

# **Vergleich von TriClip® G4, TriClip® und MitraClip® im Rahmen der perkutanen Edge-to-Edge-Reparatur bei Trikuspidalklappeninsuffizienz**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Hohen Medizinischen Fakultät  
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität  
Bonn

**Anna Christina Skobel**

aus Aachen

2024

Angefertigt mit der Genehmigung  
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: PD Dr. Marcel Weber
2. Gutachter: Prof. Dr. Johannes Breuer

Tag der Mündlichen Prüfung: 01.07.2024

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik II  
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Georg Nickenig

## Inhaltsverzeichnis

	<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>6</b>
<b>1.</b>	<b>Einleitung.....</b>	<b>10</b>
1.1	Die Trikuspidalklappe: Anatomie und Physiologie.....	10
1.2	Die Trikuspidalklappeninsuffizienz: Ursachen und Folgen.....	10
1.2.1	Epidemiologie.....	11
1.2.2	Pathophysiologie.....	11
1.2.3	Symptomatik.....	12
1.3	Evaluation und Graduierung der Trikuspidalklappeninsuffizienz.....	13
1.4	Die Therapiemöglichkeiten der Trikuspidalklappeninsuffizienz und deren Limitationen.....	17
1.4.1	Strategien zur Behandlung der Trikuspidalklappeninsuffizienz.....	17
1.4.1.1	Die medikamentöse Therapie der Trikuspidalklappeninsuffizienz.....	18
1.4.1.2	Die Trikuspidalklappenchirurgie.....	18
1.4.1.3	Die interventionelle Therapie der Trikuspidalklappeninsuffizienz.....	19
1.4.1.3.1	Die interventionelle Anuloplastie.....	20
1.4.1.3.2	Interventionell eingebrachte Klappenprothesen.....	21
1.4.1.3.3	Die interventionelle „Edge-to-Edge“-Reparatur.....	21
1.4.1.3.3.1	Der MitraClip® der Firma Abbott.....	22
1.4.1.3.3.2	Der TriClip® der Firma Abbott.....	23
1.4.1.3.3.3	Der TriClip® G4 der Firma Abbott.....	24
1.5	Fragestellung und Zielsetzung.....	25
<b>2.</b>	<b>Material und Methoden.....</b>	<b>26</b>
2.1	Studiendesign und Patienten-Auswahl.....	26
2.2	Die Prozedur der perkutanen Edge-to-Edge-Reparatur.....	30
2.3	Endpunkte.....	31

2.4	Statistische Analyse .....	32
<b>3.</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>34</b>
3.1	Patientencharakteristika bei Studieneinschluss .....	34
3.2	Untersuchung auf Unterschiede zwischen den Patientenkollektiven der drei Devicegruppen .....	43
3.3	Untersuchungen auf Effektivität und Sicherheit der einzelnen Devices ...	47
3.3.1	Effektivität und Sicherheit: Der MitraClip® .....	47
3.3.1.1	Das Patientenkollektiv: MitraClip® .....	47
3.3.1.2	Effektivität .....	48
3.3.1.3	Sicherheit.....	48
3.3.1.4	Veränderungen zwischen Baseline- und Entlass-Echokardiographie .....	50
3.3.1.5	Veränderungen zwischen präinterventionellen Parametern und dem 3-Monats-Follow-Up .....	50
3.3.2	Effektivität und Sicherheit: Der TriClip® .....	52
3.3.2.1	Das Patientenkollektiv: TriClip® .....	52
3.3.2.2	Effektivität .....	52
3.3.2.3	Sicherheit.....	53
3.3.2.4	Veränderungen zwischen Baseline- und Entlass- Echokardiographie .....	54
3.3.2.5	Veränderungen zwischen präinterventionellen Parametern und dem 3-Monats-Follow-Up .....	54
3.3.3	Effektivität und Sicherheit: Der TriClip® G4.....	56
3.3.3.1	Das Patientenkollektiv: TriClip® G4 .....	56
3.3.3.2	Effektivität .....	57
3.3.3.3	Sicherheit.....	58
3.3.3.4	Veränderungen zwischen Baseline- und Entlass- Echokardiographie .....	58
3.3.3.5	Veränderungen zwischen präinterventionellen Parametern und dem 3-Monats-Follow-Up .....	59

3.4	Untersuchung auf Über- oder Unterlegenheit eines oder mehrerer Clip-Systeme.....	60
3.4.1	Vergleich der Effekte der einzelnen Devices im zeitlichen Verlauf .....	60
3.4.2	Vergleich prozedurbedingter Parameter zwischen den drei Devices .....	72
<b>4.</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>79</b>
4.1	Beurteilung der unterschiedlichen Voraussetzungen in den drei Devicegruppen .....	79
4.2	Der primäre Endpunkt der Effektivität und Unterschiede zwischen den Devicegruppen .....	80
4.3	Effektivität innerhalb der ersten drei Monate nach Intervention: abhängig vom Device? .....	81
4.4	Sicherheit.....	84
4.5	Der Prozedurablauf und dessen Abhängigkeit von der Devicegeneration .....	85
4.6	Limitationen und Empfehlungen .....	87
4.7	Ausblick .....	90
<b>5.</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>92</b>
<b>6.</b>	<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>93</b>
<b>7.</b>	<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>95</b>
<b>8.</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>96</b>
<b>9.</b>	<b>Danksagung.....</b>	<b>102</b>

## **Abkürzungsverzeichnis**

ACE: Angiotensin-Converting-Enzyme

ALT: Alanin-Aminotransferase

ANOVA: Varianzanalyse (Analysis of Variance)

AP: anteroposterior

ARVC: arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie

AS: anteroseptal

ASS: Acetylsalicylsäure

AST: Aspartat-Aminotransferase

ATL: Anterior Tricuspid Leaflet

AT1-R.: Angiotensin-II-Rezeptor Subtyp 1

AV: atrioventrikulär

BMI: Body Mass Index

CAVI: cavale Klappenimplantation

cAVK: cerebrale arterielle Verschlusskrankheit

CE: Conformité Européenne

CI: Konfidenzintervall

CRT-D: kardiale Resynchronisationstherapie mit Defibrillator-Funktion

CW: Continuous Wave

DFP: Dosisflächenprodukt

DLZ: Durchleuchtungszeit

E/E'-Ratio: Quotient aus E-Welle und E'-Welle im Pulse-Wave-Doppler

EROA: Effective Regurgitant Orifice Area

ESC: European Society of Cardiology

EuroSCORE II: European System for Cardiac Operative Risk Evaluation

GFR: Glomeruläre Filtrationsrate

HFmEF: Heart Failure with mildly reduced Ejection Fraction

HFpEF: Heart Failure with preserved Ejection Fraction

HFrEF: Heart Failure with reduced Ejection Fraction

HMG-CoA: 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A

ICD: Implantable Cardioverter Defibrillator

IQR: Interquartilsabstand

ITS: Intensivstation

i.v.: intravenös

KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire

KHK: koronare Herzkrankheit

LV: linker Ventrikel

LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion

MI: Mitralklappeninsuffizienz

MK: Mitralklappe

MPG: Mittlerer Druckgradient

MRT: Magnetresonanztomographie

n: Stichprobengröße

NOAK: Neue Orale Antikoagulantien

NT-proBNP: N-terminal pro-brain natriuretic peptide

NV: Normalverteilung

NYHA: New York Heart Association

pAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit

PISA: Proximal Isovelocity Surface Area

PS: posteroseptal

PTL: Posterior Tricuspid Leaflet

QOL: Quality of Life

RA: rechter Vorhof (rechtes Atrium)

Reg. Vol.: Regurgitationsvolumen

RV: rechter Ventrikel

SF-36: Short-Form 36

SL: septolateral

SLD: Single Leaflet Detachment

SM: Schrittmacher

sPAP: systolischer pulmonalerarterieller Druck

SPSS: Statistical Package for Social Sciences

STL: Septal Tricuspid Leaflet

STS: Society of Thoracic Surgeons

TAPSE: Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion

TAVI: Transkatheter-Aortenklappenimplantation

TEE: transösophageale Echokardiographie

TI: Trikuspidalklappeninsuffizienz

TIA: transitorische ischämische Attacke

TK: Trikuspidalklappe



TKE: Trikuspidalklappenersatz

TKR: Trikuspidalklappenrekonstruktion

TRILUMINATE: Clinical Trial To Evaluate Cardiovascular Outcomes In Patients Treated With The Tricuspid Valve Repair System

TRISCEND: Edwards EVOQUE Tricuspid Valve Replacement Investigation of Safety and Clinical Efficacy after Replacement of Tricuspid Valve with Transcatheter Device

TTE: transthorakale 2D-Echokardiographie

TV: Trikuspidalklappe (Tricuspid Valve)

UKB: Universitätsklinikum Bonn

VC: Vena contracta

vs.: versus

VTI: Velocity Time Integral

Z. n.: Zustand nach

3mfu: 3-Monats-Follow-Up

6MWD: 6-Minutes-Walk-Distance

## 1. Einleitung

### 1.1 Die Trikuspidalklappe: Anatomie und Physiologie

Die Trikuspidalklappe zählt, gemeinsam mit der Mitralklappe im linken Herzen, zu den Segelklappen. Sie unterteilt das rechte Herz in den rechten Vorhof und den rechten Ventrikel und hat eine essenzielle Bedeutung in der Physiologie des Herzens. Anders als die Mitralklappe des linken Herzens, die mit einem anterioren und einem posterioren aus insgesamt zwei Segeln besteht, setzt sich die Trikuspidalklappe aus drei Segeln zusammen: dem anterioren, dem posterioren und dem septalen Segel. Diese Segel sind über sogenannte Chordae tendineae (Sehnenfäden) mit den Papillarmuskeln verbunden, welche aus dem Myokard des rechten Ventrikels entspringen. In der Diastole, wenn der Herzmuskel entspannt ist, wird demnach kein Zug auf die Segel ausgeübt und die Klappe ist offen. Dies ermöglicht den Fluss des sauerstoffarmen Blutes nach Passage des Körperkreislaufes aus dem rechten Vorhof in den rechten Ventrikel. Von dort aus kann es in der nächsten Systole durch die Pulmonalklappe in den Lungenkreislauf gepumpt und oxygeniert werden, sodass es dann dem linken Herzen zur erneuten Verteilung in den gesamten Körperkreislauf zur Verfügung steht. Um den Blutfluss nur in eine Richtung, nämlich von Vorhof zu Ventrikel, zu lenken, ist es nötig, dass die Taschenklappen beim Druckaufbau des Ventrikelmyokards in der Systole komplett schließen und damit einen Rückfluss in den Vorhof verhindern. Ist die Klappe nicht mehr in der Lage, dicht zu schließen und die physiologische Ventilfunktion korrekt auszuüben, wird dies als Klappeninsuffizienz bezeichnet. Im Folgenden wird die Insuffizienz der Trikuspidalklappe näher betrachtet.

### 1.2 Die Trikuspidalklappeninsuffizienz: Ursachen und Folgen

Funktionell bedingte Herzerkrankungen wie die Trikuspidalklappeninsuffizienz (TI) stellen in der westlichen Welt ein immer größeres Problem dar. Durch die Überalterung der Bevölkerung und damit verbunden die Zunahme an Erkrankungen des alternden Menschen, aber auch durch einen zunehmend ungesunden Lebensstil mit steigenden kardiovaskulären Risikofaktoren wie Adipositas, arterieller Hypertonie, Diabetes mellitus, Dyslipidämie und Hypercholesterinämie und weit verbreitetem Nikotinkonsum ist das Herz immer stärkeren Belastungen ausgesetzt.

### 1.2.1 Epidemiologie

Wie von Lurz und Kresoja (2020) beschrieben, wurde in Kohortenstudien festgestellt, dass eine TI beliebigen Schweregrades in circa 70 % aller durchgeführten Echokardiographie-Untersuchungen beobachtet werden konnte. Deutlich häufiger wurde die hochgradige TI im fortgeschrittenen Alter beobachtet, so lag die Prävalenz bei über 75-Jährigen bei 4 %. Diese Beobachtung legt das Alter als einen signifikanten Risikofaktor nahe. Ebenfalls war eine höhere Prävalenz bei Patienten mit vorbekannten Rechtsherzerkrankungen zu beobachten (Enriquez-Sarano et al., 2019; Singh et al., 1999; Topilsky et al., 2019). Diese Beobachtungen legen nahe, dass die Trikuspidalklappeninsuffizienz eine im Alter zunehmende Erkrankung ist, die insbesondere durch den demographischen Wandel in der Zukunft eine immer größere Rolle einnehmen wird.

### 1.2.2 Pathophysiologie

Pathophysiologisch betrachtet ist eine Einteilung in eine primäre und eine sekundären TI sinnvoll. Die sekundäre TI tritt in über 90 % der Fälle auf. Am häufigsten liegt ihr eine vermehrte Druck- oder Volumenbelastung des rechten Herzens, beispielsweise bedingt durch eine Linksherzinsuffizienz, ein Mitral- oder Aortenklappenvitium oder eine Lungenembolie zugrunde. Die Druck- oder Volumenbelastung des rechten Ventrikels führt zu einer Dilatation des TK-Anulus, welche durch Auseinanderweichen der Klappensegel die Koaptation der Trikuspidalklappe stören kann. In letzter Zeit wird zunehmend auch von der atrialen TI berichtet, welche häufig im Zusammenhang mit Vorhofflimmern beobachtet wird. Bei dieser Sonderform der funktionellen TI sind die rechtsventrikuläre Funktion und Größe normal, während nur der Vorhof dilatiert ist.

Ein Circulus vitiosus, in dem die Trikuspidalklappeninsuffizienz sich immer weiter verschlechtert, erschwert die Therapie insbesondere in den fortgeschrittenen Stadien. Dieser beginnt bei einer Herzinsuffizienz mit reduzierter (HFrEF) oder erhaltener Pumpfunktion (HFpEF): Erhöhte linksventrikuläre enddiastolische Füllungsdrücke führen zu einer Erhöhung des linksatrialen und später auch des pulmonalarteriellen Drucks. Folglich ist der RV einer erhöhten Druckbelastung ausgesetzt, wird geschädigt und dilatiert. Entsteht hierdurch nun eine signifikante TI, kommt es zusätzlich zur Druckbelastung zu einer Volumenbelastung, die die Dilatation des RV verstärkt und auch eine Dilatation des RA

bewirken kann. Ebenfalls führt die Zunahme des RV-Volumens zu einer Einengung des LV, wodurch dieser höhere enddiastolische Drücke zur Aufrechterhaltung des Schlagvolumens aufbringen muss (Lurz und Kresoja, 2020).

Primäre Insuffizienzen, deren Ursache in einer veränderten Anatomie der Klappe liegt, bilden den weitaus selteneren Anteil mit 8-10 % Prävalenz (Arsalan et al., 2017). Ursachen sind hier zum Beispiel kongenitale Fehlbildungen der Klappe wie die Ebstein-Anomalie, Thoraxtraumata, iatrogene Klappenschäden, infektiöse Endokarditiden, vor allem bei i.v.-Drogenabusus, Schrittmacherimplantationen, das Karzinoidsyndrom, die endomyokardiale Fibrose, einliegende Schrittmacher- oder Defibrillatorsonden, das rheumatische Fieber und angeborene Bindegewebserkrankungen wie z. B. die myxomatöse Degeneration.

Zudem hat sich gezeigt, dass eine dauerhafte Volumenbelastung des rechten Ventrikels zu einer irreversiblen rechtsventrikulären Schädigung führt, auch wenn die zugrundeliegende Erkrankung behoben wird (Arsalan et al., 2017). Dies betont die Wichtigkeit einer frühzeitigen Therapie der Insuffizienz, um dauerhafte Schäden zu vermeiden oder möglichst gering zu halten. Nur so kann eine adäquate Lebensqualität der Betroffenen aufrechterhalten und die Mortalität gesenkt werden.

### 1.2.3 Symptomatik

In frühen Stadien verläuft die Trikuspidalklappeninsuffizienz meist inapparent und wird oft als Zufallsbefund in einer echokardiographischen Untersuchung entdeckt (Mauri und ten Freyhaus, 2020).

Die typischen Symptome einer fortgeschrittenen Insuffizienz lassen sich auf die venöse Rückstauung des Blutes vor dem rechten Herzen durch eine Rechtsherzinsuffizienz, das reduzierte RV-Schlagvolumen und die damit verbundene verringerte LV-Vorlast zurückführen. Es resultieren Dyspnoe, eine verminderte körperliche Belastbarkeit, Aszites, Pleuraergüsse und periphere Ödeme bis hin zu Anasarka, aber auch aufgrund der venösen Rückstauung Leberfunktionsstörungen und -schmerzen bis hin zur Leberzirrhose, welche nach ihrer Pathogenese auch als Cirrhose cardiaque bezeichnet wird. Ebenfalls können Stauungsgastritiden und Nierenfunktionsstörungen, ggf. mit resultierender Dialysepflichtigkeit, auftreten (Vogelhuber et al., 2020). Aufgrund der oftmals langen Latenz

zwischen dem Entdecken der Insuffizienz und dem Auftreten der Symptome wird eine Therapie häufig erst spät eingeleitet (Mauri und ten Freyhaus, 2020). Einerseits können so irreversible Schäden nicht mehr rechtzeitig aufgehalten werden (Arsalan et al., 2017), andererseits ist eine signifikante Trikuspidalklappeninsuffizienz mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität verbunden und kann als Indikator für eine weit fortgeschrittene kongestive Herzinsuffizienz gesehen werden (Vogelhuber et al., 2020).

### 1.3 Evaluation und Graduierung der Trikuspidalklappeninsuffizienz

Bei Verdacht auf eine Trikuspidalklappeninsuffizienz ist der Goldstandard zur Diagnostik und Schweregradeinteilung die transthorakale 2D-Echokardiographie (TTE) (Vahanian et al., 2021). Diese erlaubt sowohl das Erkennen anatomischer Anomalien als Ursache der primären Insuffizienz, als auch das Aufdecken der etwas diskreteren Zeichen der sekundären Insuffizienz: Von zentraler Bedeutung sind hier das RA- und RV-Volumen, der Durchmesser des Trikuspidalklappenannulus, die rechtsventrikuläre Funktion, gemessen anhand der Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion (TAPSE), die zudem eine prognostische Funktion hat (Dietz et al., 2019), und ein Abschätzen des Druckgradienten zwischen RA und RV als Ausdruck einer pulmonalen Hypertonie (Mauri und ten Freyhaus, 2020). Allerdings muss berücksichtigt werden, dass eine genaue und aussagekräftige Beurteilung aufgrund der Komplexität der Anatomie des rechten Herzens, des TK-Apparats sowie einliegender Schrittmacher- oder ICD-Sonden nicht immer möglich ist (Vogelhuber et al., 2020).

Neben der Untersuchung des rechten Herzens ist zudem die genaue Betrachtung des linken Herzens erforderlich, da, wie oben beschrieben, die Trikuspidalklappeninsuffizienz oft pathophysiologisch einen Zusammenhang mit Linksherzpathologien aufweist. Hierbei rücken die Beurteilung von Mitralklappe und Aortenklappe, der systolischen LV-Funktion und der diastolischen Funktion in den Fokus (Vogelhuber et al., 2020).

Zu beachten ist außerdem, dass es möglich ist, den Schweregrad der TI in einem dekompensierten Stadium durch Volumenüberladung zu überschätzen. Aus diesem Grund sollte die prognostische Einschätzung möglichst immer im klinisch rekompensierten Stadium erfolgen (Mauri und ten Freyhaus, 2020).

Ergänzend sollte bei schlechter Beurteilbarkeit eine multiplane 3D-TTE, die zusätzliche Informationen liefert, z. B. eine genauere Messung des RV-Volumens, oder eine Kardio-Magnetresonanztomographie eingesetzt werden (Park et al., 2016).

Die TTE ergibt die Basisinformationen, zur genauen Betrachtung der Trikuspidalklappe ist die TEE mit 3D-Rekonstruktion allerdings unerlässlich. Sie liefert dezidierte Informationen zur Konfiguration der Klappe und der umgebenden Anatomie und ist deshalb das Mittel der Wahl zur Planung eines geeigneten Therapieverfahrens. Aus diesem Grund sollte die TEE also immer durchgeführt werden, wenn eine bedeutsame TI vorliegt (Mauri und ten Freyhaus, 2020). Hier sind planimetrische Messungen der Vena contracta, dem Durchmesser der engsten Stelle des Regurgitationsjets, und der „Effective Regurgitant Orifice Area (EROA)“ möglich, die für die Graduierung der Insuffizienz unverzichtbar sind (s. Tab. 1) (Vogelhuber et al., 2020). Mögliche Problemquellen sind hier allerdings die komplexe Anatomie des rechten Herzens, die größere Distanz zwischen TK und Ösophagus sowie Artefaktbildung durch einliegende Schrittmachersonden mit dadurch erschwerter Beurteilbarkeit (Mauri und ten Freyhaus, 2020).

Die Parameter, die zur Graduierung der Trikuspidalklappeninsuffizienz betrachtet werden, und ihre Einteilung in die fünf Schweregrade sind in Tab. 1 aufgelistet. Erst seit 2017 werden fünf Stufen innerhalb des Graduierungssystems unterschieden, zuvor erfolgte die Einteilung anhand von drei Stufen. Hierbei spielt die Beobachtung eine Rolle, dass die einzelnen Patienten mit einer TI „severe“, dem höchsten TI-Grad in der alten Klassifikation, unterschiedliche Prognosen aufweisen und somit eine weitere Unterteilung dieses TI-Grades nötig ist, um ein möglichst genaues Bild zu zeichnen und verlässliche Vorhersagen treffen zu können (Hahn und Zamorano, 2017). Bei der echokardiographischen Messung der Parameter ist zu beachten, dass der Bereich der Insuffizienz meist nicht-zirkulär und nicht-planar ist. Aus diesem Grund ist eine Messung der biplanen Vena contracta-Weite sinnvollerweise an die konventionelle 2D-Messung anzuschließen und sollte ggf. sogar durch eine 3D-Messung der Vena contracta ergänzt werden (Utsunomiya et al., 2019). Mit dem CW-Doppler ist ebenfalls eine Stenosekomponente der Trikuspidalklappe (Mean Pressure Gradient) detektierbar sowie eine Abschätzung des systolischen pulmonalarteriellen Drucks (sPAP) möglich (Vogelhuber et al., 2020).

Falls inkonsistente Ergebnisse auftreten, ist zudem auch eine Messung des Regurgitationsvolumens der Trikuspidalklappe mittels Kardio-MRT möglich (Vahanian et al., 2021). Diese stellt den Goldstandard zur Charakterisierung der RV-Funktion dar und kann außerdem anhand von Volumetrie die Geometrie des rechten Herzens am besten wiedergeben (Vogelhuber et al., 2020). Eine Limitation stellt hier die verbreitete Versorgung von Patienten mit Schrittmachern dar, welche oftmals die MRT unmöglich macht (Mauri und ten Freyhaus, 2020).

Die kardiale Computertomographie findet ihren Stellenwert dagegen vor allem in der anatomischen Prozedurplanung und -simulation (Vogelhuber et al., 2020), da hier der Trikuspidalklappenannulus genau ausgemessen werden kann. Ebenfalls kann die Nähe zu relevanten anatomischen Strukturen wie der rechten Koronararterie oder dem Sinus coronarius beurteilt werden und somit mögliche Probleme und Gefahrenstellen der Intervention vorab evaluiert werden (Mauri und ten Freyhaus, 2020).

Ein weiteres unerlässliches Diagnostikum bei Diagnosestellung einer Trikuspidalklappeninsuffizienz ist eine invasive Rechtsherzkatheteruntersuchung mit Analyse der pulmonalen Hämodynamik, um eine prä- oder postkapilläre pulmonale Hypertonie als mögliche Ursache der TI aufzudecken oder ausschließen zu können (Mauri und ten Freyhaus, 2020).

**Tab. 1:** Parameter zur Graduierung der Trikuspidalklappeninsuffizienz (modifiziert nach Mauri und ten Freyhaus, 2020 und Vogelhuber et al., 2020)

<i>TI-Grad</i>	<i>Leicht-gradig (I)</i>	<i>mittel-gradig (II)</i>	<i>hoch-gradig (III)</i>	<i>massiv (IV)</i>	<i>torrential (V)</i>
<i>Parameter qualitativ</i>					
TK-Morphologie	normal/abnormal		flail leaflet/ großer Koaptationsdefekt/ ausgeprägtes Segeltethering / -tenting/ Segelrestriktion		
Farbdoppler-Jet	klein, zentral	intermediär	sehr großer zentraler oder exzentrischer Jet, rotierender Jet		
CW-Doppler-Signal			triangulär mit frühsystolischem Maximum		
Konvergenzzone	keine	intermediär	groß	sehr groß	sehr groß
<i>semi-quantitativ</i>					
Vena contracta-Weite (biplan)	< 3 mm	3 - 6,9 mm	7 - 13 mm	14 - 20 mm	≥ 21 mm
Lebervenenfluss	systolisch > diastolisch	systolische Dämpfung, systolisch < diastolisch	systolische Flussumkehr		
<i>quantitativ</i>					
EROA (PISA)	< 20 mm <sup>2</sup>	20 - 39 mm <sup>2</sup>	40 - 59 mm <sup>2</sup>	60 - 79 mm <sup>2</sup>	≥ 80 mm <sup>2</sup>
Regurgitationsvolumen	< 30 ml	31 - 44 ml	≥ 45 ml		
3D-VC-Area			75-94 mm <sup>2</sup>	95 - 114 mm <sup>2</sup>	≥ 115 mm <sup>2</sup>
<i>supportiv</i>			Vena cava inferior dilatiert und nicht atemvariabel, RA-/RV-Dilatation		

Abkürzungen:

CW: Continuous Wave; EROA: Effective Regurgitant Orifice Area, PISA: Proximal Isovelocity Surface Area; TI: Trikuspidalklappeninsuffizienz; TK: Trikuspidalklappe; VC: Vena Contracta



## 1.4 Die Therapiemöglichkeiten der Trikuspidalklappeninsuffizienz und deren Limitationen

Wie an den Parametern zur Diagnostik der Trikuspidalklappeninsuffizienz sichtbar, sind die Diagnostik und die Diagnosestellung komplex. Außerdem sind die Symptome oftmals recht unspezifisch und nicht wirklich wegweisend. Dies führt dazu, dass die Erkrankung in vielen Fällen nicht diagnostiziert wird und die Prävalenz möglicherweise höher ist, als bisher angenommen wird. Eine verspätete oder gar übersehene Diagnose einer klinisch signifikanten Insuffizienz bedingt aber eine steigende Morbidität und Mortalität, wodurch die Inanspruchnahme der Leistungen des Gesundheitssystems steigt. Besonders ist dies der Fall, wenn neben der Trikuspidalklappeninsuffizienz eine Herzinsuffizienz vorliegt, jedoch ist auch bei isolierter TI ohne signifikante Einschränkung der Herzfunktion dieser Anstieg an erforderlichen Leistungen zu beobachten (Barker et al., 2021). Diese Feststellung macht deutlich, wie wichtig eine frühzeitige Therapie des Klappenvitiums ist, um nicht nur Belastungen für den Patienten zu reduzieren, sondern auch die Kosten dieses Krankheitsbildes, die jährlich die Gesundheitssysteme der Länder belasten, zu senken.

### 1.4.1 Strategien zur Behandlung der Trikuspidalklappeninsuffizienz

Seit einigen Jahren ist nun die ehemals „vergessene Klappe“ in den Fokus von Klinik und Wissenschaft gerückt, und neben wirksamen Präventionsmaßnahmen werden Therapien gesucht, die Patienten mit einer bereits bestehenden Trikuspidalklappeninsuffizienz möglichst nachhaltig und effektiv helfen können. Im Allgemeinen kommen drei verschiedene Therapieverfahren für den Betroffenen infrage: ein medikamentöses Therapiekonzept, eine operative Therapie und eine interventionelle Versorgung. Welcher der drei Wege für die jeweiligen Patienten die beste Versorgung darstellt, muss individuell und abhängig von den Komorbiditäten, Therapiezielen und der Präferenz des Patienten möglichst interdisziplinär unter Beteiligung von Herzchirurgen und Kardiologen entschieden werden.

#### 1.4.1.1 Die medikamentöse Therapie der Trikuspidalklappeninsuffizienz

Das primäre Ziel der Therapie einer sekundären TI sollte immer eine Behandlung der Ursache sein. Wie von Arsalan et al. (2017) beschrieben, sind konservative Therapieansätze bei der Trikuspidalklappeninsuffizienz begrenzt, und so kommt hier vorrangig die medikamentöse Therapie infrage. Der Einsatz von Diuretika - insbesondere Schleifendiuretika - vermindert eine Volumenüberladung und eignet sich daher für Patienten mit Zeichen einer Rechtsherzinsuffizienz infolge einer fortgeschrittenen TI. Bei Betroffenen mit präkapillärer pulmonaler Hypertonie können außerdem pulmonale Vasodilatoren den Schweregrad der TI reduzieren (Arsalan et al., 2017). Außerdem ist eine Therapie der Linksherzinsuffizienz nach entsprechenden Leitlinien zur Behandlung der postkapillären pulmonalen Hypertonie erforderlich (McDonagh et al., 2021).

#### 1.4.1.2 Die Trikuspidalklappenchirurgie

Die Klappenchirurgie nimmt eine führende Rolle bei der Therapie einer signifikanten Trikuspidalklappeninsuffizienz ein. So ist derzeit die Trikuspidalklappenrekonstruktion (TKR) bei symptomatischen Patienten der Goldstandard. Eine Klasse-I-Empfehlung wurde für die Mitversorgung einer hochgradigen TI bei einem Eingriff an der linksseitigen Segelklappe ausgesprochen. Ebenfalls eine Rolle spielt dabei, dass eine signifikante TI und RV-Dysfunktion Prädiktoren für ein schlechtes Outcome nach einem mitralklappenchirurgischen Eingriff sind, weshalb eine begleitende Therapie einer zusätzlich zu einem Mitralklappenitium vorliegenden TI erforderlich ist, um langfristig ein gutes Outcome zu generieren (Vahanian et al., 2021).

Eine Operation wird auch bei isolierter asymptomatischer oder gering symptomatischer, hochgradiger primärer TI empfohlen, sofern eine progressive RV-Dilatation oder eine Einschränkung der RV-Funktion vorliegt (Klasse-IIa-Empfehlung). Wenn bereits eine Operation an der linksseitigen Herzkammer stattgefunden hat, nun keine Dysfunktion der linksseitigen Klappen und keine ausgeprägte RV- oder LV-Dysfunktion oder pulmonale Hypertonie besteht, sollte bei einer ausgeprägten Symptomatik oder einer progressiven RV-Dilatation oder -Dysfunktion eine operative Therapie erwogen werden (ebenfalls Klasse-IIa-Empfehlung). Dies gilt auch für die sekundäre TI (mit oder ohne vorherige linksseitige OP), die stark symptomatisch ist, oder wenn der Patient eine RV-Dilatation aufweist und

eine ausgeprägte Herzinsuffizienz und eine pulmonale Hypertonie ausgeschlossen sind (Vahanian et al., 2021).

Nach Silaschi und Treede (2020) lassen sich bei den Operationstechniken nun zwei Verfahren unterscheiden: die Trikuspidalklappenrekonstruktion (TKR) steht dem Trikuspidalklappenersatz (TKE) gegenüber. Wenn möglich, sollte eine TKR erfolgen. Die häufigste Technik, die hierbei eingesetzt wird, ist die Anuloplastie, bei der der TK-Anulus gerafft und somit verengt wird, sodass durch Annäherung der Segel ein Klappenschluss ermöglicht wird.

Falls allerdings ein zu starkes „Tethering“ der Segel vorliegt oder diese stark destruiert sind, bleibt oft nur die Möglichkeit zum TKE. Hierbei lassen sich biologische Prothesen von mechanischen unterscheiden und werden individuell je nach Patientencharakteristika ausgewählt.

Einerseits sind in den letzten Jahren auch Trikuspidalklappenoperationen minimalinvasiv und am schlagenden Herzen möglich geworden, sodass keine Herz-Lungen-Maschine eingesetzt werden muss, andererseits ist bei vielen Patienten das Operationsrisiko durch Komorbiditäten, einen schlechten Allgemeinzustand durch die symptomatische Insuffizienz, resultierend in einer erhöhten Mortalität, oder durch eine signifikante Herzinsuffizienz massiv erhöht (Ascione et al., 2020). Dieser Umstand macht die Entwicklung neuer Therapieverfahren nötig, die ein geringeres Risiko für ältere und multimorbide Patienten aufweisen.

