

Aus dem Herzzentrum der Universität zu Köln
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin III
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. St. Baldus

**Auswirkung des
vorbestehenden rechtsventrikulären Remodelings
auf Symptomatik und Prognose
nach kathetergestützter Therapie
der Trikuspidalklappeninsuffizienz**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der ärztlichen Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Marc-André Ehrenfels
aus Würzburg

promoviert am 22. April 2025

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink

1. Gutachter: Privatdozent Dr. med. C. Iliadis
2. Gutachter: Privatdozent Dr. rer. nat. R. Stehle

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

Herr PD Dr. Christos Iliadis

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Darlegung des eigenen Anteils an der vorliegenden Arbeit gemäß § 8 (5a – kumulative Promotion) der Promotionsordnung:

Gemeinsam mit Herrn PD Dr. Christos Iliadis durfte ich wesentlichen Anteil an der Entwicklung des Studiendesigns sowie der Zusammenstellung der verschiedenen Instrumente zur Datenerhebung nehmen.

Der dieser Arbeit zugrunde liegende Datensatz wurde von mir unter Mitwirkung von Frau Dr. Caroline Fretter in der Klinik III für Innere Medizin der Universitätsklinik Köln erstellt.

Die dieser Arbeit zugrunde liegenden klinischen Untersuchungen und Befragungen auf der Krankenstation 3.1 der Klinik III für Innere Medizin der Universitätsklinik Köln sind von mir selbst und Frau Dr. Caroline Fretter ausgeführt worden.

Die dieser Arbeit zugrunde liegenden klinischen Untersuchungen und Befragungen in der kardiologischen Ambulanz der Klinik III für Innere Medizin der Universitätsklinik Köln sind von mir selbst und Frau Dr. Caroline Fretter ausgeführt worden.

Die dieser Arbeit zugrunde liegenden Messergebnisse wurden ohne meine Mitarbeit im Labor der Universitätsklinik Köln ermittelt.

Die Untersuchungen im Echokardiographie-Labor haben Herr PD Dr. Christos Iliadis, Frau Dr. Monique Brüwer, Frau Dr. Jennifer von Stein und Herr Dr. Dennis Mehrkens vorgenommen und gemeinsam mit mir ausgewertet.

Die Eingriffe und Untersuchungen im Herzkatheter-Labor wurden von Herrn Prof. Dr. Roman Pfister und Herrn Prof. Dr. Marcel Halbach durchgeführt.

Die Analyse des Datensatzes wurde von mir selbst mit dem Programm IBM SPSS Statistics, Version 28 (IBM, Armonk, NY, USA) durchgeführt.

Ich habe führend in gemeinsamer Erstautorenschaft mit Herrn PD Dr. Christos Iliadis den Entwurf des Manuskriptes übernommen. Eine entsprechende schriftliche Erklärung meines Betreuers und aller Koautorinnen und Koautoren gemäß § 8 (5a), die meinen geleisteten Beitrag zu der Arbeit detailliert beschreibt und aus der hervorgeht, dass ich den wesentlichen Teil der Arbeit geleistet habe, wurde dem Promotionsbüro mit allen Unterschriften vorgelegt.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 17.01.2025

Unterschrift:

Danksagung

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

Mein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. Christos Iliadis für die ausgezeichnete Betreuung und enorme Unterstützung bei der Umsetzung der gesamten Arbeit. Stets bin ich bei Fragen oder Unklarheiten auf ein offenes Ohr gestoßen und habe konstruktives Feedback erhalten. Die Geduld und das kollegiale Miteinander waren wirklich außergewöhnlich, und ich hätte mir keine bessere Betreuung wünschen können.

Ein großes Dankeschön geht auch an das gesamte Team des Herzzentrums für die Unterstützung und die freundliche Arbeitsatmosphäre.

Außerdem danke ich meiner Familie und meinen Freunden – insbesondere meiner Freundin Julia Thomas – für ihre Zusprüche, Ermutigungen und den nötigen Rückhalt während der Arbeit an dieser Dissertation.

INHALTSVERZEICHNIS

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	6
1. ZUSAMMENFASSUNG	7
2. EINLEITUNG	9
2.1. Relevanz der Trikuspidalklappeninsuffizienz	9
2.1.1. Definition, Einteilung und Pathophysiologie	9
2.1.2. Epidemiologie, Prognose und Klinik	11
2.1.3. Therapie	12
(1) Segelbasierte Rekonstruktion (Edge-to-Edge Repair)	13
(2) Direkte Annuloplastie	15
2.2. Rechtsventrikuläres Remodeling bei Trikuspidalklappeninsuffizienz	17
2.2.1. Definition und Pathophysiologie	17
2.2.2. Bedeutung für die Einteilung der Phänotypen	18
2.2.3. Bedeutung für Prognose und Therapie	20
2.3. Fragestellung und Ziel der Arbeit	21
3. PUBLIKATION	23
4. DISKUSSION	40
4.1. Zusammenfassung der Ergebnisse	40
4.2. Einordnung im Bezug zur Literatur und Fragestellung	40
4.3. Limitierungen der Arbeit	45
4.4. Fazit	45
5. LITERATURVERZEICHNIS	47
6. ANHANG	51
6.1. Abbildungsverzeichnis	51
7. VORABVERÖFFENTLICHUNG VON ERGEBNISSEN	52

Abkürzungsverzeichnis

A-FTI	Atriale Funktionelle Trikuspidalklappeninsuffizienz
FAC	Fractional area change
HR	Hazard Ratio
KCCQ	Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire
KI	Konfidenzintervall
NYHA	New York Heart Association
RV	Rechter Ventrikel
RVR	Rechtsventrikuläres Remodeling
TAPSE	Tricuspid annular systolic plane excursion
TEER	Transcatheter Edge-to-Edge Repair
TI	Trikuspidalklappeninsuffizienz
TMVr	Transcatheter mitral valve repair
TTVr	Transcatheter tricuspid valve repair
S'	RV Systolic Wave Velocity
V-FTI	Ventrikuläre Funktionelle Trikuspidalklappeninsuffizienz
6 MWD	6 minute walking distance

1. Zusammenfassung

Die hochgradige Trikuspidalklappeninsuffizienz (TI) ist häufig mit einer chronischen Volumenüberlastung sowie strukturellen und funktionellen Veränderungen des rechten Ventrikels (RV) assoziiert, die als rechtsventrikuläres Remodeling (RVR) bezeichnet werden. Diese Umbauvorgänge resultieren aus der erhöhten Volumenbelastung und können langfristig zu einer Verschlechterung der rechtsventrikulären Funktion führen. Die transkathetergestützte Trikuspidalklappenreparatur (TTVr) stellt eine minimalinvasive Behandlungsoption dar, die darauf abzielt, den Schweregrad der TI zu reduzieren und somit die kardiale Belastung zu senken. Erste Studien zeigen, dass die TTVr die Lebensqualität und Alltagsfunktionalität der betroffenen Patientinnen und Patienten verbessern kann. Dennoch ist die Bedeutung des präinterventionellen RVR auf die klinischen Ergebnisse und den Langzeitverlauf nach TTVr bisher nicht vollständig geklärt. Ziel unserer Studie und dieser Arbeit ist es daher, den Einfluss des RVR auf den prozeduralen Erfolg der TTVr, auf verschiedene Parameter der funktionellen Kapazität und Lebensqualität sowie auf die mittelfristige klinische Prognose und Überlebensraten zu analysieren.

