

Aus der Medizinischen Klinik
mit Schwerpunkt Kardiologie und Angiologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Effekte einer Herzklappenimplantation in die Vena cava inferior
bei Patienten mit schwerer sekundärer
Trikuspidalklappeninsuffizienz
–
eine randomisierte prospektive Studie

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Isabel Mattig

aus Salzwedel

Datum der Promotion: 26.06.2022

Inhaltsverzeichnis

I.	Abbildungsverzeichnis	4
II.	Tabellenverzeichnis	4
III.	Abkürzungsverzeichnis	4
IV.	Zusammenfassung.....	7
1.	Abstract	7
1.1.	<i>Deutscher Abstract</i>	7
1.2.	<i>English Abstract</i>	8
2.	Einführung und Hypothese.....	9
2.1.	<i>Prävalenz, Pathophysiologie und Klinik der Trikuspidalklappeninsuffizienz</i>	9
2.2.	<i>Diagnostik und Therapie der Trikuspidalklappeninsuffizienz</i>	10
2.3.	<i>Hypothese</i>	11
3.	Patienten und Methodik.....	13
3.1.	<i>Studiendesign</i>	13
3.2.	<i>Primäre und sekundäre Endpunkte</i>	13
3.3.	<i>Methodik der Herzklappenimplantation in die Vena cava inferior</i>	14
3.4.	<i>Statistische Auswertung</i>	15
4.	Ergebnisse	16
4.1.	<i>Inferior Caval Valve Implantation Versus Optimal Medical Therapy for Severe Tricuspid Regurgitation</i>	16
4.2.	<i>Treatment of Severe TRicuspid Regurgitation in Patients with Advanced Heart Failure with CAval Vein Implantation of the Edwards Sapien XT VALve (TRICAVAL): a randomised controlled trial</i>	17
4.3.	<i>Impact of inferior caval valve implantation on severity of tricuspid regurgitation and right heart function</i>	18
5.	Diskussion.....	19
5.1.	<i>Zusammenfassung der Studienergebnisse</i>	19

5.2. Die TRICAVAL-Studie im Vergleich mit anderen Studien und ihre Limitationen	20
5.3. Anwendungsgebiete und Ausblick	22
6. Literaturverzeichnis	24
V. Eidesstattliche Versicherung	31
VI. Anteilserklärung an den erfolgten Publikationen	32
VII. Druckexemplare der ausgewählten Publikationen	35
VIII. Lebenslauf	59
IX. Publikationsliste	60
X. Danksagung	61

Hinweis: In der vorliegenden Dissertationsschrift wird vorrangig die männliche Hauptform der Personenbezeichnungen verwendet, gemeint sind im Sinne der Gleichbehandlung stets alle Geschlechter.

I. Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1 Flussdiagramm der TRICAVAL-Studie, modifiziert und lizenziert aus Mattig et al. [43].
- Abbildung 2 Röntgenologische (A) und echokardiografische Darstellung (B, von subxiphoidal) des Stents und der implantierten Herzklappe in der Vena cava inferior (VCI).
Bildquelle: Prof. Dr. med. Henryk Dreger.

II. Tabellenverzeichnis

- Tabelle 1 Echokardiografische Parameter.

III. Abkürzungsverzeichnis

- ASE American Society of Echocardiography
- CAVI Inferior caval valve implantation / Herzklappenimplantation in die Vena cava inferior
- CE Conformité Européenne
- CT Computertomografie
- D Lebervenenendiameter
- DGK Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
- EACPR European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation
- EACVI European Association of Cardiovascular Imaging
- EROA Effective regurgitant orifice area / Effektive Regurgitationsöffnungsfläche
- ESC European Society of Cardiology
- ICMJE International Committee of Medical Journal Editors
- KKS Koordinierungszentrum für Klinische Studien
- Logistic EuroSCORE I Logistic European System for Cardiac Operative Risk Evaluation I
- LVEDD Left ventricular end diastolic diameter / Linksventrikulärer enddiastolischer Diameter
- LVEF Linksventrikuläre Ejektionsfraktion

LVOT-VTI	Left ventricular outflow tract velocity time integral / Geschwindigkeitszeitintergral des linksventrikulären Ausflusstraktes
MLHFQ	Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire
MPEI	Myocardial performance index (right ventricular) / Myokardialer Performance-Index (rechtsventrikulär)
MRT	Magnetresonanztomografie
NT-pro BNP	N-terminal-pro brain natriuretic peptide
NYHA Klasse	New York Heart Association Klasse
OMT	Optimal medical therapy / Optimale medikamentöse Therapie
PISA	Proximal isovelocity surface area / Proximale Flusskonvergenzmethode
RegVol	Regurgitant volume / Regurgitationsvolumen
RVD	Right ventricular diameter / Rechtsventrikulärer Diameter
RVFAC	Right ventricular fractional area change / Rechtsventrikuläre Flächenänderung
RVOT	Right ventricular outflow tract / Diameter des rechtsventrikulären Ausflusstraktes
RVOT-VTI	Right ventricular outflow tract velocity time integral/ Geschwindigkeitszeitintergral des rechtsventrikulären Ausflusstraktes
RV-S'	Systolic tricuspid annular velocity / Systolische Geschwindigkeit des Trikuspidalklappenannulus
SARS-CoV2	Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 / Schweres akutes respiratorisches Syndrom-Coronavirus-2
STS score	Society of Thoracic Surgeons' score
TAPSE	Tricuspid annular plane systolic excursion / Systolische Exkursion der Trikuspidalklappenannulusebene
TI	Trikuspidalklappeninsuffizienz
TRICAVAL	Treatment of Severe TRicuspid Regurgitation in Patients with Advanced Heart Failure with CAval Vein Implantation of the Edwards Sapien XT VALve
VARC-2	Valve Academic Research Consortium 2

VC	Vena contracta
VCA	Vena contracta area/ Vena contracta-Fläche
VCI	Vena cava inferior
VCS	Vena cava superior
VO_{2max}	Maximale Sauerstoffaufnahme
VTI	Velocity time integral/ Geschwindigkeitszeitintegral

IV. Zusammenfassung

1. Abstract

1.1. *Deutscher Abstract*

Einleitung: Die hochgradige sekundäre Trikuspidalklappeninsuffizienz (TI) stellt ein häufiges Krankheitsbild mit einer hohen Morbidität und Mortalität dar. Insbesondere ältere, multimorbide Patienten mit einem hohen operativen Risiko könnten von neuen, herzkathetergestützten Therapien profitieren. Die TRICAVAL-Studie („Treatment of Severe TRicuspid Regurgitation in Patients with Advanced Heart Failure with CAval Vein Implantation of the Edwards Sapien XT VALve“) untersuchte dazu die Effekte einer trans-femorale Herzklappenimplantation (CAVI) in die Vena cava inferior (VCI) verglichen mit einer optimalen medikamentösen Therapie (OMT) bei Patienten mit hochgradiger TI. Die Studie basierte auf der Hypothese, dass CAVI durch Reduktion der abdominal-venösen Stauung und Steigerung des rechtsventrikulären Schlagvolumens die körperliche Leistungsfähigkeit verbessert.

Methodik: Die randomisierte, kontrollierte Studie TRICAVAL wurde über einen Nachbeobachtungszeitraum von zwölf Monaten durchgeführt. 28 Patienten wurden nach anatomischen und klinischen Parametern ausgewählt und in die Gruppen CAVI oder OMT randomisiert. Primärer Endpunkt war die maximale Sauerstoffaufnahme (VO_{2max}) als Parameter der kardiopulmonalen Belastbarkeit, sekundäre Endpunkte umfassten den Sechs-Minuten-Gehtest, die New York Heart Association (NYHA) Klasse, den Parameter N-terminal-pro brain natriuretic peptide (NT-pro BNP), die Rechtsherzfunktion, die außerplanmäßige Hospitalisierung und die Lebensqualität. Eine Subanalyse untersuchte die kardiale Morphologie und Funktion sowie den TI-Schweregrad nach CAVI.

Ergebnis: Nach drei Monaten wurde eine signifikante Verbesserung von NYHA Klasse und Lebensqualität in der CAVI-Gruppe nachgewiesen. Weitere signifikante Unterschiede in dem primären und den sekundären Endpunkten zeigten sich weder im Vergleich zu den Messungen bei Einschluss noch zwischen beiden Behandlungsgruppen. Nach initial erfolgreicher Implantation traten zwei Klappendislokationen und zwei Stentmigrationen auf, sodass die Patientenrekrutierung vorzeitig beendet wurde. In der Langzeituntersuchung bis zwölf Monate unterschieden sich VO_{2max} , NYHA Klasse und Lebensqualität zwischen CAVI und OMT nicht. In der CAVI-Gruppe waren 57% und in der OMT-Gruppe 29% der Patienten verstorben. Echokardiografisch imponierte nach zwölf Monaten eine signifikante Reduktion des

systolischen Lebervenenrefluxes und des Lebervenenendiameters nach CAVI im Vergleich zur OMT-Gruppe. Der Schweregrad der TI, die kardiale Funktion und Morphologie wiesen keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen auf.

Zusammenfassung: Mit Reduktion der abdominal-venösen Stauung konnte die suffiziente Abdichtung der VCI nach CAVI gezeigt werden. Eine Zunahme der Leistungsfähigkeit in spiroergometrischen Messungen, ein positives rechtskardiales Remodeling oder eine Verbesserung der TI fanden sich dagegen nicht. Aufgrund relevanter Komplikationen kann CAVI derzeit nicht empfohlen werden.

1.2. English Abstract

Introduction: Severe secondary tricuspid regurgitation (TI) is a common finding with high morbidity and mortality. In particular elderly, multimorbid patients with high operative risk could benefit from new, transcatheter therapies. The TRICAVAL study (“Treatment of Severe TRicuspid Regurgitation in Patients with Advanced Heart Failure with CAval Vein Implantation of the Edwards Sapien XT VALve“) evaluated the effect of valve implantations (CAVI) into the inferior vena cava (VCI) via transfemoral access in comparison with optimal medical therapy (OMT) in patients with severe TI. We hypothesized that CAVI may improve exercise capacity by reducing abdominal-venous congestion and increasing right ventricular stroke volume.

Methods: The randomized, controlled study TRICAVAL was conducted over a follow-up period of twelve months. Twenty-eight patients were selected by anatomical and clinical parameters and randomized to CAVI or OMT group. The primary endpoint was maximum oxygen uptake (VO_{2max}) as a surrogate marker for physical capacity, secondary endpoints comprised six-minutes walking test, New York Heart Association (NYHA) class, N-terminal-pro brain natriuretic peptide (NT-pro BNP), right heart function, unscheduled hospitalization and quality of life. Cardiac morphology and function as well as TI severity were evaluated in a subanalysis.

Results: After three months, improvement of NYHA class and quality of life were observed after CAVI. No further significant inter- or intragroup differences were found in the primary and secondary endpoints. Two valve dislocations and two stent migrations occurred after initially successful implantation; therefore, further recruitment was stopped. In the long-term follow-up of twelve months, VO_{2max} , NYHA class and quality of life did not differ significantly between CAVI and OMT. In the CAVI group 57% of the patients and in the OMT group 29% of the patients died. After twelve months, echocardiographic

measurements revealed a significant decrease in systolic hepatic vein reflux volume and hepatic vein diameter after CAVI compared to OMT. TI severity, cardiac function and morphology showed no significant difference between both groups.