#### 1.4.1.3 Die interventionelle Therapie der Trikuspidalklappeninsuffizienz

Für Hochrisikopatienten kommt ein chirurgischer Eingriff aus den oben genannten Gründen häufig nicht infrage, da das Risiko der Mortalität oder schwerwiegender Komplikationen höher ist als das TI-bedingte Risiko, sodass ein operativer Eingriff keine Rechtfertigung findet. Um zu entscheiden, bei welchem Betroffenen eine chirurgische Therapie möglich ist, berät das Herzteam, gebildet aus Kardiologen und Herzchirurgen, über jeden Patienten individuell und bewertet die konkreten Möglichkeiten und Limitationen der einzelnen Verfahren.

Interventionelle Therapieverfahren rücken in den letzten Jahren immer mehr in den Vordergrund und stellen eine Alternative zu einem chirurgischen Vorgehen dar. Sie sind deutlich weniger invasiv, da bei diesem Vorgehen eine Thoraxeröffnung ausbleibt und stattdessen das entsprechende Device über das venöse System ins Herz eingebracht wird. Schwierigkeiten ergeben sich hierbei allerdings an anderer Stelle, da neben einer fehlenden offenen Übersicht der komplexen Anatomie des rechten Herzens die Herausforderung besteht, nah benachbarte, vulnerable Strukturen wie den AV-Knoten, den Sinus coronarius und die rechte Koronararterie zu schonen (Ascione et al., 2020).

Die eingesetzten Verfahren ahmen technisch ihre chirurgischen Alternativen nach. So sind auch hier die 3 großen Möglichkeiten die Anuloplastie, die „Edge-to-Edge“-Reparatur und der Klappenersatz (Weber, 2020).

#### 1.4.1.3.1 Die interventionelle Anuloplastie

Das Prinzip der Anuloplastie wird interventionell durch das sogenannte Cardioband der Firma Edwards realisiert. Über die Femoralvene wird das Device bis ins rechte Herz geführt und dort mit 17 Ankern in den Herzmuskel des TK-Anulus geschraubt. Nach dieser Fixierung kann das Cardioband unter echokardiographischer Kontrolle gerafft werden und somit eine Verkleinerung des Klappenannulus-Durchmessers bewirken, sodass die Koaptation der Segel verbessert wird (Weber, 2020).

In der TRI-REPAIR-Studie wurde 2019 gezeigt, dass das Cardioband bei Patienten mit einem hohen Risiko für operative Eingriffe den TI-Grad, den septolateralen Anulusdurchmesser und die Lebensqualität signifikant verbessern konnte. Auch die NYHA-Klasse, ein Maß, das den Schweregrad der vom Patienten subjektiv wahrgenommenen Dyspnoe beschreibt, nahm ebenso wie die effektive Regurgitationsfläche ab, welche sich von präinterventionell  $0,79 \text{ cm}^2$  signifikant auf  $0,39 \text{ cm}^2$  verbesserte (Nickenig et al., 2019b; Weber, 2020).

So war das Cardioband 2018 das erste interventionelle, CE-zertifizierte Device, welches sich zur perkutanen Therapie der Trikuspidalklappeninsuffizienz eignete.

#### 1.4.1.3.2 Interventionell eingebrachte Klappenprothesen

Interventionell ist es ebenfalls möglich, eine artifizielle Klappe zu implantieren.

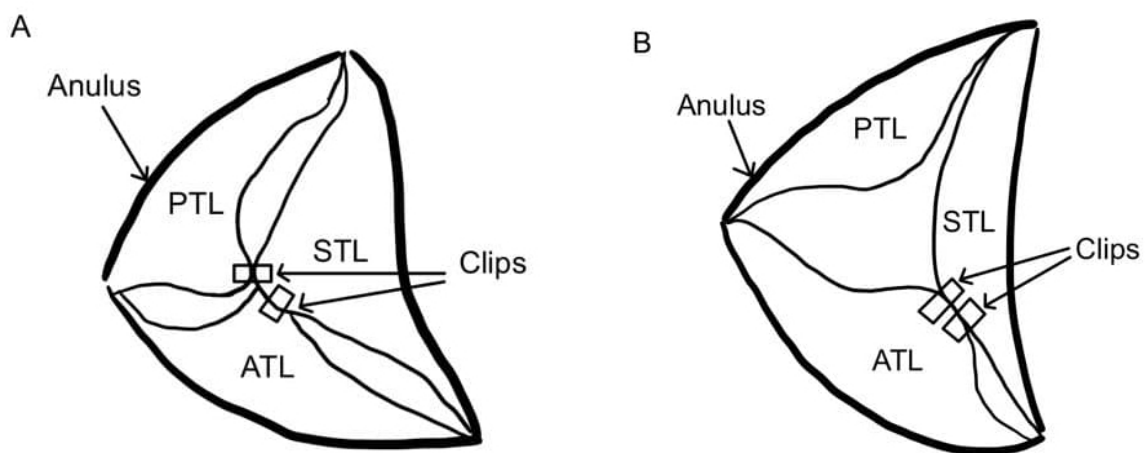
Als erster interventioneller Ansatz dieser Methode wurde das Prinzip der heterotropen, cavalen Klappenimplantation (CAVI) entwickelt, bei der Bioprothesen über einen trans-femorale venösen Zugang in die V. cava inferior (oder seltener die V. cava superior) implantiert werden und somit den venöse Rückstrom in die Peripherie und die Organe reduzieren können. Hierbei erfolgt allerdings nicht eine Behandlung der Ursache, sondern lediglich der Auswirkungen einer signifikanten TI. Als erstes Device dieses Prinzips kam die TricValve von der Firma P+F auf den Markt, später wurden dann konventionelle TAVI-Prothesen eingesetzt, die als Landezone eine vorherige Stentimplantation erforderten (Weber, 2020).

Neben dieser Technik ist außerdem ein transvenöser Ersatz der Trikuspidalklappe in Entwicklung. Hier ist die NaviGate-Klappe zu nennen, die 2016 das erste Mal implantiert wurde, sowie die EVOQUE<sup>®</sup>- Prothese der Firma Edwards, die Intrepid<sup>®</sup>- (Medtronic) und die CardioValve<sup>®</sup>-Prothese (Valtech), welche sich noch in den frühen Entwicklungsstadien befinden (Weber, 2020). Ein Problem des Trikuspidalklappenersatzes stellt allerdings das fehlende Widerlager zur stabilen Verankerung der Prothese dar, das beim Aortenklappenersatz durch den Kalk der Aorta gebildet wird. Ebenfalls sind die oftmals einliegenden Schrittmacherkabel ein Hindernis für die Implantation. Auf das Reizleitungssystem, die rechte Koronararterie und den Sinus coronarius ist ebenfalls besonderes Augenmerk zu richten, da diese essenziellen Strukturen aufgrund ihrer engen nachbarschaftlichen Beziehung zur TK besonders gefährdet sind. Zur Optimierung der Devices und des Prozedurablaufs wird klinische Forschung in diesem Bereich in Zukunft weiterhin einen großen Stellenwert einnehmen.

#### 1.4.1.3.3 Die interventionelle „Edge-to-Edge“-Reparatur

Eine weitere Möglichkeit der interventionellen Therapie der Trikuspidalklappeninsuffizienz bedient sich der Technik der Edge-to-Edge-Reparatur. Hierbei werden die auseinanderklaffenden Segel durch einen oder mehrere Clips so adaptiert, dass die effektive Regurgitationsfläche reduziert wird (s. Abb. 1).

Eine mögliche Art, Clips zu implantieren, bedient sich der Technik der Bikuspidalisierung, auch bezeichnet als Clover-Technik. Die Bikuspidalisations-Technik, welche am häufigsten durchgeführt wird, besteht darin, dass Clips zwischen dem anterioren und septalen Segel platziert werden, sodass die Klappe danach funktionell aus zwei Segeln besteht. Seltener eingesetzt wird die Triple-Orifice-Technik, bei der Clips zentral zwischen dem septalen und posterioren Segel sowie zwischen dem septalen und dem anterioren Segel platziert werden (Ascione et al., 2020).



**Abb. 1:** Bikuspidalisations- vs. Triple-Orifice-Technik (nach Braun et al., 2018)

A: Triple-Orifice-Technik

B: Bikuspidalisations-Technik

Abkürzungen: ATL: Anterior Tricuspid Leaflet; PTL: Posterior Tricuspid Leaflet; STL: Septal Tricuspid Leaflet

#### 1.4.1.3.3.1 Der MitraClip® der Firma Abbott

Das MitraClip®-System, das ursprünglich für die interventionelle Therapie der Mitralklappeninsuffizienz entwickelt wurde, ist das erste Edge-to-Edge-Reparatursystem, das 2015 unter Vollnarkose und Röntgen- und Ultraschallkontrolle auch, zunächst noch off-label, in die Trikuspidalklappe implantiert wurde (Weber, 2020).

Das Device MitraClip® ist in den zwei verschiedenen Größen NTR und XTR erhältlich. Das XTR-Modell hat 3mm längere Arme, um das Greifen und Fixieren der Segel zu erleichtern, birgt aber auch ein erhöhtes Risiko einer Verletzung der Segelarchitektur (Praz et al., 2019).

2019 zeigte eine retrospektive Studie von Braun et al. (2019) zu dem neueren Device MitraClip® XTR, dass in 87 % der damit behandelten Patienten ein prozeduraler Erfolg erzielt werden konnte, der als postinterventionell erreichter TI-Grad  $\leq$  II+ definiert wurde (nach 30 Tagen: 69 %). Bei Patienten mit einer Koaptationslücke  $\geq$  7 mm lag diese Erfolgsrate immerhin bei 75 % (nach 30 Tagen: 43 %). Bei Letzteren war außerdem eine höhere Rate an Single Leaflet Detachment zu beobachten, was die Schlussfolgerung nahelegt, Patienten mit Koaptationslücken  $\geq$  7 mm für dieses Verfahren sorgsam zu selektieren.

Beim 30-Tages-Follow-Up zeigten sich außerdem nur noch 31 % der Patienten im NYHA-Stadium  $\geq$  III, vor der Intervention lag dieser Anteil bei 90 %. Signifikant konnten außerdem der Anulusdurchmesser reduziert sowie die RV-Funktion gesteigert werden.

Eine Studie von Velichkov et al. (2021), die das Outcome des MitraClip® XTR mit dem des NTR verglich, legt nahe, dass sowohl der MitraClip® NTR als auch XTR sicher sind und signifikant eine hochgradige TI reduzieren. Das XTR-System scheint jedoch aufgrund seiner Größe eine erfolgreichere Behandlung von höhergradigen TI-Stadien im Vergleich zum NTR zu ermöglichen.

#### 1.4.1.3.3.2 Der TriClip® der Firma Abbott

Als Weiterentwicklung des MitraClips®, der im Off-Label-Use in die Trikuspidalklappe implantiert wurde, wurde von der Firma Abbott das Pendant für die Trikuspidalklappe entwickelt: Der sogenannte TriClip® erhielt im April 2020 seine CE-Zertifizierung. Hierbei wurde das Kathetersystem so modifiziert, dass es auf die Anatomie des rechten Herzens und der Trikuspidalklappe ausgelegt ist (Weber, 2020).

Bei der internationalen, prospektiven und multizentrischen TRILUMINATE-Studie 2017/2018 zur Sicherheit und Effektivität des TriClips® war die Medizinische Klinik II des Universitätsklinikums Bonn maßgeblich beteiligt.

Die periprozedurale Mortalität lag in dieser Studie bei 0 %, außerdem traten keinerlei Komplikationen auf, die einen Prozedurwechsel auf ein chirurgisches Vorgehen verlangt hätten. Schwerwiegende Komplikationen wie Device-Embolisationen, Myokardinfarkte und Schlaganfälle blieben ebenfalls innerhalb der Beobachtungsperiode von sechs Monaten vollständig aus, was eine hohe Sicherheit des TriClips® nahelegt (Nickenig et al., 2019a). Nach der Intervention wiesen 71 % der Patienten nur noch einen moderaten oder geringen TI-Grad auf. Vor Intervention lag dieser Anteil lediglich bei 8 %. Ebenfalls waren eine signifikante Verbesserung des 6-Minuten-Gehtests und eine gesteigerte Lebensqualität messbar, gemessen anhand des KCCQ. Zudem zeigte sich ein vorteilhaftes rechtsventrikuläres Remodeling (Lurz et al., 2021).

Mögliche Prädiktoren für ein Versagen des TriClips® sind eine Jetlokalisation, die nicht-anteroseptal oder nicht-zentral liegt, eine EROA von  $\geq 0,7 \text{ cm}^2$ , eine TV tenting area  $> 3,15 \text{ cm}^2$  und eine Koaptationslücke  $> 0,65 \text{ cm}$  (Nagaraja et al., 2020).

#### 1.4.1.3.3.3 Der TriClip® G4 der Firma Abbott

Seit seiner CE-Zertifizierung im April 2021 ist das Sortiment an Devices zur interventionellen Edge-to-Edge-Reparatur durch einen weiteren Clip erweitert worden. Der TriClip® G4, erstmals am Uniklinikum Bonn im Mai 2021 implantiert, bietet neben den ursprünglichen Größen NTR und XTR der Vorgeneration nun zwei weitere Größen an, wodurch die Behandler aus vier verschiedene Größen auswählen und den Patienten die für ihre individuelle Anatomie optimale Behandlung bieten kann. Das Modelle XTW und NTW sind im Greifbereich der Segel mit einer Weite von 6 mm um 50 % weiter als das XT- und NT-Modell mit jeweils 4 mm. Das NT- und das NTW-Modell weisen eine Cliparmlänge von jeweils 9 mm auf und zeigen somit eine Spannweite von 17 mm bei einer 120 °-Neigung der beiden Arme zueinander, während die Armlänge beim XT- und XTW-Modell 12 mm pro Cliparm beträgt und sich somit bei 120 °-Neigung der Arme eine gesamte Spannweite von 22 mm ergibt (Abbott, 2022). Ein weiterer Vorteil gegenüber der vorherigen TriClip®-Generation liegt darin, dass beide Arme des Clips getrennt bewegt und so die Segel



nacheinander gefasst werden können („independent leaflet grasping“). Dies soll mit einer besseren Implantierbarkeit, besseren Ergebnissen und folglich mit einem besseren Outcome verbunden sein.

### 1.5 Fragestellung und Zielsetzung

Während der MitraClip® schon seit 2008 bei Mitralklappeninsuffizienz erfolgreich verwendet wird, fand die erste Off-Label-Implantation in die rechtsseitige Segelklappe erst 8 Jahre später statt: 2015 wurde mit dem MitraClip® erstmals bei einem Patienten die Trikuspidalklappeninsuffizienz behandelt. In den darauffolgenden Jahren, in denen der MitraClip® einen immer größeren Stellenwert in der Therapie einer hochgradigen TI bei inoperablen Patienten einnahm, wurde durch stetige Weiterentwicklung der TriClip® als eigenes Produkt für die Trikuspidalklappe entwickelt.

Seit seinem großen Erfolg in der oben genannten TRILUMINATE-Studie und seiner CE-Zertifizierung im Frühjahr 2020 wird der TriClip® am Universitätsklinikum Bonn in großer Zahl bei hochgradiger Trikuspidalklappeninsuffizienz eingesetzt und hat den zuvor standardmäßig verwendeten MitraClip® vollständig abgelöst.

Allerdings fehlt noch eine Betrachtung des Outcomes des TriClips®, die über den in der TRILUMINATE-Studie betrachteten 30-Tages-Zeitraum hinausgeht. Bezüglich der klinischen Performance des Devices ist wichtig, inwiefern der TriClip® längerfristig die Morbidität, Mortalität, Belastbarkeit und Lebensqualität beeinflusst. Außerdem stellt sich die Frage der Überlegenheit des neuen Verfahrens gegenüber dem bewährten MitraClip® im breiten klinischen Einsatz.

Auch der neue TriClip® G4 soll Gegenstand der Betrachtung sein und auf seine Effektivität und Sicherheit geprüft werden. Aufgrund seiner oben beschriebenen Vorteile der älteren TriClip®-Generation gegenüber ist nun wichtig, zu untersuchen, ob diese auch tatsächlich in der klinischen Anwendung einen signifikanten Vorteil bieten.

Das Ziel dieser Arbeit ist es, durch Betrachtung verschiedener Parameter die Entwicklung der Ausprägung der Trikuspidalklappeninsuffizienz, der Lebensqualität, der körperlichen Belastbarkeit, der Hospitalisierungsrate und der Mortalität nach Implantation von MitraClip®, TriClip® und TriClip® G4 zu betrachten und jedes Device einzeln auf Effektivität

und Sicherheit zu untersuchen. Im Anschluss wird geprüft, ob sich eine Unter- oder Überlegenheit einer Clipgeneration gegenüber den beiden anderen zeigen.

Nach aktuellem Wissensstand ist zu erwarten, dass der TriClip® keine Unterlegenheit in Effektivität und Sicherheit gegenüber dem MitraClip® aufweist, da die Architektur des Clips selbst zwischen diesen beiden Generationen keine Änderung erfahren hat. Wenn sich allerdings die Implantation durch das modifizierte Katheterführungssystem des TriClips®, welches nun explizit auf die Anatomie des rechten Herzens und der Trikuspidalklappe ausgelegt ist, vereinfacht hat, ist womöglich das Greifen der Segel durch eine bessere Handhabung einfacher und schneller möglich. Dies könnte zu einer kürzeren Prozedurdauer, Durchleuchtungszeit und Strahlenbelastung für Patienten und Personal führen und vielleicht sogar langfristig durch eine bessere Clipposition aufgrund vereinfachter Implantationsbedingungen ein besseres Ergebnis liefern. Ebenfalls ist es interessant zu betrachten, ob der Clip durch ein qualitativ besseres Ergebnis nach Implantation auch langfristig besser in seiner Position bleibt und Dislokationen somit verhindert werden können.

Ebenfalls wird angenommen, dass der TriClip® G4 aufgrund der neu eingeführten, individuell auswählbaren, multiplen Größen und des „independent leaflet grasping“ bessere Ergebnisse in Prozedurablauf und Outcome erzielen könnte. Auch dies wird Gegenstand unserer Untersuchung sein.

## **2. Material und Methoden**

### **2.1 Studiendesign und Patienten-Auswahl**

Die Daten, anhand derer die oben erläuterten Fragestellungen untersucht wurden, stammen aus einer prospektiven dreiarmligen, vom Ethikkomitee des Universitätsklinikums Bonn im Rahmen des Herzklappenregisters (Nr. 077/14) genehmigten Studie, bei der jeder Arm eines der drei Devices repräsentiert. Alle Untersuchungen wurden auf Grundlage der revidierten Deklaration von Helsinki des Weltärztebundes aus dem Jahre 1983 und den entsprechenden gesetzlichen Grundlagen durchgeführt. Der Patienteneinschluss und der zeitliche Ablauf der Studie sind in Abb. 2 dargestellt.

Die Patienten wurden nach ihrer informierten und schriftlichen Einwilligung vor der Intervention stationär aufgenommen und absolvierten einen 6-Minuten-Gehtest, um ihre physische Belastbarkeit zu quantifizieren. Zudem wurde ihnen der Short Form Gesundheitsfragebogen (SF-36) vorgelegt, mit dem anhand von 36 Fragen Rückschlüsse auf die subjektiv empfundene physische und mentale Gesundheit gezogen und somit die Lebensqualität der Patienten beurteilt werden konnte. Die mentale Gesundheit wurde als Mittelwert der Items Vitalität, Soziale Funktionsfähigkeit, Emotionale Rollenfunktion und Psychisches Wohlbefinden berechnet, während sich die physische Gesundheit in gleicher Weise aus den Items Körperliche Funktionsfähigkeit, Körperliche Rollenfunktion, Körperliche Schmerzen und Allgemeine Gesundheitswahrnehmung zusammensetzte. Der SF-36-Fragebogen ist neben einer Einschätzung der emotionalen und sozialen Situation sowie chronischer Schmerzzustände in der Lage, eine valide Beurteilung der körperlichen Belastbarkeit zu ermöglichen sowie die Toleranz körperlicher Belastung im 6-Minuten-Gehtest vorherzusagen (Chatzinikolaou et al., 2021; Ueno et al., 2021). Ebenfalls betrachtet wurden routinemäßig erhobene Parameter, zu denen einige Blutwerte (NT-proBNP, Kreatinin, GFR, ALT, AST, Bilirubin und Hämoglobin), Vorerkrankungen, die aktuelle Medikation und die präinterventionelle transthorakale und transösophageale (3D-) Echokardiographie sowie eine unmittelbar postinterventionelle, transthorakale 2D-Echokardiographie, die vor der Entlassung aus der stationären Behandlung durchgeführt wurde („Discharge“-/ Entlass-Echokardiographie), zählten. Die Messung der einzelnen Parameter zur Evaluation der Trikuspidalklappeninsuffizienz lief bei allen betrachteten Patienten gleich ab. Die Vena-contracta-Weite sowie der Radius der PISA wurden im apikalen Vierkammerblick mit 2D-Farbdopplersonografie vermessen. Die EROA und das Regurgitationsvolumen errechneten sich aus dem PISA-Radius und dem Velocity Time Integral (VTI) der Trikuspidalklappeninsuffizienz, welches, ebenso wie der sPAP, mittels Continuous-Wave-(CW)-Doppler des Regurgitationsjets ermittelt wurde. Der enddiastolisch gemessene, septolaterale Durchmesser des TK-Anulus wurde ebenfalls wie die RA-Fläche im apikalen Vierkammerblick in transthorakaler Echokardiographie ausgemessen.

Im Rahmen der Nachsorge waren die Patienten in der kardiologischen Ambulanz des Universitätsklinikums Bonn angebunden und wurden routinemäßig drei Monate postinterventionell untersucht. Bei den Follow-Up-Terminen wurde der 6-Minuten-Gehtest wiederholt, der SF-36-Fragebogen erneut ausgefüllt sowie jeweils eine

Herzultraschalluntersuchung durchgeführt. Auch die aktuelle Medikation, Dynamiken in den Vorerkrankungen sowie Blutwerte wurden bestimmt und dokumentiert.

Insgesamt wurden in unserer Studie 114 Patienten im Zeitraum zwischen 05/2019 und 11/2021 betrachtet, von denen 37 den MitraClip® zwischen 05/2019 und 07/2020, 38 Patienten den TriClip® zwischen 05/2020 und 04/2021 und 36 Patienten den TriClip® G4 zwischen 04/2021 und 11/2021 erhalten hatten. Hierbei ist anzumerken, dass mit dem Ziel, eine Verzerrung der Ergebnisse durch einen gegebenenfalls aufgrund der steigenden Lernkurve optimierten Prozedurablauf zu vermeiden, nur MitraClip®-Patienten des letzten Jahres der routinemäßigen Implantation dieses Devices ab 05/2019 eingeschlossen und diejenigen der Anfangsphase des Devices aus unserer Betrachtung ausgeschlossen wurden. Nur so konnten wir sicherstellen, dass die Prozeduren in allen drei Gruppen möglichst mit der gleichen Erfahrung und Expertise durchgeführt wurden, um eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse zu gewährleisten.

Alle Patienten wiesen trotz leitliniengerechter (McDonagh et al., 2021), optimaler, medikamentöser Therapie eine signifikante Trikuspidalklappeninsuffizienz auf und wurden sorgsam für ihre Eignung für das katheterbasierte Clipverfahren selektiert. Zu diesem Zweck durchliefen alle Patienten eine ausführliche Evaluationsuntersuchung, bestehend aus 2D-TTE inklusive Dopplerechokardiographie und TEE inklusive 3D-Untersuchung, sodass die individuellen anatomischen und hämodynamischen Verhältnisse im Detail betrachtet und evaluiert werden konnten.

Diese Ergebnisse wurden von einem interdisziplinären Herzteam (Kardiologie und Herzchirurgie) diskutiert und evaluiert, sodass bei Eignung die Patienten in gemeinsamer Entscheidung für das Clipverfahren ausgewählt werden konnten. Für die Entscheidung spielten vor allem das operative Risiko, die Eignung für das interventionelle Verfahren und der Schweregrad der Trikuspidalklappeninsuffizienz eine Rolle (Nickenig et al., 2019a).

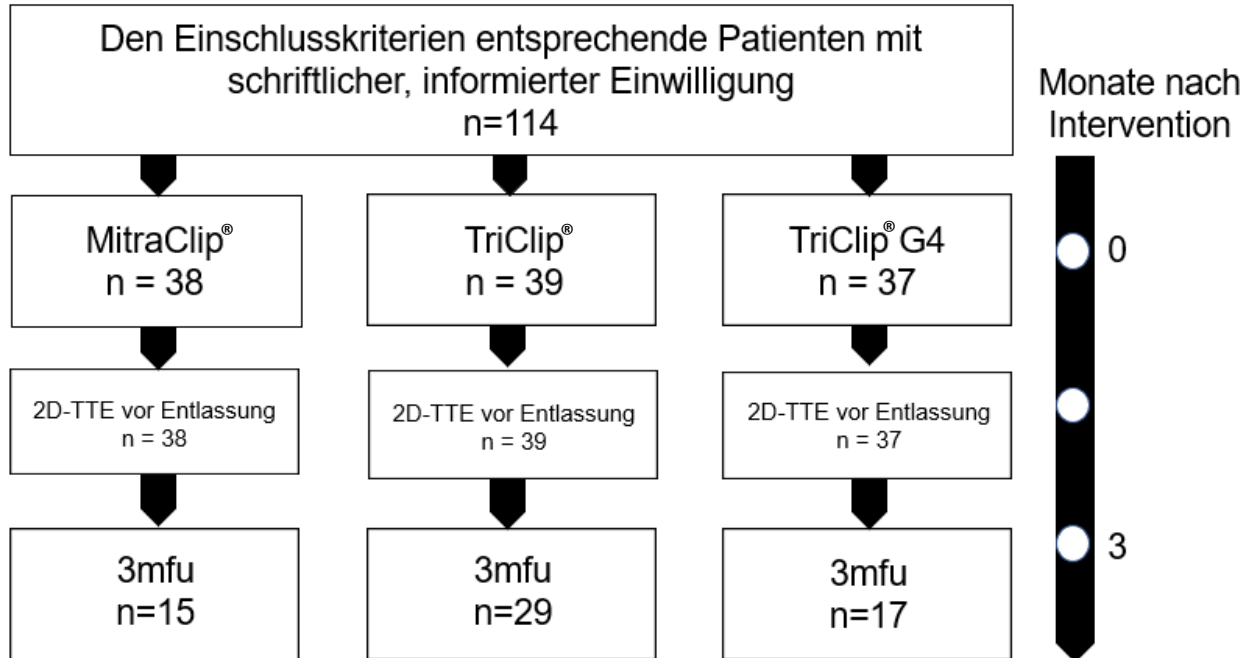
Das Ziel der Studie ist es, eine möglichst genaue Repräsentation des in der Realität für die perkutane Edge-to-Edge Reparatur selektierten Patientenkollektivs zu erhalten, um die Ergebnisse auch auf die Lebenswirklichkeit übertragen zu können. Aus diesem Grund wurde die Anzahl an Ausschlusskriterien (s.u.) möglichst gering definiert.

Einschlusskriterien: definiert durch die Selektion geeigneter Patienten durch das interdisziplinäre Herzteam

- TI-Grad > II
- NYHA Stadium  $\geq$  II
- ausgereizte konservative inkl. optimale medikamentöse Therapie
- Inoperabilität

Ausschlusskriterien:

- Vorherige Intervention der Trikuspidalklappe
- Aktive Endokarditis
- Schwangerschaft
- Andere interventions- oder operationspflichtige Klappenvitien
- Eine unversorgte, therapiebedürftige KHK
- Unfähigkeit zur informierten Einwilligung in die Studie



**Abb. 2:** Flussdiagramm des Patienteneinschlusses und der Untersuchungszeitpunkte

Abkürzungen: n: Stichprobengröße; 2D-TTE: transthorakale 2D-Echokardiographie; 3mfu: 3-Monats-Follow-Up

## 2.2 Die Prozedur der perkutanen Edge-to-Edge-Reparatur

Die Prozedur der interventionellen Edge-to-Edge-Reparatur, welche unter stetiger Kontrolle mittels Durchleuchtung und transösophagealer Echokardiographie durchgeführt wird, beginnt meist mit einer Punktion der rechten Femoralvene, in seltenen Fällen kann auch ein transjugulärer Ansatz gewählt werden. Die Patienten erhalten im Vorfeld unfraktioniertes Heparin mit dem Ziel einer Activated Clotting Time von 250 bis 350 Sekunden (Nickenig et al., 2017). Außerdem erfolgt der Eingriff unter Allgemeinanästhesie und ständiger anästhesiologischer Überwachung. Wie von Nickenig et al. (2019a) beschrieben, besteht das gesamte Clipsystem aus einem Clip Delivery System, sich zusammensetzend aus einem Clipdevice individuell ausgewählter Größe, einem steuerbaren Sleeve (einem langen, flexiblen Multilumenkatheter, der die Translation und Rotation des Clip Delivery Katheters, der im Lumen liegt, ermöglicht) und einem Delivery Catheter, sowie einem steuerbaren Führungskatheter, der einen Dilatator enthält. Mithilfe des Führungskatheters wird ein Verbindungsweg zur Trikuspidalklappe geschaffen. Der steuerbare Sleeve richtet schließlich den Clip relativ zur Klappe aus, und mittels Delivery Catheter wird der Clip vorgebracht und positioniert. Dafür wird zuerst der Führungskatheter an dem Übergang der V. cava inferior in den rechten Vorhof platziert. Anschließend wird das Clip Delivery System entlang des Führungskatheters vorgeschoben und über der Trikuspidalklappe positioniert. Nach der senkrechten Ausrichtung des Clips zur Koaptationslinie der Segel wird der Clip geöffnet, durch die Trikuspidalklappe in den rechten Ventrikel geschoben und anschließend zurückgezogen, um die Segel zu greifen. Der transgastrische Blick kann zur besseren Orientierung und Ausrichtung des Clips auf die Kommissur ergänzend zum transösophagealen Vierkammerblick eingesetzt werden. Wenn der Implantationserfolg unzureichend ist, kann das Greifen der Segel wiederholt werden. Ist die Reduktion der Insuffizienz erfolgreich, wird der Clip geschlossen und vom Führungskatheter gelöst. Weitere Clips können je nach verbleibendem Koaptationsdefekt implantiert werden, wobei strikt mittels Doppler-Echokardiographie auf eine mögliche iatrogene Stenosekomponente kontrolliert werden muss, die es zu verhindern gilt.

### 2.3 Endpunkte

Als primären Endpunkt der Untersuchung der einzelnen Devices auf Effektivität wurde die Reduktion der Trikuspidalklappeninsuffizienz um mindestens einen Grad im Entlass-TTE definiert, wobei das oben beschriebene, fünfstufige Graduierungssystem der TI die Grundlage der Einteilung bildet. Der primäre Endpunkt der Sicherheit war definiert als das Fehlen von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen periinterventionell sowie innerhalb der ersten drei Monate postinterventionell. Hierzu zählen Myokardinfarkte, Schlaganfälle, neu aufgetretene Niereninsuffizienzen, Device-Embolisationen, OP-pflichtige Endokarditiden, Perikardergüsse, nicht-elektive kardiovaskuläre Operationen **und die 3-Monats-Mortalität.**

Als sekundäre Endpunkte der Untersuchung auf Effektivität der jeweiligen Devices galten eine signifikante Senkung der Vena-contracta-Weite (VC), der Proximal Isovelocity Surface Area (PISA), der Effective Regurgitation Orifice Area (EROA), des NYHA-Grades, des pulmonalarteriellen Drucks (sPAP) und der Fläche des rechten Vorhofs (RA-Area) sowie eine signifikante Steigerung der Gehstrecke im 6-Minuten-Gehtest, der physischen und mentalen Gesundheit im SF-36-Fragebogen, der Rechtsherzfunktion (gemessen mittels TAPSE) und der Linksherzfunktion (gemessen mittels LVEF). Auch eine signifikante Abnahme von Symptomen der Trikuspidalklappeninsuffizienz, sich in Fatigue oder Beinödemen manifestierend, war als sekundärer Effektivitäts-Endpunkt definiert. Die Parameter aus der Echokardiographie wurden zu diesem Zweck zu zwei Zeitpunkten (Entlass-Echokardiographie sowie nach drei Monaten) mit den Werten vor der Intervention verglichen, die übrigen Parameter beim 3-Monats-Follow-Up. Den Patienten wurde die Möglichkeit gegeben, ihre Veränderungen im Alltag zu erproben, um eine verlässliche Aussage über mögliche Veränderungen subjektiv wahrgenommener Parameter treffen zu können.

