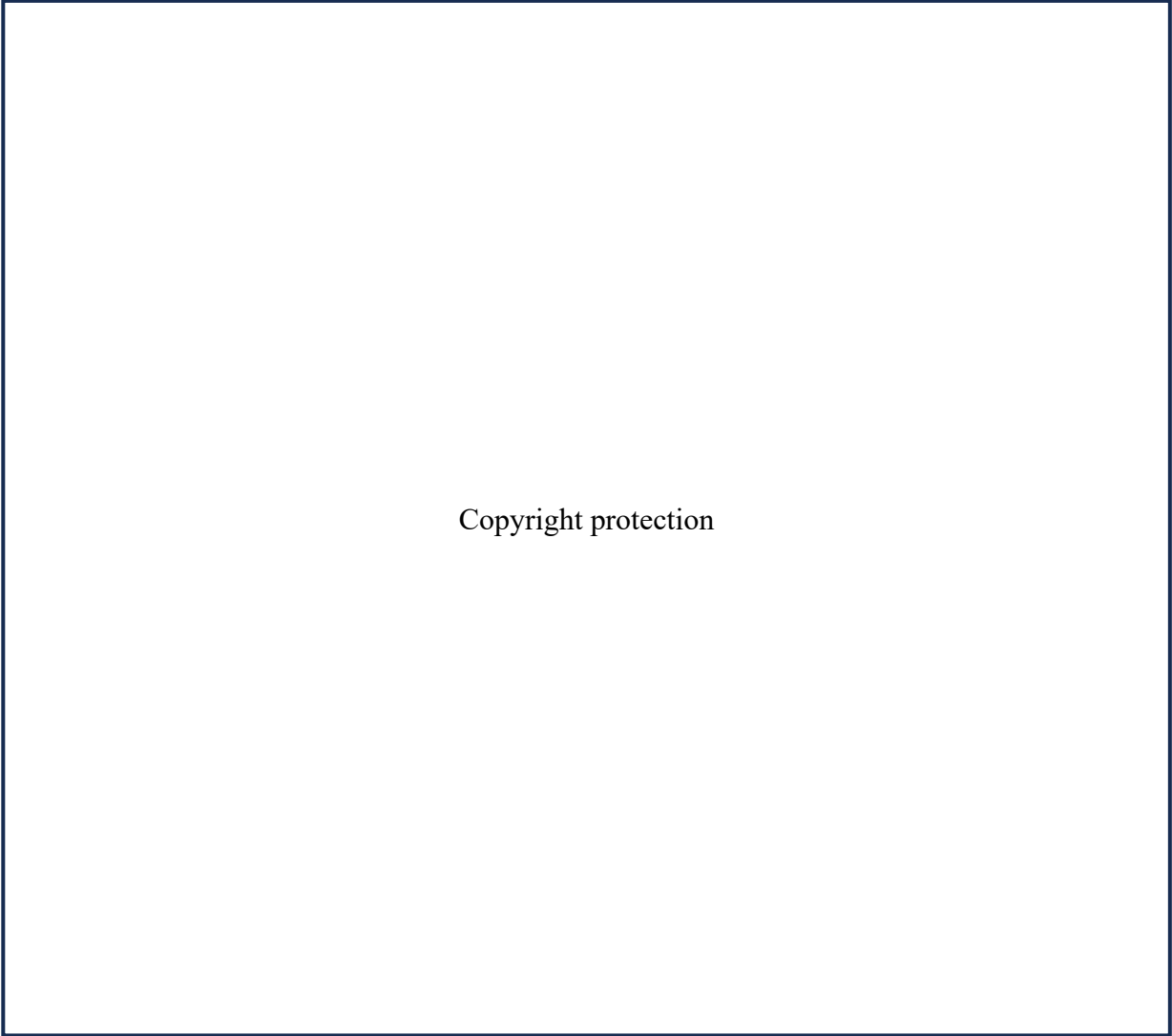
Der prognostische Wert dieser pathophysiologischen Kaskade kardialer Folgeschäden konnte durch eine niederländische Arbeitsgruppe für ein Kollektiv medikamentös behandelter Patienten mit sekundärer MI bereits dargestellt werden¹⁸. Insbesondere das Vorhandensein einer RVD war mit einer deutlich eingeschränkten Überlebensprognose assoziiert (Hazard Ratio 1.86, 95%-Konfidenzintervall 1.15-3.01, $p < 0.001$).

Um den prognostischen Einfluss einer solchen pathophysiologischen Untergliederung auch in einem Kollektiv M-TEER behandelter Patienten mit sekundärer MI zu untersuchen, nutzte die

hier dargestellte Studie (*Staging Heart Failure Patients With Secondary Mitral Regurgitation Undergoing Transcatheter Edge-to-Edge Repair*) Daten des EuroSMR Registers. Die im Register eingeschlossenen Patienten wurden in die folgenden Gruppen eingeteilt: 1) LV-Beteiligung (LV Ejektionsfraktion LVEF <50% oder LV end-diastolisches Volumen LVEDV ≥ 159 ml) in 9.5% der Patienten, 2) LA-Beteiligung (LA Volumen index LAVi >34 ml/m² oder Vorhofflimmern) in 46% der Patienten, 3) RV Druck- oder Volumenbelastung (TI $\geq 3+$ oder systolischer pulmonalarterieller Druck sPAP > 65 mmHg) in 15% der Patienten und 4) biventrikuläre Herzinsuffizienz (Verhältnis von RV Funktion zu sPAP RVPAC <0.274 mm/mmHg) in 29% der Patienten. Der hier zur Definition der RVD genutzte RVPAC (*right ventricular to pulmonary artery coupling*) Koeffizient wurde bereits in einer Vorarbeit durch das EuroSMR Register etabliert und errechnet sich durch den Quotienten aus *tricuspid annular plane systolic excursion* (TAPSE) als Maß der RV Funktion und dem systolischen pulmonalarteriellen Druck (sPAP) als quantitativer Parameter der PH¹⁹. Der RVPAC Koeffizient spiegelt das Verhältnis von RV Funktion und Nachlast wider und berücksichtigt somit die komplexe funktionelle Einbettung des RV zwischen rechtem Vorhof (RA) und Pulmonalstrombahn.

Unabhängig von der Patienteneinteilung in die geschilderten Gruppen wurde eine effektive prozedurale MI-Reduktion, sowie eine symptomatische Verbesserung ausgedrückt durch die New York Heart Association (NYHA) Klasse beobachtet. Allerdings war die symptomatische Verbesserung mit zunehmendem kardialen Begleitschaden weniger ausgeprägt.

Analog zur oben beschriebenen Vorarbeit innerhalb eines medikamentös behandelten Kollektivs mit sekundärer MI bietet die pathophysiologische Einteilung in Stadien der kardialen Begleitschäden auch in M-TEER behandelten Patienten prognostischen Wert in Bezug auf die Zwei-Jahres-Überlebensprognose (Hazard Ratio 1.39, 95%-Konfidenzintervall 1.23-1.58, $p < 0.001$).



Copyright protection

Abbildung 2. Die Abbildung repräsentiert die pathophysiologische Einteilung von M-TEER Patienten anhand des kardialen Begleitschadens in vier Krankheitsstadien. Diese Einteilung bietet prognostischen Wert in Bezug auf das Zwei-Jahres-Überleben. *Quelle: doi: 10.1016/j.jcin.2022.10.032.*

3.3 Rechtsventrikuläre Funktion in Patienten mit Mitralklappeninsuffizienz

*Right Ventricular Contraction Patterns in Patients Undergoing Mitral Valve Transcatheter
Edge-to-Edge Repair*

**Stolz L, Doldi PM, Weckbach LT, Trimborn F, Orban M, Stocker TJ, Wild MG, Massberg S,
Näbauer M, Hausleiter J.**

JACC Cardiovascular Interventions, January 2023, doi: 10.1016/j.jcin.2022.09.034

Wie zuvor beschrieben lässt sich die RV Funktion funktionell mithilfe des RVPac Koeffizienten beschreiben. Die Quantifizierung der reinen RV Funktion und Dimension ist dabei noch immer eine Herausforderung²⁰. Aufgrund der komplizierten Anatomie und der komplexen Kontraktionsmuster des rechten Ventrikels ist eine einfache geometrische Annäherung wie auf der linken Seite des Herzens mittels Simpson-Methode nicht ohne weiteres möglich. Während die TASPE lediglich die eindimensionale longitudinale RV Funktion abbildet, bietet die RV *fractional area change* (RVFAC) als Flächenäquivalent der LVEF zusätzlich Informationen in einer weiteren Ebene. Eine umfassende Quantifizierung der RV Funktion gelingt schließlich mittels 3D-Echokardiographie oder der kardialen MRT-Untersuchung. Der prognostische Wert der 3D RV Ejektionsfraktion (3D RVEF) wurde dabei bereits für beide Modalitäten beschrieben^{21,22}. Mit guter Übereinstimmung zwischen MRT und 3D-Echokardiographie ist eine RVEF < 45% mit einer eingeschränkten Überlebensprognose vergesellschaftet^{21,22}.

Eine Studie des Herzzentrums Leipzig konnte mittels kardialer MRT-Untersuchung verschiedene RV-Kontraktionsmuster mit prognostischer Bedeutung identifizieren²³. Die vorliegende Studie zielte darauf ab, diese Kontraktionsmuster mittels 3D-Echokardiographie in M-TEER behandelten Patienten mit sekundärer Mitralklappeninsuffizienz anzuwenden.

Kontraktionsmuster I ($TAPSE \geq 17\text{mm}$ und $RVEF > 45\%$) wurde in 14.5% der Patienten beobachtet, Kontraktionsmuster II ($TAPSE < 17\text{mm}$ oder $RVEF \leq 45\%$) in 56.4% der Patienten und Kontraktionsmuster III ($TAPSE < 17\text{mm}$ und $RVEF \leq 45\%$) in 29.1% der Patienten ²⁴. Die Zwei-Jahres-Überlebensrate nach M-TEER Behandlung unterschied sich maßgeblich abhängig vom beobachteten RV-Kontraktionsmuster (Muster I: 94.7%; Muster II: 74.0%; Muster III 68.0%). Unabhängig vom RV-Kontraktionsmuster wurde eine effektive MI-Reduktion, sowie eine Verbesserung der NYHA Klasse beobachtet.