Conclusion: A sufficient sealing of the VCI was demonstrated by a reduction of abdominal-venous congestion after CAVI. However, we did not observe an increase in physical capacity in spiroergometric measurements, a positive right heart remodelling or a decrease in TI severity. Due to relevant complications, CAVI can currently not be recommended.

2. Einführung und Hypothese

2.1. Prävalenz, Pathophysiologie und Klinik der Trikuspidalklappeninsuffizienz

Ein häufiges kardiologisches Krankheitsbild stellt die Trikuspidalklappeninsuffizienz (TI) dar, welche in zwei Formen – der primären (organischen) und der sekundären (funktionellen) Form – auftreten kann [1-3]. Während bis zu 11% der TI primär durch strukturelle Veränderungen der Klappen selbst entstehen, treten die sekundären TI mit 80–89% deutlich häufiger auf [1, 4, 5]. In der Framingham Heart-Studie wurde die Prävalenz der sekundären TI mit 14,8% bei Männern und 18,4% bei Frauen erhoben [2]. Das weibliche Geschlecht als auch ein erhöhtes Lebensalter wurden als Prädiktoren für die Entstehung bzw. die Progression der TI identifiziert [2, 3]. Die sekundäre TI basiert auf Erkrankungen mit einer Rechtsherzdysfunktion bzw. -dilatation, wie beispielsweise in Folge einer Linksherzerkrankung, einer pulmonalen Hypertonie oder einer koronaren Herzerkrankung [1-3]. Pathophysiologisch werden drei Hauptmechanismen unterschieden: (i) eine progrediente Erweiterung des Trikuspidalklappenannulus, die mit einer rechtsatrialen und weniger einer rechtsventrikulären Dilatation korreliert und z.B. bei Vorhofflimmern auftritt, (ii) eine rechtsventrikuläre Dilatation und Dysfunktion mit zunehmendem Tenting (zu Deutsch „Zelt“) und Tethering der Klappensegel (zu Deutsch „Anbinden“) und (iii) dislozierte Papillarmuskeln [1, 3, 6-8]. In Folge der TI entwickelt sich eine kongestive Herzinsuffizienz [9], sodass ein Circulus vitiosus mit progredienter TI und Rechtsherzdilatation resultiert [10]. Während Patienten im frühen Stadium der Erkrankung in der Regel asymptomatisch sind, nimmt bei fortgeschrittener TI die Morbidität mit rezidivierenden rechtsführenden kardialen Dekompensationen und die Rate an Hospitalisierungen zu [11]. Die Progression der TI ist assoziiert mit einer erhöhten Mortalität [12], bei der hochgradigen TI beträgt die Einjahresüberlebensrate 64%, im Vergleich dazu liegt sie bei Probanden ohne TI bei 92% [4].

2.2. Diagnostik und Therapie der Trikuspidalklappeninsuffizienz

Die Echokardiografie stellt den Goldstandard in der Diagnostik der TI dar [13]. Anhand von Vena contracta (VC), effektiver Regurgitationsöffnungsfläche (Effective regurgitant orifice area, EROA) und dreidimensionaler VC-Fläche (Vena contracta area, VCA) oder quantitativer EROA teilt man die TI nach der neuen Klassifikation von Hahn et al. in die fünf Schweregrade „mild“, „moderat“, „schwer“, „massiv“ und „sintflutartig“ ein [14]. Zur genaueren Darstellung der Trikuspidalklappe, der rechtsventrikulären Diameter und als intraprozedurale Bildgebung während der herzkathetergestützten Therapie lassen sich die 3D-Echokardiografie und die transösophageale Echokardiografie nutzen [13, 15, 16]. Zur weiteren Quantifizierung der rechtsventrikulären Diameter und Funktion als auch zur Klärung der Ätiologie der TI ist die kardiovaskuläre Magnetresonanztomografie (MRT) das Diagnostikum der Wahl [13, 17, 18]. Die Computertomografie (CT) kann ebenfalls zur Diagnosestellung beitragen, wird aber primär eingesetzt, um interventionelle Therapien zu planen [19-21]. Des Weiteren ist ein Rechtsherzkatheter zur Messung des pulmonalvaskulären Widerstandes indiziert – insbesondere vor isolierter Operation der TI [13].

Um die kardiopulmonale Leistungsfähigkeit objektiv zu erfassen und Therapieeffekte zu überprüfen, wird die Spiroergometrie empfohlen [22, 23]. Die maximale Sauerstoffaufnahme (VO_{2max}) wurde als unabhängiger prognostischer Faktor bei Patienten mit Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion identifiziert [24]. Bei Patienten mit valvulären Erkrankungen gilt sie außerdem als Marker für den Grad der Einschränkung des kardialen Schlagvolumens und damit der aeroben Kapazität [25].

Die derzeitige leitliniengerechte Behandlung der TI basiert auf (i) einer symptomatischen medikamentösen Therapie (vorwiegend Diuretika), (ii) der operativen Rekonstruktion bzw. – subsidiär, wenn eine Rekonstruktion nicht möglich ist – auf dem Herzklappenersatz und (iii) der Behandlung zugrunde liegender Erkrankungen wie der pulmonalen Hypertonie [13, 26]. Simultan zur chirurgischen Korrektur von Linksherzvitien wird die operative Therapie für die hochgradige TI und zusätzlich für die gering- bis mittelgradige TI bei Dilatation des Trikuspidalklappenannulus und/ oder Zeichen einer Rechtsherzinsuffizienz empfohlen [26]. Die hochgradige primäre TI wird auch isoliert operativ versorgt, wenn Symptome einer Rechtsherzinsuffizienz oder eine rechtsventrikuläre Dilatation oder Dysfunktion auftreten [26]. Dagegen erfolgt die isolierte Operation einer hochgradigen symptomatischen sekundären TI nur bei Annulusdilatation ohne Vorliegen relevanter Linksherzerkrankungen oder einer pulmonalen

Hypertonie [26]. Eine erneute Operation einer hochgradigen symptomatischen TI mit Zeichen einer Rechtsherzinsuffizienz nach zuvor erfolgter Korrektur von Linksherzvitien sollte nur nach Ausschluss einer schweren rechtsventrikulären Dysfunktion oder pulmonalen Hypertonie erwogen werden [26]. Ursächlich für die zurückhaltende Indikationsstellung ist die erhöhte perioperative Mortalität von 10% und Einjahresmortalität von 24% bei isolierter Operation der TI [27].

Ältere, multimorbide Patienten mit hohem operativem Risiko könnten daher von interventionellen Therapien profitieren. Minimalinvasive, transkutane Herzkatheterverfahren werden für Vitien der Aorten- und Mitralklappe erfolgreich eingesetzt [28-30]. Die Trikuspidalklappe dagegen stellt mit ihrer spezifischen Anatomie und der eingeschränkten Darstellbarkeit mittels transösophagealer Echokardiografie eine Herausforderung für interventionelle Therapien dar [31]. Für die TI wurden verschiedene Therapieansätze entwickelt: die Implantation von Herzklappen in die Vena cava inferior (VCI) und gegebenenfalls zusätzlich in die Vena cava superior (VCS), Anuloplastiesysteme, Edge-to-Edge-Techniken, Koaptationssysteme und orthotope Klappenimplantationen [32-36]. Erste Anwendungen waren das transjugulär implantierte Anuloplastiesystem Mitralign (Mitralign Inc., Tewksbury, Massachusetts, USA) und die Edge-to-Edge-Technik MitraClip (Abbott Vascular, Santa Clara, Kalifornien, USA), die eine Reduktion des TI-Schweregrades bewirkten [33, 34]. Eine Therapie mit dem Koaptationssystem Forma-Repair-System (Edwards Lifesciences, Irvine, Kalifornien, USA) wurde nach rezidivierenden periprozeduralen Komplikationen und persistierenden signifikanten Insuffizienzen verlassen [32]. Direkte Klappenimplantationen, die zunächst als Valve-in-Valve-Implantationen bei dysfunktionalen chirurgischen Prothesen erfolgten, resultierten in einer Symptomlinderung [35]. Das erste Register der interventionellen TI-Therapien, das internationale TriValve-Register, verdeutlichte den führenden Einsatz von Edge-to-Edge-Techniken [37]. Mit 9% machten Herzklappenimplantationen in die Vena cava nur einen geringen Anteil der interventionellen TI-Therapien aus [37].

2.3. Hypothese

Erste Heilversuche mit kathetergestützten Implantationen von bioprothetischen Herzklappen isoliert in die VCI oder zusätzlich in die VCS verliefen komplikationslos [38-41]. Sie reduzierten die venöse Stauung und führten zu einer verbesserten körperlichen Leistungsfähigkeit [38-40]. Eine Fallserie wies zudem postinterventionell einen verringerten Druck in der VCI nach [41]. Die Herzklappen wurden initial für die

kathetergestützte Aortenklappenimplantation entwickelt und waren bereits auf dem Markt erhältlich [42]. Ziel der Klappenimplantation in die VCI war es, die abdominal-venöse Stauung und damit die führenden Symptome der TI zu reduzieren sowie die physische Belastbarkeit zu verbessern [42]. Wir stellten die Hypothese auf, dass durch die suffiziente Abdichtung der VCI der rechtsatriale Druck erhöht und damit das Regurgitationsvolumen über der Trikuspidalklappe reduziert wird [43]. Eine Verringerung der TI würde folglich zu einer Zunahme der linksventrikulären Vorlast führen und das Schlagvolumen erhöhen [43]. Die Studie „Treatment of Severe TRicuspid Regurgitation in Patients with Advanced Heart Failure with CAval Vein Implantation of the Edwards Sapien XT VALve“ (TRICAVAL, NCT02387697) wurde als erste kontrollierte, randomisierte, prospektive Studie auf dem Gebiet der interventionellen Therapien bei Patienten mit hochgradiger sekundärer TI initiiert [42-44]. Zielsetzung war die Untersuchung, wie bioprothetische Herzklappenimplantationen in die VCI (CAVI) Prognose, Klinik, Rechtsherzmorphologie und -funktion verglichen mit einer optimalen medikamentösen Therapie (OMT) beeinflussen [42-44]. Die Ergebnisse der TRICAVAL-Studie wurden in den drei nachstehenden Publikationen veröffentlicht:

1. Laule M, Mattig I, Schöbel C, Knebel F, Lauten A, Lembcke A, Thoenes M, Grubitzsch H, Stangl K, Dreger H. *Inferior Caval Valve Implantation Versus Optimal Medical Therapy for Severe Tricuspid Regurgitation*. J Am Coll Cardiol. 2019;74(3):473-5. / 23.07.2019 [44].
2. Dreger H, Mattig I, Hewing B, Knebel F, Lauten A, Lembcke A, Thoenes M, Roehle R, Stangl V, Landmesser U, Grubitzsch H, Stangl K, Laule M. *Treatment of Severe TRicuspid Regurgitation in Patients with Advanced Heart Failure with CAval Vein Implantation of the Edwards Sapien XT VALve (TRICAVAL): a randomised controlled trial*. EuroIntervention. 2020;15(17):1506-13. / 10.01.2020 [42].
3. Mattig I, Knebel F, Hewing B, Stangl V, Stangl K, Laule M, Dreger H. *Impact of inferior caval valve implantation on severity of tricuspid regurgitation and right heart function*. Echocardiography. 2020;37(7):999-1007. / 23.05.2020 [43].