Wir führten eine monozentrische Beobachtungsstudie an 223 Patientinnen und Patienten mit hochgradiger TI durch, die sich einer TTVr unterzogen hatten. Ziel der Studie war die Analyse von Veränderungen in der Lebensqualität, der funktionellen Leistungsfähigkeit im Alltag sowie der mittelfristigen klinischen Prognose. Ein weiterer Untersuchungsaspekt war die Patientensicherheit der TTVr und der Einfluss des RVR auf die Therapieergebnisse. Die Veränderung der Lebensqualität und Funktionalität wurde mithilfe der New York Heart Association (NYHA)-Klassifikation, des Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHFQ), des 36-Item Short Form Health Survey (SF-36) sowie der 6 minute walking distance (6 MWD) einen Monat nach der TTVr bewertet. Die mittelfristige Mortalität und die Häufigkeit von Krankenhauseinweisungen aufgrund von Herzinsuffizienz wurden über einen Zeitraum von einem Jahr erfasst.

Bei 137 von 223 Patientinnen und Patienten (61 %) wurde ein präprozedurales RVR diagnostiziert. Die Symptomatik, Lebensqualität und Funktionalität verbesserten sich in beiden Gruppen zu einem vergleichbaren Ausmaß. Eine Verbesserung um mindestens eine NYHA-Klasse wurde bei 57 % der Patientinnen und Patienten mit RVR und bei 65 % der Patientinnen und Patienten ohne RVR festgestellt. Die 6 MWD verbesserte sich bei 36 % der Patientinnen und Patienten mit RVR und bei 34 % der Patientinnen und Patienten ohne RVR. Im MLHFQ zeigte sich eine Verbesserung bei 81 % der Patientinnen und Patienten mit RVR und bei 69 % der Patientinnen und Patienten ohne RVR, während der SF-36 eine Verbesserung bei 68 % der Patientinnen und Patienten mit RVR und bei 65 % der Patientinnen und Patienten ohne RVR zeigte. Die Ein-Jahres-Mortalität und die Rate der Rehospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz waren in der RVR-Gruppe (24 % bzw. 30 %) im Vergleich zur Gruppe ohne RVR (8 % bzw. 13 %, beide $p < 0,05$) signifikant höher. In der multivariaten Analyse zeigte sich, dass RVR unabhängig mit einer erhöhten Mortalität (Hazard Ratio 2,3 [95 %-Konfidenzintervall 1,0–5,0] $p = 0,04$) sowie mit dem kombinierten Endpunkt aus Mortalität oder Rehospitalisierung (Hazard Ratio 2,0 [95 %-Konfidenzintervall 1,1–3,8] $p = 0,03$) assoziiert war.

Die TTVr war nach einem Monat, unabhängig vom Vorliegen eines RVR mit einer signifikanten Verbesserung der Lebensqualität assoziiert. Trotz der erhöhten Mortalität und Rehospitalisierungsrate aufgrund von Herzinsuffizienz bei Patientinnen und Patienten mit RVR zeigte sich, dass die TTVr auch in diesem Patientenkollektiv einen erheblichen symptomatischen Nutzen für Betroffene mit hochgradiger TI bietet.

2. Einleitung

2.1. Relevanz der Trikuspidalklappeninsuffizienz

Die Trikuspidalklappe wurde historisch oft als passive Struktur des rechten Herzens angesehen, der keine klinisch relevante Funktion zugeschrieben wurde. Da die Trikuspidalklappeninsuffizienz (TI) häufig bei Patientinnen und Patienten mit Komorbiditäten auftritt, wurde sie häufig als nebensächliche Begleiterscheinung schwerwiegenderer Erkrankungen des linken Herzens und der Lungengefäße betrachtet¹. Entgegen früherer Annahmen zeigen neuere Studienergebnisse, dass die Trikuspidalklappe eine bedeutendere Rolle spielt als bislang angenommen. Unabhängig von bestehenden Komorbiditäten ist die TI mit erhöhter Sterblichkeit und einem ungünstigen Krankheitsverlauf assoziiert²⁻⁴.

2.1.1. Definition, Einteilung und Pathophysiologie

Die Trikuspidalklappe ist die größte der vier Herzklappen und fungiert als Segelklappe des rechten Herzens. Sie reguliert den Bluttransport vom rechten Vorhof in den rechten Ventrikel während der Diastole und verhindert während der Systole den Rückfluss des Blutes in den Vorhof¹. Da das rechte Herz bei niedrigeren Druckverhältnissen als das linke Herz arbeitet, aber das gleiche Schlagvolumen transportieren muss, kommt der Anatomie des Trikuspidalklappenapparates eine besondere Bedeutung zu. Um die diastolische Füllung des rechten Ventrikels zu optimieren, ermöglicht die dynamische Bewegung des lateralen Annulus der Trikuspidalklappe (von Apex zur Basis) während der Entspannungsphase des Ventrikels einen zusätzlichen, passiven Bluttransfer vom rechten Vorhof in den rechten Ventrikel¹.

Die Trikuspidalklappe gehört zu den komplexesten und variabelsten Strukturen im menschlichen Körper. Obwohl die Trikuspidalklappe typischerweise aus drei Segeln (*Cuspis anterior*, *Cuspis posterior* und *Cuspis septale*) besteht, können in zahlreichen Fällen anatomische Variationen auftreten, bei denen zwei oder mehr als drei Segel vorhanden sind⁵.

Die Segel der Trikuspidalklappe sind dünner als die der Mitralklappe und werden durch Chordae tendineae unterstützt, die an einem großen anterioren Papillarmuskel entlang der lateralen Wand des rechten Ventrikels sowie an einem oder mehreren kleineren posterioren Papillarmuskeln befestigt sind⁶. In Anbetracht der komplexen chordalen Architektur und ihrer Anheftungsstellen ist die Trikuspidalklappe empfindlich gegenüber strukturellen und funktionellen Veränderungen des rechten Ventrikels sowie des interventrikulären Septums. Modifikationen des Trikuspidalklappenapparates oder der angrenzenden Strukturen können die Funktionalität der Klappe beeinträchtigen und einen retrograden Blutfluss in den rechten Vorhof verursachen, welcher die TI charakterisiert¹.

Basierend auf dem zugrunde liegenden Pathomechanismus wird die TI in primäre und sekundäre Formen unterteilt⁷. Die primäre TI entsteht durch eine direkte Fehlfunktion einer der Komponenten des Trikuspidalklappenapparates und stellt mit etwa 8–10 % der Fälle eine deutlich seltenere Entität dar^{7,8}. Diese kann die Folge angeborener Anomalien der Trikuspidalklappe (z. B. Ebstein-Anomalie) oder erworbener Ursachen wie Tumoren, systemischen Erkrankungen (z. B. Lupus erythematodes oder Sarkoidose), rheumatischen Herzerkrankungen, Endokarditis sowie iatrogenen Schäden durch kardiale Eingriffe sein^{1,7,8}. Eine TI, die mit einer Elektrode eines implantierten elektronischen Systems assoziiert ist, wird nach aktuellem Verständnis von der primären Ätiologie abgegrenzt und als eigenständige Kategorie eingestuft¹.

Bei Patientinnen und Patienten mit sekundärer TI (ca. 80 %) sind keine pathologischen Veränderungen der intrinsischen Struktur der Klappensegel vorhanden. Allerdings können aufgrund von Linksherzpathologien und der daraus resultierenden Erhöhung der rechtsventrikulären Nachlast strukturelle Veränderungen des rechten Ventrikels, des Trikuspidalannulus oder des rechten Vorhofs auftreten, die wiederum zu einer fehlerhaften Koaptierung der Klappensegel führen können^{7,8}. Die häufigsten Ursachen der sekundären TI sind linksseitige Klappen- und Myokarderkrankungen sowie die pulmonale Hypertonie^{7,8}.

2.1.2.Epidemiologie, Prognose und Klinik

Die signifikante TI ist ein vergleichsweise häufiger Befund und betrifft etwa eine von 25 Personen im höheren Lebensalter, wobei Frauen häufiger betroffen sind als Männer⁹. Analog zu anderen Herzklappenerkrankungen steigt die Prävalenz der TI mit zunehmendem Alter an^{10–12}. Die Häufigkeit einer mindestens moderaten, klinisch relevanten TI liegt in der Normalbevölkerung bei 0,8–2,7 % und nimmt mit steigendem Alter zu^{10,12}.