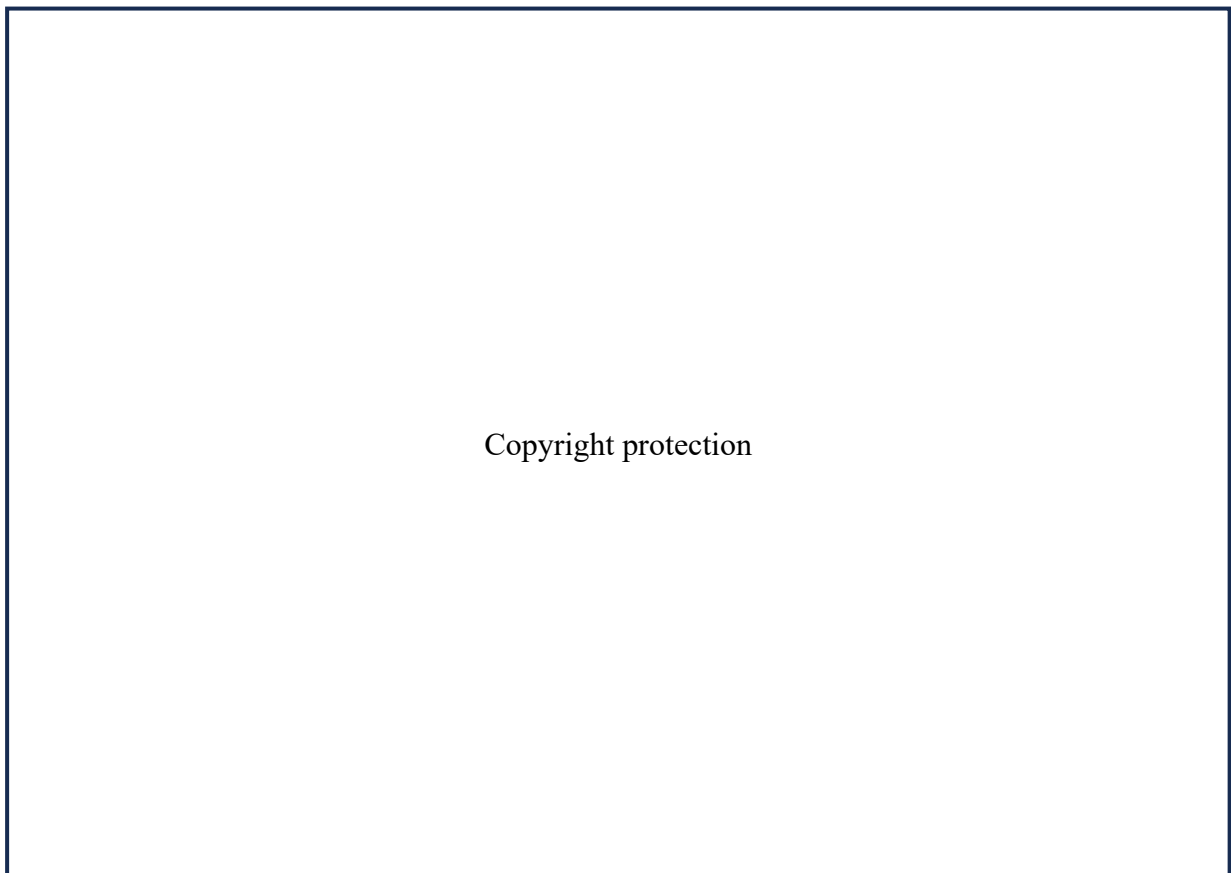


Abbildung 3. Die Einteilung von M-TEER Patienten anhand ihres RV-Kontraktionsmuster bietet prognostischen Wert in Bezug auf das Zwei-Jahres-Überleben. Kontraktionsmuster III war dabei durch eine schlechtere RV Funktion, sowie eine geringe MI Reduktion gekennzeichnet. *Quelle: doi: 10.1016/j.jcin.2022.09.034.*

3.4 Rechtsventrikuläres „reverse“ Remodeling nach M-TEER Behandlung

Right Ventricular Reverse Remodeling Following Mitral Valve Transcatheter Edge-to-Edge Repair

Stolz L, Weckbach LT, Doldi PM, Stocker TJ, Trimborn F, Orban M, Näbauer M, Massberg S, Grayburn P, Hausleiter J.

JACC Cardiovascular Imaging, March 2023, doi: 10.1016/j.jcmg.2023.01.007

Die 3D-Echokardiographie bietet eine valide Methode zur Quantifizierung von RV Funktion und Dimensionen²⁰. Die RV-Dysfunktion mit möglicherweise begleitender TI ist, wie oben beschrieben, die mögliche Folge einer lange bestehenden Mitralklappeninsuffizienz²⁵. Eine Behandlung der MI geht daher möglicherweise mit einer Verbesserung der RV Funktion und einer Reduktion der begleitenden sekundären MI einher. Um dieser Fragestellung nachzugehen, quantifizierte die hier dargestellte Studie RV Funktion und Dimensionen von 107 M-TEER Patienten mittels 3D-Echokardiographie vor und nach M-TEER Behandlung²⁶. Innerhalb der Studienkohorte zeigten 45% der Patienten ein signifikantes „reverse“ RV Remodeling (RVRR), definiert als Reduktion des rechtsventrikulären enddiastolischen Volumens (RVEDV) um mindestens 14%. Patienten mit signifikantem RVRR wiesen bessere Zwei-Jahres-Überlebensraten im Vergleich zu Patienten ohne RVRR auf (88.4% vs. 71.6%, p=0.007). Eine erhaltene RV Funktion, ausgedrückt durch den longitudinalen Strain der freien RV Wand sowie die Größe des RV, waren mit einer höheren Wahrscheinlichkeit des RVRR nach M-TEER Behandlung assoziiert. Das Vorliegen einer transtrikuspidalen Schrittmacher- oder Defibrillatorsonde hingegen ging mit einer geringeren Rate an RVRR einher.

Patienten mit signifikantem RVRR zeigten darüber hinaus auch eine signifikante Reduktion der linksventrikulären Dimensionsparameter, des sPAP, sowie des Anteils der Patienten mit moderat oder höhergradiger TI (47.9% vs. 18.8%). Die RV Funktion zeigte sich nach M-TEER

Behandlung im Vergleich zum präinterventionellen Zeitpunkt reduziert. Die Abnahme der RV Funktion ist als „Demarkierung“ der wahren RV Funktion zu verstehen, da nach Elimination des mitralen und in einem gewissen Ausmaß auch des trikuspidalen Regurgitationsvolumens mit numerisch geringer Ejektionsfraktion ein größeres Vorwärtsschlagvolumen erreicht werden kann. Mithilfe dieser Studie konnte somit gezeigt werden, dass die negativen pathophysiologischen Veränderungen in Patienten mit hochgradiger Mitralklappeninsuffizienz durch eine M-TEER Behandlung zumindest teilweise reversibel sind ²⁶.

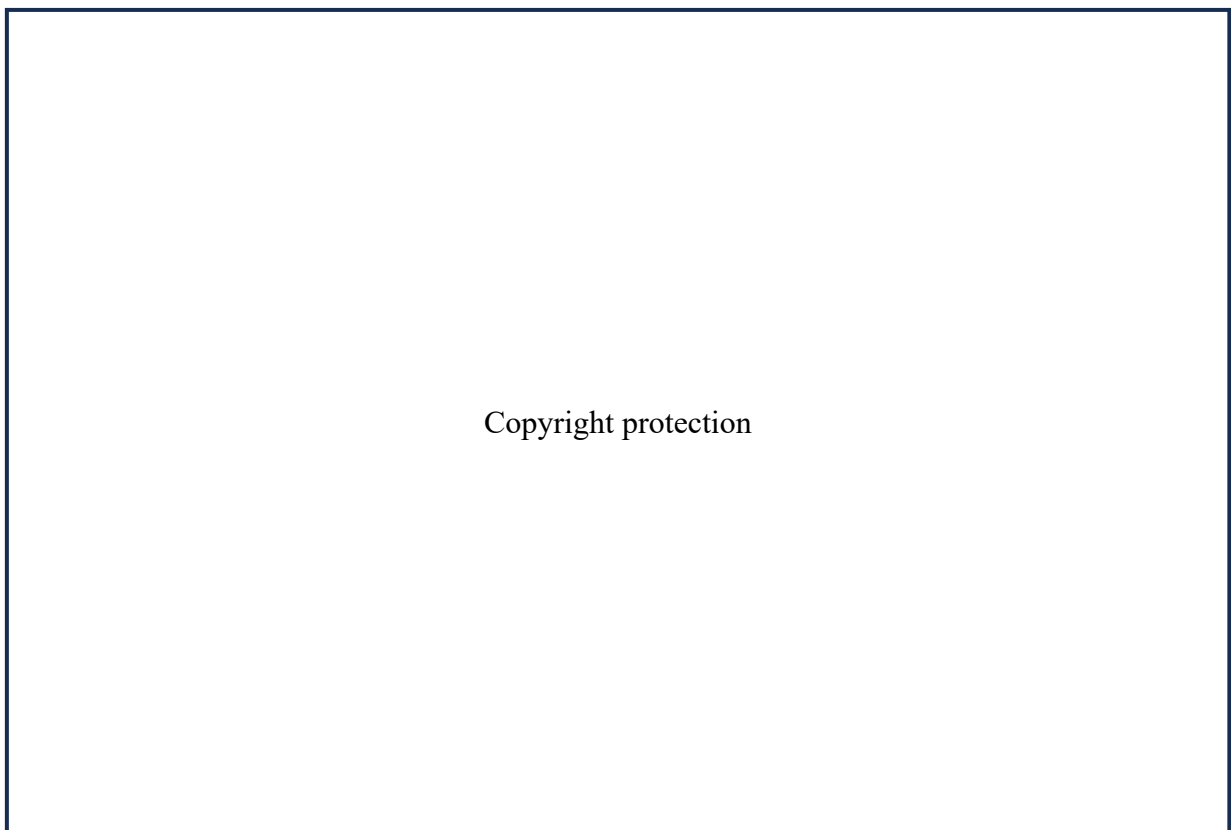


Abbildung 4. Die Abbildung stellt die wichtigsten echokardiographischen Kenngrößen der M-TEER Studienkohorte vor und nach Therapie dar. Diejenigen Patienten mit signifikantem RVRR zeigten eine bessere Zwei-Jahres-Überlebensrate. *Quelle: doi: 10.1016/j.jcmg.2023.01.007.*

3.5 Das kardiohepatische Syndrom in Patienten mit AV-Klappen-Insuffizienzen

Cardiohepatic Syndromes In Patients Undergoing Mitral Valve Transcatheter Edge-to-edge Repair

Stolz L, Orban M, Karam N, Lubos E, Wild M, Weckbach L, Stocker TJ, Praz F, Braun D, Löw K, Hausleiter S, Stark K, Doldi P, Tence N, Orban M, Higuchi S, Haum M, Windecker S, Hagl C, Mayerle J, Nábauer M, Kalbacher D, Massberg S, Hausleiter J.