Der primäre Endpunkt der Untersuchung auf Unterschiede zwischen den drei Devices war einerseits eine Nicht-Unterlegenheit eines der Devices im Vergleich von Reduktion der Symptomatik (gemessen am 6-Minuten-Gehtest, dem SF-36-Fragebogen, der Einstufung innerhalb des NYHA-Graduierungssystems und dem Erfassen von Symptomen wie Fatigue und Beinödemen) drei Monate postinterventionell, andererseits keine Unterlegenheit

eines Devices bezüglich der objektiven Reduktion der TI (ermittelt anhand von Messungen der VC, PISA, EROA und des Regurgitationsvolumens in der Echokardiographie) kurz vor der Entlassung aus der Hospitalisierung nach Clipimplantation sowie drei Monate danach.

Sekundäre Endpunkte dieser Untersuchung waren zudem gleichwertige Verbesserungen in der Rechtsherzfunktion (TAPSE), der Fläche des rechten Vorhofs (RA-Area), der Linksherzfunktion (LVEF) und des systolischen pulmonalarteriellen Drucks (sPAP) zu den oben genannten Zeitpunkten.

## 2.4 Statistische Analyse

Betrachtet wurden die Mittelwerte und Standardabweichungen der metrischen Variablen sowie die Mediane und Interquartilsabstände (IQR) der ordinalen Variablen. Nominale Variablen wurden im Folgenden mit relativer sowie absoluter Häufigkeit beschrieben.

Um die erhobenen Werte der Follow-Up-Untersuchung mit den präinterventionellen zu vergleichen und jedes Device einzeln auf einen signifikanten Unterschied zu prüfen, wurde der t-Test für verbundene Stichproben für die metrischen, normalverteilten Parameter verwendet. Wiesen Parameter keine Normalverteilung auf, wurde der Wilcoxon-Vorzeichen-Rangsummen-Test verwendet.

Der Vergleich nominaler und ordinaler Daten zwischen Baseline- und Follow-Up-Messungen erfolgte bei dichotomen Variablen anhand des McNemar-Tests und bei Variablen mit mehr als zwei Ausprägungen anhand des Stuart-Maxwell-/ Randhomogenitätstests.

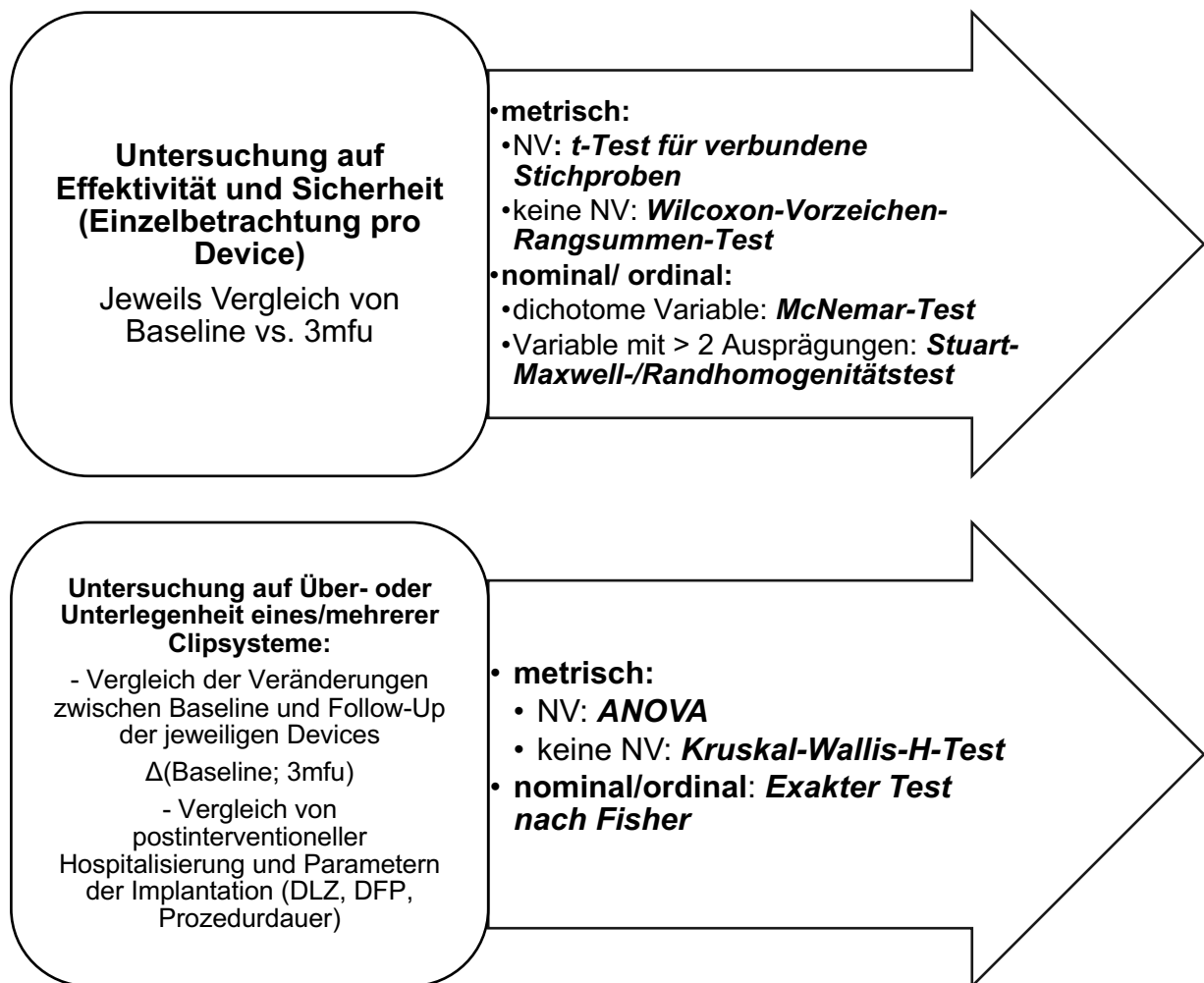
Um nun die Clips auf Über- oder Unterlegenheit untereinander zu untersuchen, wurden sowohl Parameter der Hospitalisierung und der Prozedur selbst verglichen, als auch jeweils die Differenzen der Werte jedes einzelnen Patienten im zeitlichen Verlauf zwischen Baselinezeitpunkt und dem 3-Monats-Follow-Up ermittelt und diese auf signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen untersucht. Bei metrischen, normalverteilten Daten und der Untersuchung auf das Ausmaß der Veränderung zum 3-Monats-Follow-Up wurde die einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) angewandt, bei metrischen Daten ohne



Normalverteilungsmerkmal kam stattdessen der Kruskal-Wallis-H-Test zum Einsatz. Ordinale und nominale Daten wurden mit dem Exakten Test nach Fisher verglichen.

Die Erstellung von Diagrammen sowie alle genannten statistischen Tests wurden mithilfe des Programmes SPSS (Statistical Package for Social Sciences) durchgeführt. Als Signifikanzniveau galt dabei stets  $p \leq 0,05$ .

Eine Übersicht der jeweils angewandten Tests ist der Abb. 3 zu entnehmen.



**Abb. 3:** Angewandte statistische Testverfahren bei den jeweiligen Parametern und Fragestellungen

Abkürzungen: ANOVA: Varianzanalyse (Analysis of Variance); DFP: Dosisflächenprodukt; DLZ: Durchleuchtungszeit; NV: Normalverteilung; 3mfu: 3-Monats-Follow-Up

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Patientencharakteristika bei Studieneinschluss

Zwischen 05/2019 und 11/2021 wurden insgesamt 120 Patienten untersucht, für die jeweils eine Intervention mit einem der drei Devices MitraClip<sup>®</sup>, TriClip<sup>®</sup> oder TriClip<sup>®</sup> G4 geplant war. Bei 6 Patienten war bereits im Vorfeld eine Intervention an der Trikuspidalklappe durchgeführt worden, weshalb sie, entsprechend den oben genannten Ausschlusskriterien, aus der weiteren Betrachtung ausgeschlossen wurden. Aktive Endokarditiden, Schwangerschaften, andere interventions- oder operationspflichtige Klappenvitien, eine unversorgte, therapiebedürftige KHK und die Unfähigkeit zur Einwilligung in die Studie lagen in dem für den Clip selektierten Patientenkollektiv nicht vor, weshalb es zu keinem weiteren Studienausschluss kam. Die Eigenschaften des Patientenkollektivs (n=114), das zum Zeitpunkt der Baseline-Messung untersucht wurde, sind in Tabelle 2 aufgelistet und nach Device aufgeschlüsselt, wobei 38 Patienten der MitraClip<sup>®</sup>-Gruppe, 39 der TriClip<sup>®</sup>-Gruppe und 37 der TriClip<sup>®</sup>-G4-Gruppe angehörten. Das mittlere Alter der Patienten lag bei  $79,9 \pm 5,94$  Jahren, wobei die MitraClip<sup>®</sup>-Patienten mit einem mittleren Implantationsalter von  $77,4 \pm 6,32$  Jahren am jüngsten und die TriClip<sup>®</sup>-Patienten mit einem mittleren Alter von  $80 \pm 4,9$  Jahren am ältesten waren. In der gesamten Stichprobe entsprach der Männeranteil mit 57 (50 %) dem Anteil an weiblichen Studienteilnehmerinnen, der ebenfalls bei 57 (50 %) lag.

85 der 114 Teilnehmer (74,6 %) wiesen eine relevante Belastungsdyspnoe gemäß NYHA III/IV auf, ebenfalls zeigte sich der Wert des pro-B natriuretischen Proteins mit einem mittleren Wert von  $4815 \pm 10534$  pg/ml erhöht (Normbereich für Patienten  $\geq 75$  J:  $< 450$  pg/ml).

Die zurückgelegte Gehstrecke im 6-Minuten-Gehtest stellte sich im Mittel mit  $198,89 \pm 113,58$  m dar. Die Lebensqualität, welche mittels SF-36-Fragebogen ermittelt wurde, zeigte verringerte Werte. So lag die physische Gesundheit, die subjektiv vom Patienten im Fragebogen angegeben wurde, im Mittel lediglich bei  $41,89 \pm 16,67$  % und die mentale Gesundheit bei  $55,79 \pm 21,09$  %.

105 der 114 eingeschlossenen Patienten präsentierten sich mit Vorhofflimmern oder -flattern: Permanentes Vorhofflimmern lag bei 61 Patienten (53,5 %), persistierendes Vorhofflimmern bei 26 Patienten (22,8 %) und paroxysmales Vorhofflimmern bei 16 Patienten (14 %) vor. Eine koronare Herzkrankheit hatten 68 Patienten (59,6 %). Eine periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) war bei 31 Patienten prävalent (27,2 %), eine cerebrale arterielle Verschlusskrankheit (cAVK) wiesen 29 Patienten (25,4 %) auf. 88 Patienten (77,2 %) zeigten eine arterielle Hypertonie, 36 (31,6 %) eine chronischen Niereninsuffizienz, 29 (25,4 %) Diabetes mellitus Typ II, und 48 (42,1 %) hatten bereits in der Vergangenheit eine Intervention oder Operation an der Mitralklappe erhalten. Bei 10 (8,8 %) der Teilnehmer war in der Vergangenheit ein Apoplex oder eine transitorische ischämische Attacke (TIA) aufgetreten. Eine obstruktive Ventilationsstörung lag bei 24 (21,1 %) der Patienten vor. 79,82 % (91) der Patienten hatten eine Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF, definiert als  $LVEF \geq 50\%$ ), 10,52 % (12) eine Herzinsuffizienz mit mäßiggradig eingeschränkter Ejektionsfraktion (HFmEF, definiert als  $40\% < LVEF < 50\%$ ) und 9,65 % (11) eine Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF, definiert als  $LVEF \leq 40\%$ ).

Das Mortalitätsrisiko eines operativen Herzklappen-Eingriffs wurde mittels EuroSCORE II (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation) ermittelt und lag im Mittel bei  $9,38 \pm 5,98\%$ . Der STS-Risk-Score (Society of Thoracic Surgeons) stellt das Risikoprofil der Patienten nach einzelnen Risikobereichen aufschlüsselt dar. Hierbei lag der mittlere STS-Risikoscore der Mortalität bei  $4,65 \pm 3,15\%$ , das Risiko einer neu aufgetretenen Niereninsuffizienz bei  $5,89 \pm 7,25\%$ , das Schlaganfallrisiko bei  $3,3 \pm 1,96\%$ , das Risiko der Notwendigkeit einer Reoperation bei  $6,13 \pm 2,31\%$  und das kombinierte Risiko von operativ assoziierter Mortalität oder Morbidität bei  $23,24 \pm 11,31\%$ .

Bei 109 Patienten (95,6 %) war die Implantation des Devices erfolgreich. Definiert war der Erfolg durch das erfolgreiche Einbringen, Positionieren und Festigen des Clipsystems an den TK-Segeln mit erfolgreicher Annäherung dieser, was mittels periinterventioneller, transösophagealer Echokardiographie beurteilt wurde. Im Mittel wurden, die erfolgreichen Implantationen betrachtend,  $1,86 \pm 0,61$  Clips pro Patient implantiert, wobei 66 (57,9 %) und damit die Mehrheit der Patienten zwei Clips erhielten, gefolgt von 29 Patienten (25,4 %) mit einem und 14 Patienten (12,3 %) mit drei Clips. 152 (74,5 %) von insgesamt

204 implantierten Clips wurden in anteroseptaler Position gesetzt, 46 (22,5 %) in postero-septaler und 6 (2,9 %) in anteroposteriorer Position.

Die mittlere Device-Zeit, definiert als Dauer der Implantation eines Clips, lag bei  $38 \pm 23$  min, die mittlere Prozedurdauer bei  $67 \pm 29$  min und die Durchleuchtungszeit bei  $6,7 \pm 5,5$  min, wobei sich das Dosisflächenprodukt der Strahlenbelastung mit mittleren  $13831 \pm 18955$  mGy/cm<sup>2</sup> präsentierte.

**Tab. 2:** Charakteristika der Patientengruppen vor Clipimplantation und Untersuchung auf signifikante Unterschiede in der Gruppenzusammensetzung

	<i>Alle Patienten</i> <i>n = 114</i>	<i>Patienten</i> <i>MitraClip®</i> <i>n = 38</i>	<i>Patienten</i> <i>TriClip®</i> <i>n = 39</i>	<i>Patienten</i> <i>TriClip® G4</i> <i>n = 37</i>
Alter (Jahre)	79,87 ± 5,94	77,37 ± 6,32	79,54 ± 6,14	80,03 ± 4,9
Männlich (%[n])	50 (57)	39,47 (15)	46,15 (18)	56,76 (21)
Weiblich (%[n])	50 (57)	60,53 (23)	53,85 (21)	43,24 (16)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	25,87 ± 4,62	26,21 ± 4,65	25,81 ± 4,69	25,6 ± 4,48
<b>NYHA Grad: (%)</b>	III (IQR 0,75)	III (IQR 0)*°	III (IQR 1)*	III (IQR 1)°
I (% [n])	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
II (% [n])	25,43 (29)	7,89 (3)	33,33 (13)	35,14 (13)
III (% [n])	67,54 (77)	73,68 (28)	64,1 (25)	64,86 (24)
IV (% [n])	7 (8)	18,42 (7)	2,56 (1)	0 (0)
6MWD (m)	198,89 ± 113,58	191,38 ± 110,75	190,33 ± 115,9	214,91 ± 112,46
<b>QOL (SF-36):</b>				
Physical Health (%)	41,89 ± 16,67	38,25 ± 11,32	44,23 ± 18,98	43,14 ± 17,96
Mental Health (%)	55,79 ± 21,09	43,98 ± 16,84*°	58,15 ± 20,66*	66,27 ± 19,36°
<b>Symptome:</b>				
Synkopen (% [n])	7 (8)	7,89 (3)	7,69 (3)	5,41 (2)
Inappetenz (% [n])	21,67 (13) <sup>1</sup>	<sup>2</sup>	20,51 (8)	10,8 (4)
Fatigue (% [n])	75,44 (86)	97,36 (37) <sup>§°</sup>	66,67 (26) <sup>§</sup>	62,16 (23) <sup>°</sup>
Beinödeme (% [n])	64,91 (74)	73,68 (28)	58,97 (23)	62,16 (23)
NT-pro BNP (pg/ml)	4815,09 ± 10533,67	4919,73 ± 11175,53	6550,59 ± 13672,4	2812,59 ± 2411,38
EuroSCORE II (%)	9,39 ± 5,98	10,67 ± 7,14	8,53 ± 5,72	8,97 ± 4,55

Fortsetzung: Charakteristika der Patientengruppen vor Clipimplantation und Untersuchung auf signifikante Unterschiede in der Gruppenzusammensetzung

	<i>Alle Patienten</i> <i>n = 114</i>	<i>Patienten</i> <i>MitraClip®</i> <i>n = 38</i>	<i>Patienten</i> <i>TriClip®</i> <i>n = 39</i>	<i>Patienten</i> <i>TriClip® G4</i> <i>n = 37</i>
<b>STS-Score Klap- penrepair:</b>				
Risiko der Mortalität (%)	4,65 ± 3,15	5,02 ± 4,08	4,11 ± 2,28	4,84 ± 2,73
Nierenin- suffizienz (%)	5,89 ± 7,25	5,95 ± 8,27	4,76 ± 4,2	6,99 ± 8,41
Apoplex (%)	3,3 ± 1,96	3 ± 1,65	3,21 ± 2,41	3,71 ± 1,6
Reopera- tion (%)	6,13 ± 2,31	6,06 ± 2,3	5,94 ± 2,02	6,41 ± 2,55
Morbidität oder Mor- talität (%)	23,24 ± 11,31	23,94 ± 14,22	21,53 ± 8,33	24,34 ± 10,4
<b>Organfunktion:</b>				
Kreatinin (mg/dl)	1,52 ± 0,74	1,55 ± 0,86	1,51 ± 0,75	1,49 ± 0,59
GFR (ml/min)	45,97 ± 16,03	46,07 ± 15,99	47,73 ± 16,6	44,01 ± 15,24
ALT (U/l)	20,77 ± 12,09	20,84 ± 13,79	18,6 ± 8,01	23 ± 13,27
AST (U/l)	32,35 ± 23,82	29,5 ± 8,43	31,21 ± 13,45	36 ± 36,93
Gesamtbilirubin (mg/dl)	0,81 ± 0,5	0,78 ± 0,42	0,83 ± 0,57	0,82 ± 0,49
Hämoglobin (g/dl)	11,61 ± 1,85	11,71 ± 2,06	11,39 ± 1,57	11,75 ± 1,86
<b>Komorbiditäten:</b>				
Vorhofflimmern/ -flattern (% [n])	92,11 (105)	92,11 (35)	89,74 (35)	94,6 (35)
Paroxys- mal (% [n])	14,04 (16)	13,16 (5)	5,13 (2) <sup>#</sup>	24,32 (9) <sup>#</sup>
Persistie- rend (% [n])	22,81 (26)	31,58 (12)	23,08 (9)	13,51 (5)
Permanent (% [n])	53,5 (61)	47,37 (18)	61,54 (24)	51,35 (19)
sPAP ≥ 35mmHg (% [n])	38,39 (43)	44,44 (16) <sup>1</sup>	35,9 (14)	35,14 (13)

Fortsetzung: Charakteristika der Patientengruppen vor Clipimplantation und Untersuchung auf signifikante Unterschiede in der Gruppenzusammensetzung

	<i>Alle Patienten</i>	<i>Patienten MitraClip®</i>	<i>Patienten TriClip®</i>	<i>Patienten TriClip® G4</i>
	<i>n = 114</i>	<i>n = 38</i>	<i>n = 39</i>	<i>n = 37</i>
Arterielle Hypertonie (% [n])	77,19 (88)	78,95 (30)	66,67 (26) <sup>#</sup>	86,49 (32) <sup>#</sup>
KHK (% [n])	59,65 (68)	60,53 (23)	51,28 (20)	67,57 (25)
Z. n. MK-Intervention bei MI (% [n])	42,11 (48)	36,84 (14)	53,85 (21)	35,14 (13)
pAVK (% [n])	27,19 (31)	26,32 (10)	23,08 (9)	32,43 (12)
cAVK (% [n])	25,44 (29)	26,32 (10)	23,08 (9)	27,03 (10)
Z. n. Apoplex/TIA (% [n])	8,77 (10)	5,26 (2)	10,26 (4)	10,81 (4)
Chronische Niereninsuffizienz (% [n])	31,58 (36)	47,37 (18) <sup>*</sup>	15,38 (6) <sup>*</sup>	32,43 (12)
Diabetes mellitus Typ II (% [n])	25,44 (29)	34,21 (13)	20,51 (8)	21,62 (8)
Nikotinabusus (% [n])	4,39 (5)	7,89 (3)	2,56 (1)	2,7 (1)
Ex-Nikotinabusus (% [n])	22,81 (26)	10,53 (4) <sup>^</sup>	25,64 (10)	32,43 (12) <sup>^</sup>
Packyears (Jahre)	31,94 ± 18,94	31 ± 26,34	32,14 ± 17,7	32,5 ± 11,46
Obstruktive Ventilationsstörung (% [n])	21,05 (24)	15,79 (6)	23,08 (9)	24,32 (9)
SM-Träger (% [n])	20,18 (23)	26,32 (10)	20,51 (8)	13,51 (5)
ICD-Träger (% [n])	3,51 (4)	0 (0)	2,56 (1)	8,11 (3)
CRT-D-Träger (% [n])	5,26 (6)	7,89 (3)	5,13 (2)	2,7 (1)

Fortsetzung: Charakteristika der Patientengruppen vor Clipimplantation und Untersuchung auf signifikante Unterschiede in der Gruppenzusammensetzung

	<i>Alle Patienten</i> <i>n = 114</i>	<i>Patienten</i> <i>MitraClip®</i> <i>n = 38</i>	<i>Patienten</i> <i>TriClip®</i> <i>n = 39</i>	<i>Patienten</i> <i>TriClip® G4</i> <i>n = 37</i>
<b>Echokardiographie:</b>				
LVEF (%)	54,3 ± 9,57	53,38 ± 10,4	53,13 ± 9,08	56,47 ± 8,79
HFpEF (LVEF ≥ 50%) (% [n])	79,82 (91)	78,94 (30)	76,92 (30)	83,78 (31)
HFmEF (40% < LVEF < 50%) (% [n])	10,52 (12)	10,52 (4)	10,26 (4)	8,11 (3)
HFrEF (LVEF ≤ 40%) (% [n])	9,65 (11)	10,52 (4)	12,82 (5)	8,11 (3)
TI-Grad präinter- ventionell	3,96 ± 0,83	3,74 ± 0,82	3,97 ± 0,83	4,14 ± 0,78
I (% [n])	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
II (% [n])	1,75 (2)	2,6 (1)	2,56 (1)	0 (0)
III (% [n])	30,7 (35)	42,1 (16)	28,21 (11)	24,3 (9)
IV (% [n])	36,84 (42)	34,2 (13)	38,46 (15)	37,8 (14)
V (% [n])	30,7 (35)	21,1 (8)	30,77 (12)	37,8 (14)
TI massive/ torrential (% [n])	67,54 (77)	55,26 (21)	69,23 (27)	75,7 (28)
Vena contracta (cm)	0,86 ± 0,27	0,81 ± 0,27*	0,98 ± 0,27**	0,79 ± 0,23#
PISA (cm)	0,93 ± 0,23	0,84 ± 0,19*	1 ± 0,24*	0,93 ± 0,22
EROA (cm <sup>2</sup> )	0,76 ± 0,59	0,58 ± 0,29 <sup>^</sup>	0,8 ± 0,63	0,89 ± 0,71 <sup>^</sup>
Regurgitations- volumen (ml/Schlag)	57,69 ± 21,2	47,75 ± 17,48* <sup>o</sup>	61,4 ± 21,82*	74,11 ± 65,68 <sup>o</sup>
TAPSE (mm)	18,11 ± 0,53	18,22 ± 5,4	17,75 ± 5,86	18,38 ± 4,28
RA-Area (cm <sup>2</sup> )	30,42 ± 9,19	29,51 ± 8,27	31,5 ± 10,26	30,2 ± 8,76
SL-Durchmesser TK-Anulus (cm)	4,4 ± 0,53	4,34 ± 0,49	4,55 ± 0,56 <sup>#</sup>	4,3 ± 0,5 <sup>#</sup>
sPAP (mmHg)	34,3 ± 15,08	34,83 ± 12,54	33,34 ± 13,47	34,8 ± 18,52
MPG (mmHg)	1,88 ± 1	1,72 ± 1,2	1,99 ± 1,02	1,9 ± 0,76
<b>Medikation:</b>				
ACE-Hemmer (% [n])	23,68 (27)	23,68 (9)	28,21 (11)	18,92 (7)
AT1-R-Blocker (% [n])	40,35 (46)	36,84 (14)	38,46 (15)	45,95 (17)



Fortsetzung: Charakteristika der Patientengruppen vor Clipimplantation und Untersuchung auf signifikante Unterschiede in der Gruppenzusammensetzung

	<i>Alle Patienten</i> <i>n = 114</i>	<i>Patienten</i> <i>MitraClip®</i> <i>n = 38</i>	<i>Patienten</i> <i>TriClip®</i> <i>n = 39</i>	<i>Patienten</i> <i>TriClip® G4</i> <i>n = 37</i>
Aldosteronantagonisten (% [n])	34,21 (39)	42,11 (16)	33,33 (13)	27,03 (10)
Diuretika (% [n])	93,86 (107)	97,37 (37)	94,87 (37)	89,19 (33)
Ca <sup>2+</sup> -Kanal-Blocker (% [n])	10,53 (12)	5,26 (2)	17,95 (7)	8,11 (3)
NOAK (% [n])	76,32 (87)	68,42 (26)	76,92 (30)	83,78 (31)
Marcumar (% [n])	10,53 (12)	21,05 (8) <sup>^</sup>	7,69 (3)	2,7 (1) <sup>^</sup>
ASS (% [n])	13,16 (15)	10,53 (4)	15,38 (6)	13,51 (5)
Statin (% [n])	64,91 (74)	60,53 (23)	71,79 (28)	62,16 (23)
Betablocker (% [n])	81,58 (93)	78,95 (30)	82,05 (32)	83,78 (31)
Digitalis (% [n])	12,28 (14)	10,53 (4)	17,95 (7)	8,11 (3)

\* MitraClip® vs. TriClip®:  $p \leq 0,05$

§ MitraClip® vs. TriClip®:  $p < 0,001$

<sup>^</sup> MitraClip® vs. TriClip® G4:  $p \leq 0,05$

<sup>°</sup> MitraClip® vs. TriClip® G4:  $p < 0,001$

# TriClip® vs. TriClip® G4:  $p \leq 0,05$

Angegeben werden jeweils Mittelwert und Standardabweichung bei metrischen Variablen, Median und Interquartilsabstand bei ordinalen Variablen und die relative Häufigkeit (%) sowie die absolute Anzahl (n) an Betroffenen bei nominalen Variablen

Signifikante Unterschiede ( $p \leq 0,05$ ) sind markiert (s. Legende). Welche Wahrscheinlichkeit eines  $\alpha$ -Fehlers bei dem jeweiligen Vergleich vorliegt, kann der Legende entnommen werden.

<sup>1</sup>Hier liegen nicht die Daten des gesamten Patientenkollektivs dieser Devicegruppe vor, Prozentangaben beziehen sich daher auf die Anzahl vorhandener Messungen und nicht auf die Anzahl aller Patienten in der jeweiligen Devicegruppe.

<sup>2</sup>nicht genügend Daten vorhanden

Abkürzungen:

ACE: Angiotensin-Converting-Enzyme; ALT: Alanin-Aminotransferase; ASS: Acetylsalicylsäure; AST: Aspartat-Aminotransferase; AT1-R.: Angiotensin-II-Rezeptor Subtyp 1; cAVK: cerebrale arterielle Verschlusskrankheit; CRT-D: kardiale Resynchronisationstherapie mit Defibrillator-Funktion; EROA: Effective Regurgitant Orifice Area; EuroSCORE II: European System for Cardiac Operative Risk Evaluation; GFR: Glomeruläre Filtrationsrate; HFmEF: Heart Failure with mildly reduced Ejection Fraction; HFpEF: Heart

Failure with preserved Ejection Fraction; HFrEF: Heart Failure with reduced Ejection Fraction; ICD: Implantable Cardioverter Defibrillator; KHK: koronare Herzkrankheit; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; MI: Mitralklappeninsuffizienz; MK: Mitralklappe; MPG: Mittlerer Druckgradient; n: Stichprobengröße; NOAK: Neue Orale Antikoagulantien; NT-proBNP: N-terminal pro-brain natriuretic peptide; NYHA: New York Heart Association; pAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit; PISA: Proximal Isovelocity Surface Area; QOL: Quality of Life; RA: rechter Vorhof (rechtes Atrium); SF-36: Short-Form 36; SL: septolateral; SM: Schrittmacher; sPAP: systolischer pulmonalarterieller Druck; STS: Society of Thoracic Surgeons; TAPSE: Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion; TI: Trikuspidalklappeninsuffizienz; TIA: transitorische ischämische Attacke; TK: Trikuspidalklappe; vs.: versus; 6MWD: 6-Minutes-Walk-Distance

### 3.2 Untersuchung auf Unterschiede zwischen den Patientenkollektiven der drei Devicegruppen

Um die Ergebnisse der drei Gruppen vergleichen zu können, ist es nötig, diese drei Untergruppen (MitraClip<sup>®</sup>-, TriClip<sup>®</sup>- und TriClip<sup>®</sup>-G4-Patienten) auf Äquivalenz der Gruppenzusammensetzungen zu untersuchen. Wenn sich Unterschiede in der Verteilung der Baseline-Charakteristika der verschiedenen Gruppen ergeben, müssen die Ergebnisse der statistischen Tests vor dem Hintergrund dieses Wissens betrachtet und interpretiert werden. Auf die Vergleiche der Effektivität der einzelnen Devices untereinander, betrachtet innerhalb der ersten drei Monate nach Device-Implantation, haben eventuelle Unterschiede in der Gruppenzusammensetzung keinerlei Auswirkung, da hier jeweils das Ausmaß der Veränderung des Wertes zur Baseline verglichen wird. Durch die Subtraktion des Wertes zum Baseline-Zeitpunkt von dem des 3-Monats-Follow-Ups werden eventuelle Verschiebungen zwischen den Gruppen zum Ausgangszeitpunkt herausgerechnet.

Zur Erleichterung der Interpretation werden im Folgenden die ermittelten, signifikant zwischen mindestens zwei der drei Patientengruppen verschiedenen Parameter herausgestellt. In Tab. 2 sind sie mit ihrem jeweiligen Signifikanzniveau gekennzeichnet.

Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen wurden in der Weite der Vena contracta, der PISA und dem Regurgitationsvolumen sowie bei der mentalen Gesundheit als Score des SF-36-Fragebogens, dem Auftreten von Fatigue, dem NYHA-Grad, dem Anteil an chronischer Niereninsuffizienz und der Medikation mit Marcumar verzeichnet. Alle restlichen Parameter zeigten keine signifikanten Unterschiede und waren homogen zwischen den drei Gruppen verteilt. Die signifikanten Unterschiede werden im Folgenden näher charakterisiert:

Ein signifikanter Unterschied ergab sich im Vergleich der Weite der Vena contracta zum Zeitpunkt der Baselineuntersuchung zwischen den 3 verschiedenen Gruppen. So lag die VC-Weite bei den Patienten, die einen MitraClip<sup>®</sup> in TK-Position erhalten sollten, mit einem Wert von  $0,81 \pm 0,27$  cm signifikant geringer als in der Gruppe der TriClip<sup>®</sup>-Patienten mit  $0,98 \pm 0,27$  cm ( $p = 0,011$ ). Ein signifikanter Unterschied zu der TriClip<sup>®</sup>-Gruppe zeigte sich auch bei den TriClip<sup>®</sup>-G4-Patienten, deren mittlere VC-Weite bei  $0,79 \pm 0,23$  cm lag ( $p = 0,002$ ).

Entsprechend dem Zusammenhang zwischen VC und Proximal Isovelocity Surface Area (PISA) wies auch Letztere signifikante Unterschiede zwischen den drei Untergruppen auf. Mit einer PISA von  $1 \pm 0,24$  cm lag der Mittelwert der einen TriClip® erhaltenden Patienten signifikant höher als der der Patienten, deren Edge-to-Edge-Reparatur mittels MitraClip® ( $0,84 \pm 0,19$  cm;  $p = 0,004$ ) erfolgte. Die PISA der TriClip®-G4-Patienten ( $0,93 \pm 0,22$  cm) zeigte keinen signifikanten Unterschied zu den anderen Gruppen.