Die TI wird zudem häufig als Zufallsbefund im Rahmen einer routinemäßigen Echokardiografie bei Patientinnen und Patienten mit linksseitigen Herzerkrankungen diagnostiziert und tritt in ca. 20-30 % der Fälle im Rahmen einer begleitenden Herzinsuffizienz auf^{9,13}. Insbesondere entwickeln bis zu 50 % der Personen mit hochgradiger Mitralklappeninsuffizienz und etwa 25 % der Personen mit hochgradiger Aortenklappenstenose eine signifikante (mindestens moderate) TI^{14,15}. Trotz des gehäuftten Auftretens in Verbindung mit Komorbiditäten zeigte sich, dass die TI als unabhängiger prognostischer Prädiktor für ein erhöhtes Mortalitätsrisiko zu bewerten ist^{16,17}. Bei Individuen mit moderater bis hochgradiger TI wurde ein 2,0 bis 3,2-fach erhöhtes Risiko für die langfristige Gesamtmortalität im Vergleich zu Personen ohne oder mit trivialer TI festgestellt. Diese Erkenntnis unterstreicht die erhebliche klinische Relevanz des Krankheitsbildes¹⁷.

Bei Patientinnen und Patienten mit klinisch signifikanter TI treten typischerweise Zeichen einer chronischen Rechtsherzinsuffizienz auf. Dazu zählen eine systemische Flüssigkeitsretention, eine eingeschränkte kardiale Leistungsreserve und ein vermindertes Herzzeitvolumen^{1,18}. Symptome der systemischen Flüssigkeitsretention umfassen gestaute Jugularvenen, periphere Ödeme, Aszites und Anasarka¹. Die reduzierte kardiale Reserve führt zu Belastungsintoleranz, Dyspnoe und einer eingeschränkten funktionellen Kapazität, welche die Lebensqualität sowie die Alltagsbewältigung der Patientinnen und Patienten erheblich beeinträchtigen kann¹⁸. Darüber hinaus kann das verringerte Herzzeitvolumen zu einer fortschreitenden Schädigung von Endorganen führen, die durch eine Kombination aus venöser

Stauung und unzureichender Organperfusion bedingt ist^{1,18}. Häufige Endorganschäden, die im Zusammenhang mit einer chronischen hochgradigen TI und Rechtsherzinsuffizienz auftreten können, umfassen chronische Nierenschäden (kardiorenales Syndrom) sowie Leberschädigungen (kardiohepatisches Syndrom)^{1,18}. Die Anzeichen und Symptome können fälschlicherweise als Merkmale einer Linksherzinsuffizienz interpretiert werden, wodurch die rechtzeitige Diagnose und Therapie der TI zusätzlich verzögert werden kann¹.

2.1.3. Therapie

Entgegen der früheren Annahme, dass eine sekundäre TI bei erfolgreicher medikamentöser Behandlung der unterliegenden Grunderkrankung spontan regressieren könne, zeigen aktuelle Erkenntnisse, dass die Wirksamkeit konservativer Therapieansätze bei signifikanter TI stark limitiert ist^{18,19}. Die konventionelle chirurgische Behandlung einer isolierten hochgradigen TI ist mit einem beträchtlichen perioperativen Risiko assoziiert, und bisher konnte kein signifikanter Überlebensvorteil im Vergleich zur rein medikamentösen Therapie nachgewiesen werden. Daher hat sich die Behandlung der hochgradigen TI für die Mehrzahl der Patientinnen und Patienten zunehmend in Richtung interventioneller Ansätze verlagert^{20,21}. In den letzten Jahren wurden mehrere katheterbasierte Technologien entwickelt, um alternative Behandlungsoptionen für Hochrisikogruppen bereitzustellen, die für eine chirurgische Intervention nicht infrage kommen^{22,23}. Bisherige Studienergebnisse zu diesen interventionellen Verfahren zeigen eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität und der NYHA-Klasse. Gleichzeitig weisen die Daten auf ein hohes Sicherheitsprofil dieser Methoden hin, da die periinterventionelle Mortalität niedrig ausfiel^{24,25}. Die Methoden zur kathetergestützten Reparatur der Trikuspidalklappe (TTVr) zielen darauf ab, die Koaptation der Klappensegel zu verbessern. Dies kann entweder durch das Zusammenführen der Segel mittels Edge-to-Edge-Reparatur oder durch die Rekonstruktion des dilatierten Annulus durch direkte Annuloplastie erreicht werden²⁶. Die TTVr wird unter Allgemeinanästhesie durchgeführt und durch Fluoroskopie sowie transösophageale und 3D-intrakardiale Echokardiographie

unterstützt. Die Bildgebung der Trikuspidalklappe gestaltet sich oft herausfordernd aufgrund der variablen Anzahl an Klappensegeln, ihrer anterioren Lage und der dynamischen Koaptation, die je nach Volumenstatus variiert²⁷. Bei allen Verfahren wird in der Regel ein venöser Zugang über die Vena femoralis geschaffen, und das Kathetersystem bis in den rechten Vorhof vorgeschoben²⁷.

(1) Segelbasierte Rekonstruktion (Edge-to-Edge Repair)

Die segelbasierte Rekonstruktion der Trikuspidalklappe, auch als Edge-to-Edge Repair (TEER) bezeichnet, ist aktuell die weltweit am häufigsten angewandte Strategie der TTVr²⁸. Die TEER-Methode orientiert sich an der chirurgischen Technik nach Alfieri und verbessert die Annäherung der Klappensegel, um die Klappeninsuffizienz zu verringern. Dabei erfasst das *Device* die gegenüberliegenden Klappensegel und bringt sie näher zusammen, wodurch die Koaptationslücken und der Grad der TI reduziert werden²⁸. Um dies zu erreichen stehen zwei zugelassene *Devices* zur Verfügung²⁹. Der TriClip stellt ein spezialisiertes Multi-Steering-Delivery-System dar, das gezielt für die TEER der Trikuspidalklappe konzipiert wurde. Im Gegensatz dazu ist das PASCAL-System vielseitig einsetzbar und kann sowohl für die Mitralklappe als auch für die Trikuspidalklappe verwendet werden. Beide Systeme stehen in verschiedenen Größen zur Verfügung, um den anatomischen Variationen der Klappensegel und den unterschiedlichen Positionen des Regurgitationsjets gerecht zu werden²⁹.

Um den Schweregrad der TI mit Hilfe des TriClip-Systems zu reduzieren, wurden zwei Methoden beschrieben. Der erste Ansatz ist die Triple-Orifice-Technik, bei der die Clips optimalerweise zentral zwischen dem septalen und anterioren sowie zwischen dem septalen und posterioren Klappensegel positioniert werden. Als zweiten Ansatz kann die Bikuspidalisierungstechnik angewendet werden, bei der die Clips ausschließlich zwischen dem septalen und anterioren Klappensegel platziert werden. Zu diesem Zweck werden zunächst die Klappensegel mit einem initialen Clip in der anteroseptalen Kommissur zusammengeführt,

woraufhin weitere Clips progressiv nach innen platziert werden. Dies ermöglicht die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit schwerer Rechtsherz-Dilatation und ausgedehnten Koaptationsdefekten mittels der sogenannten „Zipping“-Technik²⁹.