European Journal of Heart Failure, March 2023, doi: 10.1002/ejhf.2842

und

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

Stolz L, Orban M, Besler C, Kresoja KP, Braun D, Doldi P, Orban M, Hagl C, Rommel KP, Mayerle J, Hausleiter S, Löw K, Higuchi S, Wild M, Unterhuber M, Massberg S, Nábauer M, Thiele H, Lurz P, Hausleiter J.

JACC Cardiovascular Interventions, January 2022, doi: 10.1016/j.jcin.2021.10.033

Am Ende der in den vorangehenden Abschnitten geschilderten pathophysiologischen Kaskade in Patienten mit hochgradiger MI, sowie in Patienten mit isolierter TI steht die Volumenbelastung des RA mit konsekutiver venöser systemischer Stauung. Während das kardiorenale Syndrom als möglicher Endorganschaden in Patienten mit hochgradiger MI und TI bereits vergleichsweise ausführlich in der Literatur beschrieben wurde^{27,28}, sind bislang kaum Daten zum kardiohepatischen Syndrom (CHS) verfügbar. Im Allgemeinen werden verschiedene Typen des CHS unterschieden^{29,30}. Das CHS Typ I (ischämischer Typ) ist durch eine rasche Reduktion des Vorwärtsschlagvolumens (z.B. im Rahmen eines kardiogenen Schocks) charakterisiert und geht insbesondere mit einer Erhöhung der Transaminasen einher.

Das CHS Typ II (cholestatischer Typ) ist durch eine Erhöhung der hepatischen Cholestaseparameter gekennzeichnet und entsteht primär durch einen venösen Stauungsprozess. In den zwei hier dargestellten Studien wurde die Prävalenz und der prognostische Einfluss des CHS auf das Outcome nach M-TEER bzw. T-TEER untersucht. Das CHS Typ I war dabei als Erhöhung beider Transaminasen (Alanin Aminotransferase, Aspartat Aminotransferase) und das CHS Typ II als Erhöhung zweier der drei laborchemischen Cholestaseparameter definiert (Bilirubin, Gamma Glutamyltransferase, Alkalische Phosphatase). In einem aus 1083 Patienten bestehenden multizentrischen Kollektiv von M-TEER behandelten MI Patienten zeigte sich in 11% der Patienten ein CHS Typ I und in 23% ein CHS Typ II. In Patienten mit primärer MI zeigte insbesondere das CHS Typ II prognostischen Wert, während in Patienten mit sekundärer MI ein ischämisches Muster (CHS Typ I) von größerem prädiktivem Wert in Bezug auf das Zwei-Jahres-Überleben war.

Die erfolgreiche Behandlung der MI mittels M-TEER führte zu einer laborchemischen Besserung der Leberfunktion (-0.2 mg/dl Bilirubin; -21 U/l Gamma-Glutamyltransferase). In Abwesenheit einer adäquaten prozeduralen MI-Reduktion konnte ein solcher Effekt nicht beobachtet werden. Für Patienten, die bei hochgradiger TI mittels T-TEER behandelt wurden, konnte eine Vorarbeit bereits zeigen, dass auch eine erfolgreiche TI-Reduktion mit einer Verbesserung der laborchemischen Leberfunktionsparameter assoziiert ist²⁷. Ergänzend konnte in der hier beschriebenen Arbeit insbesondere der prognostische Wert des CHS Syndroms Typ II auf die Überlebensprognose nach T-TEER Behandlung herausgearbeitet werden³¹. Im Gegensatz zu Patienten mit hochgradiger MI wiesen T-TEER Patienten eine deutlich höhere Prävalenz des CHS Typ II auf (45.2%). Diese Beobachtung ist in erster Linie auf eine stärkere venöse Stauungsbelastung innerhalb dieses Patientenkollektivs zurückzuführen. T-TEER Patienten mit CHS Typ II wiesen eine deutlich erhöhte Ein-Jahres-Mortalität auf (34.0% vs. 15.9% in Patienten ohne CHS Typ II)³².

Copyright protection

Abbildung 5. Abbildung 5 A zeigt den Einfluss eines CHS Typ I und Abbildung 5 B den des CHS Typ II auf das Zwei-Jahres-Überleben nach M-TEER. Beide Typen des CHS waren mit einer eingeschränkten Überlebensprognose assoziiert. *Quelle: doi: 10.1002/ejhf.2842.*

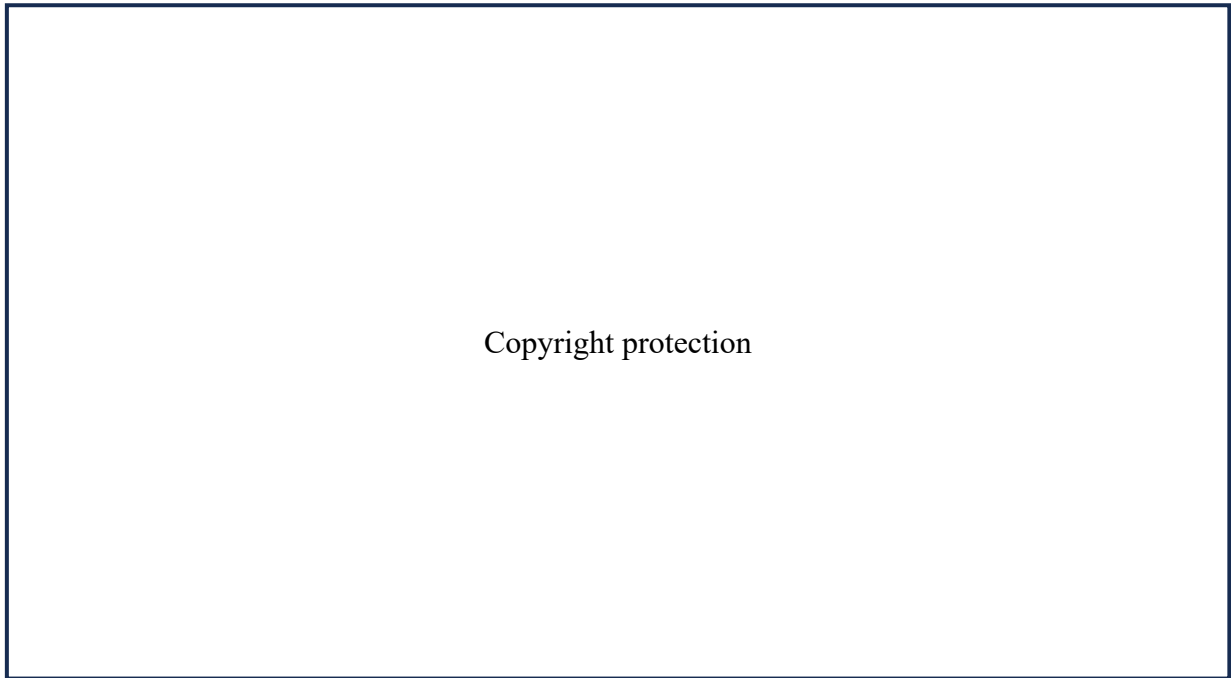


Abbildung 6. Abbildung 6 stellt den prognostischen Einfluss eines CHS Typ II auf das Ein-Jahres-Überleben nach T-TEER dar. *Quelle: doi: 10.1016/j.jcin.2021.10.033.*

3.6 Rechtsventrikuläre Dysfunktion in T-TEER Patienten

Invasive Right Ventricular to Pulmonary Artery Coupling in Patients Undergoing Transcatheter Edge-to-Edge Tricuspid Valve Repair

Stolz L, Weckbach LT, Karam N, Kalbacher D, Praz F, Lurz P, Omran H, Iliadis C, Hausleiter J on behalf of the EuroTR Investigators