Im Folgenden soll zunächst das Studiendesign erläutert werden, das allen Publikationen zu Grunde liegt (3.). Im Anschluss werden die Ergebnisse drei (4.1.) und zwölf Monate (4.2.) nach Studieneinschluss sowie die echokardiografischen Resultate (4.3.) dargelegt und diskutiert (5.). Abschließend wird auf neue Therapieentwicklungen eingegangen, die nach Initiierung der TRICAVAL-Studie untersucht bzw. zugelassen wurden (5.3.).

3. Patienten und Methodik

3.1. Studiendesign

Die Investigator-initiierte, monozentrische Studie TRICAVAL wurde über eine Nachbeobachtungszeit von zwölf Monaten durchgeführt und gemäß der Deklaration von Helsinki erstellt [42]. Das Ethikkomitee des Landesamtes für Gesundheit und Soziales Berlins (Berlin, Deutschland) und das deutsche Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (Bonn, Deutschland) haben die Studie genehmigt [42-44]. Sämtliche Patienten willigten schriftlich in die Teilnahme ein [42-44]. Einschlusskriterien umfassten eine hochgradige symptomatische TI, eine New York Heart Association (NYHA) Klasse \geq II bei optimaler medikamentöser Therapie und ein hohes operatives Risiko (Society of Thoracic Surgeons' score [STS score] \geq 10, logistic European System for Cardiac Operative Risk Evaluation I [Logistic EuroSCORE I] \geq 15 oder weitere Kontraindikationen gemäß dem lokalen Herzteam) [42-44]. Zu den Ausschlusskriterien zählten ein VCI-Diameter $>$ 31 mm, eine reduzierte linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) $<$ 30%, eine hochgradige Mitralklappeninsuffizienz, eine regelmäßige Dialyse oder ein Serumkreatinin $>$ 3 mg/dl sowie Kontraindikationen für eine orale Antikoagulation [42, 43]. Die optimale medikamentöse Herzinsuffizienztherapie erfolgte gemäß den Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC), bei erhaltener Ejektionsfraktion wurde zur Symptomkontrolle primär diuretisch therapiert [42, 45].

Insgesamt wurden 87 Patienten auf eine mögliche interventionelle Therapie hin untersucht [42]. 59 Patienten wurden aufgrund von Komorbiditäten wie einem zusätzlichen Vitium und aktiven Malignomen, einem zu großen VCI-Diameter ($>$ 31 mm) oder der fehlenden Einwilligung von der Studie ausgeschlossen [42]. Von 2015 bis 2017 wurden 28 Patienten mit hochgradiger sekundärer TI in die Gruppen CAVI und OMT randomisiert (Abbildung 1) [42, 43]. 82% der eingeschlossenen Patienten berichteten über eine Belastungsdyspnoe gemäß NYHA Klasse III und IV [42, 43]. Der VCI-Durchmesser wurde mittels 3D-Echokardiografie und nach einer ersten Klappendislokation (bei Patient Nummer 10) zusätzlich mittels CT evaluiert [42, 43].

3.2. Primäre und sekundäre Endpunkte

Als primärer Endpunkt wurde die mittels Spiroergometrie gemessene VO_{2max} nach drei Monaten definiert [42, 44]. Die Spiroergometrie erfolgte nach den Empfehlungen der European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR) [25, 42]. Die sekundären Endpunkte umfassten den Sechs-Minuten-Gehtest, die NYHA Klasse,

den laborchemischen Parameter N-terminal-pro brain natriuretic peptide (NT-pro BNP), die Rechtsherzfunktion, die Hospitalisierung bei progredienter Herzinsuffizienz und die Lebensqualität der Patienten (nach dem Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire [MLHFQ]) [42, 44]. Echokardiografische Untersuchungen wurden gemäß den Standards der American Society of Echocardiography (ASE) und der European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) durchgeführt [43, 46-48]. Die TI-Schweregrade wurden retrospektiv nach der Klassifikation von Hahn et al. eingeteilt [14, 42, 43]. Zur Risikostratifizierung wurden die Valve Academic Research Consortium (VARC)-2 Kriterien herangezogen [42, 49]. Bei Einschluss erfolgte zudem eine Rechtsherzkatheteruntersuchung [43]. Nachkontrollen fanden am ersten postinterventionellen Tag (CAVI), nach 30 Tagen sowie drei, sechs und zwölf Monate nach Studieneinschluss statt [42-44].

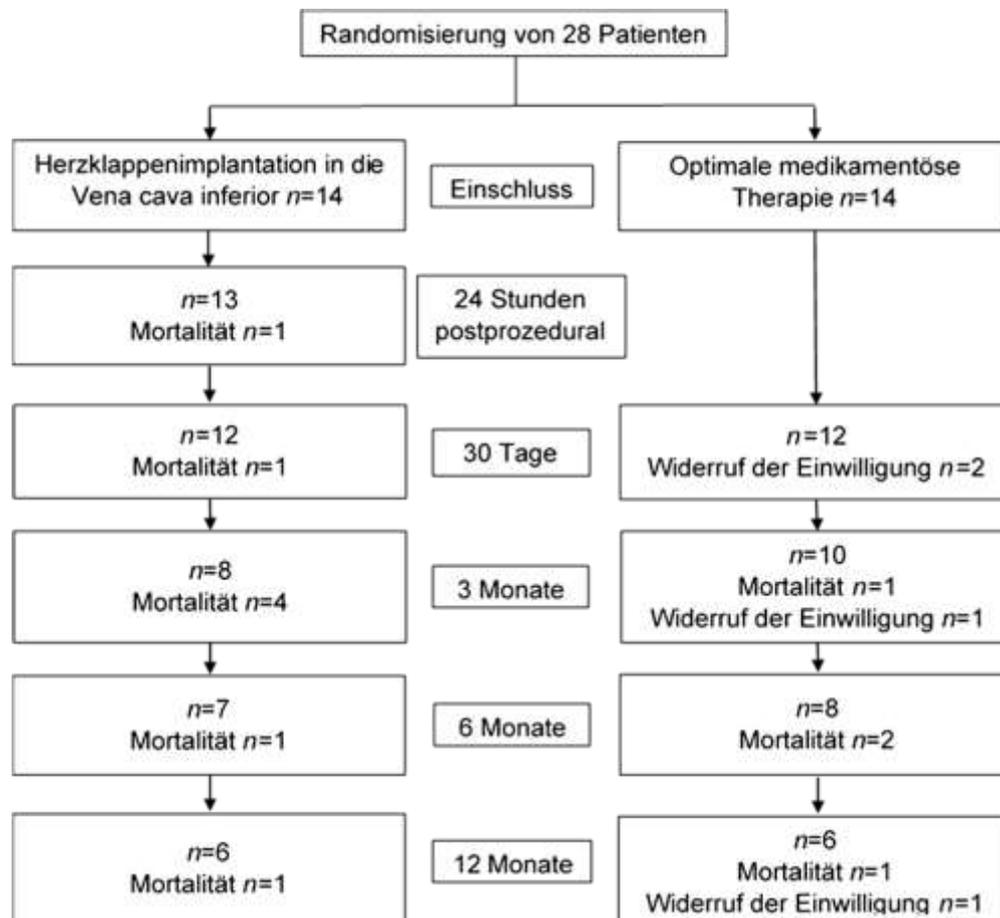


Abbildung 1: Flussdiagramm der TRICAVAL-Studie, modifiziert und lizenziert aus Mattig et al. [43].

3.3. Methodik der Herzklappenimplantation in die Vena cava inferior

Die herzkathetergestützte Therapie der TI wurde unter transthorakaler Echokardiografiekontrolle in Lokalanästhesie durchgeführt [42]. Über einen Zugang in der

rechten Vena femoralis wurden ein bis drei selbstexpandierende Nitinol-Stents (sinus XL, Optimed, Ettlingen, Deutschland) vorgebracht und in die VCI bis 5–10 mm in das rechte Atrium hinein platziert [42]. Am Übergang der VCI zum rechten Atrium wurde anschließend eine 23, 26 oder 29 mm durchmessende Herzklappe des Typs Edwards Sapien XT (Edwards Lifesciences, Irvine, Kalifornien, USA) eingesetzt (Abbildung 2) [42]. Während der Intervention wurde der Patient mittels unfraktioniertem Heparin antikoaguliert (aktivierte Gerinnungszeit >250s) [42]. Nach Rückzug des Katheters wurde der Zugang mittels Z-Naht verschlossen und manuell komprimiert [42]. Postinterventionell erfolgte eine orale Antikoagulation [42] und je nach kardiopulmonaler Stabilität die intensivstationäre Überwachung oder die Verlegung auf Normalstation.

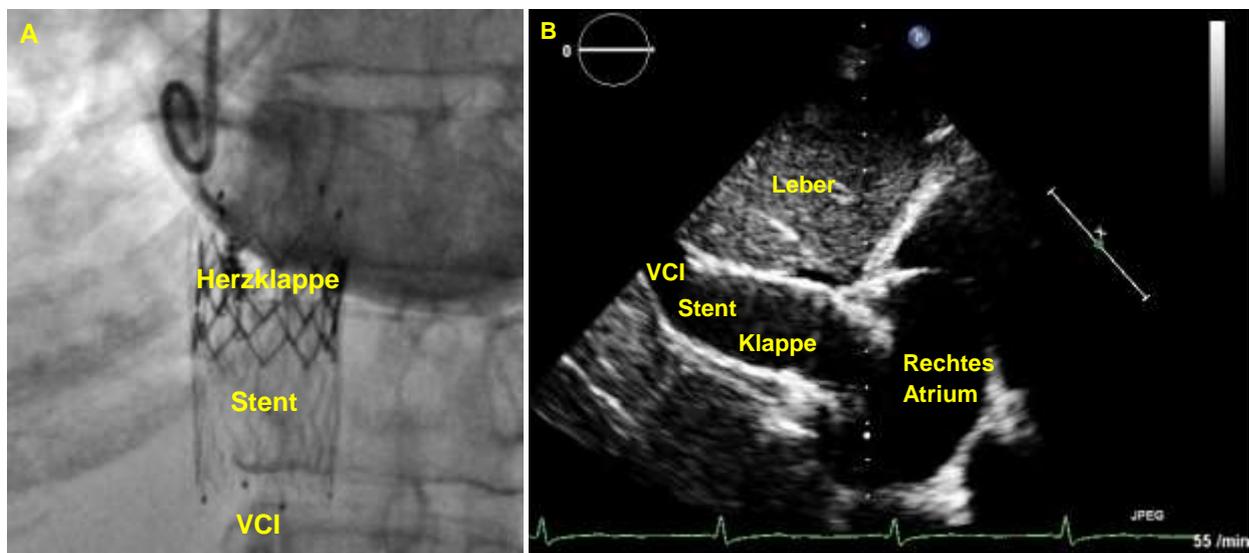


Abbildung 2: Röntgenologische (A) und echokardiografische Darstellung (B, von subxiphoidal) des Stents und der implantierten Herzklappe in der Vena cava inferior (VCI). Bildquelle: Prof. Dr. med. Henryk Dreger.