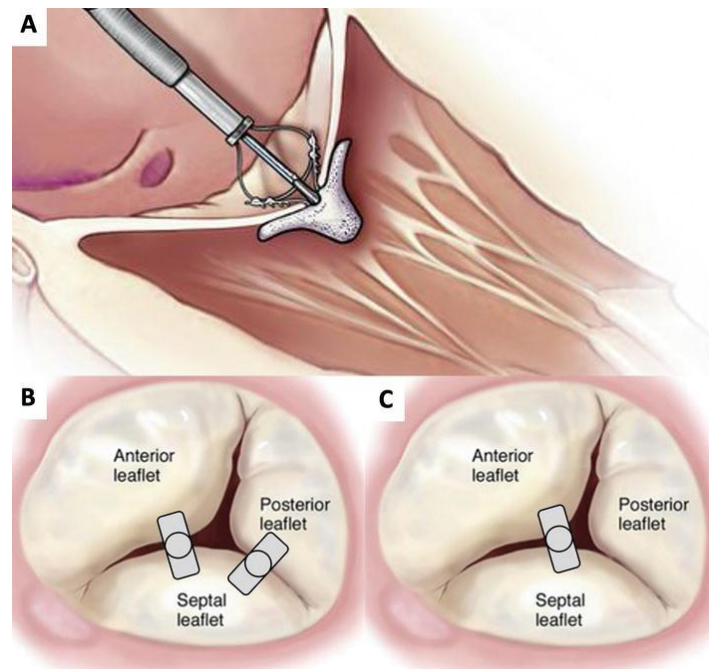


Abbildung 1: TEER mittels TriClip (A), Triple-Orifice-Technik (B), Bikuspidisierungstechnik (C) (Minguito-Carazo et al. 2021)³⁰

Als Alternative zur Behandlung großer Koaptationsdefekte wurde das PASCAL-System entwickelt. Es vereint die Designelemente des TriClip-Systems (Klappenanheftung) mit einem zusätzlichen zentralen *Spacer*, der die Spannweite des *Devices* vergrößert. Diese Kombination optimiert die Verteilung der auf die Klappen Segel ausgeübten Kräfte, wodurch das Risiko iatrogener Klappenschäden reduziert wird²⁹.

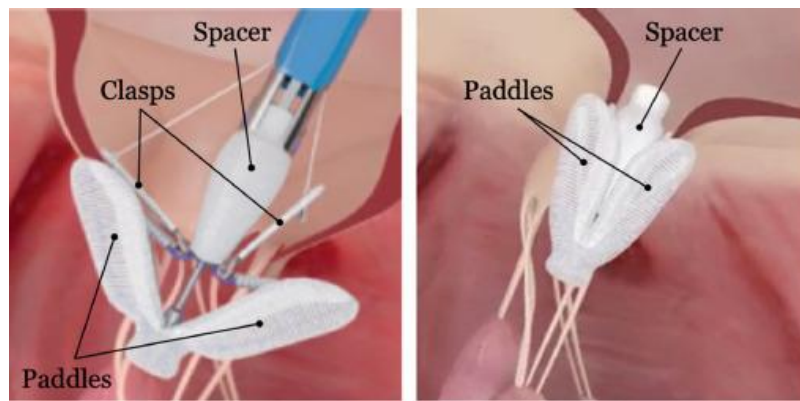


Abbildung 2: Detailaufnahme des PASCAL-Systems in offener (links) und geschlossener (rechts) Position (Wu et al. 2022)³¹

Die 1-Jahres-Ergebnisse der *TRILUMINATE*-Studie belegen, dass die TEER für Patientinnen und Patienten mit hochgradiger TI sicher ist und sowohl zu einer signifikanten Reduktion der Insuffizienz als auch zu einer Verbesserung der NYHA-Klasse und der Lebensqualität führt³².

(2) Direkte Annuloplastie

Ähnlich wie die Edge-to-Edge-Systeme, wird auch hier das *Device* (Cardioband) zur direkten Annuloplastie über einen transfemorale venösen Zugang bis in den rechten Vorhof eingeführt³³. Im rechten Vorhof wird das Cardioband entlang der anterioren und posterioren Abschnitte des Trikuspidalannulus positioniert. Die Fixierung erfolgt unter echokardiographischer und fluoroskopischer Kontrolle mit bis zu siebzehn Ankern. Diese Technik führt durch Raffung des Annulus zu einer Verringerung der TI und verbessert somit die Funktionsfähigkeit der Klappe³³.

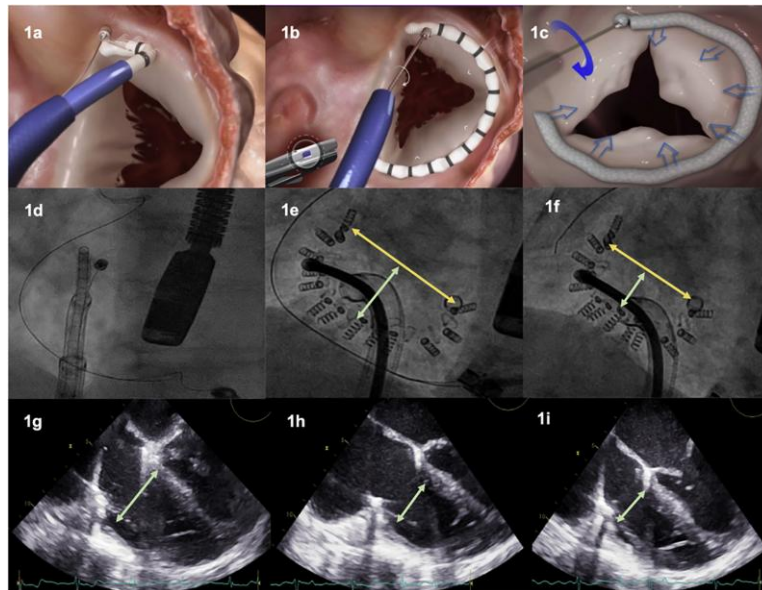


Abbildung 3: Ein Fallbeispiel zur Implantation eines Cardiobands unter echokardiographischer und fluoroskopischer Kontrolle (Mangieri et al. 2019)³⁴

Die multizentrische *TRI-REPAIR* Studie beobachtete 2021 nach der Implantation eines Cardiobands eine signifikante Reduktion der TI. Darüber hinaus berichteten die Patientinnen und Patienten von Verbesserungen in ihrer Lebensqualität sowie ihrer körperlichen Leistungsfähigkeit. Echokardiographisch zeigte sich eine signifikante Reduktion des septolateralen Annulardurchmessers um 16 % ($p=0,006$), wobei 72 % der Patientinnen und Patienten einen TI-Grad von $\leq$ moderat aufwiesen ($p=0,016$). Zudem befanden sich postinterventionell 82 % der Patientinnen und Patienten in der NYHA-Klasse I-II ($p=0,002$). Die Gehstrecke in sechs Minuten verbesserte sich um 73 m ($p=0,058$), und der Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Score (KCCQ-Score) stieg um 14 Punkte ($p=0,046$)³⁵.

Trotz der nachgewiesenen Wirksamkeit der direkten Annuloplastie wird das Cardioband ausschließlich in hochspezialisierten Zentren implantiert. Dies ist auf die Komplexität des Verfahrens und das Risiko von Komplikationen zurückzuführen. Insbesondere können therapiebedingte Veränderungen in Struktur oder Form der rechten Koronararterie die Blutversorgung des rechten Herzens beeinträchtigen³⁶.

2.2. Rechtsventrikuläres Remodeling bei Trikuspidalklappeninsuffizienz

Es ist von grundlegender Bedeutung, die sekundäre TI als eine heterogene Klappenerkrankung mit unterschiedlichen Phänotypen zu betrachten. Diese müssen hinsichtlich ihrer Pathophysiologie differenziert werden^{37,38}. Das Auftreten von rechtsventrikulärem Remodeling (RVR) spielt hierbei eine entscheidende Rolle. Veränderungen des rechten Ventrikels, wie Dilatation und struktureller Umbau, beeinflussen die Funktion der Klappensegel und können sowohl zur Entstehung als auch zur Verschlechterung^{38,39}.

2.2.1. Definition und Pathophysiologie

Der rechte Ventrikel (RV) weist eine charakteristische halbmondförmige Morphologie auf, welche die präzise Quantifizierung seiner Größe und Funktion erschwert. Diese spezielle Geometrie des RV hat bedeutende Auswirkungen auf die Morbidität und Mortalität von Patientinnen und Patienten, die an kardiopulmonalen Erkrankungen leiden⁴⁰.