JACC Cardiovascular Imaging, April 2023, doi: 10.1016/j.jcmg.2022.10.004

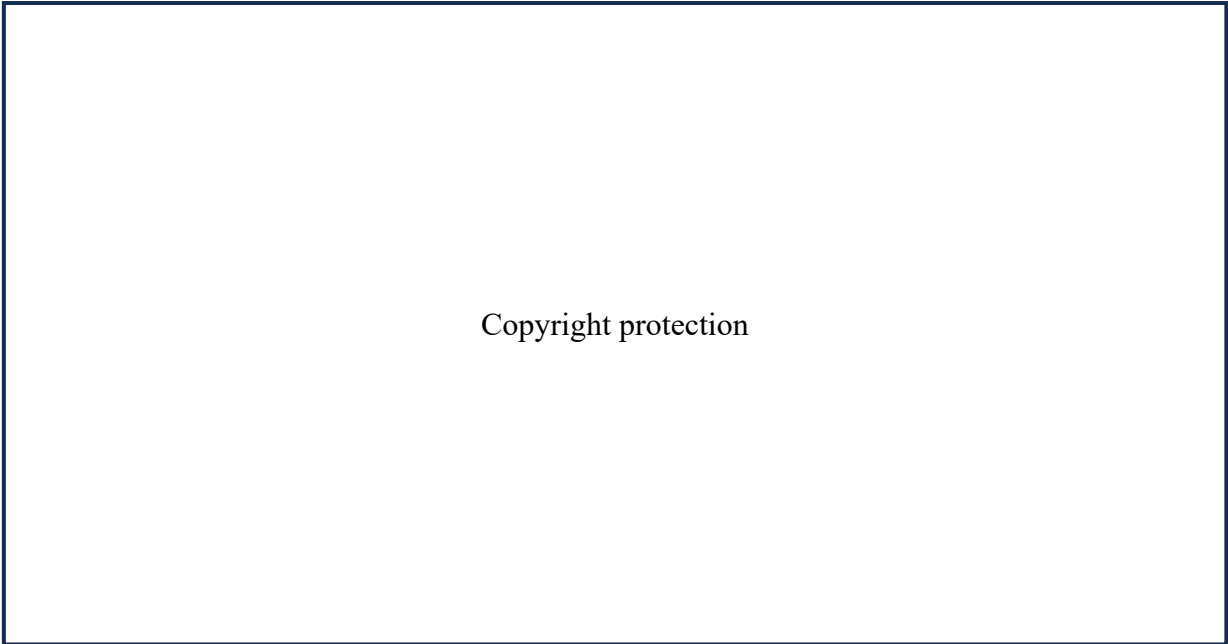
Der RVPA Coupling Koeffizient stellt einen prognostisch wertvollen Parameter zur Quantifizierung der RV Funktion dar. Er setzt die RV Funktion in Verhältnis zum pulmonalarteriellen Druck und somit zu seiner Nachlast. Der systolische pulmonalarterielle Druck kann unter physiologischen Bedingungen echokardiographisch über den systolischen Druckgradienten der Trikuspidalklappe und den anhand der Weite der unteren Hohlvene abgeschätzten zentralvenösen Druck angenähert werden³³. In Patienten mit hochgradiger MI und M-TEER Behandlung konnte wie oben beschrieben ein TAPSE/sPAP cut-off von 0.274 mm/mmHg als Diskriminator zwischen Patienten mit erhaltener und eingeschränkter RV Funktion identifiziert werden.

In Patienten mit hochgradiger TI unterschätzt der echokardiographisch angenäherte sPAP in aller Regel die wahren pulmonalen Druckverhältnisse. Dies ist auf eine rasche systolische Druckangleichung zwischen RA und RV bei Vorhandensein großer Koaptationslücken zurückzuführen. Dadurch entsteht oftmals ein dreieckförmiges, falsch niedriges Dopplersignal³⁴. Die meisten Zentren führen daher inzwischen vor T-TEER Eingriffen routinemäßig Rechtsherzkatheteruntersuchungen durch, um unter anderem eine validere Abschätzung des sPAP und der übrigen Hämodynamik zu ermöglichen.

Nachdem der prognostische Wert für ein großes Kollektiv interventionell behandelte TI Patienten gezeigt werden konnte, setzte sich die hier beschriebene Arbeit zum Ziel, die

Überlegenheit eines invasiv ermittelten RVPAC Koeffizienten gegenüber einem graphisch angenäherten Quotienten zu untersuchen ³⁵.

Für 848 T-TEER Patienten des EuroTR (*European Registry of Transcatheter Repair for Tricuspid Regurgitation*) Registers berechnete die Studie die TAPSE/sPAP Ratio mittels invasivem und echokardiographisch angenähertem sPAP (47.2 ± 15.4 mmHg vs. 44.1 ± 15.7 mmHg, $p < 0.001$). Der prädiktive Wert des invasiven RVPAC Koeffizienten bezüglich der Ein-Jahres-Mortalität nach T-TEER war dem echokardiographisch angenäherten Wert signifikant überlegen ($c = 0.631$ [95% CI: 0.574-0.688] vs. $c = 0.569$ [95% CI: 0.508- 0.629]; $P = 0.014$). Der optimale cut-off des invasiven RVPAC Koeffizienten bezüglich der Ein-Jahres-Mortalität lag in der vorliegenden Studie bei 0.303 mm/mmHg ³⁶. Eine invasive Abschätzung des RVPAC Koeffizienten bietet somit in Patienten mit hochgradiger TI eine verbesserte Prognoseeinschätzung.



Copyright protection

Abbildung 7. Abbildung 7 zeigt die Überlegenheit einer invasiven Bestimmung des RVPAC Koeffizienten in T-TEER Patienten. Die Unterschätzung des echokardiographischen sPAP nimmt dabei mit zunehmendem TI-Schweregrad zu. *Quelle: doi: 10.1016/j.jcmg.2022.10.004.*

3.7 Einschlusskriterien der TRILUMINATE Studie unter „real-world“ Bedingungen

Applying the TRILUMINATE Eligibility Criteria to Real-World Patients Receiving Tricuspid Valve Transcatheter Edge-to-Edge Repair

Stolz L, Doldi PM, Kresoja KP, Bombace S, Koell B, Kassar M, Kirchner J, Weckbach LT, Ludwig S, Stocker TJ, Glaser H, Schöber AR, Massberg S, Nábauer M, Rudolph V, Kalbacher D, Praz F, Lurz P, Hausleiter J

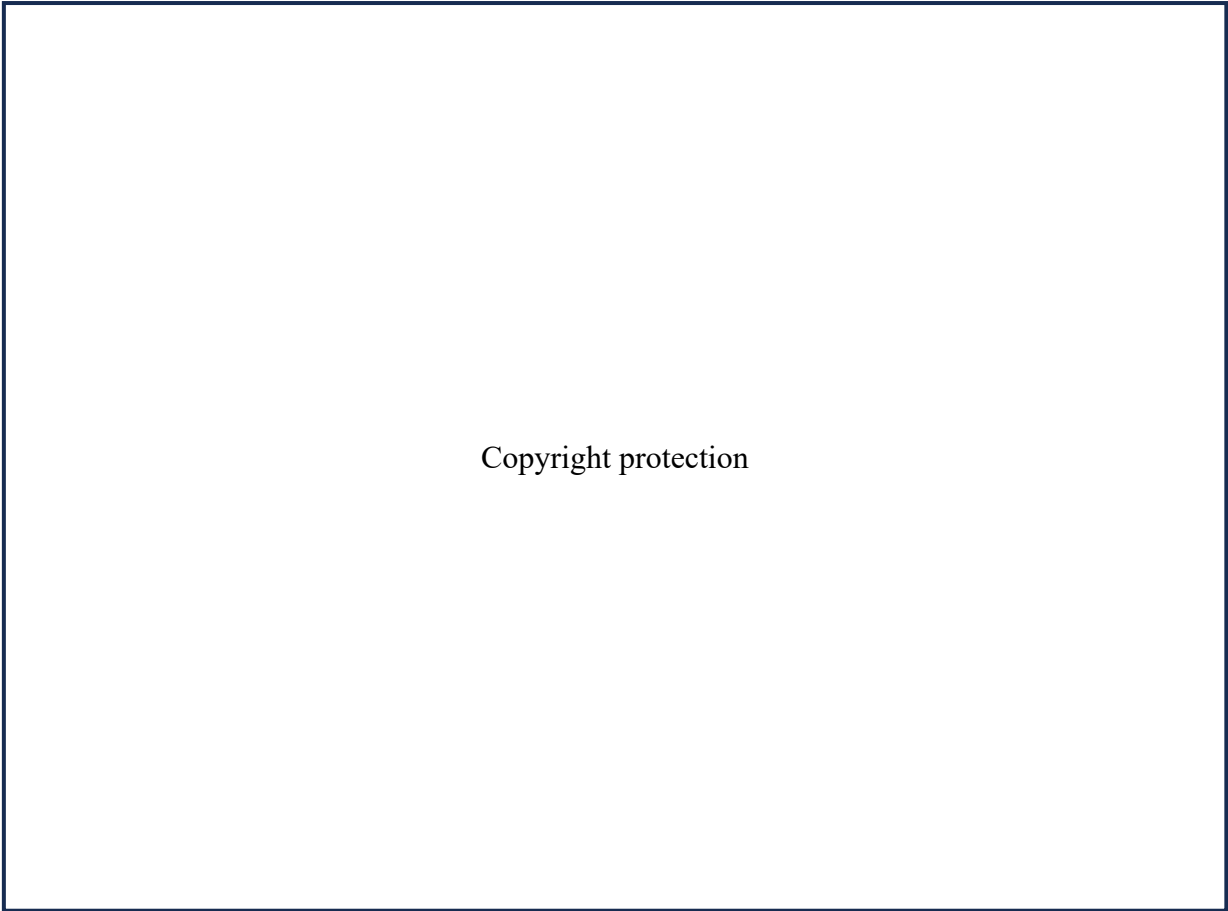
JACC Cardiovascular Interventions, November 2023, doi: 10.1016/j.jcin.2023.11.014

Nachdem sich die Evidenz bezüglich der T-TEER Behandlung von Patienten mit hochgradiger TI in der Anfangszeit maßgeblich auf retro- und prospektive Registerarbeiten stützte, wurden Anfang 2023 die Ergebnisse der ersten randomisiert-kontrollierten T-TEER Studie publiziert (TRILUMINATE)¹³. Die Studie randomisierte Patienten mit behandlungsbedürftiger TI und fortgeschrittenem operativen Risiko 1:1 in eine medikamentöse Behandlungsgruppe und eine Gruppe, die sich zusätzlich einer T-TEER Prozedur unterzog. Hier zeigte sich eine Überlegenheit der interventionellen Klappenbehandlung bezüglich eines kombinierten hierarchischen Endpunktes aus Mortalität, Klappenoperation, Herzinsuffizienzhospitalisierung und Lebensqualitätsverbesserung. Entscheidend für die Positivität der Studie war dabei die Lebensqualitätsverbesserung, während sich kein statistisch signifikanter Effekt der T-TEER Behandlung auf Mortalität oder Hospitalisierungsraten zeigte. Wie im Rahmen großer randomisiert-kontrollierter Untersuchungen üblich, lagen dem Einschluss in die Studie eine Reihe von Ein- und Ausschlusskriterien zugrunde.