Das Regurgitationsvolumen, welches in der Systole durch die undichte Trikuspidalklappe in den rechten Vorhof zurückfließt, präsentierte sich ebenfalls zwischen den drei Gruppen signifikant unterschiedlich. Hier zeigte sich bei dem TriClip®-G4-Kollektiv das Volumen von  $74,11 \pm 65,68$  ml/Schlag signifikant höher als das Volumen des MitraClip®-Kollektivs mit  $47,75 \pm 17,49$  ml/Schlag ( $p < 0,001$ ). Die Patienten, die später einen TriClip® erhielten, lagen mit ihrem Regurgitationsvolumen von  $61,4 \pm 21,82$  ml/Schlag zwischen den anderen Gruppen, ebenfalls signifikant höher als in der MitraClip®-Gruppe ( $p = 0,006$ ).

Unterschiede zwischen den Gruppen wies auch die Effective Regurgitant Orifice Area (EROA), ermittelt anhand der in der Echokardiographie gemessenen PISA, auf. Während die EROA im TriClip®-G4-Kollektiv mit einem Wert von  $0,89 \pm 0,71$  cm<sup>2</sup> am größten war, zeigte sich diese bei den TriClip®-Patienten mit  $0,8 \pm 0,63$  cm<sup>2</sup> etwas, allerdings nicht signifikant, niedriger. Die MitraClip®-Gruppe wies mit  $0,58 \pm 0,29$  cm<sup>2</sup> die geringste EROA auf und lag damit signifikant niedriger als in der TriClip®-G4-Gruppe ( $p = 0,019$ ).

Der septolaterale Durchmesser des TK-Anulus präsentierte sich bei den TriClip®-Patienten mit einem Wert von  $4,55 \pm 0,56$  cm am weitesten und signifikant höher als der in der Gruppe der Patienten mit TriClip® G4 mit  $4,3 \pm 0,5$  cm ( $p = 0,047$ ). Bei den MitraClip®-Patienten zeigte sich mit einem mittleren Durchmesser von  $4,34 \pm 0,49$  cm kein signifikanter Unterschied zu den anderen beiden Gruppen.

Nicht nur die objektiv mittels Echokardiographie messbaren Insuffizienzparameter, sondern auch die Symptombelastung der Patienten vor der Intervention wurde verglichen. Hierfür wurde der NYHA-Grad zur Quantifizierung der Dyspnoe-Symptomatik erhoben. Es zeigte sich, dass der NYHA-Grad mit einem Median von III (IQR 0) bei denjenigen Patienten, die einen MitraClip® erhalten sollten, signifikant über den anderen Gruppen lag und diese Gruppe somit die höchste Dyspnoe-Belastung aufwies. Diejenigen, die einen

TriClip® oder TriClip® G4 erhielten, lagen beide mit einem NYHA-Grad von III (IQR 1) bei der Symptombelastung der Dyspnoe jeweils signifikant niedriger als diejenigen in der MitraClip®-Gruppe (TriClip® vs. MitraClip®:  $p = 0,004$ ; TriClip® G4 vs. MitraClip®:  $p < 0,001$ ).

Die mentale Gesundheit, quantifiziert mittels SF-36 Fragebogen zur Ermittlung der subjektiven Lebensqualität der Patienten, wies ebenfalls zum Zeitpunkt der Baseline-Befragung signifikante Unterschiede zwischen den drei Untergruppen auf. Vor Intervention lag bei denjenigen, bei denen eine MitraClip®-Intervention durchgeführt werden würde, der Wert mit  $43,98 \pm 16,84$  % niedriger als der Wert derer, welche einen TriClip® ( $58,15 \pm 20,66$  %; TriClip® vs. MitraClip®:  $p = 0,005$ ) oder einen TriClip® G4 ( $66,27 \pm 19,36$  %; TriClip® G4 vs. MitraClip®:  $p < 0,001$ ) erhalten würden. Letztere Gruppe wies den höchsten Wert der Mental Health auf.

Das Symptom der Fatigue, welches bei Patienten mit fortgeschrittener Trikuspidalklappeninsuffizienz eine hohe Prävalenz aufweist, kam präinterventionell in den jeweiligen Gruppen ebenfalls signifikant unterschiedlich oft vor. Der Anteil der Patienten in der MitraClip®-Gruppe, die das Symptom vor Intervention aufwiesen, lag mit 97,4 % (37) am höchsten, wohingegen der Anteil in der TriClip®-Gruppe mit einem Wert von 66,7 % (26) (MitraClip®-vs. TriClip®:  $p < 0,001$ ) und der in der TriClip®-G4-Gruppe von 62,2 % (23) (MitraClip®- vs. TriClip® G4:  $p < 0,001$ ) signifikant darunter lagen.

Auch die Anteile an Vorerkrankungen und gerinnungshemmenden sowie antikongestiven Medikamenten wurden verglichen und auf Unterschiede zwischen den Gruppen untersucht. Die TriClip®-Gruppe wies mit einem Anteil von 15,4 % (6) die geringste Prävalenz an chronischer Niereninsuffizienz auf und lag damit signifikant niedriger als in der MitraClip®-Gruppe mit 47,4 % (18) ( $p = 0,002$ ). Der Anteil in der TriClip® G4-Gruppe lag bei 32,4 % (12) und zeigte keinen signifikanten Unterschied zu den beiden anderen Gruppen. Der Anteil an Patienten, welche Phenprocoumon zur Gerinnungshemmung erhielten, lag bei den MitraClip®-Patienten mit einem Wert von 21,1 % (8) am höchsten, gefolgt von den TriClip®-Patienten mit einem Anteil von 7,7 % (3). In der Gruppe des TriClips® G4 lag dieser Anteil mit 2,7 % (1) am geringsten und unterschied sich damit signifikant von der MitraClip®-Gruppe ( $p = 0,028$ ).

Auch die Prävalenz eines Ex-Nikotinabusus wies signifikante Unterschiede auf. Den höchsten Anteil an Patienten, die in der Vergangenheit geraucht hatten, zeigte die Gruppe, welche den TriClip® G4 erhielt (32,4 %; 12). In der TriClip®-Gruppe lag der Anteil mit einem Wert von 25,6 % (10) geringer. In der MitraClip®-Gruppe war der Anteil am geringsten (10,5 %; 4) und somit signifikant niedriger als in der TriClip®-G4-Gruppe ( $p = 0,021$ ). Ebenfalls unterschied sich der Anteil derjenigen Patienten, welche präinterventionell den kardiovaskulären Risikofaktor arterielle Hypertonie aufwiesen, zwischen dem TriClip®-Kollektiv, in dem die Prävalenz bei 66,7 % (26) lag, und der Gruppe der TriClip®-G4-Empfänger, in der diese mit 86,5 % (32) signifikant höher lag ( $p = 0,042$ ).

Die Prävalenz an Vorhofflimmern oder -flattern präsentierte sich nicht signifikant unterschiedlich zwischen den drei Devicegruppen. Allerdings variierte der Anteil an paroxysmalem Vorhofflimmern innerhalb dieses Anteils. So lag die Prävalenz an paroxysmalem Vorhofflimmern bei den TriClip®-Patienten mit 5,1 % (2) am niedrigsten und damit signifikant geringer ( $p = 0,017$ ) als in der TriClip®-G4-Gruppe, in der der Anteil mit 24,3 % (9) am höchsten lag. Der Anteil in der MitraClip®-Gruppe lag mit 13,2 % (5) zwischen den beiden anderen Gruppen und wies keine signifikanten Unterschiede auf.

All diese beschriebenen signifikanten Unterschiede der präinterventionellen Voraussetzungen der drei Gruppen sollen bei der nachfolgenden Betrachtung der Ergebnisse und dem Vergleich des Outcomes der drei Devices im Blick behalten werden und werden in der Diskussion erneut aufgegriffen.

### 3.3 Untersuchungen auf Effektivität und Sicherheit der einzelnen Devices

#### 3.3.1 Effektivität und Sicherheit: Der MitraClip®

##### 3.3.1.1 Das Patientenkollektiv: MitraClip®

Von den 114 Patienten, die im Rahmen ihrer perkutanen Edge-to-Edge-Reparatur der Trikuspidalklappe betrachtet wurden, erhielten 38 im Zeitraum 05/2019 bis 07/2020 das Device MitraClip® (s. Tab. 2).

Das mittlere Alter dieser Patienten lag bei  $77,37 \pm 6,32$  Jahren, während sich die Gruppe aus 39,5 % (15) Männern und 60,5 % (23) Frauen zusammensetzte. Die Belastung durch Dyspnoe lag im Mittel bei NYHA III (IQR 0) und die Gehstrecke im 6-Minuten-Gehtest wies einen mittleren Wert von  $191,38 \pm 110,75$  m auf. Als laborchemischer Marker der Herzinsuffizienz stellte sich das NT-pro BNP mit  $4919,73 \pm 11175,5$  pg/ml dar.

92,1 % (35) der 38 Patienten der MitraClip®-Gruppe stellten sich mit Vorhofflimmern vor, davon litten 13,2 % (5) an paroxysmalem, 31,6 % (12) an persistierendem und 47,4 % (18) an permanentem Vorhofflimmern. Eine koronare Herzerkrankung war bei 60,5 % (23) der Patienten zu beobachten, der Patientenanteil mit einer cAVK lag bei 26,3 % (10), wohingegen der Anteil mit einer pAVK (26,3 %; 10) deutlich geringer war. Eine arterielle Hypertonie wiesen 78,9 % (38), eine chronische Niereninsuffizienz 47,4 % (18) und Diabetes mellitus Typ II 34,2 % (13) der Patienten auf. Bei 36,8 % (14) war zuvor bereits eine Operation oder Intervention der Mitralklappe durchgeführt worden, während bei 5,3 % (2) in der Vorgeschichte ein Apoplex oder eine TIA aufgetreten war. Eine obstruktive Ventilationsstörung im Sinne einer chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung, Asthma bronchiale oder eines Lungenemphysems wiesen 15,8 % (6) der MitraClip®-Patienten auf.

Der EuroScore II als Maß für die Risikoermittlung eines operativen Ansatzes der TI-Reparatur lag bei  $10,67 \pm 7,14$  %, während der STS-Score, aufgeschlüsselt nach den einzelnen Risiken einer chirurgischen Klappenreparatur, folgende Risikowerte ergab:  $5,02 \pm 4,08$  % Risiko der Mortalität,  $5,95 \pm 8,27$  % Risiko der Niereninsuffizienz,  $3 \pm 1,65$  % Risiko eines Schlaganfalls,  $6,06 \pm 2,3$  % Risiko der Notwendigkeit einer Reoperation und  $23,94 \pm 14,22$  % kombiniertes Mortalitäts- und Morbiditätsrisiko.

### 3.3.1.2 Effektivität

Bei 2 von 38 Patienten (5,26 %) verlief die Prozedur frustan und es konnte kein Clip implantiert werden, sodass die Intervention erfolglos abgebrochen werden musste.

Bei den anderen 36 Patienten wurde der größere MitraClip® XTR implantiert, wobei 14 Studienteilnehmer ein, 19 Teilnehmer zwei und 3 Teilnehmer drei Devices erhielten. Ein Patient erhielt zusätzlich zu einem MitraClip® XTR einen der kleineren Größe, den MitraClip® NTR. 51 der 62 (82,3 %) insgesamt implantierten MitraClips® wurden anteroseptal positioniert und 11 (17,7 %) posteroseptal.

Bei einer Patientin war trotz implantiertem MitraClip® XTR ein frustanes Ergebnis zu beobachten, sodass die TI unverändert stark imponierte. Dieses Ergebnis ist Folge eines Single Leaflet Detachments (SLD), welches insgesamt bei 2 von 36 Patienten auftrat, bei denen ein Clip implantiert wurde. Hierbei war bei beiden Patienten jeweils ein Clip in anteroseptaler Position betroffen.

Der Mean Pressure Gradient (MPG) über der Trikuspidalklappe, welcher den Stenosegrad der Klappe angibt, lag, unmittelbar nach Clipimplantation und am Ende der Prozedur gemessen, bei  $2,3 \pm 0,83$  mmHg. Bei allen Patienten betrug der MPG einen Wert kleiner als 5 mmHg, sodass in keinem Fall durch die Intervention eine iatrogene Klappenstenose erzeugt wurde.

Den primären Endpunkt der Effektivität, definiert als Reduktion der Trikuspidalklappeninsuffizienz zum Zeitpunkt der Entlassung um mindestens einen Grad des fünfstufigen Graduierungssystems, erreichten 34 aller primär für die Intervention geplanten 38 Patienten (89,5 %) und damit 94,4 % all derjenigen 36 Patienten, bei denen mindestens ein Clipdevice implantiert wurde.

### 3.3.1.3 Sicherheit

Bei allen betrachteten Patienten, welche die MitraClip®-Prozedur unterliefen, blieben jegliche periinterventionelle Komplikationen mit Ausnahme des frustanen Clippings aus. Sowohl peri- und postinterventionelle Schlaganfälle als auch Myokardinfarkte, Rhythmusstörungen, kardiopulmonale Reanimationen, neu aufgetretene Niereninsuffizienzen, OP-



pflichtige Endokarditiden, Device-Embolisationen, Perikardergüsse, nicht-elektive kardiovaskuläre Operationspflichtigkeit oder die Konversion zu einem offenen Vorgehen traten in einem Zeitraum von drei Monaten nicht auf. Bei einem Patienten zeigte sich 2 Monate postinterventionell ein Apoplex, dieser allerdings unmittelbar nach einer kathetergestützten Intervention der Mitralklappe, sodass eine Verbindung zum TK-Clipping nicht eindeutig feststellbar ist.

Ein Single Leaflet Detachment trat innerhalb der postinterventionellen drei Monate insgesamt bei 2 Clips in anteroseptaler Position auf, wobei eines der beiden das frustrane Interventionsergebnis trotz Clip-Implantation bei dem oben genannten Patienten erklärt. Bei einer Patientin verfang sich das Kathetersystem des Clips in einem Sehnenfaden der TK-Segel, was zu einem Prolaps der Klappe („flail leaflet“) und einem unverändert hohen Grad der Trikuspidalklappeninsuffizienz führte.

Einer der 35 Patienten, welche ein Device der Trikuspidalklappe erhielten, starb innerhalb der ersten drei Monate nach Intervention, wobei er einen septischen Schock 13 Tage postinterventionell während des intensivstationären Aufenthalts erlitt. Bei diesem Patienten war im Rahmen der Sepsis auch der Einsatz von Katecholaminen sowie eine kardiopulmonale Reanimation nötig. Der postinterventionelle Krankenhausaufenthalt verlief bei den restlichen 34 Patienten komplikationslos.

Somit erreichten 33 der 35 erfolgreich versorgten Patienten (94,3 %) und 86,8 % aller für den Eingriff geplanten 38 Patienten den primären Endpunkt der Sicherheit.

Die mittlere Aufenthaltsdauer der Hospitalisierung im Rahmen der Intervention betrug im Mittel  $9 \pm 5,3$  Tage, davon  $1,7 \pm 1,8$  Tage in intensivmedizinischer Betreuung.

6 der 34 erfolgreich mit einem MitraClip® versorgten Patienten (17,6 %) und damit 15,7 % aller 38 für den Eingriff vorgesehenen Patienten wurden innerhalb der folgenden zwölf Monate aufgrund kardialer Dekompensation erneut hospitalisiert, hierbei lag die mittlere Aufenthaltsdauer bei 9 Tagen. Ein Patient benötigte im Rahmen dessen eine intensivstationäre Betreuung.

### 3.3.1.4 Veränderungen zwischen Baseline- und Entlass-Echokardiographie

Der Vergleich der Parameter der präinterventionellen, echokardiographischen Untersuchung mit denen, welche vor Entlassung bestimmt wurden (Entlass-/„Discharge“-TTE), zeigte unmittelbare Veränderungen der Schwere der Trikuspidalklappeninsuffizienz, der Herzmechanik sowie der Herzanatomie und erlaubte, mögliche direkte Auswirkungen der Intervention abzuschätzen.

Höchstsignifikant reduziert zeigten sich in der Entlass-Echokardiographie die Parameter, die das Ausmaß der Trikuspidalklappeninsuffizienz bestimmen. Hierzu zählen die Vena contracta (s. Abb. 5), welche von präinterventionell  $0,81 \pm 0,27$  cm auf  $0,43 \pm 0,19$  cm in der Entlass-Echokardiographie fiel ( $p < 0,001$ ), die PISA, welche eine Reduktion von  $0,85 \pm 0,19$  cm auf  $0,53 \pm 0,14$  cm aufwies ( $p < 0,001$ ), das Regurgitationsvolumen (s. Abb. 7), ebenfalls reduziert von  $47,75 \pm 17,48$  ml/Schlag auf  $12,55 \pm 7,81$  ml/Schlag ( $p < 0,001$ ), und die von  $0,58 \pm 0,29$  cm<sup>2</sup> auf  $0,26 \pm 0,13$  cm<sup>2</sup> verringerte EROA ( $p < 0,001$ ) (s. Abb. 6). Somit ließ sich der Grad der Trikuspidalklappeninsuffizienz ebenfalls höchstsignifikant von IV (IQR 1) auf II (IQR 1) verringern ( $p < 0,001$ ) (s. Abb. 4). Sowohl der primäre als auch der sekundäre Endpunkt der Effektivität waren zum Zeitpunkt der Entlassung also erreicht.

Höchstsignifikant präsentierte sich auch der systolische pulmonalarterielle Druck (sPAP), welcher von  $34,83 \pm 12,54$  mmHg auf  $22,22 \pm 10,63$  mmHg reduziert wurde ( $p < 0,001$ ) (s. Abb. 8).

Zusätzlich zeigte sich eine signifikante Abnahme der Fläche des rechten Vorhofes (RA-Area) von  $29,51 \pm 8,27$  cm<sup>2</sup> auf  $27,67 \pm 7,49$  cm<sup>2</sup> ( $p = 0,043$ ).

Die TAPSE sowie die linksventrikuläre Ejektionsfraktion zeigten sich in dieser postinterventionellen Echokardiographie nicht verändert.

### 3.3.1.5 Veränderungen zwischen präinterventionellen Parametern und 3-Monats-Follow-Up

15 Patienten, bei denen der MitraClip® erfolgreich in die Trikuspidalklappe implantiert worden war, konnten drei Monate postinterventionell untersucht werden. Verglichen wurden

im Folgenden jeweils die 3-Monats-Follow-Up-Werte mit den dazugehörigen Baseline-Daten dieses, zum 3-Monats-Follow-Up tatsächlich erschienenen Patientenkollektivs.

Es zeigte sich eine signifikante Reduktion des NYHA-Grades von III (IQR 0) zum Zeitpunkt der präinterventionellen Erhebung auf II (IQR 0,75;  $p = 0,004$ ) nach drei Monaten (s. Abb. 9). Somit wurde dieser sekundäre Endpunkt der erfolgreichen Dyspnoe-Reduktion zum 3-Monats-Follow-Up-Zeitpunkt erreicht.

Echokardiographisch konnte der TI-Grad höchstsignifikant von IV (IQR 1) auf II (IQR 0,5;  $p < 0,001$ ) nach drei Monaten verringert werden (s. Abb. 4), was erneut als erfolgreich erreichter sekundärer Endpunkt galt. Ebenfalls zeigte sich die Vena-contracta-Weite hochsignifikant von  $0,87 \pm 0,31$  cm auf  $0,49 \pm 0,21$  cm ( $p = 0,001$ ) reduziert (s. Abb. 5). Eine vergleichbare Dynamik zeigten die Proximal Isovelocity Surface Area (von  $0,84 \pm 0,23$  cm auf  $0,53 \pm 0,14$  cm:  $p = 0,005$ ), die Effective Regurgitant Orifice Area (von  $0,57 \pm 0,37$  cm<sup>2</sup> auf  $0,31 \pm 0,19$  cm<sup>2</sup>:  $p = 0,05$ ) (s. Abb. 6) und das Regurgitationsvolumen über der Trikuspidalklappe (von  $45,6 \pm 22$  ml/Schlag auf  $15,1 \pm 9,94$  ml/Schlag:  $p < 0,001$ ) nach drei Monaten (s. Abb. 7). Auch der systolische pulmonalarterielle Druck in der Echokardiographie konnte signifikant von  $35,83 \pm 15,77$  mmHg prä- auf  $19,64 \pm 7,05$  mmHg drei Monate postinterventionell ( $p = 0,009$ ) verringert werden (s. Abb. 8). Die Fläche des rechten Vorhofs wies zudem eine signifikante Verkleinerung gegenüber dem präinterventionellen Wert auf (von  $30,32 \pm 6,92$  cm<sup>2</sup> auf  $26,98 \pm 7,73$  cm<sup>2</sup>:  $p = 0,017$ ).

Die physische Gesundheit (s. Abb. 10), quantifiziert mittels SF-36, verzeichnete eine signifikante Zunahme von  $40,98 \pm 8,72$  % auf  $53,6 \pm 16,67$  % ( $p = 0,046$ ). Die mentale Gesundheit zeigte sich beim 3-Monats-Follow-Up nicht signifikant verändert (s. Abb. 11). Der Anteil an Patienten, die das Symptom Fatigue angaben, konnte höchstsignifikant von 100 % (15) präinterventionell auf 13,3 % (2) nach drei Monaten gesenkt werden ( $p < 0,001$ ).

Die Gehstrecke im 6-Minuten-Gehtest präsentierte sich von  $188,17 \pm 104,92$  m präinterventionell auf  $184,18 \pm 118,86$  m nach drei Monaten kaum verändert. Der sekundäre Endpunkt einer relevanten Gehstreckenverbesserung wurde also zu diesem Messzeitpunkt nicht erreicht.

### 3.3.2 Effektivität und Sicherheit: Der TriClip®

#### 3.3.2.1 Das Patientenkollektiv: TriClip®

Von den insgesamt betrachteten 114 Patienten erhielten 39 das Device TriClip® (s. Tab. 2). Bei dieser Patientengruppe lag das mittlere Alter bei  $79,54 \pm 6,14$  Jahren, 46,2 % (18) waren weiblich und 53,9 % (21) männlich. Der mittlere NYHA-Grad lag im Mittel bei Grad III (IQR 1), während das NT-pro BNP als Marker der Herzinsuffizienz bei  $6550,6 \pm 13672,4$  pg/ml lag. Die Gehstrecke im Rahmen des 6-Minuten-Gehtests wies einen mittleren Wert von  $190,33 \pm 115,9$  m auf.

89,7 % (35) der 39 TriClip®-Patienten präsentierten sich präinterventionell mit Vorhofflimmern, davon 5,3 % (2) mit paroxysmalem, 23,1 % (9) mit persistierendem und 61,5 % (24) mit permanentem Vorhofflimmern. Eine KHK war bei 51,3 % (20) der Patienten bekannt, sowie eine cAVK und eine pAVK jeweils bei 23,1 % (9). Arterielle Hypertonie wies ein Anteil von 66,7 % (26) der TriClip®-Gruppe auf, eine chronische Niereninsuffizienz 15,4 % (6) und Diabetes mellitus Typ II 20,5 % (8). Bei 53,9 % (21) war bereits im Vorfeld eine Intervention oder Operation der Mitralklappe durchgeführt worden, des Weiteren waren bei 10,3 % (4) in der Vergangenheit ein Schlaganfall oder eine TIA aufgetreten. Eine obstruktive Ventilationsstörung lag bei 23,1 % (9) der TriClip®-Patienten vor.

Der EuroScore II als Instrument der Risikoermittlung eines operativen Trikuspidalklappen-eingriffes wies einen mittleren Wert von  $8,53 \pm 5,72$  % auf, während der STS Score ein Risiko von  $4,11 \pm 2,28$  % für Mortalität, von  $4,76 \pm 4,2$  % für das Auftreten einer Niereninsuffizienz, von  $3,21 \pm 2,41$  % für das Auftreten eines Schlaganfalls, von  $5,94 \pm 2,02$  % für die Notwendigkeit einer Reoperation und von  $21,53 \pm 8,33$  % als kombiniertes Morbiditäts-/Mortalitätsrisiko eines operativen Vorgehens angab.

#### 3.3.2.2 Effektivität

Bei 39 der 114 betrachteten Patienten war eine katheterbasierte Intervention mittels TriClip®-Device geplant. Bei einem Patienten (2,6 %) konnte der Clip nicht erfolgreich implantiert werden, sodass die Intervention mit einem frustrierten Ergebnis abgebrochen werden musste. Von den restlichen 38 Patienten erhielten 9 jeweils einen TriClip®, 22 jeweils

zwei Clips und 7 jeweils 3 Clips. 50 der insgesamt 74 implantierten Clips wurden antero-septal positioniert, 18 wurden posteroseptal und 6 anteroposterior verankert. Alle 39 Patienten erhielten den TriClip® XTR, wohingegen das kleinere Modell TriClip® NTR nicht verwendet wurde. Der Mean Pressure Gradient (MPG) als Indikator der Stenosekomponente lag unmittelbar nach Implantation des Clips bei mittleren  $1,76 \pm 0,81$  mmHg. Keine der Messungen zeigte einen MPG oberhalb von 5 mmHg, sodass davon ausgegangen werden kann, dass es zu keiner iatrogen bedingten Trikuspidalklappenstenose kam.

Ein Single Leaflet Detachment trat bei 1 der insgesamt 74 eingesetzten Clips auf, hier war ein antero-septaler Clip betroffen.

Der primäre Endpunkt, definiert als Reduktion der Trikuspidalklappeninsuffizienz um mindestens einen Grad innerhalb des fünfgradigen Graduierungssystem von Baseline- zu Entlass-Echokardiographie, wurde von 36 der 38 Patienten (94,7 %) erreicht, die eine erfolgreiche Clipimplantation erfahren hatten, und damit von 92,3 % aller für dieses Device geplanten 39 Patienten.

### 3.3.2.3 Sicherheit

Auch bei den Interventionen im Rahmen der TriClip®-Implantation kam es zu keinerlei periinterventionellen Komplikationen. Weder peri- noch postinterventionell traten Schlaganfälle, Myokardinfarkte, maligne Herzrhythmusstörungen, die Notwendigkeit der kardiopulmonalen Reanimation, New-Onset-Niereninsuffizienzen, Embolisierungen des Devices, Endokarditiden, die eine Operation erforderten, Perikardergüsse, die Notwendigkeit zu nicht-elektiven kardiovaskulären Operationen oder zu einer Konversion zu einem offenen Vorgehen auf. Keiner der Patienten wurde im Rahmen seines Aufenthaltes katecholamin- oder reanimationspflichtig. Die stationäre Aufenthaltsdauer im Rahmen der Intervention betrug im Mittel  $8,4 \pm 4,9$  Tage, die Zeit auf der Intensivstation machte dabei im Mittel  $1,2 \pm 1,1$  Tage aus.

5 Patienten verstarben innerhalb der ersten drei Monate nach TriClip®-Implantation. Lediglich die Ermittlung der All-Cause-Mortality war hier möglich.

Somit konnten 33 von 38 (86,8 %) Patienten, die erfolgreich einen TriClip® erhalten hatten, und 84,6 % aller 39 Patienten, für die ein TriClip® vorgesehen war, den primären Endpunkt der Sicherheit erreichen.

#### 3.3.2.4 Veränderungen zwischen Baseline- und Entlass- Echokardiographie

Der Grad der Trikuspidalklappeninsuffizienz (s. Abb. 4) reduzierte sich höchstsignifikant von präinterventionell IV (IQR 2) auf II (IQR 1) bei Entlassung ( $p < 0,001$ ). Die Parameter, die hiermit in Verbindung stehen, wiesen die gleiche höchstsignifikante Dynamik auf: Sowohl die Weite der Vena contracta (VC) (s. Abb. 5) konnte von  $0,98 \pm 0,27$  cm auf  $0,61 \pm 0,25$  cm gesenkt werden ( $p < 0,001$ ), als auch die PISA, welche von  $1 \pm 0,24$  cm auf  $0,78 \pm 0,23$  cm fiel ( $p < 0,001$ ). Das Regurgitationsvolumen (s. Abb. 7) lag mit  $27,47 \pm 18,59$  ml/Schlag deutlich unter dem Volumen präinterventionell von  $61,4 \pm 21,8$  ml/Schlag ( $p < 0,001$ ). Lediglich die Reduktion der EROA (s. Abb. 6) von  $0,8 \pm 0,63$  cm<sup>2</sup> auf  $0,68 \pm 0,48$  cm<sup>2</sup> zeigte sich nicht signifikant ( $p = 0,543$ ).

Zusätzlich zur Verbesserung der Parameter, die das Ausmaß der Klappeninsuffizienz definieren, war eine signifikante Veränderung weiterer echokardiographisch ermittelbarer Parameter zu erkennen. So konnte der systolische pulmonalarterielle Druck (sPAP) (s. Abb. 8) bei den TriClip®-Patienten von  $33,34 \pm 13,47$  mmHg auf  $18,74 \pm 11,33$  mmHg gesenkt werden ( $p < 0,001$ ). Des Weiteren stieg die linksventrikuläre Ejektionsfraktion signifikant als Zeichen der verbesserten Linksherzfunktion von  $53,13 \pm 9,08$  % auf  $55,64 \pm 8,78$  mmHg ( $p = 0,037$ ).

Der Mean Pressure Gradient (MPG) nahm zudem signifikant durch die Intervention von  $1,99 \pm 1,03$  mmHg auf  $2,5 \pm 1,1$  mmHg zu ( $p = 0,016$ ).

#### 3.3.2.5 Veränderungen zwischen präinterventionellen Parametern und dem 3-Monats-Follow-Up

Zur Betrachtung der Dynamik zwischen präinterventionell und drei Monate postinterventionell erhobenen Parametern standen die Daten von 29 Patienten zur Verfügung. Verglichen wurden im Folgenden jeweils die 3-Monats-Follow-Up-Werte mit den dazugehörigen

Baseline-Daten dieses, zum 3-Monats-Follow-Up tatsächlich erschienenen Patientenkollektivs.

Die echokardiographischen Parameter der Trikuspidalklappeninsuffizienz zeigten sich im 3-Monats-Follow-Up signifikant gegenüber der Baselinemessung reduziert: So konnte der TI-Grad (s. Abb. 4) höchstsignifikant von Grad IV [IQR 2] auf Grad II [IQR 1,75] gesenkt werden. Die Vena-contracta-Weite verzeichnete eine gleichgerichtete Dynamik (s. Abb. 5): Höchstsignifikant stellte sich auch die Abnahme von  $0,97 \pm 0,26$  cm auf  $0,6 \pm 0,36$  cm nach drei Monaten ( $p < 0,001$ ) dar. Die PISA (von  $0,99 \pm 0,2$  cm auf  $0,71 \pm 0,19$  cm:  $p < 0,001$ ), das Regurgitationsvolumen (s. Abb. 7) (von  $63,83 \pm 23,58$  ml/Schlag auf  $23,31 \pm 15,99$  ml/Schlag:  $p < 0,001$ ) und der systolische pulmonalarterielle Druck (s. Abb. 8) (von  $33,9 \pm 14,03$  mmHg auf  $18,99 \pm 13,27$  mmHg:  $p = 0,003$ ) zeigten sich ebenfalls beim 3-Monats-Follow-Up erfolgreich reduziert. Die TAPSE als Parameter der Rechtsherzfunktion wies auch eine signifikante Verbesserung auf (Zunahme von  $16,8 \pm 4,84$  mm auf  $19 \pm 3,32$  mm:  $p = 0,032$ ).

Die Gegenüberstellung der Symptombelastung der Patienten zeigte ebenso signifikante Verbesserungen. Die Reduktion des NYHA-Grades ( $p < 0,001$ ) stellte sich nach drei Monaten von III (IQR 1) auf II (IQR 0) höchstsignifikant dar (s. Abb. 9). Außerdem zeigte sich ein Unterschied zwischen der zu diesem Zeitpunkt erhobenen physischen (s. Abb. 10) und mentalen Gesundheit (s. Abb. 11), wobei sich lediglich letztere mit einem Anstieg von  $56,97 \pm 21,77$  % auf  $69,32 \pm 21,67$  % im SF-36-Fragebogen signifikant gesteigert präsentierte ( $p = 0,003$ ).

Der Anteil der Patienten mit peripheren Beinödemen sank zudem signifikant ( $p = 0,039$ ) von 18 (62,1 %) auf 9 (31 %).