Die Echokardiographie stellt ein etabliertes Verfahren zur Beurteilung der Herzstruktur und -funktion dar. Bei echokardiographischen Untersuchungen, insbesondere zur Beurteilung der TI, ist eine umfassende Analyse des RV notwendig. Die Beurteilung des RV erfordert sowohl qualitative als auch quantitative Parameter⁴⁰. Hierzu zählen die morphologischen Eigenschaften des Ventrikels, einschließlich Form und Wandbewegung, sowie die Funktionalität der Trikuspidalklappe. Zudem sind geometrische Merkmale des RV wie Fläche, Durchmesser und Länge relevant. Die systolische Funktion wird durch die Messung der *Tricuspid annular systolic plane excursion* (TAPSE), des *Fractional Area Change* (FAC) und der *RV Systolic Wave Velocity* (S') bestimmt. Zudem sollten, sofern möglich, die Druckverhältnisse sowie die Ejektionsfraktion erfasst werden, um eine umfassende Beurteilung der ventrikulären Funktion zu ermöglichen⁴¹.

Das RVR wird gemäß den aktuellen Richtlinien als eine Erweiterung des rechten Ventrikels im Mittelabschnitt definiert, wobei der Durchmesser 35 mm überschreitet⁴⁰. Der basale Durchmesser des rechten Ventrikels wird nicht als eigenständiger Indikator für das RVR herangezogen, da er parallel zur Dilatation des Trikuspidalklappenannulus bei isolierter Vergrößerung des rechten Vorhofs zunehmen kann⁴². Diese differenzierte Betrachtung ist entscheidend für die korrekte Diagnosestellung und das Verständnis der zugrunde liegenden Pathophysiologie.

Das RVR kann sich durch eine erhöhte Nachlast des rechten Ventrikels und die damit verbundene Zunahme der systolischen Arbeit entwickeln. Zu den Ursachen dieser Belastung zählen unter anderem linksseitige Klappen- und Myokarderkrankungen, die mit einem erhöhten Druck im linken Vorhof assoziiert sind, pulmonale Hypertonie sowie chronische Lungenerkrankungen. Diese Faktoren führen zu einer strukturellen und funktionellen Anpassung des rechten Ventrikels, die in ihrer Gesamtheit zur Entstehung und Verschlechterung der TI beitragen können³⁷. Die Beziehung zwischen dem RVR und dem Schweregrad der TI stellt einen kontinuierlichen, sich selbst verstärkenden Kreislauf dar, dessen kausale Mechanismen bislang nicht vollständig verstanden sind. Das RVR beeinflusst den Schweregrad der TI, während umgekehrt die TI das RVR weiter verschärft, wodurch der Fortschritt der Erkrankung begünstigt wird^{37,43}.

2.2.2.Bedeutung für die Einteilung der Phänotypen

Anhand des Vorliegens des RVR erfolgt eine weitergehende Differenzierung der sekundären, funktionellen TI. Bei der atrialen funktionellen TI (A-FTI) liegt kein RVR vor, und die Regurgitation wird primär durch eine Dilatation des rechten Vorhofs verursacht. Im Gegensatz dazu führt bei der ventrikulären funktionellen TI (V-FTI) die Dilatation und der Umbau des rechten Ventrikels (d.h. das Vorhandensein von RVR) zu einer Beeinträchtigung der Funktion der Klappensegel^{38,39}.

Die A-FTI tritt bei etwa 10-25 % der Patientinnen und Patienten mit sekundärer TI auf. Bei dieser Form sind die Klappensegel äußerlich unauffällig, schließen jedoch aufgrund einer ausgeprägten Erweiterung des Klappenrings und des rechten Vorhofs nicht vollständig, während die Struktur und Funktion des rechten Ventrikels in der Regel intakt bleiben^{1,44,45}. Die A-FTI wird häufig in Verbindung mit Vorhofflimmern, einer normalen Auswurfraction des linken Ventrikels, lediglich minimal erhöhtem pulmonalarteriellen Druck und dem Fehlen anderer Klappenerkrankungen des linken Herzens beobachtet^{1,45}.

Bei Patientinnen und Patienten mit V-FTI kommt es in Folge des RVR zum asymmetrischen Zug der Sehnenfäden und Papillarmuskeln auf die Trikuspidalklappensegel („*tethering*“) und zur zeltartigen Aufspannung der Klappensegel („*tenting*“), wodurch die Beweglichkeit der Segel eingeschränkt wird und somit ein vollständiger Klappenschluss nicht mehr möglich ist^{1,44}. Die rechtsventrikuläre Dilatation und Funktionsstörung entstehen meist infolge eines RVR im Zusammenhang mit erhöhtem pulmonalarteriellen Druck, der auf präkapilläre oder postkapilläre pulmonale Hypertonie zurückzuführen ist¹. Alternativ kann das RVR durch weitere pathologische Prozesse bedingt sein, wie z. B. primäre Kardiomyopathien mit rechtsventrikulärer Beteiligung, Ischämien oder Herzrhythmusstörungen. Zusätzlich können eine Erweiterung oder Funktionsstörung des linken Ventrikels sowie bestehende Klappenerkrankungen auf der linken Herzseite septale Veränderungen begünstigen, die das Zusammenführen und die Stabilität des septalen Klappensegels beeinträchtigen können^{1,38,39}.

Um die Unterschiede in klinischer, morphologischer und hämodynamischer Hinsicht zu verdeutlichen, sind diese in Abbildung 4 übersichtlich gegenübergestellt¹.

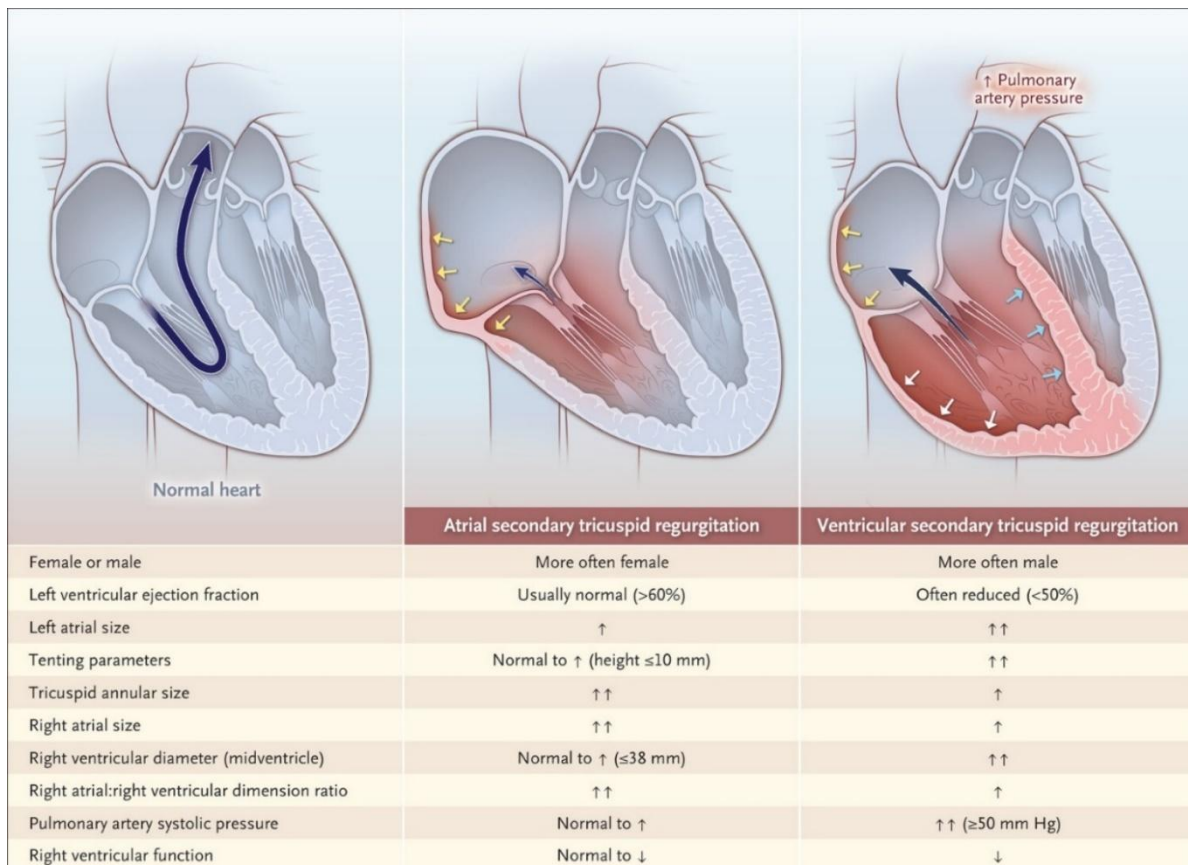


Abbildung 4: Gegenüberstellung klinischer, morphologischer und hämodynamischer Merkmale von A-FTI und V-FTI (Hahn 2023)¹