Ziel der hier vorgestellten Arbeit war es, eben jene Ein- und Ausschlusskriterien der TRILUMINATE-Studie auf ein „real-world“ T-TEER Kollektiv anzuwenden, um die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den klinischen Alltag besser beurteilen zu können.

Unter Zuhilfenahme einer Subpopulation des EuroTR Registers mit Patienten aus fünf großen europäischen T-TEER Patienten erfolgte die Einteilung der T-TEER Patienten gemäß

TRILUMINATE Ein- und Ausschlusskriterien. Von insgesamt 962 T-TEER Patienten hätten retrospektiv 54.8% die Auswahlkriterien der Studie erfüllt. Die wichtigsten Kriterien für einen potenziellen Ausschluss waren ein begleitend bestehendes behandlungsbedürftiges höhergradiges linksseitiges Klappenitium (17.0%), eine ausgeprägte (9.3%) oder relevante präkapilläre pulmonale Hypertonie (9.4%), sowie ein Blutungsereignis in der Vorgeschichte. Die Studie konnte zeigen, dass die Ein-Jahres-Überlebensprognose potenzieller TRILUMINATE Patienten deutlich oberhalb derer ausgeschlossener Patienten lag (85% vs. 75%, $p < 0.001$). Trotz der signifikant schlechteren Überlebensprognose zeigte sich ein vergleichbarer symptomatischer Benefit in Bezug auf die Ergebnisse des 6-Minuten-Gehtests, sowie der NYHA Klasse und des Lebensqualitätsfragebogens *Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire* (MHFQ). Die Ergebnisse der TRILUMINATE Studie scheinen somit lediglich auf 50% der alltäglich behandelten Patienten ohne weiteres anwendbar. Unter Umständen könnte die Behandlung von TRILUMINATE „ineligible“ Patienten in zukünftigen klinischen Studien einen möglicherweise bestehenden Effekt der T-TEER Behandlung auf Mortalität und Hospitalisierungsraten aufdecken.



Copyright protection

Abbildung 8. Die Abbildung 8 A stellt Unterschiede bezüglich TI Schweregrad, NYHA Klasse, 6-Minuten Gehstest und MLHFQ vor und nach der Intervention stratifiziert nach TRILUMINATE „Eligibility“ dar. Abbildung 8 B zeigt, dass eine solche Einteilung der T-TEER Patienten prognostischen Wert in Bezug auf das Ein-Jahres-Überleben bietet. *Quelle: doi: 10.1016/j.jcin.2023.11.014.*

3.8 Transkatheter Trikuspidalklappenersatz: 2-Jahresdaten der EVOQUE Klappe

2-Year Outcomes Following Transcatheter Tricuspid Valve Replacement Using the EVOQUE System

Stolz L, Weckbach LT, Hahn RT, Chatfield AG, Fam NP, von Bardeleben RS, Davidson CJ, Grayburn PA, Zahr F, Hausleiter J

**Journal of the American College of Cardiology, June 2023, doi:
10.1016/j.jacc.2023.04.014**

Die T-TEER Behandlung bietet mittlerweile eine sichere und effektive Behandlungsmöglichkeit für eine Großteil der Patienten mit behandlungsbedürftiger TI¹³. Einige Patienten kommen aufgrund anatomischer Bedingungen (zu große Koaptationslücke, Interferenz einer Schrittmacher- oder Defibrillatorsonde mit den Klappensegeln, starkes Tethering) nicht für eine T-TEER Prozedur in Frage.

Für diese Patienten hat sich in den letzten Jahren der kathetergestützte Trikuspidalklappenersatz (TTVR) als sinnvolle Behandlungsalternative herauskristallisiert. Die derzeit in ihrer Entwicklung am weitesten fortgeschrittene EVOQUE-Klappenprothese erzielte in einem ersten „compassionate Use“ Programm vielversprechende Ergebnisse^{14,15}. Nach Veröffentlichung der entsprechenden Ein-Monats- und Ein-Jahresdaten präsentierte die hier beschriebene Studie die Zwei-Jahresergebnisse einer Kohorte bestehend aus 38 „compassionate Use“ EVOQUE-TTVR Patienten. Eine effektive TI-Reduktion auf $\leq 1+$ wurde in 97% der Patienten erreicht und blieb auch über die ersten zwei postprozeduralen Jahre weitgehend stabil bei 94%. Im Gegensatz zur T-TEER Prozedur ging die TTVR-Behandlung mit höheren, insgesamt aber akzeptablen Komplikationsraten einher (3 Schrittmacherimplantationen, 4 Blutungsereignisse, 9 Fälle einer asymptomatischen Verdickung der Klappensegel und 2 klinisch relevante Klappenthrombosen). Die entsprechenden Ein- und Zwei-Jahres-Überlebensraten betragen 86% und 71%³⁷. Der erfolgreiche transfemorale Trikuspidalklappenersatz war darüber hinaus

mit einer signifikanten Verbesserung der Leberfunktion im Sinne einer reduzierten systemischen venösen Stauung assoziiert.

Basierend auf den Daten der kontrollierten TRISCEND I und randomisiert-kontrollierten TRISCEND II Studie erhielt die EVOQUE-Klappe kürzlich die CE-, sowie FDA-Zulassung.

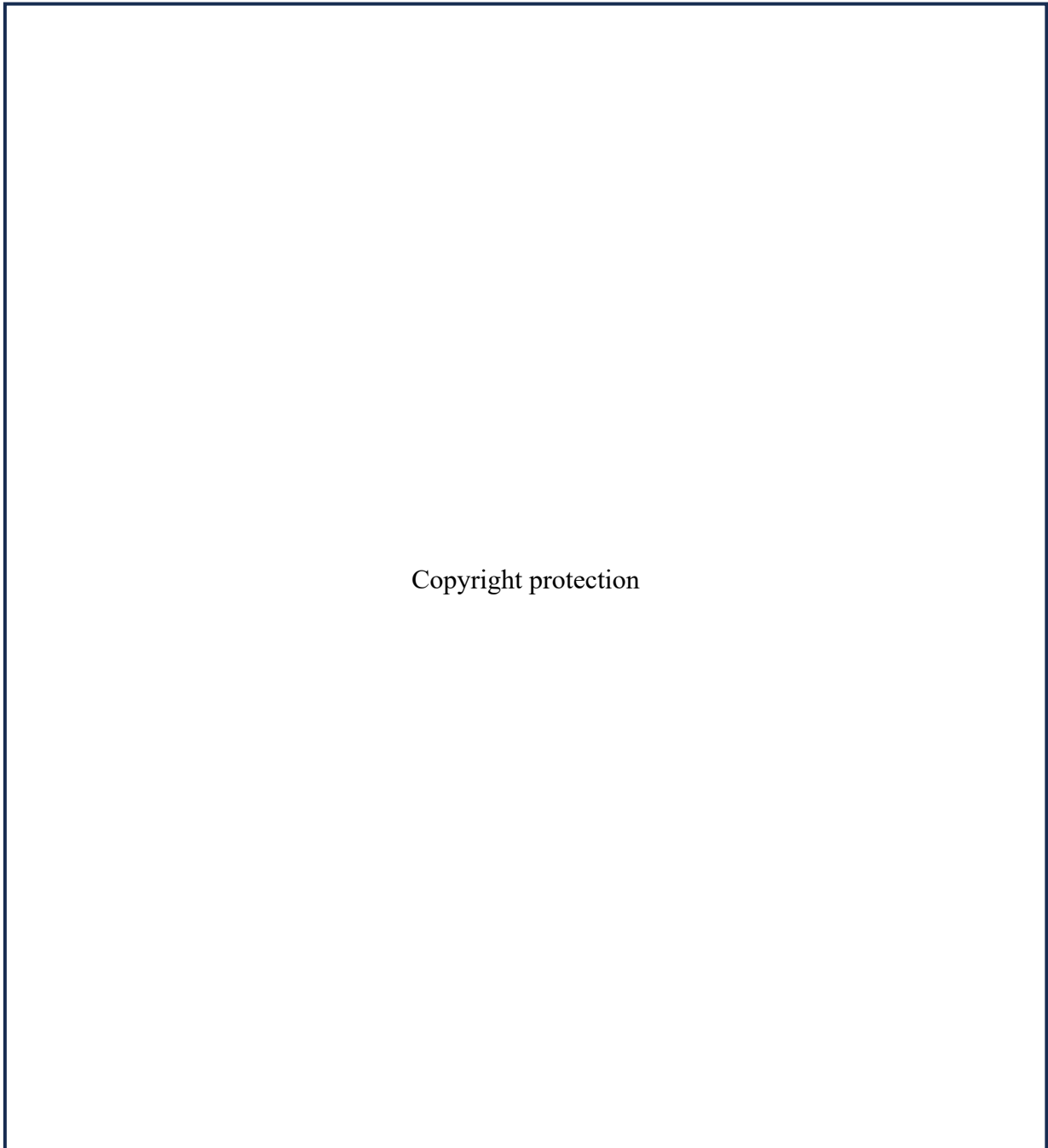


Abbildung 9. Die Abbildung stellt die Ein- und Zwei-Jahres-Mortalitätsraten, sowie die TI Reduktion nach TTVR mittels EVOQUE System dar. *Quelle: doi: 10.1016/j.jacc.2023.04.014*

3.9 Rechtsventrikuläres „reverse“ Remodeling nach Trikuspidalklappenersatz

Right Ventricular Reverse Remodeling After Transcatheter Tricuspid Valve Replacement in Patients With Heart Failure

Weckbach LT, **Stolz L**, Chatfield AG, Fam NP, Stephan von Bardeleben R, Davidson CJ, Hahn RT, Hausleiter J

Journal of the American College of Cardiology, June 2023,

doi: 10.1016/j.jacc.2022.12.005

Wie im vorangegangenen Abschnitt beschrieben, stellt der transfemorale Trikuspidalklappenersatz inzwischen auch ein durch die europäischen und US-amerikanischen Behörden zugelassenes Behandlungsverfahren für Patienten mit hochgradiger TI dar. Parallel zur oben beschriebenen Analyse der Zwei-Jahres-Ergebnisse fokussierte sich die hier näher dargestellte Studie auf den Einfluss der TTVR-Behandlung auf RV Funktion und Dimension während des Follow-Ups. Die Studie schloss 25 Patienten aus 6 internationalen Herzkloppenzentren ein, die sich sowohl vor als auch nach TTVR mittels EVOQUE-Klappenprothese einer CT-Untersuchung des Herzens unterzogen.