Keine signifikante Veränderung zeigte die Gehstrecke im 6-Minuten-Gehtest. Somit wurde auch bei diesem Patientenkollektiv zum untersuchten Zeitpunkt der sekundäre Endpunkt einer signifikanten Gehstreckenverbesserung nicht erreicht.

### 3.3.3 Effektivität und Sicherheit: Der TriClip® G4

#### 3.3.3.1 Das Patientenkollektiv: TriClip® G4

Zwischen 04/2021 und 11/2021 wurden 37 Patienten unseres betrachteten Kollektivs mit einem TriClip® G4 behandelt (s. Tab. 2). Das mittlere Alter dieser Patienten lag bei  $80,03 \pm 4,9$  Jahren, während die Geschlechterverteilung  $56,8 \%$  (21) Männer und  $43,2 \%$  (16) Frauen aufwies.

Das NT-proBNP zeigte sich mit einem Mittelwert von  $2812,6 \pm 2411,4$  pg/ml erhöht, während die Patienten einen mittleren NYHA-Grad von III (IQR 1) aufwiesen. Die mittlere Gehstrecke im 6-Minuten-Gehtest lag bei  $214,91 \pm 112,46$  m.

$94,6 \%$  (35) der 37 Patienten präsentierten sich initial mit Vorhofflattern oder -flimmern, wobei bei  $24,3 \%$  (9) paroxysmales, bei  $13,5 \%$  (5) persistierendes und bei  $51,4 \%$  (19) permanentes Vorhofflimmern vorlag. Eine koronare Herzerkrankung hatten  $67,6 \%$  (25), während eine cAVK bei  $27 \%$  (10) und eine pAVK bei  $32,4 \%$  (12) der Patienten beobachtet werden konnte. Eine arterielle Hypertonie wiesen  $86,5 \%$  (32) der Patienten auf, eine chronische Niereninsuffizienz zeigte sich bei  $32,4 \%$  (12), eine obstruktive Ventilationsstörung bei  $24,3 \%$  (9) und Diabetes mellitus Typ II bei einem Anteil von  $21,6 \%$  (8).  $35,1 \%$  (13) hatten bereits in der Vergangenheit eine Intervention der Mitralklappe erfahren, ein Apoplex oder eine TIA waren bei  $10,8 \%$  (4) der Patienten aufgetreten. Der Euro-Score II als Maß des operativen Risikos eines Klappeneingriffs präsentierte sich mit einem Wert von  $8,97 \pm 4,55 \%$ , während der STS-Score das Risiko der Mortalität im Rahmen des operativen Vorgehens als  $4,84 \pm 2,73 \%$ , das Risiko des Auftretens oder der Verschlechterung einer Niereninsuffizienz als  $6,99 \pm 8,41 \%$  sowie das eines Schlaganfalles als  $3,71 \pm 1,6 \%$  einschätzte. Das Risiko einer notwendigen Reoperation lag zudem laut STS-Score bei  $6,41 \pm 2,55 \%$ , während das kombinierte Morbiditäts-Mortalitätsrisiko  $24,34 \pm 10,4 \%$  betrug.



### 3.3.3.2 Effektivität

37 Patienten entsprachen den oben genannten Einschlusskriterien und erhielten eine Intervention mit dem TriClip® G4-Device. Bei 2 der 37 Patienten (5,41 %) verlief die Prozedur frustant, sodass die Intervention erfolglos abgebrochen werden musste. 35 von 37 Patienten (94,6 %) erhielten somit erfolgreich einen TriClip® G4. 6 (17,1 %) dieser 35 Patienten erhielten je ein Device, bei 25 Patienten (71,4 %) wurden jeweils zwei Clipsysteme eingebracht und bei 4 Patienten (11,4 %) lag die Anzahl der implantierten Clips bei drei.

Von den insgesamt 68 erfolgreich platzierten TriClip®-G4-Devices wurden 52 in antero-septaler Position eingebracht, die restlichen 16 wurden posteroseptal fixiert. Ein Single Leaflet Detachment trat insgesamt bei fünf Clips auf, wobei dies drei der antero-septalen und zwei der posteroseptalen Devices betraf.

Der mit 64 Clips weitaus am häufigsten verwendete Clip war der TriClip® G4 XTW, welcher aus der Serie der TriClips® der 4. Generation die größte verfügbare Ausführung darstellt. In einer sehr geringen Anzahl von drei verwendeten Devices wurde der TriClip® G4 XT implantiert, zudem kam ein TriClip® G4 NT Device zum Einsatz.

Die mittlere Aufenthaltsdauer im Rahmen der Intervention lag hier bei  $7,11 \pm 3,67$  Tagen, wobei der intensivstationäre Aufenthalt im Rahmen dessen  $0,89 \pm 0,91$  Tage ausmachte.

Der primäre Endpunkt der Effektivität, welcher als Reduktion des TI-Grades in der Echokardiographie vor Entlassung aus der interventionsassoziierten Hospitalisierung um mindestens einen Grad im fünfstufigen Graduierungssystem der TI definiert ist, wurde bei 35 (100 %) der Patienten erreicht, die eine erfolgreiche Prozedur durchlaufen hatten und damit bei 94,6 % aller für einen TriClip® G4 geplanten 37 Patienten.

Der Mean Pressure Gradient (MPG), welcher ein Indikator für eine Stenosekomponente der Trikuspidalklappe darstellt, lag, unmittelbar nach Implantation des TriClips® G4 am Ende der Intervention gemessen, bei  $1,35 \pm 0,77$  mmHg. In keinem Fall lag der MPG hier über 5 mmHg, sodass auch in dieser Gruppe keine iatrogene Trikuspidalklappenstenose erzeugt worden war.

### 3.3.3.3 Sicherheit

Bei den Patienten, die einen TriClip® der 4. Generation erhalten hatten, blieben peri- und postinterventionelle Komplikationen wie Myokardinfarkte, Schlaganfälle, neu aufgetretene Niereninsuffizienzen, Device-Embolisationen, OP-pflichtige Endokarditiden, Perikardergüsse und die Notwendigkeit nicht-elektiver kardiovaskulärer Operationen innerhalb der postinterventionellen drei Monate aus. Außerdem war keinerlei Konversion von einem katheterbasierten zu einem offenen Vorgehen der Intervention nötig.

Ein Patient erkrankte postinterventionell an einer nosokomialen Pneumonie, sodass sich die Aufenthaltsdauer auf insgesamt 73 Tage verlängerte. Hiervon verbrachte der Patient 68 Tage unter intensivmedizinischer Betreuung, im Rahmen derer der Patient vorübergehend katecholaminpflichtig wurde.

Einer der 35 erfolgreich therapierten Patienten verstarb innerhalb der ersten drei Monate nach Intervention. Er erlitt nach Lösung des septalen Clips von der Trikuspidalklappe einen kardiogenen Schock und starb trotz kardiopulmonaler Reanimation sieben Tage postinterventionell. Im Rahmen des Schockgeschehens kam es hier ebenfalls zu einer Katecholaminpflichtigkeit.

Insgesamt erreichten nach vorläufiger Einschätzung 33 der 35 Patienten (94,3 %), welche eine erfolgreich beendete Prozedur mit dem TriClip® G4 erfahren hatten, und damit 89,2 % aller 37 Patienten, die für diesen Eingriff vorgesehen waren, den primären Endpunkt der Sicherheit.

### 3.3.3.4 Veränderungen zwischen Baseline- und Entlass- Echokardiographie

Durch die Intervention mittels TriClip®-G4-Device konnte der TI-Grad (s. Abb. 4) mit einer höchstsignifikanten Senkung von IV (IQR 1) auf I (IQR 1) erfolgreich reduziert werden ( $p < 0,001$ ). Im Zusammenhang hiermit steht die Weite der Vena contracta (VC) (s. Abb. 5), welche von  $0,79 \pm 0,23$  cm auf  $0,6 \pm 0,23$  cm verringert werden konnte ( $p < 0,001$ ). Die Proximal Isovelocity Surface Area (PISA) wies eine ebenso signifikante Veränderung von  $0,93 \pm 0,22$  cm zu  $0,67 \pm 0,36$  cm auf ( $p < 0,001$ ), genauso verhielt es sich mit dem Regurgitationsvolumen (s. Abb. 7) (Abfall von  $74,11 \pm 65,68$  ml/Schlag auf  $27,53 \pm 29,69$  ml/Schlag:  $p < 0,001$ ). Die EROA (s. Abb. 6) stellte sich mit der signifikanten

Reduktion von  $0,89 \pm 0,71 \text{ cm}^2$  auf  $0,63 \pm 0,75 \text{ cm}^2$  ( $p = 0,042$ ) ebenfalls erfolgreich verringert dar.

Bei der dopplerechokardiographischen Messung des systolischen, pulmonalarteriellen Drucks (sPAP) war ein höchstsignifikanter Abfall von  $34,8 \pm 18,51 \text{ mmHg}$  auf  $22,54 \pm 15,5 \text{ mmHg}$  ( $p < 0,001$ ) zu beobachten (s. Abb. 8).

Der Mean Pressure Gradient (MPG) zeigt sich in der Entlass-Echokardiographie, wie erwartet, hochsignifikant von  $1,9 \pm 0,77 \text{ mmHg}$  auf  $2,47 \pm 0,93 \text{ mmHg}$  gesteigert ( $p = 0,007$ ). Die Rechtsherzfunktion hingegen verzeichnete einen signifikanten Abfall der TAPSE, wobei sich diese von  $18,38 \pm 4,26 \text{ mm}$  auf  $16,6 \pm 4,39 \text{ mm}$  verringert darstellte ( $p = 0,014$ ).

### 3.3.3.5 Veränderungen zwischen präinterventionellen Parametern und dem 3-Monats-Follow-Up

Bei der Betrachtung der Ergebnisse drei Monate postinterventionell standen die Daten von 17 Patienten zur Verfügung, deren Intervention mit der erfolgreichen Implantation eines oder mehrerer Clips beendet werden konnte. Verglichen wurden im Folgenden jeweils die 3-Monats-Follow-Up-Werte mit den dazugehörigen Baseline-Daten dieses, zum 3-Monats-Follow-Up tatsächlich erschienenen Patientenkollektivs.

Die Reduktion des TI-Grades im fünfstufigen Graduierungssystem (s. Abb. 4) stellte sich auch bei diesem Device mit einer Dynamik von III (IQR 0) zu II (IQR 1) nach drei Monaten höchstsignifikant dar ( $p < 0,001$ ). Die Weite der Vena contracta (VC) (s. Abb. 5) erfuhr eine signifikante Reduktion von  $0,76 \pm 0,21 \text{ cm}$  auf  $0,49 \pm 0,2 \text{ cm}$  ( $p = 0,002$ ), während sich die PISA von  $0,85 \pm 0,16 \text{ cm}$  auf  $0,56 \pm 0,2 \text{ cm}$  ( $p < 0,001$ ) verringert zeigte. Auch die EROA (s. Abb. 6) erfuhr eine signifikante Reduktion von  $0,71 \pm 0,3 \text{ cm}^2$  auf  $0,38 \pm 0,34 \text{ cm}^2$  ( $p = 0,015$ ), ebenso das Regurgitationsvolumen (s. Abb. 7) (von  $53,92 \pm 15,23 \text{ ml/Schlag}$  auf  $18,29 \pm 14,95 \text{ ml/Schlag}$ :  $p < 0,001$ ) und der systolische pulmonalarterielle Druck (s. Abb. 8) (von  $34,73 \pm 16,13 \text{ mmHg}$  auf  $19,96 \pm 12,34 \text{ mmHg}$ :  $p = 0,004$ ).

Der mittlere NYHA-Grad (s. Abb. 9) als Ausdruck der Dyspnoe zeigte eine Reduktion von III (IQR 0) auf II (IQR 0,5).

Der Teil des SF-36-Fragebogens, der die physische Gesundheit erfasste (s. Abb. 10), wies signifikante Unterschiede zwischen dem Baseline- und 3-Monats-Follow-Up-Zeitpunkt auf: Die „Physical Health“ stieg von  $45,35 \pm 15,37$  % auf  $59,87 \pm 20,67$  % ( $p = 0,038$ ). Die mentale Gesundheit (s. Abb. 11), welche ebenfalls mittels SF-36 ermittelt wurde, sowie die Prävalenz von Beinödemen zeigten sich nicht signifikant erhöht oder verringert.

### 3.4 Untersuchung auf Über- oder Unterlegenheit eines oder mehrerer Clip-Systeme

#### 3.4.1 Vergleich der Effekte der einzelnen Devices im zeitlichen Verlauf

Um zu beurteilen, ob sich signifikante Unterschiede in dem Ausmaß oben beschriebener Effekte zwischen den drei betrachteten Patientengruppen ergaben und um eine Über- oder Unterlegenheit eines Devices zu demaskieren, wurden die Veränderungen der einzelnen Parameter eines jeden Patienten zwischen 3-Monats-Follow-Up-Wert und der präinterventionellen Messung berechnet und die Mittelwerte in statistischen Tests miteinander verglichen (s. Tab. 3).

Die Dynamiken aller 3 Clips zwischen den präinterventionellen Messungen und denjenigen nach drei Monaten zeigten lediglich bei der TAPSE als Parameter der Rechtsherzfunktion einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen bei einem Signifikanzniveau von  $p \leq 0,05$  (s. Tab. 2). Bei den Patienten, die den MitraClip® erhalten hatten, verringerte sich diese innerhalb der ersten drei Monate um  $1,5 \pm 5,34$  mm. Bei denjenigen mit einem TriClip® war hingegen eine Zunahme von  $2,17 \pm 5,57$  mm festzustellen. Die Patienten, bei denen eine Intervention mit dem TriClip® G4 durchgeführt worden war, zeigte sich eine Abnahme der TAPSE um  $0,59 \pm 4,48$  mm. Ein signifikanter Unterschied präsentierte sich also zwischen den TriClip®-Patienten und den MitraClip®-Patienten ( $p = 0,046$ ).

Der Grad der Reduktion der Trikuspidalklappeninsuffizienz, der auch bei dem primären Endpunkt der Effektivität der einzelnen Devices eine wichtige Rolle spielte, zeigte sich nach drei Monaten leicht unterschiedlich reduziert, wobei dieser Unterschied sich jedoch als nicht-signifikant herausstellte ( $p = 0,131$ ). Diejenigen Patienten, die einen MitraClip®

oder TriClip® erhalten hatten, zeigten drei Monate postinterventionell eine Verkleinerung des TI-Grades um 2 (IQR 1) Grade unter Verwendung des fünfstufigen Graduierungssystems, der TriClip® G4 hingegen wies hier mit einer Verbesserung der TI eines Ausmaßes von 3 Grad (IQR 1,25) die größte Reduktion der TI auf.

Die Gehstrecke im 6-Minuten-Gehtest steigerte oder verringerte sich nicht signifikant unterschiedlich zwischen den drei einzelnen Device-Gruppen.

Bei der Untersuchung auf Device-Effektivität spielte die subjektive Steigerung der Lebensqualität eine herausragende Rolle. Ein Vergleich der Veränderung zwischen Follow-Up- und Baseline-Messung der physischen Gesundheit, ermittelt anhand des SF-36-Fragebogens, zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den drei verschiedenen Devices. So wiesen die Patienten mit dem MitraClip® nach drei Monaten eine Steigerung um  $11,6 \pm 16,15$  % auf, bei den Patienten mit TriClip® lag diese bei  $5,96 \pm 21,07$  % und beim TriClip® G4 bei  $12,65 \pm 16,57$  %.

Der laborchemisch bestimmte Herzinsuffizienz-Marker NT-proBNP zeigte nach drei Monaten in allen drei Patientengruppen eine nicht-signifikante Zunahme.

Ebenfalls konnte die Weite der Vena contracta (VC) durch Implantation aller drei Clipsysteme nach drei Monaten gleichwertig reduziert werden. Auch die PISA sowie die EROA als wichtige echokardiographische Parameter der TI zeigten zum Follow-Up-Zeitpunkt in allen Gruppen gleichwertige positive Veränderungen. Diesen Beobachtungen entsprechend, stellte sich das Regurgitationsvolumen über der Trikuspidalklappe drei Monate postinterventionell nach MitraClip®-Implantation um  $30,42 \pm 26,42$  ml/Schlag geringer dar als präinterventionell. Nach TriClip®-Intervention war das Volumen zu diesem Zeitpunkt sogar um  $40,4 \pm 21,43$  ml/Schlag verringert, nach TriClip® G4 um  $33,16 \pm 17,65$  ml/Schlag. Signifikant waren diese Unterschiede auch hier nicht.

Der systolische pulmonalarterielle Druck (sPAP) ist meist durch eine ausgeprägte Trikuspidalklappeninsuffizienz ebenfalls erhöht, weshalb eine Betrachtung, ob sich die Dynamiken zwischen den drei Devicegruppen signifikant unterscheiden, von besonderer Wichtigkeit ist. Drei Monate nach MitraClip®-Intervention stellte sich der sPAP um  $15,11 \pm 18,56$  mmHg gegenüber der präinterventionellen Messung verringert dar, nach TriClip®-Intervention lag diese Reduktion bei  $13,95 \pm 19,19$  mmHg und nach TriClip® G4

bei  $12,99 \pm 15,84$  mmHg, wobei sich erneut keine statistisch relevanten Unterschiede zeigten.

Der Mean Pressure Gradient (MPG) der TK nahm durch die Prozedur im Schnitt wie erwartet zu, allerdings ebenfalls nicht signifikant unterschiedlich zwischen den Gruppen. Drei Monate nach MitraClip®-Intervention lag er um  $0,6 \pm 1,25$  mmHg höher als vor der Intervention, während er zum gleichen Zeitpunkt nach TriClip®-Implantation um  $0,37 \pm 1,27$  mmHg und nach TriClip®-G4-Prozedur um  $0,3 \pm 1,17$  mmHg erhöht zur Darstellung kam. Ebenfalls nicht-signifikant verkleinert zur präinterventionellen Messung zeigte sich der Trikuspidalklappen-Anulus. Somit zeigte sich auch hier keine Über- oder Unterlegenheit.

Auch das Körpergewicht der Patienten verzeichnete eine gleichwertige Abnahme in allen Gruppen, was auf abnehmende Ausmaße der Ödeme, abhängig vom Schweregrad der Rechtsherzinsuffizienz durch die Trikuspidalklappeninsuffizienz, zurückgeführt werden kann. So zeigte sich nach drei Monaten beim Kollektiv der MitraClip®-Patienten eine Abnahme des Gewichts um  $1,17 \pm 3,16$  kg, wohingegen die mittlere Gewichtsreduktion beim TriClip®-Kollektiv mit  $2,54 \pm 8$  kg ein höheres Ausmaß erreichen konnte. Das TriClip®-G4-Kollektiv wies mit einem Betrag von  $0,43 \pm 3,65$  kg eine geringere Gewichtsreduktion auf.

**Tab. 3:** Darstellung der Veränderungen der im 3-Monats-Follow-Up gemessenen Parameter, verglichen mit der Baseline-Messung vor Intervention, und Untersuchung auf signifikante Unterschiede zwischen den drei Gruppen

Veränderungen von Baseline- zu 3mfu-Untersuchung: $\Delta = \text{Wert}(3\text{mfu}) - \text{Wert}(\text{Baseline})$	MitraClip® n=15	TriClip® n=29	TriClip® G4 n=17
$\Delta TI$ -Grad	-2 (IQR 1)	-2 (IQR 1)	-3 (IQR 1,25)
$\Delta VC$ (cm)	-0,37 ± 0,34	-0,41 ± 0,42	-0,28 ± 0,28
$\Delta PISA$ (cm)	-0,26 ± 0,29	-0,31 ± 0,25	-0,27 ± 0,23
$\Delta EROA$ (cm <sup>2</sup> )	-0,26 ± 0,45	-0,23 ± 0,5	-0,3 ± 0,41
$\Delta \text{Reg. Vol.}$ (ml/Schlag)	-30,42 ± 26,42	-40,4 ± 21,43	-33,16 ± 17,65
$\Delta sPAP$ (mmHg)	-15,11 ± 18,56	-13,95 ± 19,19	-12,99 ± 15,84
$\Delta TAPSE$ (mm)	-1,5 ± 5,34*	+2,17 ± 5,57*	-0,59 ± 4,48
$\Delta RA$ -Area (cm <sup>2</sup> )	-4,33 ± 6,11	-0,49 ± 9,61	+0,29 ± 8,28
$\Delta MPG$ (mmHg)	+0,6 ± 1,25	+0,37 ± 1,27	+0,3 ± 1,17
$\Delta TK$ -Anulus (cm)	-0,12 ± 0,34	-0,07 ± 0,67	-0,19 ± 0,58
$\Delta LVEF$ (%)	-0,55 ± 6,3	+2,58 ± 7,49	-4,42 ± 14,81
$\Delta E/E'$ -Ratio	+3,1 ± 6,74	+4,67 ± 9,01	+2,68 ± 6,46

\* MitraClip® vs. TriClip®:  $p \leq 0,05$

Fortsetzung: Darstellung der Veränderungen der im 3-Monats-Follow-Up gemessenen Parameter, verglichen mit der Baseline-Messung vor Intervention, und Untersuchung auf signifikante Unterschiede zwischen den drei Gruppen

Veränderungen von Baseline- zu 3mfu-Untersuchung: $\Delta$ =Wert(3mfu)-Wert(Baseline)	MitraClip® n=15	TriClip® n=29	TriClip® G4 n=17
$\Delta$ NYHA	- I (IQR 1)	- I (IQR 1)	- I (IQR 1)
$\Delta$ NT-proBNP (pg/ml)	+322 ± 1618,4	+185 ± 3464,6	+762,6 ± 2211,7
$\Delta$ 6MWD (m)	+14 ± 79,65	+31,17 ± 70,12	+29,02 ± 65,12
$\Delta$ Gewicht (kg)	-1,17 ± 3,16	-2,54 ± 8	-0,43 ± 3,65
$\Delta$ Physical Health (%)	+11,6 ± 16,15	+5,96 ± 21,07	+12,65 ± 16,57
$\Delta$ Mental Health (%)	+8,17 ± 16,54	+12,7 ± 25,39	-1,61 ± 17,15
$\Delta$ GFR (ml/min)	+0,27 ± 10,5	+0,72 ± 10,28	+3,94 ± 12,7
$\Delta$ Kreatinin (mg/dl)	0 ± 0,33	-0,12 ± 0,5	+0,04 ± 0,37
$\Delta$ Hämoglobin (g/dl)	-0,05 ± 1,56	+0,22 ± 1,22	-0,1 ± 1,04
$\Delta$ ALT (U/l)	+0,67 ± 7,54	+1,29 ± 6,62	-0,29 ± 5,36
$\Delta$ AST (U/l)	+2,4 ± 6,64	+3,4 ± 9,37	+1,55 ± 3,65

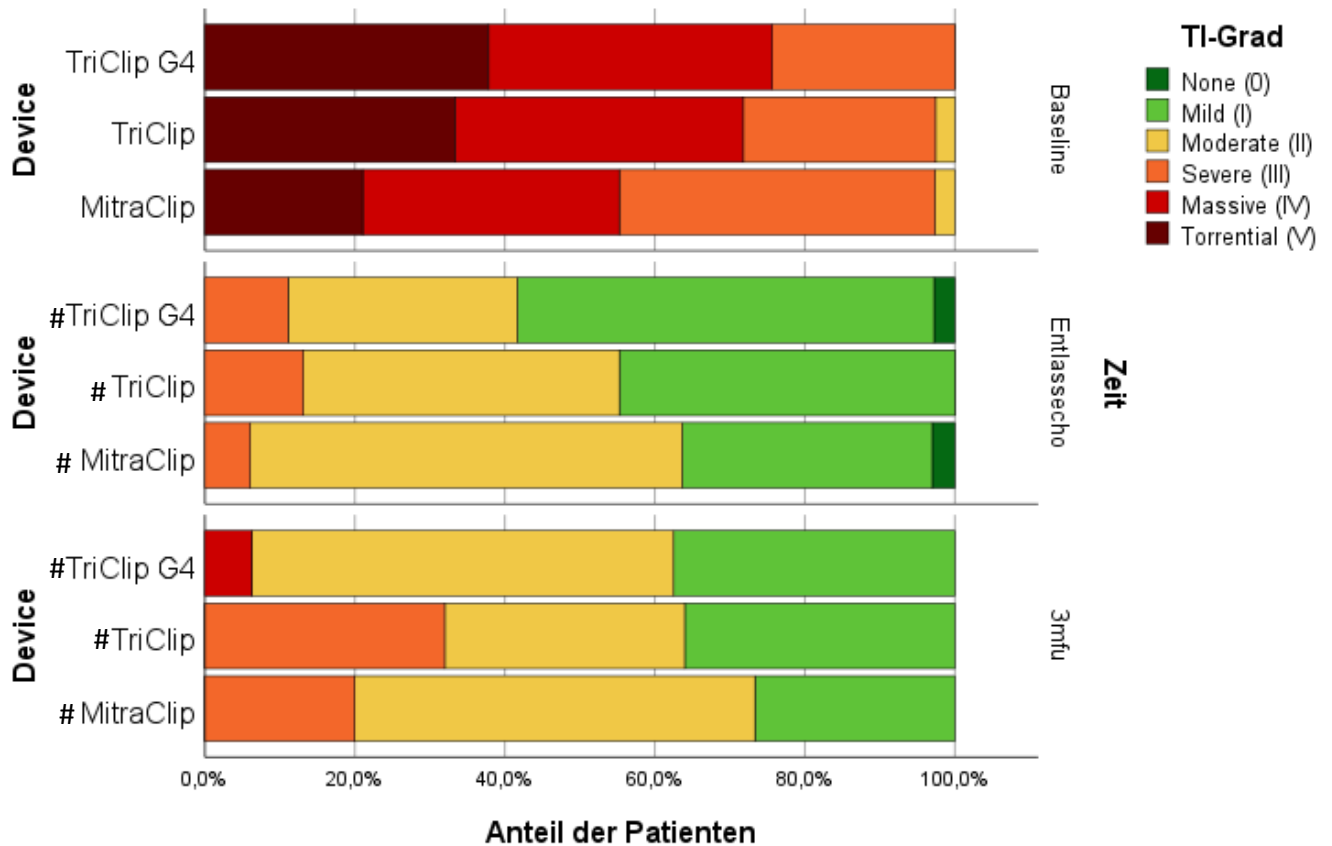
Dargestellt werden die Mittelwerte und Standardabweichungen der Differenzen (bei metrischen Variablen) bzw. die Mediane und Interquartilsabstände (bei ordinalen Variablen). Die jeweilige Differenz eines jeden Wertes wurde durch Subtraktion des Baselinewertes vom Follow-Up-Wert gebildet, sodass das Vorzeichen die Richtung der Dynamik, ausgehend vom Baselinewert, anzeigt.

Markiert (s. Legende) werden signifikante p-Werte (d.h.  $p \leq 0,05$ ) und damit signifikant unterschiedlich ausgeprägte Dynamiken des jeweiligen Parameters in den einzelnen Device-Gruppen herausgestellt.

Abkürzungen:

ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; E/E'-Ratio: Quotient aus E-Welle und E'-Welle im Pulse-Wave-Doppler; EROA: Effective Regurgitant Orifice Area; GFR: Glomeruläre Filtrationsrate; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; MPG: Mittlerer Druckgradient; n: Stichprobengröße; NT-proBNP: N-terminal pro-brain natriuretic peptide; NYHA: New York Heart Association; PISA: Proximal Isovelocity Surface Area; RA: rechter Vorhof (rechtes Atrium); Reg. Vol.: Regurgitationsvolumen; sPAP: systolischer pulmonalarterieller Druck; TAPSE: Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion; TI: Trikuspidalklappeninsuffizienz; TK: Trikuspidalklappe; VC: Vena contracta; vs.: versus; 3mfu: 3-Monats-Follow-Up; 6MWD: 6-Minutes-Walk-Distance



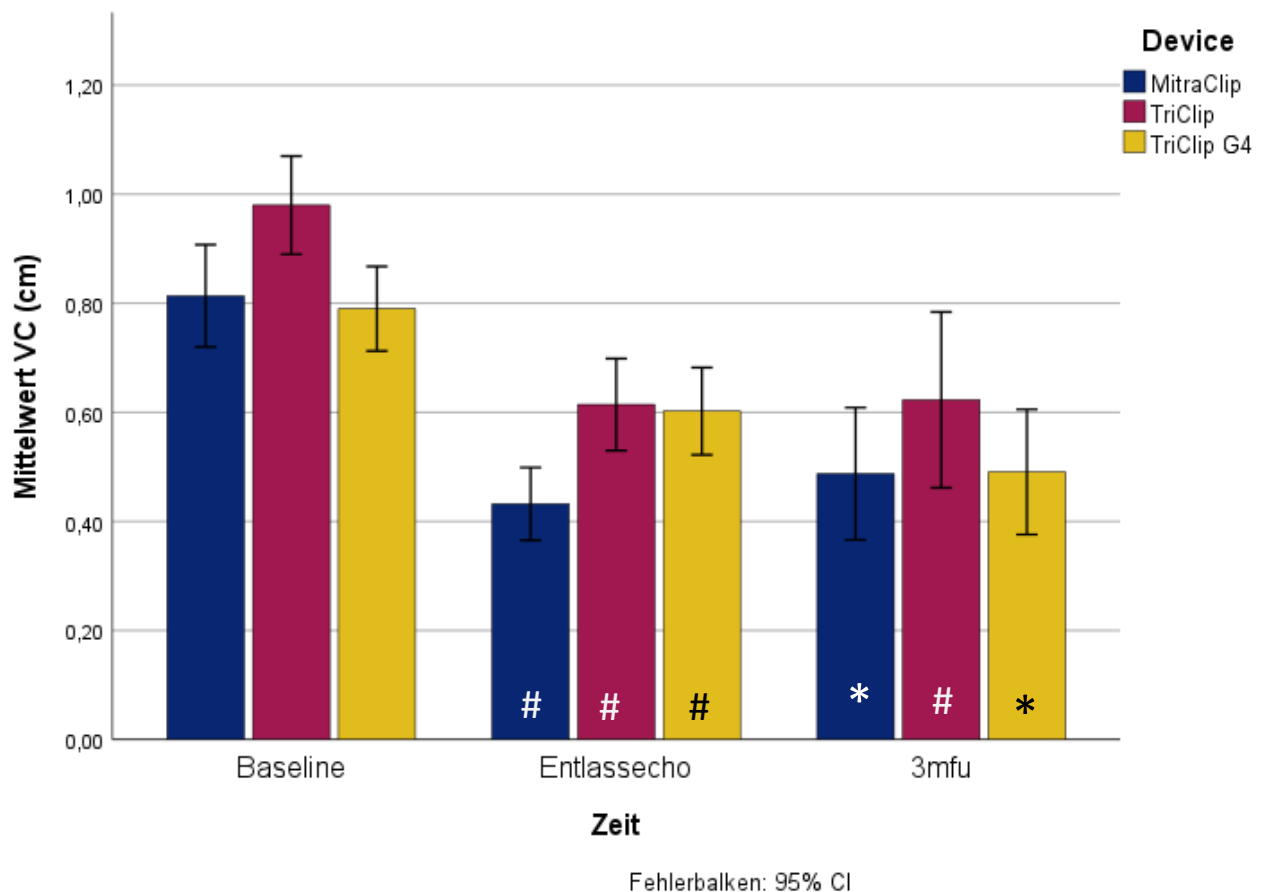


# signifikant verändert zur Baseline-Messung ( $p < 0,001$ )

**Abb. 4:** Verteilung des *TI-Grades* in der transthorakalen Echokardiographie bei präinterventioneller Messung (Baseline), bei Entlassung sowie beim 3-Monats-Follow-Up, aufgeschlüsselt nach Device

Abkürzungen: TI: Trikuspidalklappeninsuffizienz; 3mfu: 3-Monats-Follow-Up

Bei den folgenden Abbildungen muss beachtet werden, dass dort nur die Mittelwerte der Baseline-Daten all derjenigen Patienten, die das jeweilige Device erhalten haben, dargestellt sind, um die Abbildungen übersichtlich zu gestalten. In den entsprechenden Textpassagen für die Betrachtung nach drei Monaten ist zum genauen Vergleich zwischen Prä- und Postintervention allerdings mit dem Mittelwert nur genau derjenigen Patienten gerechnet worden, die auch später zum 3-Monats-Follow-Up erschienen sind. Dieser Hinweis gilt für die Abbildungen 5-8 und 10 und 11.