3.4. Statistische Auswertung

Als Grundlage der Fallzahlberechnung wurde eine Differenz der VO_{2max} zwischen CAVI und OMT von $8 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ als klinisch signifikant definiert [42]. Ausgehend von einem t -Test mit einem zweiseitigen Signifikanzlevel von 5%, einer Power von 80% und einer Standardabweichung von $8 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ wurde eine Mindestanzahl von 34 Studienteilnehmern errechnet (nQuery Advisor 7.0, Statistical Solutions Ltd, Cork, Irland) [42]. Um ein Ausscheiden von bis zu 15% der Teilnehmer zu berücksichtigen, wurde die Fallzahl auf 40 Patienten festgelegt [42]. In allen weiteren Berechnungen wurde ein p -Wert $<0,05$ als statistisch signifikant definiert [42-44]. Zur Auswertung wurden die

Programme SPSS Version 23.0 und 25.0 (IBM Corp, New York, New York, USA) und R Version 3.4.4 genutzt [42, 43, 50].

Zusammenfassend wurden 28 der geplanten 40 Patienten mit hochgradiger TI in die Gruppen CAVI und OMT randomisiert. Die herzkathetergestützten Klappenimplantationen erfolgten unter echokardiografischer Kontrolle in Lokalanästhesie. Als primärer Endpunkt und Grundlage der Fallzahlberechnung wurde die VO_{2max} nach drei Monaten festgelegt. Im Folgenden werden die spezifische Methodik und die Resultate nach drei (4.1.) und zwölf Monaten (4.2.) sowie die echokardiografischen Messergebnisse (4.3.) dargelegt.

4. Ergebnisse

4.1. Inferior Caval Valve Implantation Versus Optimal Medical Therapy for Severe Tricuspid Regurgitation

Laule M, Mattig I, Schöbel C, Knebel F, Lauten A, Lembcke A, Thoenes M, Grubitzsch H, Stangl K, Dreger H. J Am Coll Cardiol. 2019;74(3):473-5.

Fragestellung und spezifische Methodik: Diese Publikation untersuchte die physische Leistungsfähigkeit und Symptomatik der Patienten nach CAVI verglichen mit OMT. Dazu wurden die primären und sekundären Endpunkte nach drei Monaten ausgewertet [44].

Ergebnisse: 28 Patienten mit einem mittleren Alter von $75,1 \pm 8,5$ Jahren und zu 32% Männer wurden in die Gruppen CAVI ($n=14$) und OMT ($n=14$) randomisiert. In der CAVI-Gruppe zeigte sich im Vergleich zum präinterventionellen Status kein signifikanter Unterschied in der VO_{2max} , dagegen verbesserten sich die NYHA Klasse ($p=0,004$) und die Lebensqualität nach dem MLHFQ ($p=0,004$) signifikant. Die implantierten Bioprothesen stellten sich echokardiografisch mit erhaltener Funktion dar. Der Vergleich von CAVI und OMT erbrachte eine signifikante Reduktion der Dyspnoe gemäß der Likert Skala nach CAVI ($p=0,008$), weitere signifikante Unterschiede bezüglich der primären und sekundären Endpunkte sowie der renalen Funktion nach drei Monaten fanden sich nicht. Alle Klappenimplantationen verliefen initial erfolgreich. Im postinterventionellen Verlauf traten zwei Klappendislokationen und zwei Stentmigrationen mit anschließend notwendiger herzchirurgischer Versorgung auf, sodass der weitere Einschluss von Patienten vorzeitig beendet wurde. Innerhalb des Nachbeobachtungszeitraums von drei Monaten verstarben sechs Patienten in der CAVI- und ein Patient in der OMT-Gruppe. Todesursachen in der CAVI-Gruppe waren ein hämorrhagischer Schock bedingt durch eine Milzruptur nach Reanimation bei Herzbeutelamponade, akut auf chronisches und

chronisches Rechtsherzversagen, Pneumonie sowie Sepsis. In der OMT-Gruppe verstarb ein Patient an chronischem Rechtsherzversagen [44].

4.2. Treatment of Severe TRicuspid Regurgitation in Patients with Advanced Heart Failure with CAval Vein Implantation of the Edwards Sapien XT VALve (TRICAVAL): a randomised controlled trial

Dreger H, Mattig I, Hewing B, Knebel F, Lauten A, Lembcke A, Thoenes M, Roehle R, Stangl V, Landmesser U, Grubitzsch H, Stangl K, Laule M. EuroIntervention. 2020;15(17):1506-13.

Fragestellung und spezifische Methodik: Die vorliegende Publikation legte die primären und sekundären Endpunkte über einen Nachbeobachtungszeitraum von zwölf Monaten nach CAVI im Vergleich zu OMT dar. Die statistische Auswertung erfolgte mittels t-Test (kontinuierliche, normalverteilte Variablen), Mann-Whitney-U-Test (kontinuierliche, nicht-normalverteilte Variablen) und Boschloo-Test (kategoriale Variablen). Zudem wurden abhängige kontinuierliche Variablen mit gepaartem t-Test (normalverteilt) oder Wilcoxon-Test (nicht-normalverteilt) und abhängige kategoriale Variablen mit dem Symmetrie-Test analysiert. Der primäre Endpunkt wurde mit einem linearen Regressionsmodell untersucht (Gruppenzuordnung und Ausgangswert als unabhängige Variablen). Als Sensitivitätsanalyse wurden die Differenzen mit Hilfe eines t-Tests verglichen. Ein lineares gemischtes Modell wurde berechnet, um Folgemessungen einzubeziehen und zeitliche Trends zu untersuchen. Dabei wurden die VO_{2max} als abhängige Variable sowie Zeit, Gruppe und Zeit-zu-Gruppen-Interaktion als feste Effekte gewählt und ein Random Subject Intercept erstellt. Mit dem gleichen Modell wurde der MLHFQ ausgewertet, wobei der zeitliche Verlauf mittels quadratischer Funktion modelliert wurde [42].

Ergebnisse: Bis zwölf Monate nach Einschluss zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der VO_{2max} innerhalb oder im Vergleich der beiden Behandlungsgruppen. Die Lebensqualität verbesserte sich in beiden Gruppen verglichen zur Einschlussuntersuchung signifikant ($p=0,004$). Hinsichtlich NYHA Klasse, Lebensqualität und Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz bestand zwischen CAVI und OMT kein Unterschied im gesamten Nachbeobachtungszeitraum. Innerhalb der zwölf Monate waren 57% der Patienten in der CAVI-Gruppe und 29% der Patienten in der OMT-Gruppe verstorben ($p=0,159$). In der CAVI-Gruppe stellten sich die implantierten Herzklappen in der VCI mit erhaltener Funktion dar, vaskuläre Komplikationen traten nach Implantation nicht auf [42].

4.3. Impact of inferior caval valve implantation on severity of tricuspid regurgitation and right heart function

Mattig I, Knebel F, Hewing B, Stangl V, Stangl K, Laule M, Dreger H. Echocardiography. 2020;37(7):999-1007.

Fragestellung und spezifische Methodik: Diese Subanalyse untersuchte mittels transthorakaler Echokardiografie den Effekt von CAVI auf den systolischen Lebervenenreflux (als Kriterium für einen suffizienten Klappenschluss), den TI-Schweregrad und die kardiale Funktion sowie Morphologie im Vergleich zu OMT. Nach Messung des Lebervenediameters (D) und dem Geschwindigkeitszeitintegral (VTI) mittels des Pulsed-Wave-Dopplers wurde das Regurgitationsvolumen des Lebervenenrefluxes gemäß der Kontinuitätsgleichung errechnet ($\pi/4 \cdot D^2 \cdot VTI$). Zudem wurden die in Tabelle 1 aufgelisteten Parameter ausgewertet. Die statistische Analyse der Patientendaten mit komplettierter Drei-, respektive Zwölf-Monats-Untersuchung erfolgte mittels t-Test (normalverteilte, kontinuierliche Variablen) und Wilcoxon-Test bzw. Mann-Whitney-U-Test (nicht-normalverteilte, kontinuierliche Variablen) [43].

Tabelle 1: Echokardiografische Parameter.	
Kardiale Funktion	<ul style="list-style-type: none"> – Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) nach Simpson – Right and left ventricular outflow tract velocity time integral (RVOT-VTI, LVOT-VTI, Geschwindigkeitszeitintegral des rechts- und linksventrikulären Ausflusstraktes) – Right ventricular fractional area change (RVFAC, rechtsventrikuläre Flächenänderung) – Systolic tricuspid annular velocity (RV-S', systolische Geschwindigkeit des Trikuspidalklappenannulus) – Tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE, systolische Exkursion der Trikuspidalklappenannulusebene) – Myocardial performance index (right ventricular) (MPEI, Myokardialer Performance-Index [rechtsventrikulär])
Schweregrad der Insuffizienz	<ul style="list-style-type: none"> – Effective regurgitant orifice area (EROA, Effektive Regurgitationsöffnungsfläche) – Regurgitant volume by proximal isovelocity surface area (RegVol by PISA, Regurgitationsvolumen nach der proximalen Flusskonvergenzmethode)

Kardiale Morphologie	<ul style="list-style-type: none"> – Left ventricular end diastolic diameter (LVEDD, Linksventrikulärer enddiastolischer Diameter) – Linksventrikulärer Sphericity index – Right ventricular outflow tract (RVOT1, RVOT2, Diameter des proximalen und distalen rechtsventrikulären Ausflusstraktes) – Right ventricular diameter (RVD basal, RVD mid, Rechtsventrikulärer Diameter basal und mittventrikulär) – Länge zwischen rechtsventrikulären Apex und Basis – Fläche und Diameter des rechten Atriums
----------------------	---

Ergebnisse: Die führende Genese der TI basierte auf einer Rechtsherzdilatation und Vergrößerung des Trikuspidalklappenannulus infolge von pulmonaler Hypertonie (z. B. bei chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen), Atriumseptumdefekten sowie valvulären, ischämischen, restriktiven und dilatativen Kardiomyopathien. Bei zwei Patienten lag ein Karzinoid-Syndrom mit einer primären TI vor. Patienten mit einer pulmonalen Hypertonie zeigten primär eine post-, seltener eine prä- oder eine gemischt prä-postkapilläre Komponente. In der CAVI-Gruppe wurde nach 30 Tagen eine signifikante Reduktion des systolischen Lebervenenrefluxes ($p=0,016$) und des Lebervenediameters ($p=0,034$) detektiert. Zwölf Monate nach CAVI stellte sich weiterhin eine signifikante Abnahme des Lebervenenrefluxes dar. Nach drei und zwölf Monaten zeigten sowohl der systolische Lebervenenreflux als auch der Lebervenediameter eine signifikante Reduktion in der CAVI-Gruppe im Vergleich zur OMT-Gruppe. Der Schweregrad der TI, die kardiale Funktion und Morphologie blieben 30 Tage und drei Monate nach CAVI und verglichen mit OMT unverändert [43].

5. Diskussion

5.1. Zusammenfassung der Studienergebnisse

Die TRICAVAL-Studie untersuchte als erste randomisierte, kontrollierte Studie den Einfluss einer heterotopen Herzklappenimplantation in die VCI bei hochgradiger TI. Eine objektive Verbesserung der physischen Leistungsfähigkeit nach CAVI konnte in spiroergometrischen Messungen nicht nachgewiesen werden [42, 44]. Die Ergebnisse deckten sich mit den echokardiografischen Untersuchungen, die eine stabile Rechtsherzfunktion, -morphologie und eine persistierende hochgradige TI nach CAVI zeigten [43]. Indessen reduzierte sich die abdominal-venöse Stauung durch eine

suffiziente Abdichtung der VCI signifikant und die Patienten profitierten subjektiv hinsichtlich Dyspnoe und Lebensqualität [42, 43]. In weiteren Messungen konnte eine signifikante Gewichtsabnahme und ein Trend zu reduzierten Diuretikadosierungen in der CAVI-Gruppe detektiert werden [51]. Aufgrund der eingeschränkten Therapiesicherheit wurde der Patienteneinschluss vorzeitig beendet. Nachfolgend werden die Ergebnisse mit anderen interventionellen Therapien verglichen (5.2.) und die Limitationen (5.2.) sowie mögliche Anwendungsgebiete von CAVI diskutiert (5.3.).