2.2.3. Bedeutung für Prognose und Therapie

Die Unterscheidung zwischen atrialer und ventrikulärer TI hat sowohl prognostische, als auch therapeutische Bedeutung^{1,46}. Patientinnen und Patienten mit V-FTI weisen eine höhere Mortalität auf als Patientinnen und Patienten mit A-FTI oder primärer Klappenerkrankung⁴⁷. In einer Studie von Gavazzoni et al. mit 211 Patientinnen und Patienten, die an sekundärer TI litten, zeigte die ventrikuläre Form ein um das 2,7-fach erhöhtes Risiko (95%-KI, 1,3 - 5,7) für Mortalität oder Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz im Vergleich zur atrialen Form⁴⁴.

Andere Studien unterstützen diese Ergebnisse und heben die Rolle des RVR für die Prognose hervor. Eine beeinträchtigte Funktion des rechten Ventrikels wird als bedeutender prognostischer Faktor bei Herzinsuffizienz betrachtet, da sie mit ungünstigeren klinischen Ergebnissen und einem erhöhten Risiko für Komplikationen assoziiert ist^{1,37,48}. Studien zeigen

zudem, dass das Vorhandensein eines präoperativen RVR nach einer isolierten Trikuspidalklappenoperation signifikante Auswirkungen auf die postoperative Prognose hat. Es wurde auch festgestellt, dass das RVR mit einer verringerten Gesamtüberlebensrate assoziiert ist^{49,50}. Calafiore et al. berichten von einem Hazard Ratio (HR) von 6,47 (95%-KI 3,88–10,77, $p = 0,001$) für Patientinnen und Patienten mit RVR, die sich einer isolierten Trikuspidalklappenoperation unterzogen⁴⁹. Patlolla et al. bestätigen den prädiktiven Wert des RVR, indem sie zeigten, dass eine präoperative rechtsventrikuläre Dysfunktion mit einem HR von 1,84 (95%-KI 1,14 - 2,98; $p = 0,01$) als unabhängiger Prädiktor für eine schlechte Überlebensrate identifiziert werden konnte⁵⁰.

2.3. Fragestellung und Ziel der Arbeit

Die TI zählt zu den häufigsten Herzklappenerkrankungen in der älteren Bevölkerung und verschlechtert die klinische Prognose sowie die Überlebensrate von Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz signifikant. Angesichts der alternden Bevölkerung ist in den kommenden Jahren mit einer weiteren Zunahme der TI-Prävalenz zu rechnen. Da die konventionelle Operation bei isolierter hochgradiger TI ein erhebliches perioperatives Risiko birgt und bisher kein Überlebensvorteil gegenüber der medikamentösen Therapie nachgewiesen wurde, hat sich die Behandlung der symptomatischen TI in der Mehrheit der Fälle zu einem interventionellen Ansatz verlagert.

In den letzten Jahren wurden mehrere transkatheter-basierte Technologien entwickelt, um dem Bedarf an alternativen Behandlungsmöglichkeiten für Hochrisikogruppen gerecht zu werden. Ein zentrales Ziel der TTVr besteht darin, die Lebensqualität bei Patientinnen und Patienten mit schweren Symptomen zu verbessern. Dennoch ist der funktionelle Status von Patientinnen und Patienten nach TTVr hinsichtlich Symptomlast und Lebensqualität bislang unzureichend erforscht.

Dabei ist von zentraler Bedeutung, die TI als eine heterogene Klappenerkrankung mit klar unterscheidbaren Phänotypen zu betrachten. Bei Patientinnen und Patienten, die sich einer isolierten Trikuspidalklappenoperation unterziehen, konnte ein präprozedurales RVR als Prädiktor für eine ungünstige Prognose identifiziert werden. Eine systematische Analyse des TI-Phänotyps und der Bedeutung des präprozeduralen RVR für die TTVr fehlt jedoch bislang. Angesichts der zunehmenden Bedeutung der TTVr erscheint es jedoch essenziell, die Auswirkungen eines vorbestehenden RVR auch im katheterbasierten Behandlungskontext umfassend zu untersuchen und zu bewerten.

Ziel unserer Studie und dieser Arbeit ist es daher, den Einfluss des RVR auf den prozeduralen Erfolg der TTVr, auf verschiedene Parameter der funktionellen Kapazität und Lebensqualität sowie auf die mittelfristige klinische Prognose und Überlebensraten zu analysieren. Daraus ergeben sich drei zentrale Fragestellungen:

1. Ist die TTVr bei Patientinnen und Patienten mit präprozeduralem RVR sicher und effektiv?
2. Beeinflusst das Vorhandensein von RVR die Verbesserung der Funktionalität und Lebensqualität nach TTVr?
3. Hat das präprozedurale RVR einen Einfluss auf die Mortalität und die Hospitalisierungsraten nach TTVr?

Diese Fragen sollen Aufschluss darüber geben, inwiefern präprozedurales RVR den Behandlungserfolg und die klinischen Ergebnisse nach TTVr beeinflusst und damit zur besseren Einschätzung und Individualisierung von Therapieansätzen für Hochrisikopatientinnen und -patienten beitragen.

3. Publikation

Role of preexisting right ventricular remodeling in symptoms and prognosis after transcatheter tricuspid valve repair



Role of preexisting right ventricular remodeling in symptoms and prognosis after transcatheter tricuspid valve repair

Marc-André Ehrenfels¹ · Caroline Fretter¹ · Jennifer von Stein¹ · Maria Isabel Körber¹ · Hendrik Wienemann¹ · Stephan Baldus¹ · Roman Pfister¹ · Christos Iliadis¹

Received: 4 December 2023 / Accepted: 27 February 2024
© The Author(s) 2024

Abstract

Background Severe tricuspid regurgitation (TR) is associated with chronic volume overload and right ventricular remodeling (RVR). Transcatheter tricuspid valve repair (TTVr) reduces TR and can improve quality of life (QoL), but the role of preprocedural RVR on TTVr outcomes remains unclear.

Aims To investigate the role of RVR on outcomes after TTVr for severe TR.

Methods Consecutive patients undergoing TTVr (61% edge-to-edge vs. 39% direct annuloplasty) for severe TR were retrospectively compared by preexisting RVR which was defined as dilation of RV mid-level diameter (> 35 mm) according to guidelines. QoL was evaluated using NYHA class, Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHFQ), 36-Item Short Form Health Survey (SF-36), and 6-min walking distance (6MWD) 1-month after TTVr. Mid-term mortality and heart failure (HF) hospitalization were assessed through 1 year.