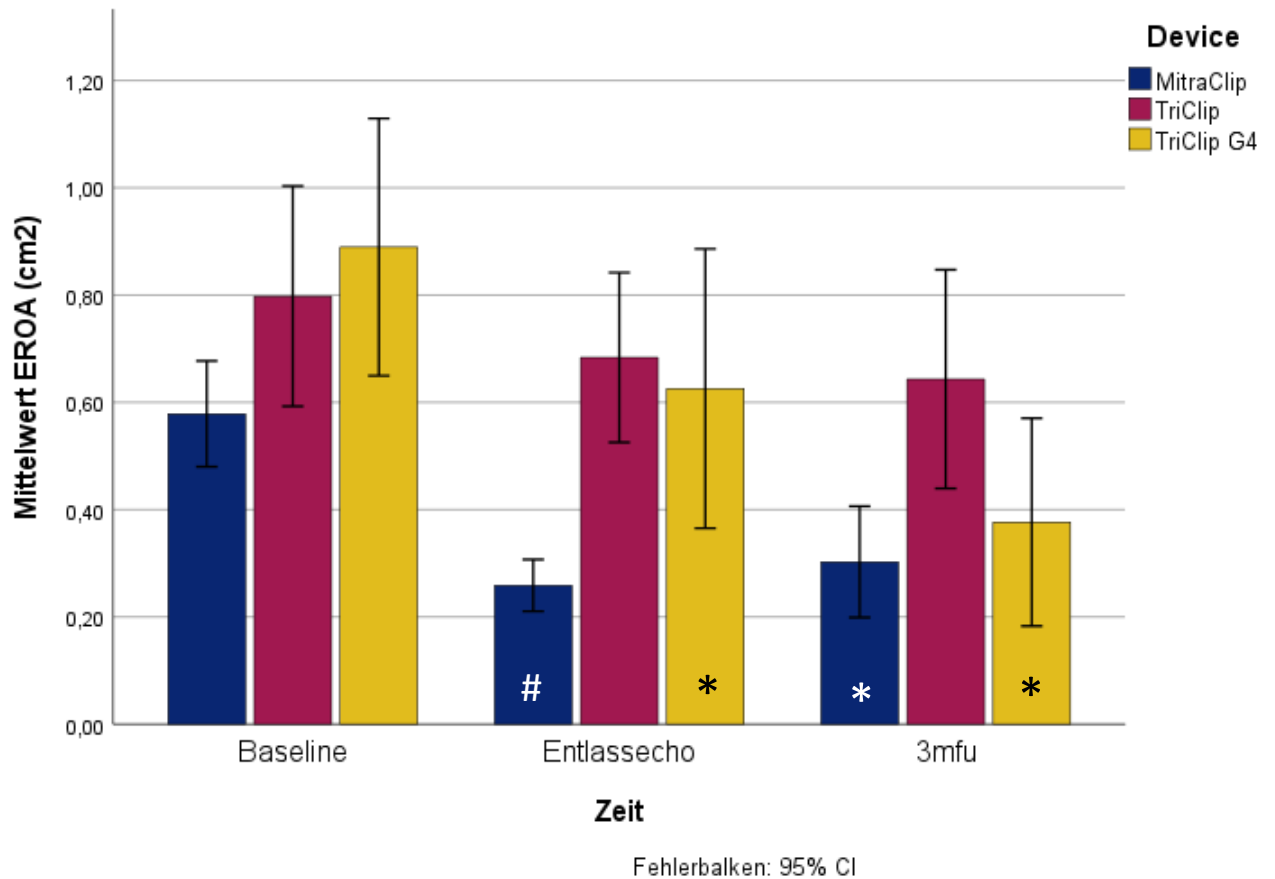


# signifikant verändert zur Baseline-Messung ( $p < 0,001$ )

\* signifikant verändert zur Baseline-Messung ( $p \leq 0,05$ )

**Abb. 5:** Darstellung der *Vena-contracta-Weite* in transthorakaler Echokardiographie bei präinterventioneller Messung (Baseline), bei Entlassung sowie beim 3-Monats-Follow-Up, aufgeschlüsselt nach Device

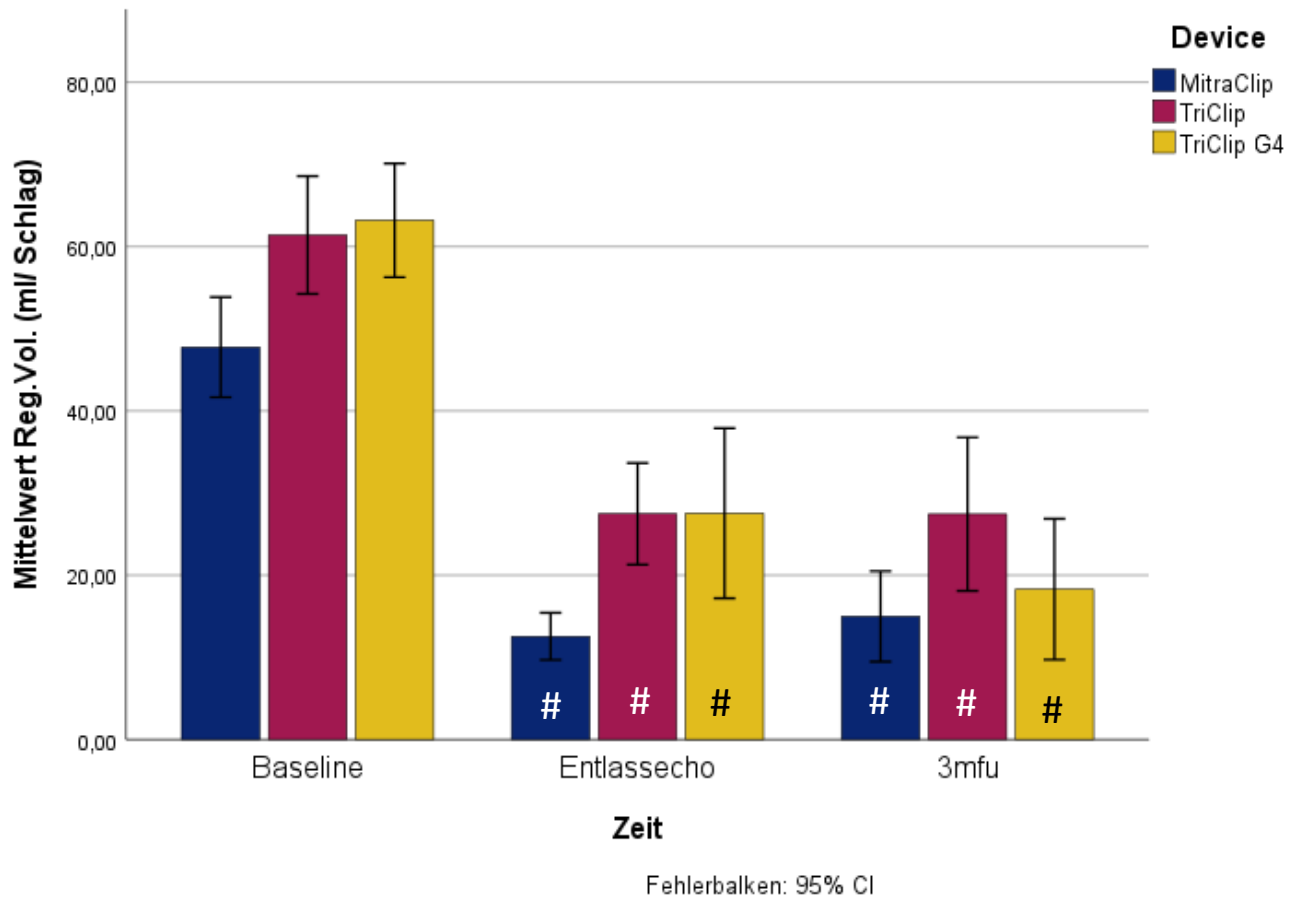
Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; VC: Vena contracta; 3mfu: 3-Monats-Follow-Up



# signifikant verändert zur Baseline-Messung ( $p < 0,001$ )  
 \*signifikant verändert zur Baseline-Messung ( $p \leq 0,05$ )

**Abb. 6:** Darstellung der *Effective Regurgitant Orifice Area (EROA)* in transthorakaler Echokardiographie bei präinterventioneller Messung (Baseline), bei Entlassung sowie beim 3-Monats-Follow-Up, aufgeschlüsselt nach Device

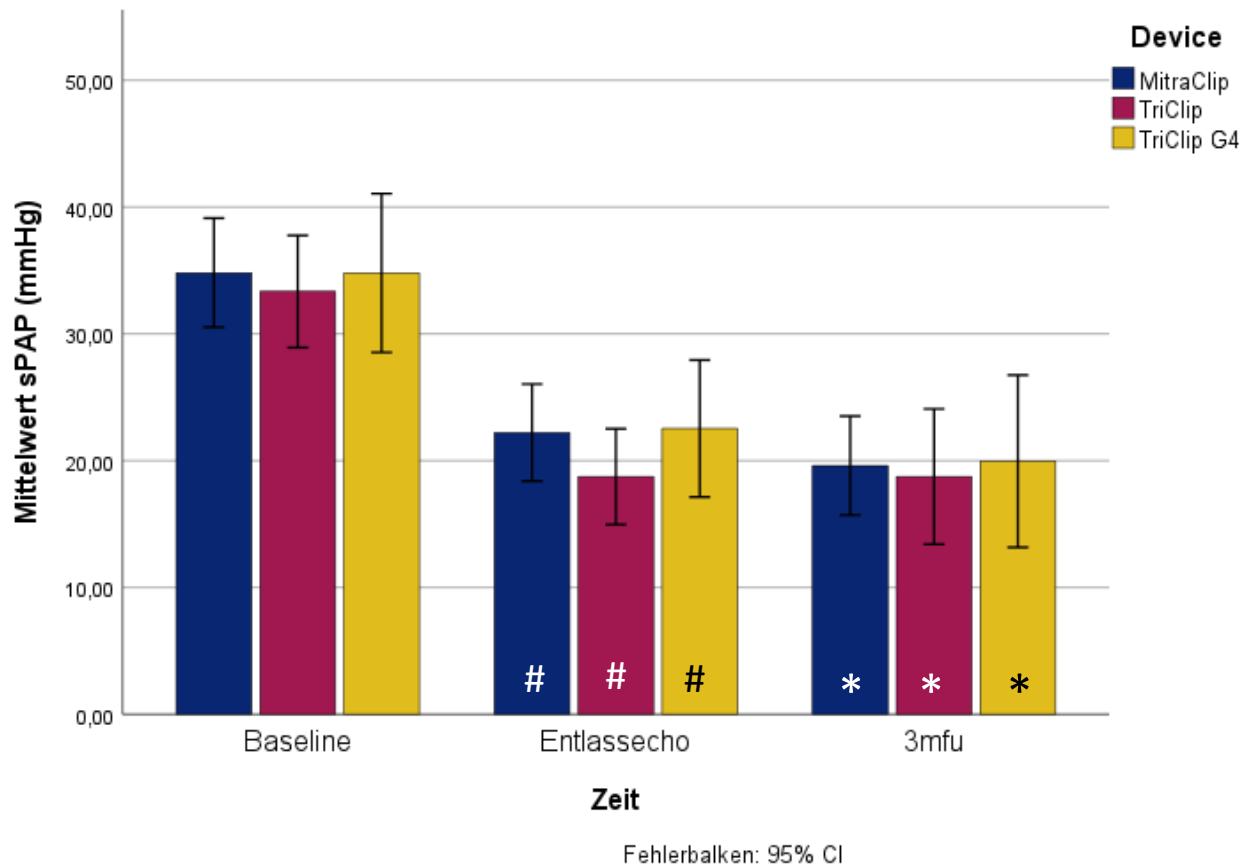
Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EROA: Effective Regurgitant Orifice Area; 3mfu: 3-Monats-Follow-Up



# signifikant verändert zur Baseline-Messung ( $p < 0,001$ )

**Abb. 7:** Darstellung des *Regurgitationsvolumens* in transthorakaler Echokardiographie bei präinterventioneller Messung (Baseline), bei Entlassung sowie beim 3-Monats-Follow-Up, aufgeschlüsselt nach Device

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; Reg. Vol: Regurgitationsvolumen; 3mfu: 3-Monats-Follow-Up

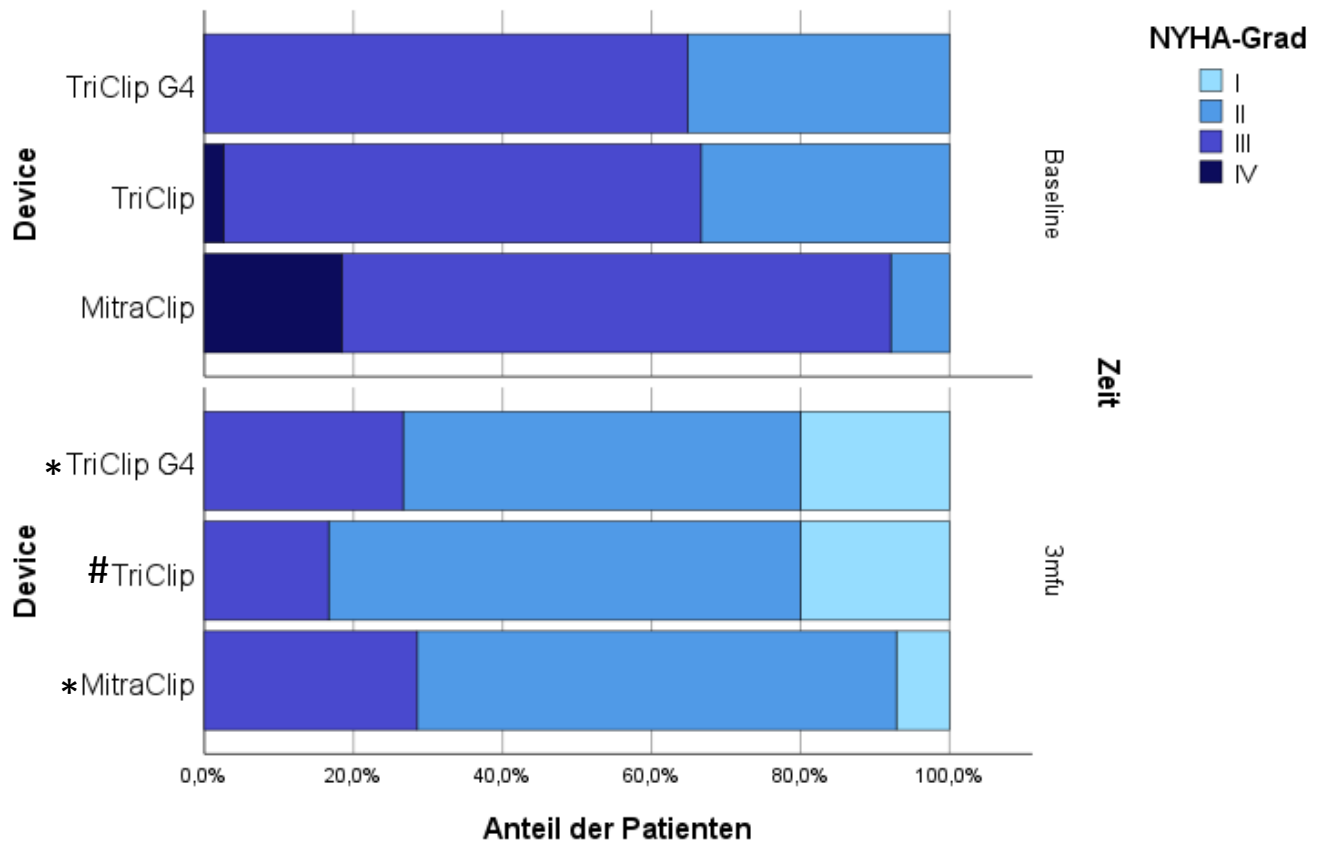


# signifikant verändert zur Baseline-Messung ( $p < 0,001$ )

\*signifikant verändert zur Baseline-Messung ( $p \leq 0,05$ )

**Abb. 8:** Darstellung des *systolischen pulmonalarteriellen Druckes (sPAP)* in trans-thorakaler Echokardiographie bei präinterventioneller Messung (Baseline), bei Entlassung sowie beim 3-Monats-Follow-Up, aufgeschlüsselt nach Device

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; sPAP: systolischer pulmonalarterieller Druck; 3mfu: 3-Monats-Follow-Up

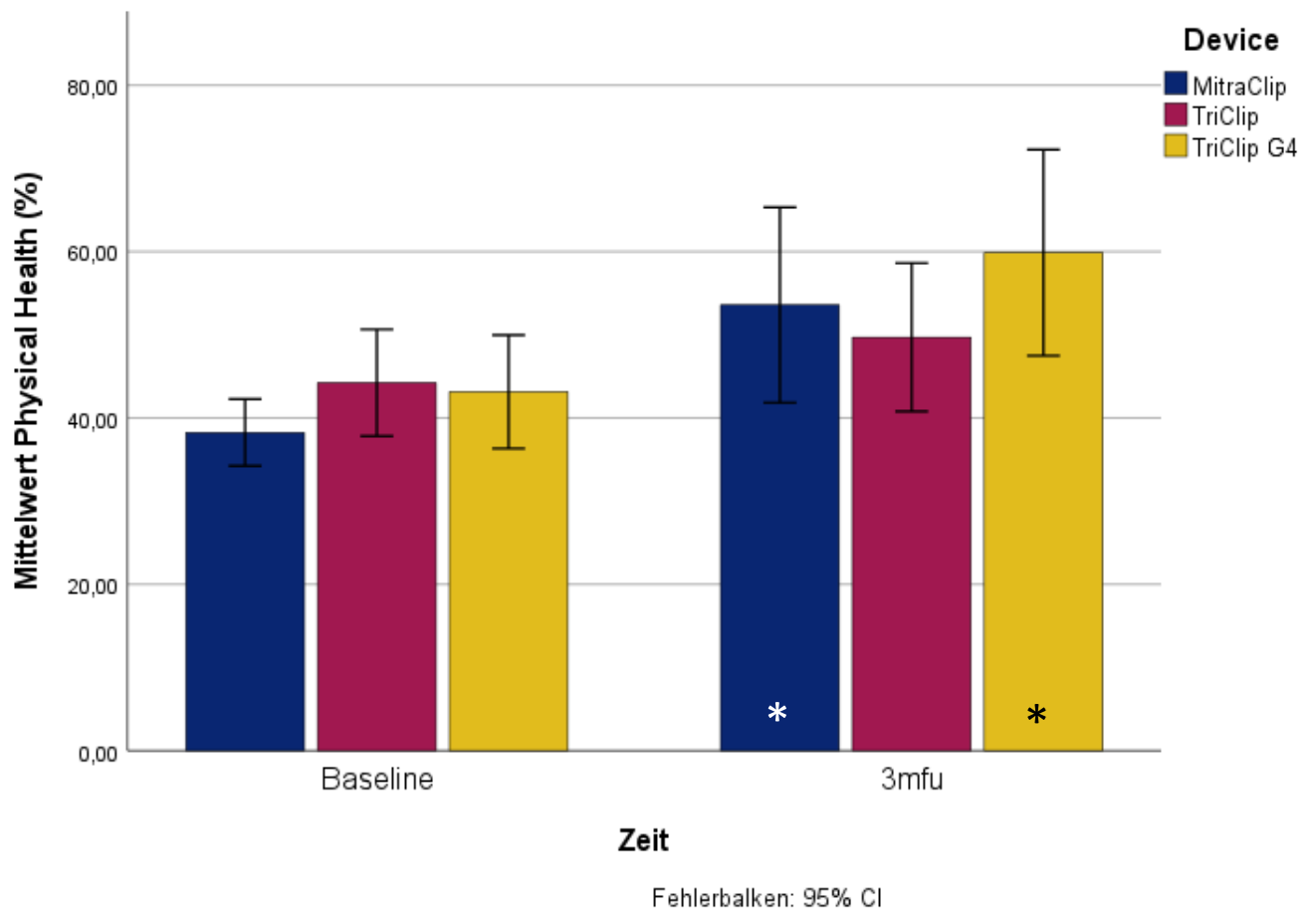


# signifikant verändert zur Baseline-Messung ( $p < 0,001$ )

\* signifikant verändert zur Baseline-Messung ( $p \leq 0,05$ )

**Abb. 9:** Verteilung des *NYHA-Stadiums* präinterventionell (Baseline) sowie beim 3-Monats-Follow-Up, aufgeschlüsselt nach Device

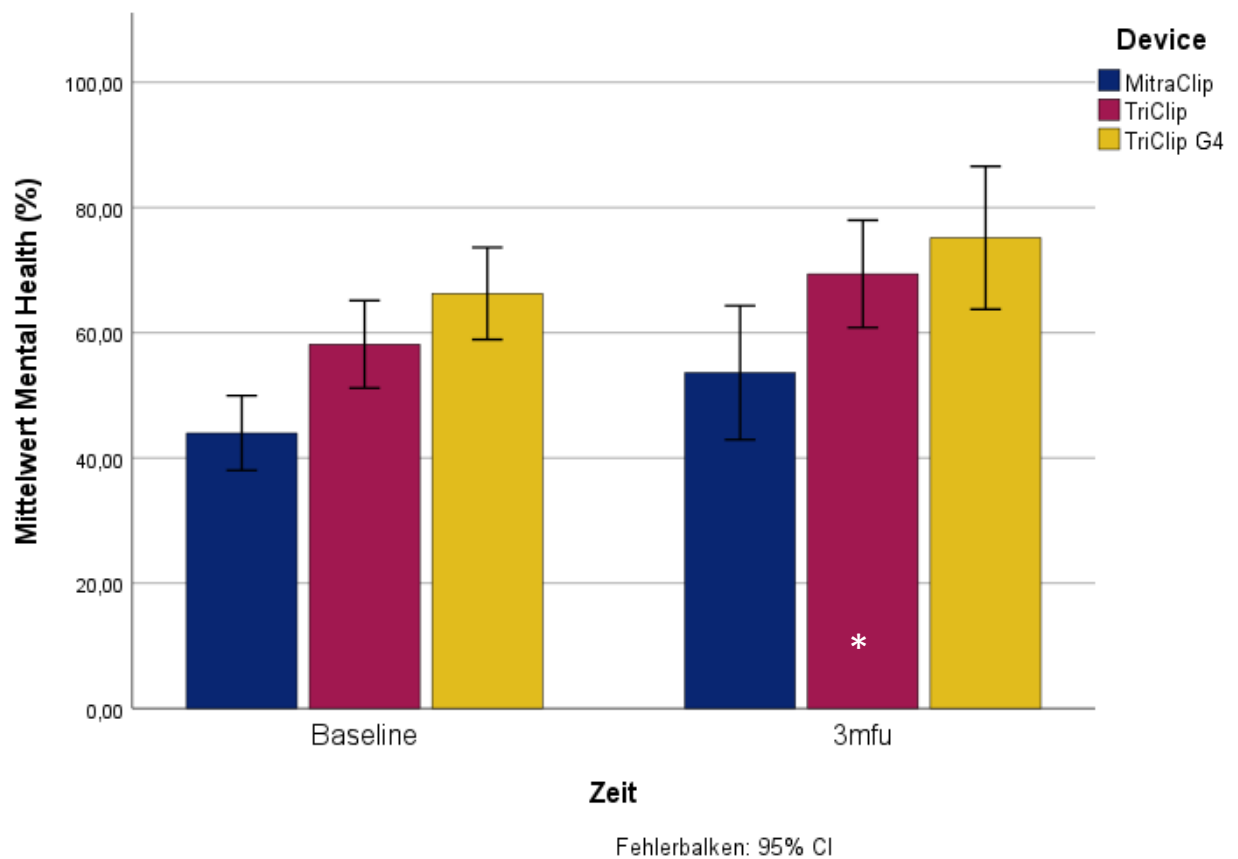
Abkürzungen: NYHA: New York Heart Association; 3mfu: 3-Monats-Follow-Up



\*signifikant verändert zur Baseline-Messung ( $p \leq 0,05$ )

**Abb. 10:** Darstellung der *Physical Health*, erhoben mittels SF-36, bei präinterventioneller Messung (Baseline) sowie beim 3-Monats-Follow-Up, aufgeschlüsselt nach Device

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; 3mfu: 3-Monats-Follow-Up



\* signifikant verändert zur Baseline-Messung ( $p \leq 0,05$ )

**Abb. 11:** Darstellung der *Mental Health*, erhoben mittels SF-36, bei präinterventioneller Messung (Baseline) sowie beim 3-Monats-Follow-Up, aufgeschlüsselt nach Device

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; 3mfu: 3-Monats-Follow-Up

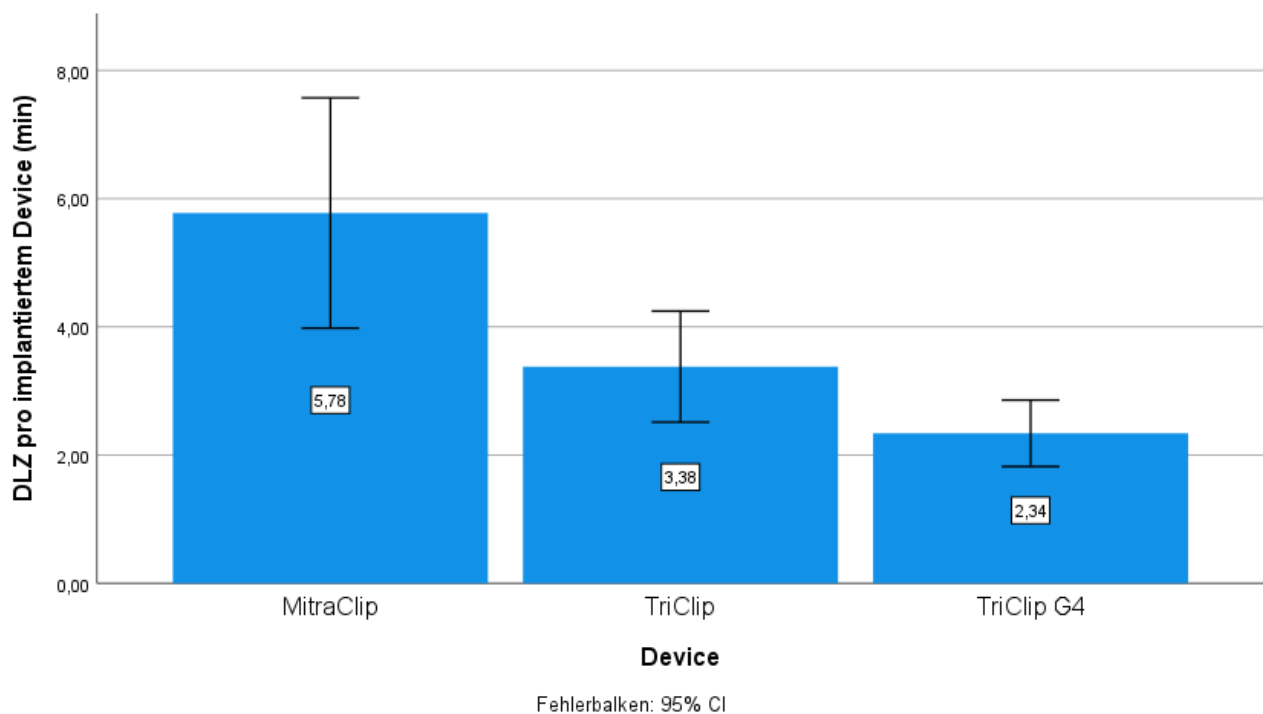
### 3.4.2 Vergleich prozedurbedingter Parameter zwischen den drei Devices

Neben der Betrachtung von Verbesserungen der Symptomatik sowie objektiv messbarer Parameter des Ausmaßes der Trikuspidalklappeninsuffizienz innerhalb der ersten drei Monate nach Intervention ist außerdem interessant, den Fokus auf Über- oder Unterlegenheit eines Devices beim Implantationsprozess, Unterschiede in der Platzierung der Devices und der prozedurbedingten Hospitalisierung zu legen (s. Tab. 4).

Signifikant unterschiedlich zwischen den Devices MitraClip®, TriClip® und TriClip® G4 zeigte sich die Durchleuchtungszeit (DLZ) während der Intervention. Um einen Vergleich



zu ermöglichen, wurden die nötigen Durchleuchtungszeiten für die Implantation eines einzelnen Clips in den drei Gruppen berechnet und miteinander verglichen (s. Abb. 12). Höchst signifikant wichen die DLZ von TriClip® G4 ( $2,34 \pm 1,49$  min) und MitraClip® ( $5,78 \pm 5,23$  min) voneinander ab ( $p < 0,001$ ). Auch die DLZ pro Clip des TriClip®-Devices war mit einem Wert von  $3,38 \pm 2,59$  min signifikant geringer als die des MitraClips® ( $p = 0,017$ ) und signifikant höher als die des TriClips® G4 ( $p = 0,038$ ).



MitraClip® vs. TriClip®:  $p \leq 0,05$

MitraClip® vs. TriClip G4®:  $p < 0,001$

TriClip® vs. TriClip G4®:  $p \leq 0,05$

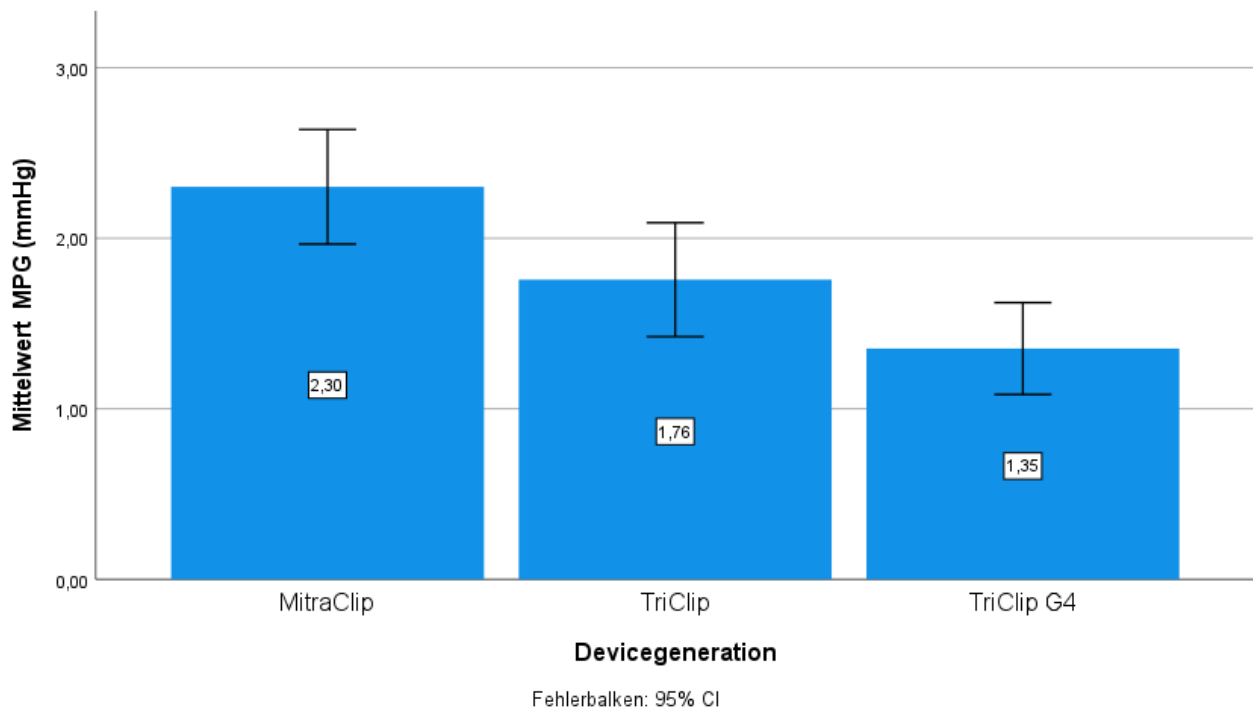
**Abb. 12:** Darstellung der *Durchleuchtungszeit* pro implantiertem Device, aufgeschlüsselt nach Device

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; DLZ: Durchleuchtungszeit; vs.: versus

Das Dosisflächenprodukt ist von der nötigen Durchleuchtungszeit abhängig und kann als indirekter Parameter für die Strahlenbelastung betrachtet werden. So wurde dieses

zwischen den drei Gruppen verglichen und präsentierte sich trotz geringstem Dosisflächenprodukt in der TriClip®-G4-Gruppe und dem höchsten Wert in der Gruppe des MitraClips® nicht signifikant unterschiedlich.