5.2. Die TRICAVAL-Studie im Vergleich mit anderen Studien und ihre Limitationen

Die Patienten der CAVI-Gruppe berichteten über eine anhaltende Verbesserung ihrer Lebensqualität [42]. Eine Symptomreduktion wurde ebenfalls in ersten Heilversuchen mit Klappenimplantationen in die VCI oder zusätzlich in die VCS und in weiteren Studien der interventionellen TI-Therapien wie den Edge-to-Edge- sowie den Anuloplastiesystemen nachgewiesen [38-40]. Demgegenüber muss die Therapiesicherheit von CAVI kritisch bewertet werden. Zwei Klappendislokationen und zwei Stentmigrationen machten eine herzchirurgische Versorgung notwendig, welche in unserem Patientenkollektiv mit einer erhöhten Mortalität assoziiert war [42]. Um die Therapieplanung zu optimieren, erweiterten wir nach der ersten Klappendislokation die echokardiografischen Messungen der VCI um eine Planungs-CT [42, 43]. Aufgrund der weiterhin auftretenden Komplikationen beendeten wir vorzeitig die Patientenrekrutierung [43]. Ähnliche Ereignisse waren in vorangegangenen Heilversuchen nicht aufgetreten [40]. Klappendislokationen und Stentmigrationen resultierten mutmaßlich aus der spezifischen Anatomie der VCI: Die glatte innere Oberfläche sowie der volumen- und atemabhängige Durchmesser erschwerten bei zudem dünner Venenwand die sichere Fixierung von Stent und Herzklappe [42]. Ferner verjüngt sich die VCI nach distal, sodass eine Schubkraft nach proximal mit nachfolgender Stentmigration resultieren kann. Vor einer Ausweitung der Therapie sind daher Studien zur Optimierung der Stent- und Klappentechnologie mit Anpassung an die anatomischen Gegebenheiten der Vena cava erforderlich. Einen Ansatz stellt die TricValve (P&F, Wien, Österreich) dar, deren technische Durchführbarkeit und prozedurale Sicherheit in einer ersten Studie nachgewiesen wurde [41]. Dies wurde ebenfalls für Tricento (NVT AG, Muri, Schweiz) gezeigt, einem bicaval verankerten Stent mit lateral eingesetzter Herzklappe, die im rechten Atrium platziert wird [52]. Ein weiterer Überlegungsansatz könnte die Verankerung des

klappentragenden Stents in der Venenwand mittels kleinerer Widerhaken sein, welche aber ein Perforationsrisiko birgt.

Nach zwölf Monaten zeigte sich eine Mortalität von 57% in der CAVI-Gruppe im Vergleich zu 29% in der OMT-Gruppe [42]. Zusätzlich widerriefen bei zunehmender Verschlechterung ihres Gesundheitszustandes drei Patienten der OMT-Gruppe ihre Studienteilnahme [42]. Die Letalitätsrate nach CAVI ist im Vergleich zu anderen Studien der interventionellen TI-Therapie erhöht und auf die postprozeduralen Komplikationen zurückzuführen [53]. Das TriValve-Register, welches MitraClip, Forma-Repair-System, Cardioband (Edwards Lifesciences, Irvine, Kalifornien, USA), TriCinch (4TECH, Galway, Irland), Trialign (Edwards Lifesciences, Irvine, Kalifornien, USA) und NaviGate (NaviGate Cardiac Structures, Lake Forest, Kalifornien, USA) bei Patienten mit hochgradiger TI untersuchte, berichtete von einer Einjahresmortalität von 23% nach interventioneller Therapie [53]. In der Kontrollgruppe mit medikamentöser Therapie zeigte sich eine Mortalität von 36% vergleichbar mit der Mortalität der OMT-Gruppe der TRICAVAL-Studie [53].

In den echokardiografischen Messungen blieben die Rechtsherzfunktion und -morphologie nach CAVI unverändert. Ähnliche Ergebnisse zeigten andere interventionelle Studien, die die Langzeiteffekte von Anuloplastiesystemen untersuchten [21, 54]. Dagegen erzielte die TRILUMINATE-Studie eine signifikante Verbesserung der Rechtsherzfunktion und -morphologie durch Implantation des TriClips (Abbott, Chicago, Illinois, USA), einer Edge-to-Edge-Technik [16]. Ursächlich könnte zum einen der unterschiedliche Ansatzpunkt des TriClips im Vergleich zu CAVI sein, zum anderen berichtete das TriValve-Register, dass TI-Interventionen bei einer schweren Rechtsherzinsuffizienz seltener zum Therapieerfolg führten [53]. Ähnliche Resultate zeigte die interventionelle Mitralklappentherapie: Bei nur geringem linksventrikulären Remodeling vor MitraClip trat im Vergleich zu Patienten mit schwerer Linksherzinsuffizienz postinterventionell eher eine Verbesserung der kardialen Funktion auf [29, 30]. Die frühzeitige Intervention der TI vor irreversibler rechtskardialer Dilatation und Dysfunktion scheint daher ein entscheidender Faktor für den Therapieerfolg zu sein. Wir stellten initial die Hypothese auf, dass durch den Anstieg des rechtsatrialen Druckes nach Klappenimplantation eine Abnahme des Regurgitationsvolumens über der Trikuspidalklappe resultiert. Lauten et al. konnten nach Klappenimplantation in die VCI und VCS eine Zunahme des rechtsatrialen Druckes nachweisen [38]. Im Gegensatz dazu zeigte sich in der TRICAVAL-Studie nach singulärer Implantation einer Herzklappe in die

VCI keine signifikante Veränderung des rechtsatrialen Druckes, sodass die hochgradige TI persistierte [43]. Zudem bestand konsekutiv die reduzierte linksventrikuläre Vorlast weiter und das linksventrikuläre Schlagvolumen blieb unverändert [43]. Die initiale Hypothese ließ sich mithin nicht bestätigen.

Als führende Limitation der TRICAVAL-Studie muss die geringe Fallzahl genannt werden [42]. Aufgrund postprozeduraler Komplikationen wurde der Patienteneinschluss vorzeitig beendet und die kalkulierte Studienkohorte von 40 Patienten nicht erreicht. Ferner ist ein Placebo-Effekt durch die fehlende Verblindung nicht sicher auszuschließen [42]. Die echokardiografischen Untersuchungen der TRICAVAL-Studie wurden unter standardisierten Bedingungen durchgeführt. Abweichungen in Messergebnissen können dennoch auftreten, beispielsweise bei der Bestimmung des Regurgitationsvolumens, welches bei Volumenüberladung unter unzureichender diuretischer Therapie und während der Inspiration des Patienten zunimmt, und bei der Messung der EROA, die während der Systole schwankt [8, 10]. Auch die Spiroergometrie bietet methodische Limitationen: Zur genauen Messung der VO_{2max} ist eine maximale Anstrengung durch den Probanden notwendig [22]. Wird die fehlende kardiopulmonale Ausbelastung (etwa mangels fehlender Motivation) nicht erkannt oder eine „Hochrechnung“ auf die zu erwartende VO_{2max} vorgenommen, kann diese unter- bzw. überschätzt werden [22].

5.3. Anwendungsgebiete und Ausblick

Bei der Neuentwicklung interventioneller Therapien der TI stellen die spezifische Klappenanatomie, implantierte Schrittmachersonden und Komorbiditäten wie eine schwere pulmonale Hypertonie Herausforderungen dar [55]. CAVI könnte als palliativer Ansatz eingesetzt werden, um eine ausgeprägte abdominal-venöse Stauung zu reduzieren [43]. Patienten mit rezidivierenden rechtsführenden kardialen Dekompensationen und Diuretikaresistenz, die anatomisch nicht für andere interventionelle TI-Therapien geeignet sind, könnten von CAVI profitieren [43]. Der Vorteil liegt in der einfachen Implantation ohne transösophageale Echokardiografie, Allgemeinanästhesie und mechanische Ventilation, da letztere eine terminale Rechtsherzinsuffizienz weiter verschlechtern kann [43]. Hierfür ist die technologische Weiterentwicklung von CAVI und Verbesserung der Therapiesicherheit Grundvoraussetzung. Ein weiterer interventioneller Ansatz ist das CE (Conformité Européenne)-zertifizierte Anuloplastiesystem Cardioband, welches in der einarmigen,

prospektiven Studie TRIREPAIR untersucht und bevorzugt bei Koaptationsdefekten durch Anulusdilatation angewendet wurde [21]. Es konnte eine signifikante Reduktion von VC und PISA EROA durch Verkleinerung des Anulusdiameters und eine Verbesserung von Lebensqualität, Leistungsfähigkeit sowie Dyspnoesyndromatik nachgewiesen werden [21]. Voraussetzung ist die Möglichkeit, die rechte Koronararterie mittels Herzkatheter zu sichern und so den Anulus zusätzlich zu visualisieren [21]. Ausschlusskriterien stellen anatomische und pathophysiologische Charakteristika dar, wie eine nahe anliegende rechte Koronararterie mit der Gefahr der Perforation oder Okklusion, ein ausgeprägtes Tethering oder eine den Klappensegeln anhaftende Elektrode (Schrittmacher, Defibrillator) [21]. Eine Alternative ist die CE-zertifizierte Edge-to-Edge-Technik TriClip [16]. Der TriClip reduzierte in der einarmigen, prospektiven TRILUMINATE-Studie die TI bei 86% der Patienten um mindestens einen Grad gemäß der Klassifikation nach Hahn et al., verbesserte die rechtskardiale Funktion und führte zu einer gesteigerten Lebensqualität und Leistungsfähigkeit [14, 16]. Der TriClip wurde bei Koaptationsdefekten bis 10 mm eingesetzt, wobei die Anzahl der Clips bei zunehmender Defektgröße eine Limitation darstellte [16]. Darüber hinaus wurden erste orthotope Klappenimplantationen in den nativen Trikuspidalklappenannulus umgesetzt: Die Implantationen von NaviGate, LuX-Valve (Ningbo Jensecare Biotechnology Co., Ningbo, China) und EVOQUE (Edwards Lifesciences, Irvine, Kalifornien, USA) führten zu einer Symptomlinderung, unterschieden sich dabei in Zugangsweg und Verankerung der Klappe [56-61]. Sie bieten bei ausgeprägtem Koaptationsdefekt und Tethering der Segel eine Alternative zu Systemen wie Cardioband und TriClip [56, 59].

Bei allen dargelegten Neuentwicklungen ist die gute Darstellbarkeit der TI mittels transösophagealer Echokardiografie Voraussetzung für ihre Anwendung. Des Weiteren fehlen bislang randomisierte, kontrollierte Studien mit Nachweis einer Überlegenheit der Interventionen im Vergleich zur medikamentösen Therapie.