Präinterventionell zeigte sich CT-morphologisch eine deutliche RV-Dilatation (RVEDV 225 ml) vor dem Hintergrund einer insgesamt erhaltenen RV Funktion (RVEF 52%). Zu einem medianen Follow-up Zeitpunkt von 64 Tagen berichtete die Studie ein ausgeprägtes RVRR (35% RVEDV-Reduktion, $p < 0.001$). Wie bereits weiter oben beschrieben zeigte sich eine numerische Abnahme der RVEF im Sinne einer Demaskierung der wahren RV Funktion nach Reduktion des Regurgitationsvolumens (RVEF nach TTVR 34%, $p < 0.001$ im Vergleich zu vor der Intervention). Das effektive Vorwärtsschlagvolumen des linken und indirekt auch des rechten Ventrikels nahm signifikant zu (vor TTVR 39 ± 3 ml, follow-up 52 ± 4 ml; $p < 0.001$). Sowohl die T-TEER als auch die TTVR Behandlung gehen somit mit einem signifikanten

RVRR einher und weisen damit auf eine zumindest teilweise Reversibilität des rechtskardialen Remodeling in Patienten mit hochgradiger TI hin.

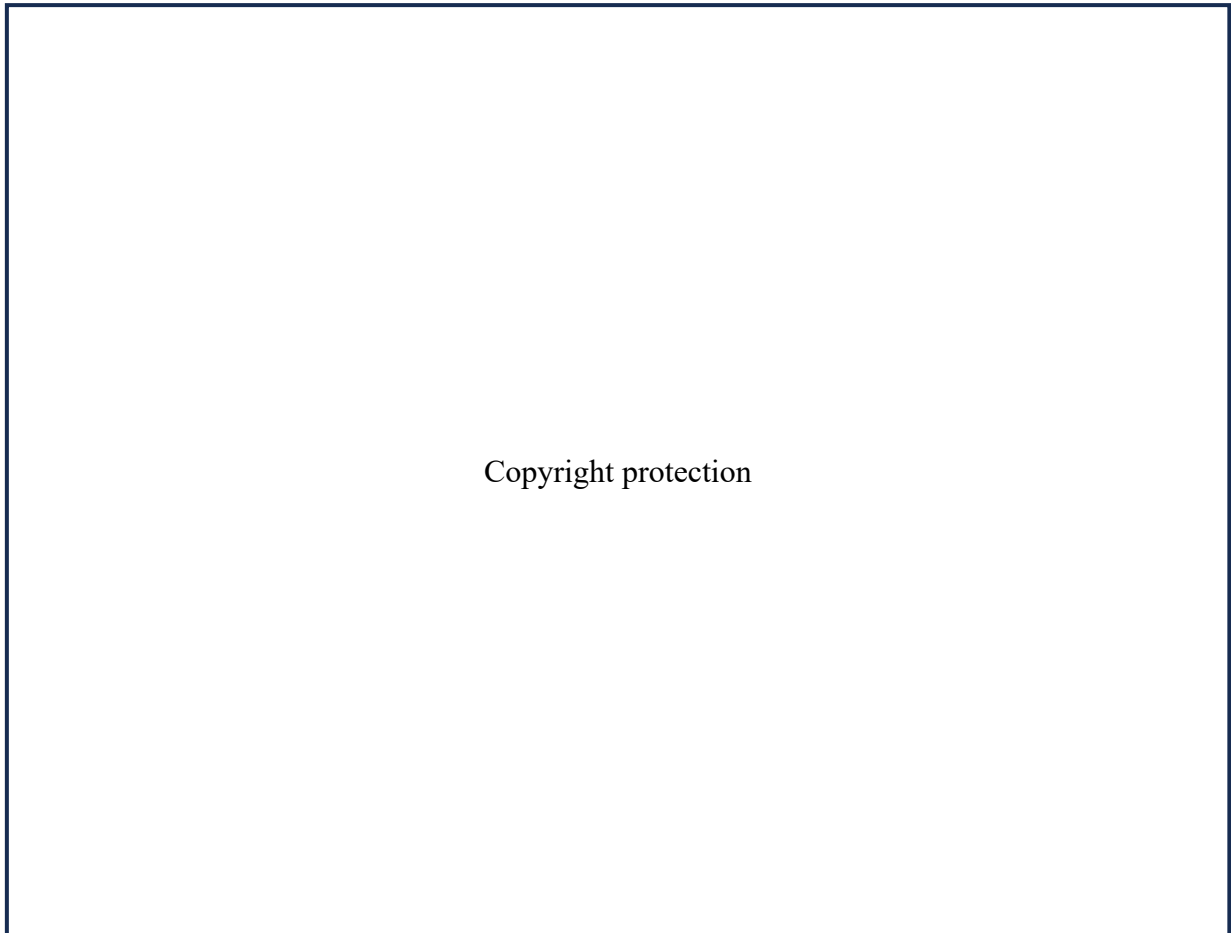


Abbildung 10. TTVR mittels EVOQUE System ist mit einer signifikanten Reduktion des RV EDV (Abbildung 10 A), sowie einer Steigerung des LV Vorwärtsschlagvolumens (Abbildung 10 B) vergesellschaftet. *Quelle: doi: 10.1016/j.jacc.2022.12.005*

4 Diskussion und Ausblick

Die im Rahmen dieser Arbeit vorgestellten Publikationen spiegeln den technischen Fortschritt der interventionellen Kardiologie insbesondere auf dem Gebiet der AV-Klappentherapie innerhalb der letzten 25 Jahre wieder. Interventionelle Therapieverfahren sind heute sowohl auf Mitral- als auch auf Trikuspidalklappenseite fester Bestandteil der klinischen Praxis. Von zentraler Bedeutung ist dabei noch immer eine Therapieentscheidung auf individueller Patientenebene unter Berücksichtigung einer Vielzahl klinischer, echokardiographischer und laborchemischer Parameter. Entscheidend ist dabei die Interpretation des Zusammenspiels verschiedener Risikofaktoren und Komorbiditäten. Die Zusammenarbeit zwischen Herzchirurgie und Kardiologie bietet dabei die Möglichkeit einer Entscheidungsfindung unter Berücksichtigung verschiedener therapeutischer Perspektiven auf die jeweilige Klappenerkrankung.

Für Patienten mit hochgradiger Mitralklappeninsuffizienz steht heutzutage eine immer weitere Verbesserung der Patientenselektion im Vordergrund. Ein jüngst veröffentlichter Risikoscore speziell für Patienten mit sekundärer MI konnte viele der bislang identifizierten Prädiktoren bündeln, um eine optimierte Vorhersage von Überleben und symptomatischem Benefit nach M-TEER Prozedur zu ermöglichen³⁸. Berücksichtigt werden in diesem neben laborchemischen und medikamentösen Daten auch echokardiographische Daten inklusive RV Funktion.

Das Gebiet der interventionellen Trikuspidalklappentherapie ist verglichen zur kathetergestützten Mitralklappenreparatur oder Rekonstruktion vergleichsweise jung. Wie weiter oben beschreiben, spiegeln bisherige randomisiert-kontrollierte Daten zur T-TEER Therapie die klinische Realität nur bedingt wider. Derzeit laufende klinische Studien zielen durch entsprechende Wahl der Einschlusskriterien darauf ab, ein zur TRILUMINATE Studie möglichst komplementäres Patientenkollektiv zu untersuchen. Daten der TRICI-HF, sowie der TRI-FR Studie, werden in Zukunft zeigen, ob die T-TEER Behandlung neben einer

Verbesserung der Lebensqualität auch zu einer Reduktion der Hospitalisierungsraten oder gar der Mortalität führen kann. Darüber hinaus bleibt abzuwarten, inwiefern die aktuell auf einen kurzen Nachsorgezeitraum begrenzten Studienergebnisse auch im längeren Verlauf stabil bleiben. Die im Rahmen dieser Habilitationsschrift zusammengefassten wissenschaftlichen Erkenntnisse tragen somit ihren Teil zur aktuellen Evidenz auf dem Gebiet der interventionellen AV-Klappentherapie bei und legen den Grundstein für zukünftige Entwicklungen in diesem Forschungsfeld.

5 Literaturverzeichnis

Literaturquellen in alphabetischer Sortierung

- (3) Asgar AW, Mack MJ, Stone GW. Secondary mitral regurgitation in heart failure: pathophysiology, prognosis, and therapeutic considerations. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:1231-1248.
- (35) Brener MI, Lurz P, Hausleiter J, Rodés-Cabau J, Fam N, Kodali SK, *et al.* Right Ventricular-Pulmonary Arterial Coupling and Afterload Reserve in Patients Undergoing Transcatheter Tricuspid Valve Repair. *J Am Coll Cardiol* 2022;79:448-461. doi: 10.1016/j.jacc.2021.11.031
- (17) Deferm S, Bertrand PB, Verbrugge FH, Verhaert D, Rega F, Thomas JD, *et al.* Atrial Functional Mitral Regurgitation: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:2465-2476. doi: 10.1016/j.jacc.2019.02.061
- (15) Fam NP, von Bardeleben RS, Hensey M, Kodali SK, Smith RL, Hausleiter J, *et al.* Transfemoral Transcatheter Tricuspid Valve Replacement With the EVOQUE System: A Multicenter, Observational, First-in-Human Experience. *JACC. Cardiovascular interventions* 2021;14:501-511. doi: 10.1016/j.jcin.2020.11.045
- (10) Feldman T, Kar S, Elmariah S, Smart SC, Trento A, Siegel RJ, *et al.* Randomized Comparison of Percutaneous Repair and Surgery for Mitral Regurgitation: 5-Year Results of EVEREST II. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:2844-2854. doi: 10.1016/j.jacc.2015.10.018
- (9) Feldman T, Wasserman HS, Herrmann HC, Gray W, Block PC, Whitlow P, *et al.* Percutaneous mitral valve repair using the edge-to-edge technique: six-month results of the EVEREST Phase I Clinical Trial. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:2134-2140. doi: 10.1016/j.jacc.2005.07.065
- (38) Hausleiter J, Lachmann M, Stolz L, Bedogni F, Rubbio AP, Estévez-Loureiro R, *et al.* Artificial intelligence-derived risk score for mortality in secondary mitral regurgitation treated

by transcatheter edge-to-edge repair: the EuroSMR risk score. *Eur Heart J* 2024. doi: 10.1093/eurheartj/ehad871