Der Mean Pressure Gradient unmittelbar nach Clipimplantation als Maß für den Stenosegrad der Klappe wies signifikante Unterschiede zwischen den verwendeten Devices auf (s. Abb. 13). So war dieser Parameter nach Verwendung des TriClips® G4 am Ende der Prozedur mit einem Wert von  $1,35 \pm 0,77$  mmHg signifikant geringer als nach Verwendung des Mitra-Clips®, bei dem der MPG bei  $2,3 \pm 0,83$  mmHg lag ( $p = 0$ ). Auch der MPG nach TriClip®-Intervention präsentierte sich mit  $1,76 \pm 0,81$  mmHg signifikant geringer als nach Mitra-Clip® ( $p = 0,02$ ).



MitraClip® vs. TriClip®:  $p \leq 0,05$

MitraClip® vs. TriClip G4®:  $p < 0,001$

**Abb. 13:** Darstellung des *Mean Pressure Gradient (MPG)*, gemessen periinterventionell unmittelbar nach Clipimplantation, aufgeschlüsselt nach Device

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; MPG: Mittlerer Druckgradient; vs.: versus

Auch die stationäre Aufenthaltsdauer im Rahmen der Prozedur zeigte Unterschiede zwischen den drei Devices, stellte sich aber als nicht signifikant verschieden heraus. Mit einer mittleren Aufenthaltsdauer von  $7,11 \pm 3,64$  Tagen zeigte sich der TriClip® G4 gegenüber dem MitraClip® mit einer mittleren Aufenthaltsdauer von  $8,28 \pm 4,4$  Tagen geringgradig vorteilhaft, dies allerdings nicht signifikant. Die mittlere Hospitalisierungsdauer der Patienten mit TriClip® betrug  $8,37 \pm 4,98$  und zeigte keinen größeren Unterschied zu den Dauern der anderen Devices. Ähnlich verhielt sich die Dauer des intensivstationären Aufenthalts postinterventionell im Rahmen der Hospitalisierung des Trikuspidalclippings. Sie betrug nach MitraClip®-Implantation  $1,5 \pm 1,55$  Tage, nach TriClip®-Implantation  $1,24 \pm 1,06$  Tage und nach Implantation des TriClips® G4  $0,89 \pm 0,91$  Tage. Auch wenn hier Unterschiede zu erkennen sind und der TriClip® G4 in diesem Punkt einen geringen Vorteil vermuten lässt, waren diese Unterschiede nicht signifikant.

Die Device Time, also die Prozedurzeit, die für die Implantation eines einzelnen Clips notwendig war und aus dem Quotienten aus Prozedurdauer und Anzahl implantierter Clips berechnet wird, zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Gruppen. Sie stellte sich jedoch mit  $43,11 \pm 28,85$  min beim MitraClip® höher dar als die bei Verwendung des TriClip®-Devices ( $36,38 \pm 22,22$  min) oder TriClip® G4-Devices ( $36,56 \pm 13,63$  min).

Die durchschnittliche Anzahl der implantierten Clips pro Patient wurde ebenfalls verglichen und hierbei keine signifikanten Unterschiede in den drei Device-Gruppen detektiert ( $p = 0,168$ ). So wurden im Mittel  $1,61 \pm 0,71$  MitraClips®,  $1,95 \pm 0,65$  TriClips® und  $1,94 \pm 0,53$  TriClips® G4 implantiert. Zudem wurde verglichen, ob sich die Anzahl an anteroseptal, posteroseptal und anteroposterior platzierten Clips zwischen den drei Gruppen unterschied. Anteroseptal platziert wurden im Mittel  $1,42 \pm 0,79$  MitraClips®,  $1,32 \pm 0,57$  TriClips® und  $1,49 \pm 0,65$  TriClips® G4. In posteroseptaler Position wurden  $0,31 \pm 0,46$  MitraClips®,  $0,47 \pm 0,55$  TriClips® und  $0,46 \pm 0,5$  TriClips® G4 implantiert. Anteroposterior wurden lediglich insgesamt sechs TriClip®-Devices implantiert.

Des Weiteren war besonders das Auftreten eines Single Leaflet Detachments (SLD), der häufigsten Komplikation der Clipimplantation, zwischen den drei Devicegruppen zu vergleichen. Eine anteroseptale Cliplösung trat bei 2 MitraClips®, 1 TriClip® und 3 TriClips® G4 auf, was sich nicht als signifikant unterschiedlich erwies. Auch posteroseptale

Cliplösungen zeigten keinerlei signifikante Unterschiede zwischen den drei Devices. Nach MitraClip®-Implantation sowie nach TriClip®-Implantation trat posteroseptales SLD gar nicht auf, nach TriClip® G4 bei 2 Clips. Ein anteroposteriores Detachment wurde bei keinem Device beobachtet.

Auch die Rate an Prozeduren, die erfolglos abgebrochen werden mussten, unterschied sich nicht signifikant unter den Gruppen, wobei bei der MitraClip®-Implantation 5,26 % (2), bei der TriClip®-Implantation 2,56 % (1) und bei der Implantation des TriClips® G4 5,41 % (2) der Prozeduren betroffen waren. Reanimations- oder Katecholaminpflichtigkeit trat in den drei Gruppen ebenfalls nicht signifikant häufiger oder seltener auf. Die All-Cause-30-Tages- und 3-Monats-Mortalität präsentierten sich auch nicht signifikant verschieden zwischen den Gruppen.

Weiterhin ist es relevant, die herzinsuffizienzbedingte Hospitalisierung innerhalb der ersten zwölf Monate nach Intervention zwischen den drei Devicegruppen zu vergleichen. Während es innerhalb des ersten postinterventionellen Jahres nach MitraClip® im Mittel zu  $0,2 \pm 0,47$  Krankenhausaufenthalten kam, welche durch kardiale Dekompensation bedingt waren, wurden nach TriClip®-Implantation durchschnittlich  $0,34 \pm 0,67$  Aufenthalte beobachtet. Ein Vergleich mit der Gruppe an Patienten, welche den TriClip® G4 erhalten hatten, war an dieser Stelle nicht sinnvoll möglich, da die Zeitspanne von zwölf Monaten postinterventionell noch nicht vollständig beobachtet werden konnte. Eine Untersuchung und ein Vergleich aller drei Devicegruppen, nachdem alle Patienten volle zwölf Monate beobachtet werden konnten, ist sinnvollerweise anzufügen. Die Anzahl an Tagen, welche im Krankenhaus in diesem Jahr verbracht wurden, sowie die Dauer des intensivstationären Aufenthalts präsentierten sich in allen drei Gruppen ohne signifikante Unterschiede.

**Tab. 4:** Darstellung der Parameter der Implantationsprozedur sowie von postinterventionellen Komplikationen im Vergleich zwischen den drei Device-Gruppen

	<i>MitraClip®</i>	<i>TriClip®</i>	<i>TriClip® G4</i>
	<i>n=38, erfolgreich n=36<sup>1</sup></i>	<i>n=39, erfolgreich n=38<sup>1</sup></i>	<i>n=37, erfolgreich n=35<sup>1</sup></i>
Device Time (min)	43,11 ± 28,85	36,38 ± 22,22	36,56 ± 13,63
Durchleuchtungszeit/Device (min)	5,78 ± 5,23*°	3,38 ± 2,59*#	2,34 ± 1,49°#
DFP (mGy/cm <sup>2</sup> )	16987,25 ± 24129,13	14078,73 ± 17990,65	8460,49 ± 9486,21
MPG (periinterventionell, nach Clipimplantation) (mmHg)	2,3 ± 0,83*°	1,76 ± 0,81*	1,35 ± 0,77°
Aufenthaltsdauer (d)	8,28 ± 4,4	8,37 ± 4,98	7,06 ± 3,73
ITS-Dauer (d)	1,5 ± 1,55	1,24 ± 1,06	0,94 ± 0,91
Anzahl postoperativer Hospitalisierungen, 12 Monate	0,2 ± 0,47	0,34 ± 0,67	n.a. <sup>2</sup>
Dauer postoperativer Hospitalisierungen, 12 Monate (d)	1,8 ± 4,98	2,74 ± 6,14	n.a. <sup>2</sup>
ITS-Dauer postoperativer Hospitalisierungen, 12 Monate (d)	0,31 ± 1,83	0,4 ± 2	n.a. <sup>2</sup>
Anzahl Clips	1,69 ± 0,62	1,95 ± 0,65	1,94 ± 0,53
Anzahl Clips AS	1,42 ± 0,79	1,32 ± 0,57	1,49 ± 0,65
Anzahl Clips PS	0,31 ± 0,46	0,47 ± 0,55	0,46 ± 0,5
Anzahl Clips AP	0 ± 0*	0,16 ± 0,49*#	0 ± 0 <sup>#</sup>
Anzahl SLD AS	0,06 ± 0,23	0,03 ± 0,16	0,09 ± 0,37
Anzahl SLD PS	0 ± 0	0 ± 0	0,06 ± 0,23
Anzahl SLD AP	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0
Clipimplantation frustran abgebrochen (%[n])	5,3 (2)	2,6 (1)	5,4 (2)

Fortsetzung: Darstellung der Parameter der Implantationsprozedur sowie von postinterventionellen Komplikationen im Vergleich zwischen den drei Device-Gruppen

	<i>MitraClip</i> <sup>®</sup>	<i>TriClip</i> <sup>®</sup>	<i>TriClip</i> <sup>®</sup> G4
	<i>n=38, erfolgreich n=36</i>	<i>n=39, erfolgreich n=38</i>	<i>n=37, erfolgreich n=35</i>
Postoperative Reanimationspflichtigkeit (%[n]) <sup>3</sup>	2,6 (1)	0 (0)	2,7 (1)
Postoperative Katecholaminpflichtigkeit (%[n]) <sup>3</sup>	2,6 (1)	0 (0)	5,4 (2)
30-Tages-Mortalität <sup>3</sup> (%[n])	2,6 (1)	0 (0)	2,7 (1)
3-Monats-Mortalität <sup>3</sup> (%[n])	2,6 (1)	12,8 (5)	2,7 (1)

\* *MitraClip*<sup>®</sup> vs. *TriClip*<sup>®</sup>:  $p \leq 0,05$

° *MitraClip*<sup>®</sup> vs. *TriClip*<sup>®</sup> G4:  $p < 0,001$

# *TriClip*<sup>®</sup> vs. *TriClip*<sup>®</sup> G4:  $p \leq 0,05$

<sup>1</sup>Ausgewertet wurden nur die Patienten, welche eine erfolgreiche Prozedur erhalten haben.

<sup>2</sup>Eine Angabe ist noch nicht möglich, da noch nicht bei jedem Patienten, der einen *TriClip*<sup>®</sup> G4 erhalten hatte, die Prozedur bereits zwölf Monate zurücklag.

<sup>3</sup>Bezogen auf alle Patienten, bei denen ein Interventionsversuch unternommen wurde, unabhängig davon, ob er erfolgreich war.

Angegeben werden jeweils die Mittelwerte und Standardabweichungen (bei metrischen Variablen), die Mediane und Interquartilsabstände (bei ordinalen Variablen) und die relativen (%) sowie absoluten (n) Häufigkeiten (bei nominalen Variablen).

Markiert (s. Legende) werden signifikante p-Werte (d.h. wenn  $p \leq 0,05$ ) und damit signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen.

Abkürzungen:

AP: anteroposterior; AS: anteroseptal; DFP: Dosisflächenprodukt; ITS: Intensivstation; MPG: Mittlerer Druckgradient; n: Stichprobengröße; PS: posteroseptal; SLD: Single Leaflet Detachment; vs.: versus

## 4. Diskussion

Die oben dargestellten Ergebnisse zeigen, dass alle drei Devicesysteme sicher und effektiv eine signifikante Trikuspidalklappeninsuffizienz reduzieren können. Der primäre Endpunkt der Effektivität und Sicherheit wurde in einem sehr hohen Anteil in allen drei Gruppen erreicht und legt den Schluss nahe, dass der katheterbasierte interventionelle Therapieansatz eine gute Möglichkeit ist, Patienten in hohem Alter mit Komorbiditäten, welche ein operatives Vorgehen schwierig oder unmöglich machen, erfolgreich und nachhaltig zu behandeln.

### 4.1 Beurteilung unterschiedlicher Voraussetzungen in den drei Devicegruppen

Zu beachten ist, dass die Gruppe der Patienten, welche das MitraClip®-Device erhielten, im Mittel einen höheren EuroScore II und STS-Score und somit ein höheres Operationsrisiko aufwiesen als die TriClip®- und TriClip®-G4-Gruppe. Signifikant höher als in den anderen Gruppen ist beispielsweise der Anteil an Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, was vermutlich einen Anteil zu dem erhöhten operativen Risiko beiträgt. Erklärt werden kann diese Ungleichverteilung am ehesten dadurch, dass der MitraClip® das erste katheterbasierte Device war, welches sich nach seiner Zulassung zur Therapie der ausgeprägten, symptomatischen Mitralklappeninsuffizienz bewährt hatte und nachfolgend auch off-label für die Trikuspidalklappe verwendet werden konnte. Somit wurde es als neues Instrument zuerst bei denjenigen Patienten eingesetzt, welche ein besonders hohes operatives Risiko aufwiesen und bei denen alle anderen Therapiemaßnahmen ausgeschöpft waren. Im Laufe der Zeit, als sich der MitraClip® auch zur Therapie der Trikuspidalklappeninsuffizienz bewährt hatte und eine hohe Effektivität und Sicherheit auch bei Anwendung im rechten Herzen beobachtet wurde, konnte die perkutane Cliptherapie auf größere Patientengruppen ausgeweitet werden. Hierbei wurden schließlich auch Patienten eingeschlossen, welche ein geringeres Komplikationsrisiko für ein offen-operatives Vorgehen aufwiesen. Der TriClip® als Weiterentwicklung des MitraClips® sowie der TriClip® G4 betrafen nun schon zum Teil ein etwas weniger risikobehaftetes Patientenkollektiv. Da der Unterschied in den Risikoscores zwischen den Gruppen aber nicht statistisch signifikant imponierte, kann davon ausgegangen werden, dass er keine stärkere Verzerrung der Ergebnisse bedingte.

Dass ein signifikant höherer Anteil in der MitraClip®-Gruppe im Vergleich zur TriClip®-G4-Gruppe Phenprocoumon zur Gerinnungshemmung erhielt, spielt hier keine entscheidende Rolle. Dieser Unterschied ist vielmehr darauf zurückzuführen, dass im Laufe der letzten Jahre aufgrund einer verbesserten Verträglichkeit und Effektsteuerung von neuen oralen Antikoagulantien (NOAK) deren Einsatz stieg und viele Patienten von einer Marcumar-Therapie auf eine NOAK-Therapie umgestellt wurden. Hier zeichnete sich also am ehesten eine wissenschaftlich orientierte Änderung der Medikationsempfehlung ab, die im zeitlichen Verlauf umgesetzt wurde.

#### 4.2 Der primäre Endpunkt der Effektivität und Unterschiede zwischen den Devicegruppen

Bei Betrachtung des Erreichens des primären Endpunktes der Effektivität, bestehend aus der Reduktion der TI um mindestens einen Grad, zeigte sich die MitraClip®-Gruppe mit einem Anteil von 86,8 % der Patienten etwas geringer als in der TriClip®- (94,7 %) und der TriClip®-G4-Gruppe (94,6 %). Mögliche Gründe hierfür können die höhere Erfahrung der Operateure zum Zeitpunkt der TriClip®- und TriClip®-G4-Implantation sowie die Verbesserung der Devices im Katheterführungssystem sein, aber auch in der Möglichkeit des Independent Leaflet Grasping liegen, welches mit dem TriClip® G4 eingeführt wurde. Auf diese potenziellen Vorteile wird später noch genauer eingegangen. Außerdem können hier auch die oben beschriebene, höhere Rate an Komorbiditäten und Risikobehaftung in der MitraClip®-Gruppe und der insgesamt schlechtere Gesundheitszustand eine Rolle spielen, die gegebenenfalls den Prozedurablauf und den Anästhesieverlauf erschweren können.

Verglichen mit der TRILUMINATE-Studie zum TriClip®-Device, bei der 91 % der Patienten in der Entlass-Echokardiographie eine Reduktion der TI um mindestens einen Grad im fünfstufigen Graduierungssystem erreichen konnten (Nickenig et al., 2019a), beobachteten wir in unserer Gruppe einen vergleichbaren Anteil von 94,7 %. Ein wichtiger Unterschied zwischen den beiden Studien ist, dass in der TRILUMINATE-Studie nur das kleinere TriClip®-Device NT verwendet wurde, wohingegen in unserer Studie lediglich die größere Größe TriClip® XT zum Einsatz kam. Die dennoch vergleichbare Rate an erfolgreichen und effektiven Prozeduren könnte dadurch erklärt werden, dass bei Betrachtung unseres Patientenkollektivs kein Patient aufgrund eines Koaptationsdefektes > 10 mm



aus der Betrachtung ausgeschlossen wurde, was in der TRILUMINATE-Studie regelhaft geschah. Unser Ergebnis kann also Anlass zu der Annahme geben, dass das größere TriClip<sup>®</sup>-Device, wie in der TRILUMINATE-Studie diskutiert, auch größere Koaptationsdefekte erfolgreich behandeln kann. Somit würde durch die geringere Anzahl an Ausschlusskriterien der Anteil an Patienten mit einer signifikanten Trikuspidalklappeninsuffizienz steigen, welche für eine Therapie mit dem TriClip<sup>®</sup>-Device infrage kommen.

In unserem betrachteten Kollektiv mit TriClip<sup>®</sup> G4 wurde ebenfalls mehrheitlich das größte Device XTW verwendet. Bei diesem Patientenkollektiv fiel der im Schnitt höchste Grad an präinterventioneller Trikuspidalklappeninsuffizienz in der Echokardiographie auf. Eine mögliche Erklärung, warum auch diese sehr erfolgreich und zum Teil in größerem Maße als in den anderen Gruppen reduziert werden konnte, ist die, dass das Device mit einer noch größeren Spannweite noch größere Defekte der Klappe und somit noch ausgeprägtere Insuffizienzen behandeln kann.

#### 4.3 Effektivität innerhalb der ersten drei Monate nach Intervention: abhängig vom Device?

Alle drei Devicegruppen präsentierten sich bei unserer 3-Monats-Follow-Up-Untersuchung mit guten Ergebnissen und signifikanter Verbesserung der echokardiographischen Parameter der Trikuspidalklappeninsuffizienz sowie der subjektiven Symptomatik. Zu betonen ist, dass sich bei den meisten Parametern keine Unterschiede zwischen den drei Devicegruppen darstellten. Ein sich im Outcome manifestierender Effekt der vereinfachten Implantationsbedingungen ist somit möglich, kam in unserer Stichprobe aber nicht signifikant zur Darstellung.

Ein interessanter Parameter, der einen signifikanten Unterschied zwischen den Devicegruppen aufwies, ist die TAPSE im TTE. Er gibt die Wandbewegung des rechten Ventrikels und damit indirekt die Rechtsherzfunktion an. Unserer Erwartung nach könnte sich durch die Therapie der Trikuspidalklappeninsuffizienz die Hämodynamik des rechten Herzens so ändern, dass die Pumpfunktion des rechten Ventrikels eine Zunahme erfährt und somit eine Steigerung der TAPSE zu erwarten wäre. Zu beachten ist hier, dass eine TI-Verbesserung nicht eine Steigerung der Rechtsherzfunktion bedingen muss, da durch die Klappenreparatur die rechtsventrikuläre Nachlast ansteigen kann. Dies spielt laut einer

Studie von Rommel et al. (2019) jedoch eine untergeordnete Rolle, da gezeigt werden konnte, dass die Reduktion chronischer rechtsventrikulärer Volumenüberladung ohne Erhöhung der rechtsventrikulären Nachlast möglich ist und somit die Rechtsherzfunktion und folglich auch die Füllung des linken Ventrikels und die Auswurfleistung des Herzens positiv beeinflusst werden können. Unsere Ergebnisse zeigten jedoch nur eine Zunahme der TAPSE in der TriClip®-Gruppe beim 3-Monats-Follow-Up, während die anderen Devices eine geringe, aber nicht signifikante Abnahme der TAPSE zeigten. Neben der denkbaren, aber nach aktuellem Wissensstand nicht entscheidenden, oben beschriebenen Nachlasterhöhung durch die Intervention spielen weitere mögliche Faktoren eine Rolle. So ist eine weitere mögliche Erklärung, dass bei der präinterventionellen Messung die TAPSE der TriClip®-Gruppe im Schnitt geringer war als in den anderen Gruppen und somit zum Zeitpunkt der Baseline-Messung gegebenenfalls eine vermehrte Einschränkung der Rechtsherzfunktion durch die Trikuspidalklappeninsuffizienz vorlag als in den anderen Gruppen. Die Vena contracta (VC) und die Proximal Isovelocity Surface Area (PISA) lagen in dieser Gruppe präinterventionell ebenfalls am höchsten. Eine Behandlung der vermuteten Ursache für die Einschränkung der Rechtsherzfunktion, welche die durch die Insuffizienz bedingte, nachteilige Hämodynamik darstellt, führte so zu einer Verbesserung der TAPSE, wie es in der TriClip®-Gruppe zu beobachten war. Die unerwartete Abnahme der TAPSE in den anderen Gruppen könnte dann vermutlich aus der zunehmenden Schwere und Progredienz von Begleiterkrankungen resultiert haben.

Die alleinige Betrachtung der Veränderung objektiv messbarer Parameter ist völlig unzureichend, um den gesamten Erfolg der Prozedur zu bewerten. In unserer Betrachtung lag der Fokus in einem großen Maße deshalb auch auf der Lebensqualität und der subjektiven Befindlichkeit der therapierten Patienten. Eine objektive Reduktion des Schlussdefizits der rechtsseitig gelegenen Segelklappe bedeutete nicht unmittelbar, dass auch subjektiv eine Verbesserung der Begleiterscheinungen eintrat, die maßgeblich die Lebensqualität der Behandelten beeinflusste. Die betrachteten Parameter, die für diese Fragestellung drei Monate postinterventionell untersucht wurden, wiesen keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Devicegruppen auf:

Der NYHA-Grad zeigte in jeder der drei Device-Gruppen eine signifikante Reduktion drei Monate nach Intervention (s. Abb. 9). Daraus lässt sich schließen, dass in unserer

untersuchten Stichprobe alle drei Devices das Auftreten von Dyspnoe in dem betrachteten postinterventionellen Zeitraum vergleichbar erfolgreich reduzieren konnten.

Die subjektive Einschätzung der physischen Gesundheit, welche anhand des SF-36-Fragebogen ermittelt wurde, präsentierte sich statistisch gleichwertig zwischen den Gruppen. Die Dynamik der „Mental Health“ gestaltete sich ähnlich: Beim 3-Monats-Follow-Up zeigte sich ein Anstieg im Vergleich zur präinterventionellen Erhebung in der MitraClip®- und TriClip®-Gruppe. Lediglich in der TriClip®-G4-Gruppe blieb dieser zwar aus, signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen präsentierten sich allerdings hier nicht. Eine mögliche Erklärung für die fehlende Steigerung in der TriClip®-G4-Gruppe wäre die Annahme, dass bereits präinterventionell der Wert der „Mental Health“ in der TriClip®-G4-Gruppe am höchsten war. Verbesserungen waren hier somit eventuell nicht so ausgeprägt beobachtbar, da diese in geringerem Maße durch die Intervention steigerbar waren als bei denjenigen Patienten, bei denen das Wohlbefinden eine stärkere Beeinträchtigung durch die Trikuspidalklappeninsuffizienz erfahren hatte.

Zu beachten ist an dieser Stelle, dass eine ausbleibende Zunahme der „Physical Health“ und „Mental Health“ im SF-36-Fragebogen nicht bedeutet, dass das Wohlbefinden und die Lebenszufriedenheit der Patienten durch die Clipsysteme keine Besserung haben erfahren können. Der SF-36-Fragebogen enthält 36 kurze Fragen, welche auf das emotionale Wohlbefinden und die körperliche Belastbarkeit und Selbstständigkeit der Versorgung abzielen. Diese geben Anhalt für eine Einschätzung des Befindens des Patienten, können den Zustand allerdings keinesfalls vollständig erfassen. Aspekte abseits des SF-36 können somit durchaus Veränderungen erfahren, ohne dass diese konkret im Fragebogen erfasst werden.

Interessant ist des Weiteren die Beobachtung, dass sich im 3-Monats-Follow-Up in allen drei Devicegruppen das Körpergewicht im Vergleich zur Baseline-Messung verringert hatte, wenn auch nicht in signifikantem Maße. Die beobachtete Tendenz lässt sich vermutlich auf eine verminderte Ödemneigung durch verringerten venösen Rückstau des Blutes vor dem rechten Herzen zurückführen. Im Rahmen einer Untersuchung, die über den von uns betrachteten Zeitraum von drei Monaten hinausgeht, wäre die Gewichtsentwicklung im zeitlichen Verlauf interessant.

#### 4.4 Sicherheit

Die periprozedurale Mortalität lag in allen drei Gruppen bei 0 % trotz der besonders hohen Risikobehaftung des Patientenkollektivs. Nicht nur das Auftreten periinterventioneller, sondern auch die Inzidenz postinterventioneller Komplikationen wie Single Leaflet Detachment und die Anzahl sowie Dauer postinterventioneller Hospitalisierungen und intensivstationärer Aufenthalte waren zwischen den Gruppen äquivalent. Somit konnte unsere Vermutung, dass vereinfachte Implantationsbedingungen der neueren Devices TriClip® und TriClip® G4, die eine bessere Positionierung und ein präziseres Segelfassen ermöglichen, langfristig eine geringere Rate an Ablösungen der Devices bedingen, nicht bestätigt werden.

Erfreulicherweise ist die 30-Tages-Mortalität in allen drei Devicegruppen deutlich geringer als die nach isolierter chirurgischer Trikuspidalklappenreparatur oder Trikuspidalklappenersatz. Laut einer Metaanalyse von Sarris-Michopoulos et al. (2022) zeigte sich eine 30-Tages-Mortalität von 4,7 % nach chirurgischer Klappenreparatur und von 12,6 % nach chirurgischem Klappenersatz, wohingegen diese in unserer Untersuchung bei 2,8 % in der MitraClip®-Gruppe, bei 2,9 % in der TriClip®-G4-Gruppe und sogar bei 0 % in der TriClip®-Gruppe lag. Während in der Studie zum chirurgischen Vorgehen der Klappenreparatur Patienten aller Altersklassen im Erwachsenenalter betrachtet wurden, betraf unsere Studie aufgrund der Selektion besonders risikobehafteter Patienten hauptsächlich diejenigen im fortgeschrittenen Alter, weshalb die deutlich geringere 30-Tages-Mortalität nach interventionellem Vorgehen besonders bemerkenswert ist. Somit war bei allen drei Devices eine deutlich größere Sicherheit gegenüber dem operativen Ansatz gegeben und bestätigte unsere These, dass es sich bei dem katheterbasierten Ansatz um eine effektive und sichere Alternative zur Operation an der Trikuspidalklappe handelt. Ein Vergleich der Performance der interventionellen Edge-to-Edge-Reparatur mit der Performance chirurgischer Verfahren über einen längeren Zeitraum bietet ebenfalls Raum für weitere Forschung.

#### 4.5 Der Prozedurablauf und dessen Abhängigkeit von der Devicegeneration

Betrachtung und Vergleich prozedurabhängiger Parameter zeigten, anders als das 3-Monats-Outcome der einzelnen Devices, signifikante Unterschiede zwischen den drei Gruppen. Die Device Time war zwar beim TriClip® und noch ausgeprägter beim TriClip® G4 geringer als in der MitraClip®-Gruppe, dies allerdings nicht signifikant. Die Durchleuchtungszeit pro Device jedoch zeigte sich in den neueren Device-Generationen signifikant reduziert, sodass hier der MitraClip® am ungünstigsten und der TriClip® G4 am vorteilhaftesten zur Darstellung kamen. Ein möglicher Verzerrer, der hier eine Rolle spielen könnte, ist die steigende Erfahrung und Übung der Implantateure im Laufe der Zeit. Der MitraClip® stellte schließlich das erste Device dar, das im Rahmen einer Edge-to-Edge-Reparatur in die Trikuspidalklappe eingesetzt wurde, weshalb die Operateure somit noch am wenigsten Erfahrung auf diesem Gebiet hatten. Allerdings kann dies allein kaum die in großem Maße und signifikant verringerten Durchleuchtungszeiten erklären, da in unsere Betrachtung bewusst nur die Patienten eingeschlossen wurden, welche den MitraClip® im letzten Jahr seiner Implantation, d.h. zwischen 05/2019 und 07/2020, erhalten hatten, um den verzerrenden Effekt einer steigenden Implantationserfahrung bei den neueren Devices möglichst gering zu halten. Beim TriClip® spielte bezüglich der vereinfachten Implantation wahrscheinlich das speziell auf die Rechtsherzanatomie ausgelegte Katheterführungssystem eine zentrale Rolle. Ein möglicher Grund dafür, dass beim TriClip® G4 die Durchleuchtungszeit für jedes Device noch deutlich geringer war als beim TriClip®, könnte in dem zusätzlich ermöglichten „Independent Grasping“ der Segel liegen. Dies bedeutet, dass durch einzelnes Greifen der Segel der Clip leichter und schneller und damit auch unter geringerer Durchleuchtungszeit positioniert werden kann.

Des Weiteren zeigte sich ein signifikanter Unterschied beim Mean Pressure Gradient (MPG), welcher am Ende der Prozedur und somit unmittelbar nach der Implantation echokardiographisch gemessen wurde. Je höher der Wert ist, desto stärker ist der Stenosegrad der betrachteten Klappe. Da die insuffiziente Klappe nur mit gleichzeitiger Zunahme der Stenose zu therapieren ist, ist eine Zunahme des MPG nach Clipimplantation natürlicherweise zu beobachten, was auch so in allen drei Devicegruppen gezeigt werden konnte. Es ist wichtig, den MPG-Anstieg durch die Prozedur so gering wie möglich zu halten, um eine nachteilige Hämodynamik zu verhindern. Unsere Beobachtungen zeigten

nun, dass der MPG nach MitraClip®-Implantation um einen signifikant höheren Betrag anstieg als nach TriClip®- und sogar um einen höchstsignifikant größeren Wert als nach TriClip®-G4-Implantation. Besonders beachtenswert ist hierbei der Umstand, dass in der TriClip®- und TriClip®-G4-Gruppe durchschnittlich eine höhere Anzahl an Clips pro Patient implantiert worden waren als in der MitraClip®-Gruppe, und dennoch der MPG geringer anstieg. Dies legt in dem Punkt der Erhöhung des Stenosegrades eine Unterlegenheit des MitraClips® gegenüber den anderen beiden Devices nahe. Ein möglicher Grund kann auch hier die wachsende Lernkurve der Operateure im Laufe der Zeit oder auch die vereinfachten Implantationsbedingungen bei beiden TriClip®-Generationen sein, bedingt durch ein verbessertes Kathetersystem sowie beim TriClip® G4 zusätzlich durch die Möglichkeit zum Independent Grasping, sodass eine präzisere Platzierung des Clips unter Verhinderung einer ausgeprägten Zunahme der Stenosekomponente möglich ist. Des Weiteren nimmt die Auswahl an verfügbaren Größen der einzelnen Devices von Generation zu Generation zu: Während der MitraClip® und der TriClip® lediglich in zwei Größen erhältlich waren, konnte der TriClip® G4 bereits in vier Größen angeboten werden. Dieser Umstand ermöglicht eine immer feinere und individuellere Anpassung an die Anatomie des Patienten. Somit kann sowohl bei einzelner als auch bei kombinierter Anwendung verschiedener Devicegrößen die beste Reduktion der Trikuspidalklappeninsuffizienz erwirkt werden, ohne den Stenosegrad deutlich zu erhöhen.

Nicht signifikant, aber interessant stellte sich folgende Tendenz dar: Die Aufenthaltsdauer am Universitätsklinikum Bonn und damit die prozedurbedingte Hospitalisierung lag bei den Patienten mit TriClip® G4 circa um einen Tag niedriger als bei den Mitra- und TriClip®-Patienten. Auch die Dauer des standardmäßigen Aufenthalts auf der Intensivstation nach TK-Clip-Implantation war in unserer TriClip®-G4-Stichprobe geringer als in den anderen Gruppen, wobei der MitraClip® die höchste intensivstationäre Aufenthaltsdauer aufwies. Eine mögliche Ursache insbesondere für den längeren intensivstationären Aufenthalt stellt hier vermutlich die höhere Belastung durch Komorbiditäten in der MitraClip®-Gruppe dar. Auch das operative Risiko, gemessen am EuroScore II, lag hier höher als in den anderen Gruppen, und könnte Auswirkungen darauf gehabt haben, dass eine längere stationäre und intensivstationäre Überwachung der Patienten nötig war. Weiterhin war vermutlich nach Implantation von TriClip® und TriClip® G4 aufgrund eines besseren Outcomes und besserer postinterventioneller Vitalparameter weniger Überwachung

notwendig. Die Gewichtung beider Faktoren hierbei sollte in weiteren, größeren Betrachtungen untersucht werden, um herauszufinden, ob die Unterschiede zufällig zustande kamen oder klinische Relevanz besaßen.