Results RVR was present in 137 of 223 patients (61%). Symptoms and QoL improved equally in both groups: ≥ 1 NYHA class (57% vs. 65% of patients with vs. without RVR, respectively), 6MWD (36% vs. 34%), MLHFQ (81% vs. 69%), and SF-36 (68% vs. 65%) improvement. One-year mortality and HF hospitalization were significantly higher in patients with RVR (24% and 30%, respectively) than in patients without (8% and 13%, both $p < 0.05$). In multivariable analysis, RVR was independently associated with mortality (HR 2.3, 95%CI (1.0–5.0), $p = 0.04$) and the combined endpoint of mortality or rehospitalization (HR 2.0, 95%CI (1.1–3.8), $p = 0.03$).

Conclusions TTVr was associated with significant QoL improvement after 1 month, irrespective of RVR. Despite increased mortality and rehospitalization for heart failure, TTVr in the presence of RVR still provides substantial symptomatic benefit for patients with severe TR.

Keywords Tricuspid regurgitation · Ventricular dilation · Transcatheter tricuspid valve repair

Abbreviations

6 MWD	Six-minute walking distance	NYHA	New York Heart Association
CI	Confidence interval	QoL	Quality of life
EROA	Effective regurgitant orifice area	RV	Right ventricle/right ventricular
FAC	Fractional area change	RVR	Right ventricular remodeling
HF	Heart failure	SF-36	36-Item Short Form Health Survey
HR	Hazard ratio	TAPSE	Tricuspid annular plane systolic excursion
IQR	Interquartile range	TR	Tricuspid regurgitation
MLHFQ	Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire	TTVr	Transcatheter tricuspid valve repair
		TV	Tricuspid valve
		VC	Vena contracta

✉ Christos Iliadis
christos.iliadis@uk-koeln.de

¹ Department for Internal Medicine III, Faculty of Medicine and University Hospital Cologne, University of Cologne, Kerpener Strasse 62, 50937 Cologne, Germany

Introduction

Tricuspid regurgitation (TR) is one of the most prevalent valvular diseases in the elderly population and significantly worsens clinical outcomes and survival in patients with heart failure [1]. With an aging population, the prevalence of TR is expected to increase in the future [2]. Therefore, there is intensive debate about the necessity of treatment options that might impact clinical outcomes and at the same time provide sufficient safety. As conventional surgery for isolated severe TR has a significant perioperative risk and has not been proven to improve survival compared to medical management alone, treatment of symptomatic severe isolated TR has shifted towards a conservative approach for the majority of patients [3, 4]. Over the last few years, several transcatheter technologies have been developed to address the need for alternative treatment options for high-risk populations that are not eligible for surgery [5, 6]. First steps have been taken by proving the feasibility and safety of the procedure [7].

Nevertheless, the functional status of patients following transcatheter tricuspid valve repair (TTVr) regarding symptom burden and quality of life (QoL) remains poorly studied. Health-related QoL is a strong predictor of clinical outcome and all-cause mortality in patients with heart failure [8]. Hence, a major goal of TTVr treatment is to increase QoL in patients with severe symptoms [9]. It is fundamental to acknowledge TR as a heterogeneous valve disease with distinguishable phenotypes [10, 11]. Chronic volume overload occurring in severe TR culminates in right ventricular (RV) dilation and dysfunction, which has been shown to negatively affect prognosis in patients with heart failure [10, 12]. In patients undergoing isolated tricuspid valve (TV) surgery, preoperative RV remodeling (RVR) can be identified as a predictor of poor outcomes and has been associated with decreased overall survival [13, 14]. However, a systematic analysis of the TR phenotype and disease stage, which are both associated with RVR, is lacking. As TTVr is gaining importance, it is essential to evaluate the effect of preprocedural RVR in the transcatheter context. Therefore, this study aimed to analyze the impact of TTVr on procedural success, various measures of functional capacity and QoL, and mid-term clinical outcomes in the context of the presence or absence of preprocedural RVR.

Methods

Study population

This study was conducted at the Heart Centre at the University of Cologne. The study protocol conformed to the

1975 Declaration of Helsinki and is in line with the established Ethical Guidelines for Epidemiological Research. Consecutive patients who underwent TTVr and signed an informed consent form at our high-volume referral center were included in the study. We retrospectively studied patients between January 2017 and October 2020 and prospectively enrolled patients between October 2020 and December 2022. Despite receiving optimal medical therapy according to current guidelines, all patients were classified as New York Heart Association (NYHA) functional class $\geq$ II. The entire study population underwent discussion in the interdisciplinary heart team conference with a concordant decision on interventional treatment with transcatheter edge-to-edge repair or transcatheter direct annuloplasty via Cardioband implantation. This study was approved by the local ethics committee of the University of Cologne.

Echocardiographic assessment

All patients underwent transthoracic echocardiographic assessment one day prior to the procedure. All echocardiograms were evaluated by a trained cardiologist following the current guidelines for echocardiographic assessment of valve regurgitation [15, 16]. In order to capture the severity of TR and to study the reduction in TR properly, we used a five-class grading scheme to quantify TR grade, previously proposed by Hahn and Zamorano [17]. The TR grade was classified as none or mild (I°), moderate (II°), severe (III°), massive (IV°), and torrential (V°) using qualitative (color flow jet), semiquantitative (vena contracta, systolic flow reversal in hepatic veins), and quantitative (effective regurgitant orifice area, regurgitant volume) parameters according to current guidelines. TR was secondary in all of the cases. Furthermore, right heart catheterization was performed to assess pulmonary hypertension (PH) prior TTVr. PH was classified in precapillary, isolated postcapillary, and combined pre- and postcapillary PH according to current guidelines [18]. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) was excluded via computed tomography or ventilation/perfusion scan in all patients with clinical suspicion and precapillary PH. Patients with diagnosed CTEPH were treated with specific therapy and not with TTVr and were therefore excluded from this study.

RV size was evaluated by measuring the RV cavity area and RV cavity diameter in two-dimensional RV-focused apical four-chamber view. RVR was defined as dilation of the RV at the mid-level (> 35 mm diameter, according to current guidelines) [15]. The RV basal diameter was not considered a distinct indicator of RVR, as it can be dilated along with the TV annulus in isolated RA enlargement [19]. RV dysfunction was defined as a TAPSE < 17 mm or FAC $< 35\%$.

Echocardiographic evaluation was repeated at discharge and at follow-up, approximately 4–6 weeks after the procedure.

Evaluation of the functional capacity and QoL

We obtained a thorough functional status for all prospective patients. Functional capacity and QoL assessments were performed by a trained medical student who was blinded to procedural and echocardiographic results. Evaluation was incorporated into the clinical routine prior to TTVr as part of the prospective analysis of our study. Six-min walking distance (6 MWD) was measured [20]. Acknowledging the occurrence of peripheral edema as a major cardinal symptom of right heart failure and TR, we quantitatively analyzed the occurrence of edema [21, 22]. The grading of peripheral edema used in this study is a modification of the classic clinical assessment described by Seidel et al. [23]. We classified three grades of edema according to severity, as measured by physical examination. Grade I was defined as pitting edema with up to 2 mm of depression and immediate rebound. Grade II was defined as pitting edema with 2–4 mm of depression and rebounding within 10–25 s. Grade III was defined as pitting edema with more than 4 mm of depression and rebound in more than 1 min. The Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHFQ) was used to assess QoL [24]. The MLHFQ contains 21 questions (–0–5 points for each question) representing physical, mental, and social components that can be affected by heart failure (HF). Additionally, a short version of the Short Form-36 (SF-36) health survey questionnaire containing 12 items reflecting the original 8 subscales of the SF-36 was conducted [25]. Item scores were coded, totalized, and transformed on a scale from 0 (worst health) to 100 (best health), covering functional status and general well-being as well as physical and mental health. Assessment was conducted during hospitalization before the procedure and at follow-up 4–6 weeks after the procedure.