Zusammenfassend stehen mit dem Cardioband und dem TriClip seit kurzem CE-zertifizierte interventionelle Therapieoptionen zur Behandlung einer TI zur Verfügung, wobei randomisierte Studiendaten bisher fehlen. Beide Ansätze sind aufgrund der unterschiedlichen anatomischen Gegebenheiten einer TI nur für einen Teil der Patienten geeignet. Ergänzend könnte CAVI als symptomreduzierende, palliative Therapie weiterentwickelt werden. Aufgabe zukünftiger Forschung ist die Untersuchung, welche Patientensubgruppen von welcher interventionellen Therapie profitieren und in welchem Krankheitsstadium eine interventionelle Therapie den größten Benefit zeigt.

6. Literaturverzeichnis

1. Badano LP, Muraru D, Enriquez-Sarano M. Assessment of functional tricuspid regurgitation. *Eur Heart J*. 2013;34(25):1875-85.
2. Singh JP, Evans JC, Levy D, Larson MG, Freed LA, Fuller DL, Lehman B, Benjamin EJ. Prevalence and clinical determinants of mitral, tricuspid, and aortic regurgitation (the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol*. 1999;83(6):897-902.
3. Nemoto N, Lesser JR, Pedersen WR, Sorajja P, Spinner E, Garberich RF, Vock DM, Schwartz RS. Pathogenic structural heart changes in early tricuspid regurgitation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2015;150(2):323-30.
4. Nath J, Foster E, Heidenreich PA. Impact of tricuspid regurgitation on long-term survival. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(3):405-9.
5. Ong K, Yu G, Jue J. Prevalence and spectrum of conditions associated with severe tricuspid regurgitation. *Echocardiography*. 2014;31(5):558-62.
6. Utsunomiya H, Itabashi Y, Mihara H, Berdejo J, Kobayashi S, Siegel RJ, Shiota T. Functional Tricuspid Regurgitation Caused by Chronic Atrial Fibrillation: A Real-Time 3-Dimensional Transesophageal Echocardiography Study. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2017;10(1).
7. Fukuda S, Gillinov AM, Song JM, Daimon M, Kongsarepong V, Thomas JD, Shiota T. Echocardiographic insights into atrial and ventricular mechanisms of functional tricuspid regurgitation. *Am Heart J*. 2006;152(6):1208-14.
8. Topilsky Y, Tribouilloy C, Michelena HI, Pislaru S, Mahoney DW, Enriquez-Sarano M. Pathophysiology of tricuspid regurgitation: quantitative Doppler echocardiographic assessment of respiratory dependence. *Circulation*. 2010;122(15):1505-13.
9. Chan V, Burwash IG, Lam BK, Auyeung T, Tran A, Mesana TG, Ruel M. Clinical and echocardiographic impact of functional tricuspid regurgitation repair at the time of mitral valve replacement. *Ann Thorac Surg*. 2009;88(4):1209-15.
10. Badano LP, Hahn R, Rodríguez-Zanella H, Araiza Garaygordobil D, Ochoa-Jimenez RC, Muraru D. Morphological Assessment of the Tricuspid Apparatus and Grading Regurgitation Severity in Patients With Functional Tricuspid Regurgitation: Thinking Outside the Box. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019;12(4):652-64.
11. Bohbot Y, Chadha G, Delabre J, Landemaine T, Beyls C, Tribouilloy C. Characteristics and prognosis of patients with significant tricuspid regurgitation. *Arch Cardiovasc Dis*. 2019;112(10):604-14.
12. Topilsky Y, Nkomo VT, Vatury O, Michelena HI, Letourneau T, Suri RM, Pislaru S, Park S, Mahoney DW, Biner S, Enriquez-Sarano M. Clinical outcome of isolated tricuspid regurgitation. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014;7(12):1185-94.

13. Falk V, Baumgartner H, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, Iung B, Lancellotti P, Lansac E, Muñoz DR, Rosenhek R, Sjögren J, Tornos Mas P, Vahanian A, Walther T, Wendler O, Windecker S, Zamorano JL, ESC Scientific Document Group. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2017;52(4):616-64.
14. Hahn RT, Zamorano JL. The need for a new tricuspid regurgitation grading scheme. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017;18(12):1342-3.
15. Hahn RT. State-of-the-Art Review of Echocardiographic Imaging in the Evaluation and Treatment of Functional Tricuspid Regurgitation. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2016;9(12).
16. Nickenig G, Weber M, Lurz P, von Bardeleben RS, Sitges M, Sorajja P, Hausleiter J, Denti P, Trochu JN, Näbauer M, Dahou A, Hahn RT. Transcatheter edge-to-edge repair for reduction of tricuspid regurgitation: 6-month outcomes of the TRILUMINATE single-arm study. *Lancet*. 2019;394(10213):2002-11.
17. te Riele AS, Tandri H, Bluemke DA. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (ARVC): cardiovascular magnetic resonance update. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2014;16:50.
18. Sawlani RN, Collins JD. Cardiac MRI and Ischemic Heart Disease: Role in Diagnosis and Risk Stratification. *Curr Atheroscler Rep*. 2016;18(5):23.
19. Hassani C, Ng B, Cen S, Tejura TK, Saremi F. Tricuspid Annular Diameter Measurement on Routine Chest CT Can Detect Significant Tricuspid Regurgitation. *AJR Am J Roentgenol*. 2019;213(6):W257-W63.
20. Hashimoto G, Fukui M, Sorajja P, Cavalcante JL. Essential roles for CT and MRI in timing of therapy in tricuspid regurgitation. *Prog Cardiovasc Dis*. 2019;62(6):459-62.
21. Nickenig G, Weber M, Schueler R, Hausleiter J, Näbauer M, von Bardeleben RS, Sotiriou E, Schäfer U, Deuschl F, Kuck KH, Kreidel F, Juliard JM, Brochet E, Latib A, Agricola E, Baldus S, Friedrichs K, Vandrangi P, Verta P, Hahn RT, Maisano F. 6-Month Outcomes of Tricuspid Valve Reconstruction for Patients With Severe Tricuspid Regurgitation. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(15):1905-15.
22. Balady GJ, Arena R, Sietsema K, Myers J, Coke L, Fletcher GF, Forman D, Franklin B, Guazzi M, Gulati M, Keteyian SJ, Lavie CJ, Macko R, Mancini D, Milani RV, American Heart Association Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention Committee of the Council on Clinical Cardiology; Council on Epidemiology and Prevention, Council on Peripheral Vascular Disease, Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research. Clinician's Guide to cardiopulmonary exercise testing in adults: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2010;122(2):191-225.

23. Ziesche S, Cobb FR, Cohn JN, Johnson G, Tristani F. Hydralazine and isosorbide dinitrate combination improves exercise tolerance in heart failure. Results from V-HeFT I and V-HeFT II. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group. *Circulation*. 1993;87(6 Suppl):VI56-64.
24. Keteyian SJ, Patel M, Kraus WE, Brawner CA, McConnell TR, Piña IL, Leifer ES, Fleg JL, Blackburn G, Fonarow GC, Chase PJ, Piner L, Vest M, O'Connor CM, Ehrman JK, Walsh MN, Ewald G, Bensimhon D, Russell SD, HF-ACTION Investigators. Variables Measured During Cardiopulmonary Exercise Testing as Predictors of Mortality in Chronic Systolic Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(7):780-9.
25. Guazzi M, Arena R, Halle M, Piepoli MF, Myers J, Lavie CJ. 2016 Focused Update: Clinical Recommendations for Cardiopulmonary Exercise Testing Data Assessment in Specific Patient Populations. *Circulation*. 2016;133(24):e694-711.
26. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Gentile F, Jneid H, Krieger EV, Mack M, McLeod C, O'Gara PT, Rigolin VH, Sundt TM 3rd, Thompson A, Toly C. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2020:CIR0000000000000923.
27. Kundi H, Popma JJ, Cohen DJ, Liu DC, Laham RJ, Pinto DS, Chu LM, Strom JB, Shen C, Yeh RW. Prevalence and Outcomes of Isolated Tricuspid Valve Surgery Among Medicare Beneficiaries. *Am J Cardiol*. 2019;123(1):132-8.
28. Walther T, Hamm CW, Schuler G, Berkowitsch A, Kötting J, Mangner N, Mudra H, Beckmann A, Cremer J, Welz A, Lange R, Kuck KH, Mohr FW, Möllmann H, Board GE. Perioperative Results and Complications in 15,964 Transcatheter Aortic Valve Replacements: Prospective Data From the GARY Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(20):2173-80.
29. Stone GW, Lindenfeld J, Abraham WT, Kar S, Lim DS, Mishell JM, Whisenant B, Grayburn PA, Rinaldi M, Kapadia SR, Rajagopal V, Sarembock IJ, Brieke A, Marx SO, Cohen DJ, Weissman NJ, Mack MJ, COAPT Investigators. Transcatheter Mitral-Valve Repair in Patients with Heart Failure. *N Engl J Med*. 2018;379(24):2307-18.
30. Obadia JF, Messika-Zeitoun D, Leurent G, Lung B, Bonnet G, Piriou N, Lefèvre T, Piot C, Rouleau F, Carrié D, Nejjari M, Ohlmann P, Leclercq F, Saint Etienne C, Teiger E, Leroux L, Karam N, Michel N, Gilard M, Donal E, Trochu JN, Cormier B, Armoiry X, Boutitie F, Maucort-Boulch D, Barnet C, Samson G, Guerin P, Vahanian A, Mewton N, MITRA-FR Investigators. Percutaneous Repair or Medical Treatment for Secondary Mitral Regurgitation. *N Engl J Med*. 2018;379(24):2297-306.

31. Buzzatti N, De Bonis M, Moat N. Anatomy of the Tricuspid Valve, Pathophysiology of Functional Tricuspid Regurgitation, and Implications for Percutaneous Therapies. *Interv Cardiol Clin*. 2018;7(1):1-11.
32. Muntane-Carol G, Del Val D, Bedard E, Philippon F, Rodes-Cabau J. Transcatheter innovations in tricuspid regurgitation: FORMA device. *Prog Cardiovasc Dis*. 2019;62(6):496-9.
33. Schofer J, Bijuklic K, Tiburtius C, Hansen L, Groothuis A, Hahn RT. First-in-human transcatheter tricuspid valve repair in a patient with severely regurgitant tricuspid valve. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(12):1190-5.
34. 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. Transcatheter Treatment of Severe Tricuspid Regurgitation With the Edge-to-Edge MitraClip Technique. *Circulation*. 2017;135(19):1802-14.
35. McElhinney DB, Cabalka AK, Aboulhosn JA, Eicken A, Boudjemline Y, Schubert S, Himbert D, Asnes JD, Salizzoni S, Bocks ML, Cheatham JP, Momenah TS, Kim DW, Schranz D, Meadows J, Thomson JD, Goldstein BH, Crittendon I, Fagan TE, Webb JG, Horlick E, Delaney JW, Jones TK, Shahanavaz S, Moretti C, Hainstock MR, Kenny DP, Berger F, Rihal CS, Dvir D, Valve-in-Valve International Database (VIVID) Registry. Transcatheter Tricuspid Valve-in-Valve Implantation for the Treatment of Dysfunctional Surgical Bioprosthetic Valves: An International, Multicenter Registry Study. *Circulation*. 2016;133(16):1582-93.
36. Rodés-Cabau J, Hahn RT, Latib A, Laule M, Lauten A, Maisano F, Schofer J, Campelo-Parada F, Puri R, Vahanian A. Transcatheter Therapies for Treating Tricuspid Regurgitation. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(15):1829-45.
37. Taramasso M, Alessandrini H, Latib A, Asami M, Attinger-Toller A, Biasco L, Braun D, Brochet E, Connelly KA, Denti P, Deuschl F, Englmeier A, Fam N, Frerker C, Hausleiter J, Himbert D, Ho EC, Juliard JM, Kaple R, Kreidel F, Kuck KH, Ancona M, Lauten A, Lurz P, Mehr M, Nazif T, Nickening G, Pedrazzini G, Pozzoli A, Praz F, Puri R, Rodés-Cabau J, Schäfer U, Schofer J, Sievert H, Sievert K, Tang GHL, Tanner FC, Vahanian A, Webb JG, Windecker S, Yzeiray E, Zuber M, Maisano F, Leon MB, Hahn RT. Outcomes After Current Transcatheter Tricuspid Valve Intervention: Mid-Term Results From the International TriValve Registry. *JACC Cardiovasc Interv*. 2019;12(2):155-65.
38. Lauten A, Doenst T, Hamadanchi A, Franz M, Figulla HR. Percutaneous bicaval valve implantation for transcatheter treatment of tricuspid regurgitation: clinical observations and 12-month follow-up. *Circ Cardiovasc Interv*. 2014;7(2):268-72.