Die favorisierte Platzierung des Devices in anteroseptaler Position stellte sich in allen drei Gruppen dar. Diese Beobachtung deckte sich mit vorangegangenen Erkenntnissen, zum Beispiel einer am Universitätsklinikum Bonn durchgeführten Studie zum MitraClip® (Nickenig et al., 2017) oder der TRILUMINATE-Studie zum TriClip® (Nickenig et al., 2019a), welche ebenfalls unter anderem am Herzzentrum des UKB durchgeführt wurde. Dies erklärt sich laut Nickenig et al. (2019a) durch die meist lateral betonte Dilatation des TK-Anulus, da der septale Anteil aufgrund höherer Steifigkeit und Festigkeit seltener dilatiert. Das anteriore und posteriore Segel entfernen sich somit immer mehr vom septalen Segel und so kommt es zu einer meist anteroseptal, seltener zu einer posteroseptal gelagerten Koaptationslücke. Ein weiterer Faktor, der im Zusammenhang mit der Clipplatzierung diskutiert wird, ist der, dass eine Darstellung des anterioren und septalen Segels im Vierkammerblick der periinterventionellen transösophagealen Echokardiographie besonders aussagekräftig ist und die beste Einsehbarkeit anatomischer Strukturen ermöglicht. Hier ist zu diskutieren, ob die Bildqualität ebenfalls eine Rolle bei der Platzierung des Devices spielt und gegebenenfalls eine anteroseptale Positionierung deshalb bevorzugt wird (Nickenig et al., 2017). Zudem ist anzumerken, dass Besler et al. (2018) eine anteroseptale Lokalisation des Jets als Prädiktor für einen höheren Prozedurerfolg beschreiben.

#### 4.6 Limitationen und Empfehlungen

Eine Limitation unserer Studie liegt darin, dass es sich nicht um eine randomisierte kontrollierte und doppelt verblindete Studie handelt, welche den Goldstandard darstellen würde. Demnach kann man anhand unserer Beobachtungen keine verlässliche Aussage darüber treffen, ob die von uns beobachtete signifikante TI-Reduktion in allen drei Gruppen auch im weiteren Verlauf eine verringerte Morbidität und Mortalität bedingt, da wir keine medikamentös therapierte Kontrollgruppe im Vergleich betrachten konnten, in welcher der Verlauf der Trikuspidalklappeninsuffizienz ohne Intervention zu beobachten gewesen wäre. Eine Studie von Santoro et al. (2019) zeigte, dass eine

Trikuspidalklappeninsuffizienz der beiden höchsten Schweregrade massive und torrential bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie, einer weit verbreiteten Komorbidität bei diesem Krankheitsbild, das schlechteste Outcome sowie die höchste Mortalität und herzinsuffizienzbedingte Rehospitalisierungsrate aufwies. Dies legt die Vermutung nahe, dass eine Reduktion des TI-Schweregrads durch katheterbasierte Edge-to-Edge-Repair-Devices mit einer verbesserten Prognose einhergehen sollte. Dies lässt sich aufgrund unseres Studiendesigns jedoch nicht zuverlässig beurteilen.

Auch birgt eine Randomisierung ethische Herausforderungen, da eine rein konservative Therapie, welche nach aktuellem Wissenstand eine schlechtere Prognose aufweist, nicht unreflektiert durchführbar ist. Dennoch sind randomisierte Studien fundamental, um den Effekt der interventionellen Therapie und den Effekt rein konservativer Therapie unmittelbar gegenüberstellen und somit den erwarteten Zugewinn an Therapieerfolg, den die interventionelle Therapie bietet, betrachten zu können. Fragestellungen, die hier für einen Vergleich zwischen interventionellem und medikamentösem Vorgehen besonders von Belang sind, betreffen sowohl die Steigerung der Lebensqualität als auch eine mögliche Prognoseverbesserung.

So zeigte eine randomisierte kontrollierte Studie von Sorajja et al. (2023), dass, verglichen mit einer rein medikamentösen Behandlung der TI, durch Verwendung eines interventionellen Edge-to-Edge-Reparatur-Systems eine signifikant höhere Steigerung der Lebensqualität, gemessen anhand des Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ), erreicht werden konnte. Derartige Ergebnisse sind nur anhand dieses Studiendesigns interpretierbar und spielen eine wichtige Rolle bei der Entscheidungsfindung des therapeutischen Vorgehens von Arzt und Patient.

Eine Studie von Kurnaz et al. (2022) konnte durch eine Intervention mit dem TriClip®-Device eine Lebensverlängerung um durchschnittlich 1,64 Lebensjahre, im Vergleich zu einer rein medikamentösen Behandlung der TI, zeigen. Diese Beobachtung lässt schlussfolgern, dass sich der TriClip® trotz deutlich höherer Therapiekosten (laut Kurnaz et al. 25661,15 € für den TriClip® versus 3879,72 € für eine medikamentöse TI-Therapie, beides betrachtet für einen 60-Monats-Zeitraum bei Patienten mit NYHA III-IV) kosteneffektiv darstellt.



Eine Verblindung ist ebenfalls nicht ohne Weiteres unter Einhaltung ethischer Standards möglich, da Scheininterventionen ohne Clipimplantation durchgeführt werden müssten und diese Risiken bergen, welche ohne therapeutische Intervention im Rahmen des Eingriffs nicht zu rechtfertigen sind. Die ausbleibende Verblindung kann nun aber zu einer Verzerrung der subjektiven Wahrnehmungen des Gesundheitszustands und der Lebensqualität der Patienten führen und gegebenenfalls durch Erwartungen beeinflusst werden. Hierbei stellt sich nun die Frage, ob eine subjektiv höher wahrgenommene Qualität der Gesundheit durch die Erwartung von Verbesserungen wirklich ein Problem darstellt, da ein Hauptziel der Intervention schließlich ist, die Lebensqualität der Betroffenen zu steigern. Die Vergleichbarkeit zwischen den von uns betrachteten drei Gruppen wäre trotz fehlender Verblindung dennoch gegeben, wenn davon ausgegangen werden kann, dass Verzerrungen der Wahrnehmung zwischen den Gruppen ähnlich verteilt sind.

Eine weitere Limitation ist die Tatsache, dass unsere Untersuchung nur den postinterventionellen Dreimonatszeitraum einschließt und keine Aussagen zum längerfristigen Outcome der unterschiedlichen Devices macht. Eine weitere Nachbetreuung am Universitätsklinikum Bonn fand und findet zwar statt, konnte aber zum aktuellen Zeitpunkt noch keine aussagekräftig vergleichbaren Gruppen akquirieren. Eine große Rolle spielte hierbei sicherlich die COVID-19-Pandemie und damit die Hemmschwelle vieler Patienten, die Herzkloppambulanz des Uniklinikums aufzusuchen. Ein zusätzlich erschwerender Faktor war die Tatsache, dass viele Patienten eigens für die Intervention aus anderen Städten das UKB aufgesucht hatten und sich aufgrund der Entfernung gegen eine Nachsorge in Bonn entschieden. Um nun valide Aussagen über die langfristige Prognose der mit den Devices versorgten Patienten treffen zu können, ist die Betrachtung größerer Patientenkollektive zu Baseline- und zu weiteren Follow-Up-Zeitpunkten von großer Relevanz.

Außerdem birgt die Tatsache, dass die Effekte der Allgemeinanästhesie auf die Hämodynamik der Patienten während der Prozedur bisher nicht genau quantifiziert werden konnten, eine weitere Unsicherheit. So gibt es die Möglichkeit, dass sich Blutfluss und Insuffizienz während der Intervention unter Anästhetikaeinsatz geringfügig anders darstellen als bei der Messung im alltäglichen Setting. Hieraus ergibt sich die Gefahr, bestimmte Parameter wie beispielsweise den MPG falsch einzuschätzen. Unsere erfolgreich verbesserten TI-Parameter postinterventionell und bei den Follow-Ups legen nicht nahe, dass dies

bei unserer Studie eine große Rolle spielte. Weitere Untersuchungen zu dieser Thematik wären aber dennoch sinnvoll, um auch geringfügige Effekte zu demaskieren und die Prozedur sowie gegebenenfalls den Ablauf der Anästhesie anpassen zu können.

#### 4.7 Ausblick

Neben den nach aktuellem Wissensstand sicheren und effektiven, hier untersuchten Clip-Devices zur perkutanen Edge-to-Edge-Reparatur der Trikuspidalklappeninsuffizienz stehen zudem weitere Devices zur Verfügung, welche zum Teil noch in klinischer Erprobung sind.

Eine Möglichkeit, um größere Koaptationsdefekte zu reparieren, bei denen eine Edge-to-Edge-Reparatur aufgrund ausgeprägter Distanzen zwischen den Segeln allein nicht ausreicht, ist eine vorangehende Intervention mittels Cardioband. Dieses Device führt, wie zuvor bereits beschrieben, zu einer Raffung des Trikuspidalklappen-Anulus und damit zu einer Annäherung der Segel, sodass im Folgenden eine Clipimplantation erfolgreich möglich wird. Kombinationen an Devices sind noch nicht umfangreich erprobt und sollten Anlass für weitere Studien geben, um einem möglichst großen Patientenkollektiv die Möglichkeit zur katheterbasierten Reparatur der Trikuspidalklappeninsuffizienz zu geben.

Aktuell befinden sich insbesondere interventionelle Klappenersatz-Devices zur Therapie der Trikuspidalklappeninsuffizienz in klinischer Erprobung. Hier zu nennen sind die Cardiovalve<sup>®</sup> sowie das EVOQUE<sup>®</sup>-System der Firma Edwards Lifesciences. Eine Studie von Webb et al. (2022) konnte zeigen, dass sich der Effekt des EVOQUE<sup>®</sup>-Klappenersatzes bei Betrachtung über zwölf Monate nach Intervention auf TI-Reduktion sowie auf Symptomverbesserung nachhaltig darstellte. Eine niedrige Mortalitätsrate sowie eine geringe herzinsuffizienzbedingte Hospitalisierungsrate im ersten Jahr nach Intervention wiesen zudem auf eine hohe Sicherheit des Devices hin. Weitere Studien laufen derzeit, so beispielsweise die multinationale TRISCEND-II-Studie, welche bis zu 150 Patienten, die mit dem EVOQUE<sup>®</sup>-System behandelt wurden, an Zentren in Europa, Kanada und den USA betrachtet (Kodali et al., 2022).

Wünschenswert wäre es zudem, zukünftig charakterisieren zu können, bei welchem Patienten welche Art von Device besonders gut geeignet ist, um die bestmöglichen Effekte zu erzielen.

Auch Untersuchungen zu Patientengruppen mit anatomischen Besonderheiten und deren Eignung für die interventionelle Edge-to-Edge-Reparatur können wichtige Ergebnisse liefern, die auch ihnen eine effektive und sichere Behandlung der TI ermöglichen. Eine Studie von Sugiura et al. (2021), die die Patienten betrachtete, die im Zeitraum zwischen 2015 und 2020 am Universitätsklinikum Bonn ein TK-Device (MitraClip®, TriClip® oder PASCAL®-Clip) erhalten hatten, stellte dar, dass ein nicht unerheblicher Anteil der Patienten (28,9 %) eine Vier-Segel-Konfiguration der Trikuspidalklappe aufwies und diese Patienten ein signifikant erhöhtes Risiko für eine postprozedural residuelle TI hatten. Dies lässt schlussfolgern, dass ein besonderes Augenmerk auf diese Patienten bereits ab dem Zeitpunkt der ersten TK-Evaluation gelegt werden sollte. Weitere Studien zum Nutzen und Outcome der Edge-to-Edge-Reparatur bei diesem besonderen Patientenkollektiv stehen noch aus.

## 5. Zusammenfassung

Die von uns untersuchten Devices MitraClip®, TriClip® und TriClip® G4 stellen alle eine effektive und sichere Möglichkeit zur Therapie einer ausgeprägten, symptomatischen Trikuspidalklappeninsuffizienz als interventionelle Alternative zur chirurgischen Klappenreparatur bei inoperablen Patienten dar. Bei den untersuchten 38 MitraClip®, 39 TriClip®- und 37 TriClip® G4-Patienten zeigten sich sowohl objektive Parameter der Echokardiographie und der physischen Belastbarkeit als auch subjektive Faktoren, welche die Symptombelastung erfassen, bei allen drei Devices gleichwertig verbessert und wiesen positive Ergebnisse innerhalb der betrachteten ersten drei Monate nach Intervention auf.

Eine signifikante Über- oder Unterlegenheit eines der drei Devices bezüglich der Effektivität und Sicherheit zeigte sich innerhalb unserer Betrachtung nicht, jedoch schienen TriClip® und in noch höherem Maße TriClip® G4 in ihren Implantationsbedingungen dem MitraClip® überlegen zu sein. So stellte sich, bei einer durchschnittlichen Durchleuchtungszeit für die Implantation eines einzelnen Devices von 2,34 min, der TriClip® G4 signifikant günstiger dar als der TriClip® mit 3,38 min und insbesondere als der MitraClip® mit durchschnittlich 5,78 min. Dies könnte, ebenso wie der deutlich geringere, postinterventionelle MPG als möglicher Indikator für eine iatrogene Stenosekomponente, der beim TriClip® G4 durchschnittlich 1,35 mmHg betrug und einen signifikanten Unterschied zu den 2,3 mmHg des MitraClips® darstellte, einen Hinweis auf eine einfachere und genauere Clipplatzierung geben.

Langzeitdaten der drei Devices stehen noch nicht in ausreichendem Maße zur Verfügung und sollten zukünftig betrachtet werden, um auch im weiteren Verlauf unsere These der äquivalenten Effektivität und Sicherheit zu bewerten. Hier scheinen auch Vergleiche mit dem Langzeit-Outcome der chirurgischen Therapieansätze essenziell wichtig. Studien über den kombinierten Einsatz interventioneller Devices mit verschiedenen Ansatzpunkten sind ebenfalls ausstehend.

## 6. Abbildungsverzeichnis

<b>Abb. 1:</b>	Bikuspidalisations- vs. Triple-Orifice-Technik (nach Braun et al., 2018)	22
<b>Abb. 2:</b>	Flussdiagramm des Patienteneinschlusses und der Untersuchungszeitpunkte	29
<b>Abb. 3:</b>	Angewandte statistische Testverfahren bei den jeweiligen Parametern und Fragestellungen	33
<b>Abb. 4:</b>	Verteilung des <i>TI-Grades</i> in der transthorakalen Echokardiographie bei präinterventioneller Messung (Baseline), bei Entlassung (Discharge) sowie beim 3-Monats-Follow-Up, aufgeschlüsselt nach Device	65
<b>Abb. 5:</b>	Darstellung der <i>Vena-contracta-(VC)-Weite</i> in transthorakaler Echokardiographie bei präinterventioneller Messung (Baseline), bei Entlassung (Discharge) sowie beim 3-Monats-Follow-Up, aufgeschlüsselt nach Device	66
<b>Abb. 6:</b>	Darstellung der <i>Effective Regurgitant Orifice Area (EROA)</i> in transthorakaler Echokardiographie bei präinterventioneller Messung (Baseline), bei Entlassung (Discharge) sowie beim 3-Monats-Follow-Up, aufgeschlüsselt nach Device	67
<b>Abb. 7:</b>	Darstellung des <i>Regurgitationsvolumens</i> in transthorakaler Echokardiographie bei präinterventioneller Messung (Baseline), bei Entlassung (Discharge) sowie beim 3-Monats-Follow-Up, aufgeschlüsselt nach Device	68
<b>Abb. 8:</b>	Darstellung des <i>systolischen pulmonalarteriellen Druckes (sPAP)</i> in transthorakaler Echokardiographie bei präinterventioneller Messung (Baseline), bei Entlassung (Discharge) sowie beim 3-Monats-Follow-Up, aufgeschlüsselt nach Device	69
<b>Abb. 9:</b>	Verteilung des <i>NYHA-Stadiums</i> präinterventionell (Baseline) sowie beim 3-Monats-Follow-Up, aufgeschlüsselt nach Device	70
<b>Abb. 10:</b>	Darstellung der <i>Physical Health</i> , erhoben mittels SF-36, bei präinterventioneller Messung (Baseline) sowie beim 3-Monats-Follow-Up, aufgeschlüsselt nach Device	71

- Abb. 11:** Darstellung der *Mental Health*, erhoben mittels SF-36, bei präinterventioneller Messung (Baseline) sowie beim 3-Monats-Follow-Up, aufgeschlüsselt nach Device 72
- Abb. 12:** Darstellung der *Durchleuchtungszeit* pro implantiertem Device, aufgeschlüsselt nach Device 73
- Abb. 13:** Darstellung des *Mean Pressure Gradient (MPG)*, gemessen periinterventionell unmittelbar nach Clipimplantation, aufgeschlüsselt nach Device 74

## 7. Tabellenverzeichnis

- Tab. 1:** Parameter zur Graduierung der Trikuspidalklappeninsuffizienz (modifiziert nach Mauri und ten Freyhaus, 2020 und Vogelhuber et al. 2020) 16
- Tab. 2:** Charakteristika der Patientengruppen vor Clipimplantation und Untersuchung auf signifikante Unterschiede in der Gruppenzusammensetzung 37-41
- Tab. 3:** Darstellung der Veränderungen der im 3-Monats-Follow-Up gemessenen Parameter, verglichen mit der Baseline-Messung vor Intervention, und Untersuchung auf signifikante Unterschiede zwischen den drei Gruppen 63-64
- Tab. 4:** Darstellung der Parameter der Implantationsprozedur sowie von postinterventionellen Komplikationen im Vergleich zwischen den drei Device-Gruppen 77-78

## 8. Literaturverzeichnis

Abbott, 2022: TriClip™ Tricuspid Valve Repair. <https://www.structuralheart.abott/int/products/transcatheter-tricuspid-valve-repair/triclip-tmvr-teer> (Zugriffsdatum: 19.06.2023)

Arsalan M, Walther T, Smith RL, Grayburn PA. Tricuspid regurgitation diagnosis and treatment. *Eur Heart J* 2017; 38: 634–638

Ascione G, Del Forno B, Carino D, Lapenna E, Schiavi D, Denti P, Bisogno A, Verzini A, Iaci G, Alfieri O, Castiglioni A, Bonis M de. Treatment of isolated tricuspid regurgitation in 2020: an update. *Fac Rev* 2020; 9: 26

Barker CM, Cork DP, McCullough PA, Mehta HS, van Houten J, Gunnarsson C, Mollenkopf S, Verta P. Healthcare utilization in clinically significant tricuspid regurgitation patients with and without heart failure. *J Comp Eff Res* 2021; 10: 29–37

Besler C, Orban M, Rommel K-P, Braun D, Patel M, Hagl C, Borger M, Nabauer M, Massberg S, Thiele H, Hausleiter J, Lurz P. Predictors of Procedural and Clinical Outcomes in Patients With Symptomatic Tricuspid Regurgitation Undergoing Transcatheter Edge-to-Edge Repair. *JACC Cardiovasc Interv* 2018; 11: 1119–1128

Braun D, Orban M, Orban M, Hagl C, Massberg S, Nabauer M, Hausleiter J. Transcatheter Edge-to-Edge Repair for Severe Tricuspid Regurgitation Using the Triple-Orifice Technique Versus the Bicuspidalization Technique. *JACC Cardiovasc Interv* 2018; 11: 1790–1792

Braun D, Rommel K-P, Orban M, Karam N, Brinkmann I, Besler C, Massberg S, Nabauer M, Lurz P, Hausleiter J. Acute and Short-Term Results of Transcatheter Edge-to-Edge Repair for Severe Tricuspid Regurgitation Using the MitraClip XTR System. *JACC Cardiovasc Interv* 2019; 12: 604–605



Chatzinikolaou A, Tzikas S, Lavdaniti M. Assessment of Quality of Life in Patients With Cardiovascular Disease Using the SF-36, MacNew, and EQ-5D-5L Questionnaires. *Cureus* 2021; 13: e17982

Dietz MF, Prihadi EA, van der Bijl P, Goedemans L, Mertens BJA, GURSOY E, van Genderen OS, Ajmone Marsan N, Delgado V, Bax JJ. Prognostic implications of right ventricular remodeling and function in patients with significant secondary tricuspid regurgitation. *Circulation* 2019; 140: 836-845

Enriquez-Sarano M, Messika-Zeitoun D, Topilsky Y, Tribouilloy C, Benfari G, Michelena H. Tricuspid regurgitation is a public health crisis. *Prog Cardiovasc Dis* 2019; 62(6): 447-451

Hahn RT, Zamorano JL. The need for a new tricuspid regurgitation grading scheme. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017; 18: 1342–1343

Kodali S, Hahn RT, George I, Davidson CJ, Narang A, Zahr F, Chadderdon S, Smith R, Grayburn PA, O'Neill WW, Wang DD, Herrmann H, Silvestry F, Elmariah S, Inglessis I, Passeri J, Lim DS, Salerno M, Makar M, Mack MJ, Leon MB, Makkar R. TRISCEND Investigators. Transfemoral Tricuspid Valve Replacement in Patients With Tricuspid Regurgitation: TRISCEND Study 30-Day Results. *JACC Cardiovasc Interv* 2022; 15: 471-480

Kurnaz M, Ökçün S, Kahveci G, Şen S, Koçkaya G. Cost-Effectiveness Analysis of the TriClip™ Transcatheter Tricuspid Valve Repair System in Patients with Tricuspid Regurgitation. *Anatol J Cardiol* 2022; 26(3): 198-209

Lurz P, Kresoja K-P. Pathophysiologie und Epidemiologie der Trikuspidalklappeninsuffizienz. *Cardiovasc* 2020; 20: 24-27

Lurz P, Stephan von Bardeleben R, Weber M, Sitges M, Sorajja P, Hausleiter J, Denti P, Trochu J-N, Nabauer M, Tang GHL, Biaggi P, Ying S-W, Trusty PM, Dahou A, Hahn RT, Nickenig G. Transcatheter Edge-to-Edge Repair for Treatment of Tricuspid Regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 2021; 77: 229–239

Mauri V, Freyhaus H ten. Diagnostik der Trikuspidalklappeninsuffizienz. *Cardiovasc* 2020; 20: 28–30

McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, Burri H, Butler J, Čelutkienė J, Chioncel O, Cleland JGF, Coats AJS, Crespo-Leiro MG, Farmakis D, Gilard M, Heymans S, Hoes AW, Jaarsma T, Jankowska EA, Lainscak M, Lam CSP, Lyon AR, McMurray JJV, Mebazaa A, Mindham R, Muneretto C, Francesco Piepoli M, Price S, Rosano GMC, Ruschitzka F, Kathrine Skibelund A; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021; 42(36): 3599-3726

Nagaraja V, Kapadia SR, Miyasaka R, Harb SC, Krishnaswamy A. Contemporary review of percutaneous therapy for tricuspid valve regurgitation. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2020; 18: 209–218

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: 1802–1814

Nickenig G, Weber M, Lurz P, Bardeleben RS von, Sitges M, Sorajja P, Hausleiter J, Denti P, Trochu J-N, Nabauer 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* 2019a; 394: 2002–2011

Nickenig G, Weber M, Schueler R, Hausleiter J, Näbauer M, Bardeleben RS von, Sotiriou E, Schäfer U, Deuschl F, Kuck K-H, Kreidel F, Juliard J-M, 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* 2019b; 73: 1905–1915

Park JB, Lee SP, Lee JH, Yoon YE, Park EA, Kim HK, Lee W, Kim YJ, Cho GY, Sohn DW. Quantification of right ventricular volume and function using single-beat three-dimensional echocardiography: a validation study with cardiac magnetic resonance. *J Am Soc Echocardiogr* 2016; 29: 392-401

Praz F, Braun D, Unterhuber M, Spirito A, Orban M, Brugger N, Brinkmann I, Spring K, Moschovitis A, Nabauer M, Blazek S, Pilgrim T, Thiele H, Lurz P, Hausleiter J, Windecker S. Edge-to-Edge Mitral Valve Repair With Extended Clip Arms: Early Experience From a Multicenter Observational Study. *JACC: Cardiovascular Interventions* 2019; 12: 1356-1365

Rommel K-P, Besler C, Noack T, Blazek S, Roeder M von, Fengler K, Ender J, Gutberlet M, Desch S, Borger MA, Thiele H, Lurz P. Physiological and Clinical Consequences of Right Ventricular Volume Overload Reduction After Transcatheter Treatment for Tricuspid Regurgitation. *JACC Cardiovasc Interv* 2019; 12: 1423–1434

Santoro C, Del Marco Castillo A, González-Gómez A, Monteagudo JM, Hinojar R, Lorente A, Abellás M, Vieitez JM, Garcia Martìn A, Casas Rojo E, Ruíz S, Barrios V, Luis Moya J, Jimenez-Nacher JJ, Zamorano Gomez JL, Fernández-Golfín C. Mid-term outcome of severe tricuspid regurgitation: are there any differences according to mechanism and severity? *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2019; 20: 1035–1042

Sarris-Michopoulos P, Macias AE, Sarris-Michopoulos C, Woodhouse P, Buitrago D, Salerno TA, Magarakis M. Isolated tricuspid valve surgery-Repair versus replacement: A meta-analysis. *J Card Surg* 2022; 37: 329–335

Silaschi M, Treede H. Chirurgische Behandlung der Trikuspidalklappeninsuffizienz. *Cardiovasc* 2020; 20: 31-34

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

Sorajja P, Whisenant B, Hamid N, Naik H, Makkar R, Tadros P, Price MJ, Singh G, Fam N, Kar S, Schwartz JG, Mehta S, Bae R, Sekaran N, Warner T, Makar M, Zorn G, Spinner EM, Trusty PM, Benza R, Jorde U, McCarthy P, Thourani V, Tang GHL, Hahn RT, Adams DH; TRILUMINATE Pivotal Investigators. Transcatheter Repair for Patients with Tricuspid Regurgitation. *N Engl J Med* 2023; 388(20): 1833-1842

Sugiura A, Tanaka T, Kavsar R, Oeztuerk C, Vogelhuber J, Wilde N, Becher MU, Zimmer S, Nickenig G, Weber M. Leaflet Configuration and Residual Tricuspid Regurgitation after Transcatheter Edge-to-Edge Tricuspid Repair. *JACC Cardiovasc Interv* 2021; 14: 2260-2270

Topilsky Y, Maltais S, Medina Inojosa J, Oguz D, Michelena H, Maalouf J, Mahoney DW, Enriquez-Sarano M. Burden of Tricuspid Regurgitation in Patients Diagnosed in the Community Setting. *JACC Cardiovasc Imaging* 2019; 12(3): 433-442

Ueno K, Kamiya K, Hamazaki N, Nozaki K, Ichikawa T, Yamashita M, Uchida S, Kawabata M, Maekawa E, Yamaoka-Tojo M, Matsunaga A, Ako J. Usefulness of physical function sub-item of SF-36 survey to predict exercise intolerance in patients with heart failure. *Eur J Cardiovasc Nurs* 2021; 21: 174-177

Utsunomiya H, Harada Y, Susawa H, Takahari K, Ueda Y, Izumi K, Itakura K, Ikenaga H, Hidaka T, Fukuda Y, Shiota T, Kihara Y. Comprehensive Evaluation of Tricuspid Regurgitation Location and Severity Using Vena Contracta Analysis: A Color Doppler Three-Dimensional Transesophageal Echocardiographic Study. *J Am Soc Echocardiogr* 2019; 32: 1526-1537

Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J, Capodanno D, Conradi L, Bonis M de, Paulis R de, Delgado V, Freemantle N, Gilard M, Haugaa KH, Jeppsson A, Jüni P, Pierard L, Prendergast BD, Sádaba JR, Tribouilloy C, Wojakowski W. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2021; 43: 561-632

Velichkov M, Otto S, Hamadanchi A, Schulze C, Möbius-Winkler S. MitraClip® NTR vs. XTR-System zur Transkatheter-Trikuspidalklappenreparatur bei Trikuspidalinsuffizienz. *Clin Res Cardiol* 2021; 10: 1695

Vogelhuber J, Öztürk C, Weber M, Nickenig G. Trikuspidalinsuffizienz: Die vernachlässigte Klappe. *Dtsch Arztebl* 2020; 117: 18-26

Webb JG, Chuang AM-Y, Meier D, Bardeleben RS von, Kodali SK, Smith RL, Hausleiter J, Ong G, Boone R, Ruf T, George I, Szerlip M, Nábauer M, Ali FM, Moss R, Kreidel F, Bapat V, Schnitzler K, Ye J, Wild M, Akodad M, Deva DP, Chatfield AG, Mack MJ, Grayburn PA, Peterson MD, Makkar R, Leon MB, Hahn RT, Fam NP. Transcatheter Tri-cuspid Valve Replacement With the EVOQUE System: 1-Year Outcomes of a Multicenter, First-in-Human Experience. *JACC Cardiovasc Interv* 2022; 15: 481–491

Weber M. Interventionelle Therapie der Trikuspidalklappeninsuffizienz. *Cardiovasc* 2020; 20: 35–38

## 9. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen danken, die mich auf dem Weg zur Promotion unterstützt haben:

Großer Dank gilt meinem Doktorvater und Betreuer Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Marcel Weber für die Möglichkeit, in seiner Arbeitsgruppe meine Promotionsarbeit anzufertigen, und für seine tatkräftige, stets freundliche Unterstützung.

Auch Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Georg Nickenig gilt großer Dank für die Möglichkeit der Promotion in seiner kardiologischen Klinik am UKB.

Meinen Kolleginnen und Kollegen aus der TK- und MK-Arbeitsgruppe möchte ich besonderen Dank aussprechen: Frau Zita Schwaibold danke ich für die gute Einarbeitung, ihre Unterstützung und die hilfreichen Telefonate, Herrn Oliver Urbach möchte ich danken für die wechselseitige Unterstützung und die zuverlässige Fortführung der Datenerhebung. Auch Frau Isabel Sommer gilt großer Dank für ihre Hilfsbereitschaft und die freundschaftliche Unterstützung.

Danken möchte ich auch den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Studienzentrale, Herrn Dr. med. Mahmoud Balata, Frau Jennifer Richter, Frau Katja Schaprian und Herrn Justus Mann sowie Herrn Dr. med. Christian Zchoval, für ihre stete Hilfsbereitschaft, Unterstützung und die nette Atmosphäre, die meine Arbeit stets erleichtert hat.

Auch meinen Doktoranden-Kolleginnen Frau Johanna Mölleken, Frau Sophie Hofmann und Frau Marei Lorenz gilt großer Dank für die gute Zusammenarbeit, die freundschaftliche Atmosphäre und die zuverlässige wechselseitige Unterstützung.

Danken möchte ich zudem allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der kardiologischen Stationen sowie besonders der kardiologischen Ambulanz, die mir meine Datenerhebung überhaupt erst ermöglicht und mich stets unterstützt haben. Hierzu zählen alle Ärztinnen und Ärzte sowie Medizinischen Fachangestellten in der Sprechstunde, im Labor und der Echokardiographie, sowie die Sekretärinnen Frau Birgit Piehl, Frau Heike Grün-Zeilingner und Frau Anne Brandt.

Ein großer Dank gilt insbesondere allen Patientinnen und Patienten, die sich bereiterklärt haben, Teil der Studie zu sein und sich zur ausführlichen Datenerhebung zur Verfügung gestellt haben.

Herrn Nikolai Spuck möchte ich großen Dank aussprechen für seine ausführliche und gute statistische Beratung, die mir eine Auswertung und Interpretation der Daten überhaupt erst ermöglicht hat.

Ebenfalls herzlich danken möchte ich Herrn Dr. med. Atsushi Sugiura für seine hilfreiche und freundliche Unterstützung und Beratung bei der Thematik.

Ganz besonders danke ich meinen Eltern, die mir mein Studium überhaupt erst ermöglicht und mich jederzeit unterstützt haben, sowie meiner Schwester und auch meinen Freundinnen und Freunden für ihren Beistand während der gesamten Zeit.