(27) Karam N, Braun D, Mehr M, Orban M, Stocker TJ, Deseive S, et al. Impact of Transcatheter Tricuspid Valve Repair for Severe Tricuspid Regurgitation on Kidney and Liver Function. *JACC. Cardiovascular interventions* 2019;**12**:1413-1420. doi: 10.1016/j.jcin.2019.04.018

(19) Karam N, Stolz L, Orban M, Deseive S, Praz F, Kalbacher D, et al. Impact of Right Ventricular Dysfunction on Outcomes After Transcatheter Edge-to-Edge Repair for Secondary Mitral Regurgitation. *JACC Cardiovasc Imaging* 2021. doi: 10.1016/j.jcmg.2020.12.015

(28) Kong J, Zaroff JG, Ambrosy AP, Fitzpatrick JK, Ku IA, Mishell JM, et al. Incidence, Predictors, and Outcomes Associated With Worsening Renal Function in Patients With Heart Failure and Secondary Mitral Regurgitation: The COAPT Trial. *Journal of the American Heart Association* 2023;**12**:e029504. doi: 10.1161/jaha.123.029504

(16) Kodali S, Hahn RT, George I, Davidson CJ, Narang A, Zahr F, et al. Transfemoral Tricuspid Valve Replacement in Patients With Tricuspid Regurgitation: TRISCEND Study 30-Day Results. *JACC. Cardiovascular interventions* 2022;**15**:471-480. doi: 10.1016/j.jcin.2022.01.016

(23) Kresoja KP, Rommel KP, Lücke C, Unterhuber M, Besler C, von Roeder M, et al. Right Ventricular Contraction Patterns in Patients Undergoing Transcatheter Tricuspid Valve Repair for Severe Tricuspid Regurgitation. *JACC. Cardiovascular interventions* 2021;**14**:1551-1561. doi: 10.1016/j.jcin.2021.05.005

(22) Kresoja KP, Rommel KP, Thiele H, Lurz P. Ventricular Interaction in a Patient With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction and Severe Tricuspid Regurgitation. *Circ Heart Fail* 2021;**14**:e008768. doi: 10.1161/circheartfailure.121.008768

(33) Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of

Cardiovascular Imaging. *European heart journal cardiovascular Imaging* 2015;**16**:233-270. doi: 10.1093/ehjci/jev014

(34) Lurz P, Orban M, Besler C, Braun D, Schlotter F, Noack T, *et al.* Clinical characteristics, diagnosis, and risk stratification of pulmonary hypertension in severe tricuspid regurgitation and implications for transcatheter tricuspid valve repair. *Eur Heart J* 2020. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa138

(7) Mauri L, Garg P, Massaro JM, Foster E, Glower D, Mehoudar P, *et al.* The EVEREST II Trial: design and rationale for a randomized study of the evalue mitraclip system compared with mitral valve surgery for mitral regurgitation. *American heart journal* 2010;**160**:23-29. doi: 10.1016/j.ahj.2010.04.009

(2) Nath J, Foster E, Heidenreich PA. Impact of tricuspid regurgitation on long-term survival. *J Am Coll Cardiol* 2004;**43**:405-9.

(21) Orban M, Wolff S, Braun D, Stolz L, Higuchi S, Stark K, *et al.* Right Ventricular Function in Transcatheter Edge-to-Edge Tricuspid Valve Repair. *JACC Cardiovasc Imaging* 2021;**14**:2477-2479. doi: 10.1016/j.jcmg.2021.06.026

(12) Praz F, Muraru D, Kreidel F, Lurz P, Hahn RT, Delgado V, *et al.* Transcatheter treatment for tricuspid valve disease. *EuroIntervention* 2021;**17**:791-808. doi: 10.4244/eij-d-21-00695

(30) Poelzl G, Auer J. Cardiohepatic syndrome. *Current heart failure reports* 2015;**12**:68-78. doi: 10.1007/s11897-014-0238-0

(1) Roth GA, Mensah GA, Johnson CO *et al.* Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol* 2020;**76**:2982-3021.

(29) Samsky MD, Patel CB, DeWald TA, Smith AD, Felker GM, Rogers JG, *et al.* Cardiohepatic interactions in heart failure: an overview and clinical implications. *J Am Coll Cardiol* 2013;**61**:2397-2405. doi: 10.1016/j.jacc.2013.03.042

- (18) Singh GK, Namazi F, Hirasawa K, van der Bijl P, van Wijngaarden AL, Vo NM, et al. Extramitral Valvular Cardiac Involvement in Patients With Significant Secondary Mitral Regurgitation. *Am J Cardiol* 2022;**162**:143-149. doi: 10.1016/j.amjcard.2021.09.022
- (13) Sorajja P, Whisenant B, Hamid N, Naik H, Makkar R, Tadros P, *et al.* Transcatheter Repair for Patients with Tricuspid Regurgitation. *The New England journal of medicine* 2023. doi: 10.1056/NEJMoa2300525
- (6) Stolz L, Braun D, Higuchi S, Orban M, Doldi PM, Stocker TJ, et al. Transcatheter edge-to-edge mitral valve repair in mitral regurgitation: current status and future prospects. *Expert review of medical devices* 2022:1-10. doi: 10.1080/17434440.2022.2098013
- (25) Stolz L, Doldi PM, Orban M, Karam N, Puscas T, Wild MG, et al. Staging Heart Failure Patients With Secondary Mitral Regurgitation Undergoing Transcatheter Edge-to-Edge Repair. *JACC. Cardiovascular interventions* 2023;**16**:140-151. doi: 10.1016/j.jcin.2022.10.032
- (5) Stolz L, Doldi PM, Sannino A, Hausleiter J, Grayburn PA. The Evolving Concept of Secondary Mitral Regurgitation Phenotypes: Lessons From the M-TEER Trials. *JACC Cardiovasc Imaging* 2024. doi: 10.1016/j.jcmg.2024.01.012
- (20) Stolz L, Doldi PM, Weckbach LT, Stocker TJ, Braun D, Orban M, et al. Right ventricular function in transcatheter mitral and tricuspid valve edge-to-edge repair. *Front Cardiovasc Med* 2022;**9**:993618. doi: 10.3389/fcvm.2022.993618
- (24) Stolz L, Doldi PM, Weckbach LT, Trimborn F, Orban M, Stocker TJ, et al. Right Ventricular Contraction Patterns in Patients Undergoing Mitral Valve Transcatheter Edge-to-Edge Repair. *JACC. Cardiovascular interventions* 2023;**16**:242-244. doi: 10.1016/j.jcin.2022.09.034
- (32) Stolz L, Orban M, Besler C, Kresoja KP, Braun D, Doldi P, *et al.* Cardiohepatic Syndrome Is Associated With Poor Prognosis in Patients Undergoing Tricuspid Transcatheter Edge-to-Edge Valve Repair. *JACC. Cardiovascular interventions* 2022;**15**:179-189. doi: 10.1016/j.jcin.2021.10.033

- (31) Stolz L, Orban M, Karam N, Lubos E, Wild M, Weckbach L, *et al.* Cardio-hepatic syndrome in patients undergoing mitral valve transcatheter edge-to-edge repair. *European journal of heart failure* 2023. doi: 10.1002/ejhf.2842
- (26) Stolz L, Weckbach LT, Doldi PM, Stocker TJ, Trimborn F, Orban M, *et al.* Right Ventricular Reverse Remodeling Following Mitral Valve Transcatheter Edge-to-Edge Repair. *JACC Cardiovasc Imaging* 2023;**16**:988-990. doi: 10.1016/j.jcmg.2023.01.007
- (37) Stolz L, Weckbach LT, Hahn RT, Chatfield AG, Fam NP, von Bardeleben RS, *et al.* 2-Year Outcomes Following Transcatheter Tricuspid Valve Replacement Using the EVOQUE System. *J Am Coll Cardiol* 2023;**81**:2374-2376. doi: 10.1016/j.jacc.2023.04.014
- (36) Stolz L, Weckbach LT, Karam N, Kalbacher D, Praz F, Lurz P, *et al.* Invasive Right Ventricular to Pulmonary Artery Coupling in Patients Undergoing Transcatheter Edge-to-Edge Tricuspid Valve Repair. *JACC Cardiovasc Imaging* 2023;**16**:564-566. doi: 10.1016/j.jcmg.2022.10.004
- (8) Stone GW, Abraham WT, Lindenfeld J, Kar S, Grayburn PA, Lim DS, *et al.* Five-Year Follow-up after Transcatheter Repair of Secondary Mitral Regurgitation. *The New England journal of medicine* 2023;**388**:2037-2048. doi: 10.1056/NEJMoa2300213
- (11) Stone GW, Lindenfeld J, Abraham WT, Kar S, Lim DS, Mishell JM, *et al.* Transcatheter Mitral-Valve Repair in Patients with Heart Failure. *The New England journal of medicine* 2018;**379**:2307-2318. doi: 10.1056/NEJMoa1806640
- (4) Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F *et al.* 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2021.
- (14) Webb JG, Chuang AM, Meier D, von Bardeleben RS, Kodali SK, Smith RL, *et al.* Transcatheter Tricuspid Valve Replacement With the EVOQUE System: 1-Year Outcomes of a Multicenter, First-in-Human Experience. *JACC. Cardiovascular interventions* 2022;**15**:481-491. doi: 10.1016/j.jcin.2022.01.280