39. Lauten A, Ferrari M, Hekmat K, Pfeifer R, Dannberg G, Ragoschke-Schumm A, Figulla HR. Heterotopic transcatheter tricuspid valve implantation: first-in-man application of a novel approach to tricuspid regurgitation. *Eur Heart J*. 2011;32(10):1207-13.
40. Laule M, Stangl V, Sanad W, Lembcke A, Baumann G, Stangl K. Percutaneous transfemoral management of severe secondary tricuspid regurgitation with Edwards Sapien XT bioprosthesis: first-in-man experience. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(18):1929-31.
41. Lauten A, Figulla HR, 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. Interventional Treatment of Severe Tricuspid Regurgitation: Early Clinical Experience in a Multicenter, Observational, First-in-Man Study. *Circ Cardiovasc Interv*. 2018;11(2):e006061.
42. Dreger H, Mattig I, Hewing B, Knebel F, Lauten A, Lembcke A, Thoenes M, Roehle R, Stangl V, Landmesser U, Grubitzsch H, Stangl K, Laule M. Treatment of Severe TRicuspid Regurgitation in Patients with Advanced Heart Failure with CAval Vein Implantation of the Edwards Sapien XT VALve (TRICAVAL): a randomised controlled trial. *EuroIntervention*. 2020;15(17):1506-13.
43. Mattig I, Knebel F, Hewing B, Stangl V, Stangl K, Laule M, Dreger H. Impact of inferior caval valve implantation on severity of tricuspid regurgitation and right heart function. *Echocardiography*. 2020;37(7):999-1007.
44. Laule M, Mattig I, Schöbel C, Knebel F, Lauten A, Lembcke A, Thoenes M, Grubitzsch H, Stangl K, Dreger H. Inferior Caval Valve Implantation Versus Optimal Medical Therapy for Severe Tricuspid Regurgitation. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(3):473-5.
45. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, Falk V, González-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GM, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P, Authors/Task Force Members, Document Reviewers. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(8):891-975.
46. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, Solomon SD, Louie EK, Schiller NB. 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*. 2010;23(7):685-713; quiz 86-8.
47. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, Lancellotti P, Muraru D, Picard MH, Rietzschel ER, Rudski L, Spencer KT, Tsang W, Voigt JU. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(1):1-39.e14.
 48. Mitchell C, Rahko PS, Blauwet LA, Canaday B, Finstuen JA, Foster MC, Horton K, Ogunyankin KO, Palma RA, Velazquez EJ. Guidelines for Performing a Comprehensive Transthoracic Echocardiographic Examination in Adults: Recommendations from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2019;32(1):1-64.
 49. Kappetein AP, Head SJ, Génèreux P, Piazza N, van Mieghem NM, Blackstone EH, Brott TG, Cohen DJ, Cutlip DE, van Es GA, Hahn RT, Kirtane AJ, Krucoff MW, Kodali S, Mack MJ, Mehran R, Rodés-Cabau J, Vranckx P, Webb JG, Windecker S, Serruys PW, Leon MB. Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document. *Eur Heart J*. 2012;33(19):2403-18.
 50. R Core Team (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria). R: A language and environment for statistical computing. 2018 <https://www.R-project.org/>. Accessed November 18, 2018.
 51. Mattig I, Hewing B, Knebel F, Stangl V, Laule M, Stangl K, Dreger H. Impact of caval vein implantation on severity of tricuspid regurgitation, renal and hepatic function in patients with severe secondary tricuspid regurgitation. 2020 <https://programme.escardio.org/ESC2020/Abstracts/216288-impact-of-caval-vein-implantation-on-severity-of-tricuspid-regurgitation-renal-and-hepatic-function-in-patients-with-severe-secondary-tricuspid-regurgitation>. Accessed October 15, 2020.
 52. Toggweiler S, De Boeck B, Brinkert M, Buhmann R, Bossard M, Kobza R, Cuculi F. First-in-man implantation of the Tricento transcatheter heart valve for the treatment of severe tricuspid regurgitation. *EuroIntervention*. 2018;14(7):758-61.
 53. Taramasso M, Benfari G, van der Bijl P, Alessandrini H, Attinger-Toller A, Biasco L, Lurz P, Braun D, Brochet E, Connelly KA, de Bruijn S, Denti P, Deuschl F, Estevez-Loureiro R, Fam N, Frerker C, Gavazzoni M, Hausleiter J, Ho E, Juliard JM, Kaple R, Besler C, Kodali S, Kreidel F, Kuck KH, Latib A, Lauten A, Monivas V, Mehr M, Muntané-Carol G, Nazif T, Nickening G, Pedrazzini G, Philippon F, Pozzoli A, Praz F, Puri R, Rodés-Cabau J, Schäfer U, Schofer J, Sievert H, Tang GH, Thiele H,

- Topilsky Y, Rommel KP, Delgado V, Vahanian A, Von Bardeleben RS, Webb JG, Weber M, Windecker S, Winkel M, Zuber M, Leon MB, Hahn RT, Bax JJ, Enriquez-Sarano M, Maisano F. Transcatheter Versus Medical Treatment of Patients With Symptomatic Severe Tricuspid Regurgitation. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(24):2998-3008.
54. Hahn RT, Meduri CU, Davidson CJ, Lim S, Nazif TM, Ricciardi MJ, Rajagopal V, Ailawadi G, Vannan MA, Thomas JD, Fowler D, Rich S, Martin R, Ong G, Groothuis A, Kodali S. Early Feasibility Study of a Transcatheter Tricuspid Valve Annuloplasty: SCOUT Trial 30-Day Results. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(14):1795-806.
 55. Ruf TF, Schmidt KH, Kreidel F, Münzel T, Von Bardeleben RS. Indication for tricuspid valve therapy in right and/ or left ventricular disease. *Aktuel Kardiol*. 2019(8):125 - 34.
 56. Elgharably H, Harb SC, Kapadia S, Svensson LG, Navia JL. Transcatheter innovations in tricuspid regurgitation: Navigate. *Prog Cardiovasc Dis*. 2019;62(6):493-5.
 57. Asmarats L, Dagenais F, Bedard E, Pasian S, Hahn RT, Navia JL, Rodes-Cabau J. Transcatheter Tricuspid Valve Replacement for Treating Severe Tricuspid Regurgitation: Initial Experience With the NaviGate Bioprosthesis. *Can J Cardiol*. 2018;34(10):1370 e5- e7.
 58. Lu FL, Ma Y, An Z, Cai CL, Li BL, Song ZG, Han L, Wang J, Qiao F, Xu ZY. First-in-Man Experience of Transcatheter Tricuspid Valve Replacement With LuX-Valve in High-Risk Tricuspid Regurgitation Patients. *JACC Cardiovasc Interv*. 2020;13(13):1614-6.
 59. Fam NP, Ong G, Deva DP, Peterson MD. Transfemoral Transcatheter Tricuspid Valve Replacement. *JACC Cardiovasc Interv*. 2020;13(10):e93-e4.
 60. Navia JL, Kapadia S, Elgharably H, Maluenda G, Bartus K, Baeza C, Nair RK, Rodes-Cabau J, Beghi C, Quijano RC. Transcatheter Tricuspid Valve Implantation of NaviGate Bioprosthesis in a Preclinical Model. *JACC Basic Transl Sci*. 2018;3(1):67-79.
 61. Hahn RT, George I, Kodali SK, Nazif T, Khalique OK, Akkoc D, Kantor A, Vahl TP, Patel A, Elias E, Ng V, Spina R, Bartus K, Velagapudi P, Wu I, Leon M, Bapat V. Early Single-Site Experience With Transcatheter Tricuspid Valve Replacement. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019;12(3):416-29.

V. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Isabel Mattig, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Effekte einer Herzklappenimplantation in die Vena cava inferior bei Patienten mit schwerer sekundärer Trikuspidalklappeninsuffizienz – eine randomisierte prospektive Studie“ („Impact of inferior caval valve implantation on patients with severe secondary tricuspid regurgitation - a randomised prospective trial“) selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe. Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Erstbetreuer, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Isabel Mattig

VI. Anteilserklärung an den erfolgten Publikationen

Die drei Publikationen, die die Grundlage der vorliegenden Dissertationsschrift bilden, entstanden im Rahmen der klinischen Studie TRICAVAL unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. med. Stangl, Herrn PD Dr. med. Laule und Herrn Prof. Dr. med. Dreger. Nach Einführung und Einarbeitung in die Thematik und die Studiendurchführung übernahm Frau Mattig zusammen mit der AG Stangl die weitere Studienkonzeption und -koordination einschließlich der Betreuung der Probanden sowie die Auswertung der Ergebnisse. Isabel Mattig hatte dabei folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1

Laule M, Mattig I, Schöbel C, Knebel F, Lauten A, Lembcke A, Thoenes M, Grubitzsch H, Stangl K, Dreger H. *Inferior Caval Valve Implantation Versus Optimal Medical Therapy for Severe Tricuspid Regurgitation*. J Am Coll Cardiol. 2019;74(3):473-5.

Der Beitrag zur Publikation 1 bestand während der Durchführung der TRICAVAL-Studie in der Erhebung von NYHA Klasse, Fragebögen (Likert Skala, MLHFQ, VARC-2 Kriterien), Sechs-Minuten-Gehtest, der körperlichen Untersuchung der Probanden und Blutentnahmen (NTproBNP) bis drei Monate nach Studieneinschluss. Diese Daten bildeten neben den Ergebnissen der Echokardiografie und Spiroergometrie sowie der Implantation selbst die Grundlage der Publikation 1. Zudem organisierte und koordinierte Frau Mattig die notwendigen weiteren Untersuchungen und dokumentierte die erhobenen Daten sowohl lokal (Studienordner) als auch in der zentralen Studiendatenbank des Koordinierungszentrums für Klinische Studien (KKS). Sie war außerdem für die Durchführung und Koordination von Monitoring-Terminen zuständig.

Für die Publikation selbst führte Frau Mattig eine umfassende Literaturrecherche als Grundlage für die Einleitung durch. Sie brachte Vorschläge zum Manuskriptentwurf ein und wertete die Charakteristika der Studienpatienten zum Zeitpunkt des Einschlusses aus. Die Daten der NYHA Klassen wurden in Abbildung 1 dargestellt. Frau Mattig beteiligte sich an der Datenauswertung, gab nach Abschluss des Manuskriptes Anmerkungen ab bzw. führte Korrekturarbeiten durch und unterstützte Herrn Prof. Dr. med. Dreger bei der Überarbeitung des Manuskriptes nach Einreichung im *Journal of the American College of Cardiology* im Rahmen des peer review-Systems.