Verzeichnis der in diesem Habilitationsprojekt enthaltenen Originalarbeiten

Adamo M, Tomasoni D, Stolz L, Stocker TJ, Pancaldi E, Koell B, *et al.* Impact of Transcatheter Edge-to-Edge Mitral Valve Repair on Guideline-Directed Medical Therapy Uptitration. *JACC. Cardiovascular interventions* 2023;**16**:896-905. doi: 10.1016/j.jcin.2023.01.362

Doldi PM, Stolz L, Hausleiter J. Reply: Type I Carpentier Classification for aFMR Definition: Only One Piece of the Whole Puzzle? *JACC Cardiovasc Imaging* 2023;**16**:433. doi: 10.1016/j.jcmg.2023.01.009

Doldi PM, Stolz L, Kalbacher D, Köll B, Geyer M, Ludwig S, *et al.* Right ventricular dysfunction predicts outcome after transcatheter mitral valve repair for primary mitral valve regurgitation. *Eur J Heart Fail* 2022;**24**:2162-2171. doi: 10.1002/ejhf.2661

Doldi P, Stolz L, Orban M, Karam N, Praz F, Kalbacher D, *et al.* Transcatheter Mitral Valve Repair in Patients With Atrial Functional Mitral Regurgitation. *JACC Cardiovasc Imaging* 2022. doi: 10.1016/j.jcmg.2022.05.009

Fortmeier V, Lachmann M, Körber MI, Unterhuber M, Schöber AR, Stolz L, *et al.* Sex-Related Differences in Clinical Characteristics and Outcome Prediction Among Patients Undergoing Transcatheter Tricuspid Valve Intervention. *JACC. Cardiovascular interventions* 2023;**16**:909-923. doi: 10.1016/j.jcin.2023.01.378

Fortmeier V, Lachmann M, Stolz L, von Stein J, Unterhuber M, Kassab M, *et al.* "Artificial Intelligence-Enabled Assessment of Right Ventricular to Pulmonary Artery Coupling in Patients Undergoing Transcatheter Tricuspid Valve Intervention". *European heart journal cardiovascular Imaging* 2023. doi: 10.1093/ehjci/jead324

Fortmeier V, Lachmann M, Unterhuber M, Stolz L, Kassab M, Ochs L, *et al.* Epiphenomenon or Prognostically Relevant Interventional Target? A Novel Proportionality Framework for Severe Tricuspid Regurgitation. *Journal of the American Heart Association* 2023;**12**:e028737. doi: 10.1161/jaha.122.028737

Higuchi S, Orban M, Adamo M, Giannini C, Melica B, Karam N, *et al.* Guideline-directed medical therapy in patients undergoing transcatheter edge-to-edge repair for secondary mitral regurgitation. *European journal of heart failure* 2022;**24**:2152-2161. doi: 10.1002/ejhf.2613

Iliadis C, Kalbacher D, Lurz P, Petrescu AM, Orban M, Puscas T, *et al.* Left atrial volume index and outcome after transcatheter edge-to-edge valve repair for secondary mitral regurgitation. *Eur J Heart Fail* 2022;**24**:1282-1292. doi: 10.1002/ejhf.2565

Karam N, Stolz L. HighLife Transfemoral Mitral Replacement System: Promises and Uncertainties. *JACC. Cardiovascular interventions* 2023. doi: 10.1016/j.jcin.2023.10.047

Stolz L, Braun D, Higuchi S, Orban M, Doldi PM, Stocker TJ, *et al.* Transcatheter edge-to-edge mitral valve repair in mitral regurgitation: current status and future prospects. *Expert review of medical devices* 2022:1-10. doi: 10.1080/17434440.2022.2098013

Stolz L, Doldi PM, Kresoja KP, Bombace S, Koell B, Kassar M, *et al.* Applying the TRILUMINATE Eligibility Criteria to Real-World Patients Receiving Tricuspid Valve Transcatheter Edge-to-Edge Repair. *JACC. Cardiovascular interventions* 2023. doi: 10.1016/j.jcin.2023.11.014

Stolz L, Doldi PM, Orban M, Karam N, Puscas T, Wild MG, *et al.* Staging Heart Failure Patients With Secondary Mitral Regurgitation Undergoing Transcatheter Edge-to-Edge Repair. *JACC Cardiovasc Interv* 2023;**16**:140-151. doi: 10.1016/j.jcin.2022.10.032

Stolz L, Doldi PM, Weckbach LT, Schwinger RHG, Stocker TJ, Massberg S, *et al.* Heterotopic Transcatheter Tricuspid Valve Replacement in a Patient With Carcinoid Heart Disease. *JACC Case Rep* 2022;**4**:101679. doi: 10.1016/j.jaccas.2022.10.011

Stolz L, Doldi PM, Weckbach LT, Stocker TJ, Braun D, Orban M, *et al.* Right ventricular function in transcatheter mitral and tricuspid valve edge-to-edge repair. *Front Cardiovasc Med* 2022;**9**:993618. doi: 10.3389/fcvm.2022.993618

Stolz L, Doldi PM, Weckbach LT, Trimborn F, Orban M, Stocker TJ, *et al.* Right Ventricular Contraction Patterns in Patients Undergoing Mitral Valve Transcatheter Edge-to-Edge Repair. *JACC. Cardiovascular interventions* 2023;**16**:242-244. doi: 10.1016/j.jcin.2022.09.034

Stolz L, Orban M, Besler C, Kresoja K-P, Braun D, Doldi P, *et al.* Cardiohepatic Syndrome Is Associated With Poor Prognosis in Patients Undergoing Tricuspid Transcatheter Edge-to-Edge Valve Repair. *JACC: Cardiovascular Interventions* 2022;**15**:179-189. doi: doi:10.1016/j.jcin.2021.10.033

Stolz L, Orban M, Karam N, Lubos E, Wild M, Weckbach L, *et al.* Cardio-hepatic syndrome in patients undergoing mitral valve transcatheter edge-to-edge repair. *European journal of heart failure* 2023. doi: 10.1002/ejhf.2842

Stolz L, Sadoni S, Peterss S, Massberg S, Hagl C, Nábauer M, *et al.* Simplified ELASTA-CLIP Before Transapical Mitral Valve Replacement. *JACC: Case Reports* 2023;**28**:102086. doi: doi:10.1016/j.jaccas.2023.102086

Stolz L, Weckbach LT, Doldi PM, Stocker TJ, Trimborn F, Orban M, *et al.* Right Ventricular Reverse Remodeling Following Mitral Valve Transcatheter Edge-to-Edge Repair. *JACC Cardiovasc Imaging* 2023. doi: 10.1016/j.jcmg.2023.01.007

Stolz L, Weckbach LT, Hahn RT, Chatfield AG, Fam NP, von Bardeleben RS, *et al.* 2-Year Outcomes Following Transcatheter Tricuspid Valve Replacement Using the EVOQUE System. *J Am Coll Cardiol* 2023;**81**:2374-2376. doi: 10.1016/j.jacc.2023.04.014

Stolz L, Weckbach LT, Karam N, Kalbacher D, Praz F, Lurz P, *et al.* Invasive Right Ventricular to Pulmonary Artery Coupling in Patients Undergoing Transcatheter Edge-to-Edge Tricuspid Valve Repair. *JACC Cardiovasc Imaging* 2023;**16**:564-566. doi: 10.1016/j.jcmg.2022.10.004

Stocker TJ, Cohen DJ, Arnold SV, Sommer S, Braun D, Stolz L, *et al.* Durability of benefit after transcatheter tricuspid valve intervention: insights from actigraphy. *Eur J Heart Fail* 2022;**24**:1293-1301. doi: 10.1002/ejhf.2467

Weckbach LT, Stolz L, Chatfield AG, Fam NP, Stephan von Bardeleben R, Davidson CJ, *et al.* Right Ventricular Reverse Remodeling After Transcatheter Tricuspid Valve Replacement in Patients With Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2023;**81**:708-710. doi: 10.1016/j.jacc.2022.12.005

Wild MG, Kreidel F, Hell MM, Praz F, Mach M, Adam M, *et al.* Transapical mitral valve implantation for treatment of symptomatic mitral valve disease: a real-world multicentre experience. *Eur J Heart Fail* 2022. doi: 10.1002/ejhf.2434

6 Abkürzungsverzeichnis

CHS	=	Kardiohepatisches Syndrom
HFrEF	=	Herzinsuffizienz mit reduzierter Pumpfunktion
HFpEF	=	Herzinsuffizienz mit erhaltener Pumpfunktion
LA	=	Linkes Atrium
LV	=	Linker Ventrikel
LVEF	=	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MI	=	Mitralklappeninsuffizienz
M-TEER	=	Transkatheter „edge-to-edge“ Mitralklappenreparatur
NYHA	=	New York Heart Association
PH	=	Pulmonale Hypertonie
RA	=	Rechtes Atrium
RV	=	Rechter Ventrikel
RVEDV	=	Rechtsventrikuläres End-diastolisches Volumen
RVEF	=	Rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion
RVD	=	Rechtsventrikuläre Dysfunktion
RVRR	=	Rechtsventrikuläres „reverse“ Remodeling
sPAP	=	Systolischer pulmonalarterieller Druck
TI	=	Trikuspidalklappeninsuffizienz
T-TEER	=	Transkatheter „edge-to-edge“ Trikuspidalklappenreparatur
TTVR	=	Transkatheter Trikuspidalklappenersatz

7 Danksagung

Zunächst möchte ich mich bei Herrn Prof. Massberg für die Möglichkeit der klinischen und wissenschaftlichen Ausbildung an seiner Klinik, sowie Herrn Prof. Hagl für die stets gute Zusammenarbeit im interdisziplinären Herzteam bedanken.

Besonderer Dank gilt meinem Mentor Herrn Prof. Hausleiter, der mir seit meiner Zeit als Doktorand in seiner Arbeitsgruppe uneingeschränktes Vertrauen entgegenbringt und mir meinen bisherigen wissenschaftlichen Weg überhaupt erst ermöglichte.

Abschließend möchte ich aus ganzem Herzen meinen Eltern Andrea und Markus, meinem Bruder Niklas, meiner Freundin Johanna, sowie meiner gesamten Familie für die Unterstützung auf meinem beruflichen und privaten Weg danken.