Publikation 2

Dreger H, Mattig I, Hewing B, Knebel F, Lauten A, Lembcke A, Thoenes M, Roehle R, Stangl V, Landmesser U, Grubitzsch H, Stangl K, Laule M. *Treatment of Severe TRicuspid Regurgitation in Patients with Advanced Heart Failure with CAval Vein Implantation of the Edwards Sapien XT VALve (TRICAVAL): a randomised controlled trial.* EuroIntervention. 2020;15(17):1506-13.

Diese Publikation veröffentlichte die Daten der TRICAVAL-Studie bei Einschluss, nach einem, drei, sechs und zwölf Monaten. Frau Mattig erhob zu allen Nachsorgen folgende Daten: NYHA Klasse, aktuelle Medikation und Fragebögen (Likert Skala, MLHFQ, VARC-2 Kriterien). Sie führte den Sechs-Minuten-Gehtest, eine körperliche Untersuchung der Probanden und eine Blutentnahme (NTproBNP, Kreatinin) durch. Im gesamten Zeitraum war sie für die Koordination der einzelnen Untersuchungen, Dokumentation der erhobenen Daten und Durchführung von Monitoring-Terminen zuständig.

Für die Publikation führte Frau Mattig eine umfassende Literaturrecherche zum aktuellen Stand der Forschung durch, die in die Einleitung eingearbeitet wurde. Aus ihrer Datenerhebung gingen die Tabellen 1–4 (Tabelle 1 und 3 nur anteilig) und die Abbildungen 4 und 5 hervor. Sie gab Anmerkungen zum Manuskriptentwurf einschließlich dem Abschnitt Ergebnisse und Diskussion, beteiligte sich an der Datenauswertung und führte Korrekturarbeiten durch. Eine Veröffentlichung erfolgte in der Zeitschrift *EuroIntervention*. Hier war Frau Mattig für die Ausarbeitung der Revisionskommentare verantwortlich. Zur Beantwortung führte sie eine erneute Datenerhebung und -auswertung durch (Erfassung der Medikation, kardialer Voroperationen und echokardiografischer Daten [entspricht Tabelle 1 und 2]).

Publikation 3

Mattig I, Knebel F, Hewing B, Stangl V, Stangl K, Laule M, Dreger H. *Impact of inferior caval valve implantation on severity of tricuspid regurgitation and right heart function.* Echocardiography. 2020;37(7):999-1007.

Diese Substudie wurde durch Frau Mattig unter Supervision von Herrn Prof. Dr. med. Dreger konzipiert. Die Nachbeobachtung erfolgte über einen Zeitraum von zwölf Monaten (Einschluss, postinterventionell, 30 Tage, drei und zwölf Monate). Frau Mattig war hauptverantwortlich für die Verfassung der Publikation 3. Dazu führte sie selbständig die statistische Auswertung der Charakteristika der Studienpatienten und der

echokardiografischen Daten mit dem Statistikprogramm SPSS Version 25.0 durch. Eine Besprechung der bereits berechneten Ergebnisse erfolgte abschließend mit dem Statistiker Herrn Röhle des Instituts für Biometrie und Klinische Epidemiologie der Charité. Frau Mattig erstellte neben dem Manuskript die Abbildungen 1, 3–5 sowie die Tabellen 1–6 und ergänzte die Beiträge der Koautoren. Die Publikation wurde bei der Zeitschrift *Echocardiography: A Journal of Cardiovascular Ultrasound and Allied Techniques* angenommen. Frau Mattig war für die Einreichung, Beantwortung der Revisionskommentare und Überarbeitung des Manuskriptes im Rahmen des peer review-Systems zuständig. Sie führte hierzu weitere statistische Auswertungen und Datenerhebungen eigenständig durch (Auswertung der Rechtsherzkatheteruntersuchungen, der echokardiografischen Messergebnisse nach zwölf Monaten und der genaueren Darstellung der Ätiologie der TI).

Beitrag zu Kongressen

Die Publikation 3 wurde zusammen mit weiteren Ergebnissen der TRICAVAL-Studie durch Frau Mattig im Rahmen der Posterpräsentation *Impact of caval vein implantation on severity of tricuspid regurgitation, renal and hepatic function in patients with severe secondary tricuspid regurgitation* auf dem ESC Congress 2020 vorgestellt (Einreichung des Abstracts zur Kongressanmeldung, Erstellung des Posters und Datenauswertung erfolgten durch Frau Mattig). Zwei weitere Vorträge über die TRICAVAL-Studie auf der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) mit Frau Mattig als Vortragende fanden aufgrund der Pandemie durch Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV2) 2020 nicht statt. Die von Frau Mattig verfassten Abstracts wurden veröffentlicht.

Prof. Dr. med. Henryk Dreger
Betreuender Hochschullehrer

Isabel Mattig
Promovierende

VII. Druckexemplare der ausgewählten Publikationen

Laule M, Mattig I, Schöbel C, Knebel F, Lauten A, Lembcke A, Thoenes M, Grubitzsch H, Stangl K, Dreger H. *Inferior Caval Valve Implantation Versus Optimal Medical Therapy for Severe Tricuspid Regurgitation*. J Am Coll Cardiol. 2019;74(3):473-5.

Impact Factor (2019): 20.589

<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.05.019>

Dreger H, Mattig I, Hewing B, Knebel F, Lauten A, Lembcke A, Thoenes M, Roehle R, Stangl V, Landmesser U, Grubitzsch H, Stangl K, Laule M. *Treatment of Severe TRicuspid Regurgitation in Patients with Advanced Heart Failure with CAval Vein Implantation of the Edwards Sapien XT VALve (TRICAVAl): a randomised controlled trial*. *EuroIntervention*. 2020;15(17):1506-13.

Impact Factor (2019): 3.993

<https://doi.org/10.4244/EIJ-D-19-00901>

Mattig I, Knebel F, Hewing B, Stangl V, Stangl K, Laule M, Dreger H. *Impact of inferior caval valve implantation on severity of tricuspid regurgitation and right heart function.* Echocardiography. 2020;37(7):999-1007.

Impact Factor (2019): 1.393

<https://doi.org/10.1111/echo.14760>

VIII. Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

IX. Publikationsliste

Publikationen

Mattig I, Knebel F, Hewing B, Stangl V, Stangl K, Laule M, Dreger H. *Impact of inferior caval valve implantation on severity of tricuspid regurgitation and right heart function.* Echocardiography. 2020;37(7):999-1007.

Impact Factor (2019): 1.393

Dreger H, Mattig I, Hewing B, Knebel F, Lauten A, Lembcke A, Thoenes M, Roehle R, Stangl V, Landmesser U, Grubitzsch H, Stangl K, Laule M. *Treatment of Severe TRicuspid Regurgitation in Patients with Advanced Heart Failure with CAval Vein Implantation of the Edwards Sapien XT VALve (TRICAVAL): a randomised controlled trial.* EuroIntervention. 2020;15(17):1506-13.

Impact Factor (2019): 3.993

Laule M, Mattig I, Schöbel C, Knebel F, Lauten A, Lembcke A, Thoenes M, Grubitzsch H, Stangl K, Dreger H. *Inferior Caval Valve Implantation Versus Optimal Medical Therapy for Severe Tricuspid Regurgitation.* J Am Coll Cardiol. 2019;74(3):473-5.

Impact Factor (2019): 20.589

Präsentationen

Mattig I, Hewing B, Knebel F, Stangl V, Laule M, Stangl K, Dreger H. *Impact of caval vein implantation on severity of tricuspid regurgitation, renal and hepatic function in patients with severe secondary tricuspid regurgitation.* ESC Congress 2020, Best Poster Presentation, Vortragende: Isabel Mattig, August 2020.

Akzeptierte Vorträge

Die Tagung fand aufgrund des Versammlungsverbotes (SARS-CoV2 Pandemie) nicht statt, die Abstracts wurden veröffentlicht.

Mattig I, Hewing B, Knebel F, Stangl V, Laule M, Stangl K, Dreger H. V1741 - *Renal function of patients with severe tricuspid regurgitation undergoing caval vein implantation of the Edwards Sapien XT valve.* 86. Jahrestagung der DGK, geplante Vortragende: Isabel Mattig. April 2020. Clin Res Cardiol. 2020; 109 (Suppl 1): Beitrag V1741.

Mattig I, Knebel F, Stangl V, Laule M, Stangl K, Dreger H. V1742 - *Impact of caval vein implantation of the Edwards Sapien XT valve on severity of tricuspid regurgitation, right heart function and morphology.* 86. Jahrestagung der DGK, geplante Vortragende: Isabel Mattig. April 2020. Clin Res Cardiol. 2020; 109 (Suppl 1): Beitrag V1742.

X. Danksagung

Mein herzlicher Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Stangl, Herrn Prof. Dr. med. Dreger und Herrn PD Dr. med. Laule für die Möglichkeit, diesem spannenden Dissertationsthema nachzugehen. Dankbar bin ich zudem für die Unterstützung, die ich in allen Etappen der Dissertation erhalten durfte. Im Rahmen der klinischen Forschung konnte ich mein Wissen und Interesse am Fach Kardiologie im Allgemeinen und an der interventionellen Kardiologie im Besonderen vertiefen.

Herrn Prof. Dr. med. Dreger möchte ich meinen ganz besonderen Dank aussprechen: für die intensive Betreuung mit zahlreichen Ratschlägen, für die konstruktiven Anmerkungen bei Neueinreichungen und Revisionen und schließlich für den fachlichen Austausch, der mich immer wieder neue Aspekte entdecken ließ.

Außerdem möchte ich Herrn Prof. Dr. med. Knebel danken, der mich mit seinem umfangreichen Wissen über die Echokardiografie und seinem wertvollen Rat unterstützte und mir ferner Weiter- und Fortbildungen ermöglichte.

Mein Dank gilt darüber hinaus Frau Prof. Dr. med. Stangl, Herrn PD Dr. med. Hewing und Herrn Prof. Dr. med. Schöbel, die mich mit fachlichen Diskussionen und Anregungen während meiner wissenschaftlichen Arbeit und meiner ärztlichen Weiterbildung in der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie und Angiologie, Campus Charité Mitte, begleitet haben. Die Zusammenarbeit mit den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der kardiologischen Klinik und des Instituts für Biometrie und Klinische Epidemiologie war und ist mir stets eine große Freude. Namentlich nennen möchte ich hier Frau Lemma und Herrn Röhle, die mir mit Rat und Tat zur Seite standen.

Für die finanzielle Unterstützung im Rahmen des Kaltenbach-Doktorandenstipendiums bedanke ich mich bei der Deutschen Herzstiftung e.V. Dies hat mir eine fokussierte und intensive Forschungszeit ermöglicht.

Besonderer Dank gilt schließlich meiner Familie: meinen Eltern, Frau Dr. med. Susanne Mattig und Herrn Dipl.-Ing. Bernd Mattig, sowie meinem Bruder Dr. jur. Daniel Mattig, die den Grundstein für meinen bisherigen Werdegang gelegt und mich mit ihrer Liebe und ihren Erfahrungen unterstützt und bestärkt haben. Ihnen sei diese Arbeit gewidmet.