TTVr procedures

The procedures were performed using MitraClip, TriClip (Abbott Vascular), PASCAL P10, PASCAL Ace (Edwards Lifesciences) devices, or Cardioband device (Edwards Lifesciences), as previously described [6, 26, 27]. As direct annuloplasty is more complex than TEER, both regarding patient screening including computed tomography as well as longer and more complex procedure, TEER is the first treatment choice in daily clinical practice. In general, every patient which showed a tricuspid valve anatomy with difficulty in leaflet grasping (e.g., extremely large coaptation gap, short leaflets, or multiple-scallop leaflets) was evaluated for direct annuloplasty. Technical success was defined as successful device implantation without conversion to emergent TV surgery or re-intervention and absence of mortality,

as well as successful deployment and correct positioning of the device. Additionally, procedural success was confirmed if the postprocedural TR grade at discharge was moderate or less ($\leq \text{II}^\circ$).

Endpoints

Next to TR grade, the presence and grade of peripheral edema, NYHA functional class, and QoL scores (for the prospective patient population) were assessed at 4–6 weeks following TTVr. Preprocedural RVR was assessed in all patients to analyze its impact on clinical and functional outcomes. We captured all-cause mortality, occurrence of first rehospitalization for decompensated HF, and occurrence of repeat TV intervention as mid-term clinical outcomes by contacting patients' general physicians and using register queries.

Statistical analysis

Characteristics are expressed as mean $\pm$ standard deviation (SD) for continuous variables if normally distributed and as median (IQR) if not normally distributed. Normal distribution was tested for all variables using the Shapiro–Wilk test. Categorical data were presented as counts (percentages). Differences in baseline characteristics between patients with and without preprocedural RVR were determined by applying the independent *t*-test if normally distributed and the Mann–Whitney *U* test if not normally distributed for continuous variables. Differences in categorical variables were determined using Pearson's χ^2 test. Changes in NYHA functional class, TR grade, grade of peripheral edema, 6 MWD, and MLWFQ were studied using the Wilcoxon matched pairs signed rank test. Changes in the occurrence of peripheral edema were analyzed using the McNemar's test. Changes in SF-36 scores were analyzed by applying a paired *t*-test. Kaplan–Meier plots were used to depict the event curves of the patients with and without RVR. Furthermore, we used Cox regression models to investigate the impact of preprocedural RVR on mid-term clinical outcomes, including all-cause mortality, HF hospitalization, and the combined endpoint. Risk was expressed as hazard ratio (HR), 95% confidence interval (CI), and *p*-value. Univariable Cox regression analysis was conducted for all baseline variables. Variables with a *p* < 0.05 in the univariable Cox regression analysis were selected for adjustment in a multivariable Cox regression model. For redundant variables, such as echocardiographic severity (VC, EROA, and RV), only one was considered for multivariable analysis. Natriuretic peptides were not included in the regression analysis because of multiple confounders (renal dysfunction and obesity). The multiparametric scores (EuroSCORE II, TRI-SCORE) were also not considered for multivariable analysis because the individual

components of the scores were already included. A two-tailed p value <0.05 was considered statistically significant. Statistical analyses were performed using SPSS Statistics version 28 (IBM, Armonk, NY, USA).

Results

Study population

A total of 223 patients who underwent TTVr were included in the study. Eighty-two patients were retrospectively analyzed, and 141 patients underwent prospective evaluation. The baseline clinical and echocardiographic characteristics are shown in Table 1. The median age was 80 years (IQR, 75–83), and 69% of the patients were female. The median European System for Cardiac Operative Risk Evaluation score II (EuroScore II) was 4.1% (IQR, 2.8–7.2%), and the mean TRI-SCORE was 6.3 ± 1.9 points. All patients had right heart failure and were symptomatic, with signs and symptoms of at least one of the following: chest discomfort, breathlessness, palpitations, and edema. Most patients were severely symptomatic at admission, with 85% presenting with NYHA functional class III or IV.

A total of 137 patients (61%) had preprocedural RVR, and 86 patients (39%) had no RVR. Patients with RVR were significantly more male ($p < 0.001$). Both groups were highly symptomatic, with a similar distribution of NYHA functional class grading. Patients with RVR received a significantly ($p < 0.001$) higher dose of loop diuretics at baseline (60 mg/day, IQR, 20 mg/day to 100 mg/day with RVR, vs. 30 mg/day, IQR, 20 mg/day to 50 mg/day without RVR; $p < 0.001$) than patients without RVR. The occurrence of peripheral edema did not differ between the groups. Prior to TTVr, patients with RVR had more frequently a history of hospitalization for HF (67% vs. 50%, $p = 0.01$), diabetes mellitus (31% vs. 14% of patients, $p = 0.003$), prior myocardial infarction (7% vs. 1%, $p = 0.039$), higher NT-proBNP level (median 2,627 vs. 1,368 ng/l, $p < 0.001$), and higher TRI-SCORE (6.5 ± 1.9 vs. 6.0 ± 1.8 , $p = 0.026$). A detailed comparison of the baseline characteristics of the patients with and without RVR is presented in Table 1.

Echocardiographic assessment

The TR grade was significantly higher in patients with RVR compared with those without RVR. Forty-seven percent vs. 33% of patients with vs. without RVR, respectively, presented a TR grade of massive or torrential ($p = 0.008$). Patients with RVR also showed higher values for all parameters of quantitative TR grade measurement (EROA 0.62 vs. 0.46 cm², $p = 0.007$; RV 50 vs. 39 ml, $p < 0.001$; VC 12 vs. 9 mm, $p < 0.001$). The frequency of pulmonary hypertension

did not differ among the groups (76% vs. 69%, $p = 0.231$). The mean pulmonary artery pressure measured in right heart catheterization was higher in patients with RVR (31 vs. 27 mmHg, $p = 0.049$). Additionally, the mean pulmonary artery wedge pressure was higher in patients with RVR (19 vs. 16 mmHg, $p = 0.006$). The etiology of pulmonary hypertension showed marked differences between the two groups, with patients with RVR having a distribution of 16% with precapillary pulmonary hypertension, 55% with isolated postcapillary hypertension, and 29% with combined precapillary and postcapillary hypertension, whereas those without RVR had percentages of 30%, 33%, and 37%, respectively, for the aforementioned classifications ($p = 0.036$). Whereas the mean TAPSE was not statistically different among groups (17 mm vs. 18 mm, $p = 0.126$), reduced FAC ($<35\%$) was more frequent in patients with RVR (68% vs. 27%, $p < 0.001$). Hepatic systolic flow reversal was more frequent in patients with RVR (82% vs. 62%, $p = 0.005$). A detailed comparison of the baseline echocardiographic assessments of the patients with and without RVR is presented in Table 1.

Procedural results of TTVr

Cardioband implantation was performed in 87 patients (39%), and MitraClip in the tricuspid position was used in 11 patients (5%). TriClip devices were used in 49 patients (22%). PASCAL devices were used in 76 patients (34%). Technical success was achieved in 209 (94%) patients. In seven patients (3%), TTVr was unsuccessful due to unfavorable anatomical, technical, or procedural circumstances, and the device was removed without complications. Procedural success, defined as a moderate or less TR at hospital discharge, was achieved in 64% of the attempted procedures. None of the patients was lost to follow-up at 1 month regarding vital status. Seven patients (3%) died postprocedural or during the 1-month follow-up period.

There was no difference regarding the presence of RVR at baseline between patients undergoing edge-to-edge repair and patients undergoing direct annuloplasty (59% vs. 65%, $p = 0.316$). The technical success rate was higher in patients without RVR (98% vs. 91% with RVR, $p = 0.054$). All-cause mortality rate within 1 month of TTVr was higher in patients with RVR ($p = 0.033$). Procedural success rate was higher in the absence of RVR (78% vs. 55%, $p < 0.001$). There were no differences in procedural aspects or complications between TTVr devices. Head-to-head comparison of procedural information and major complications associated with the two different TTVr strategies are shown in the supplemental file. A detailed comparison of procedural results is presented in Table 2. TR grade at discharge was significantly lower in patients without RVR ($p = 0.004$). In comparison with TR grade at baseline, the TR grade at 1-month follow-up was

Table 1 Study population

	Total (N=223)	RV remodeling (N=137)	No RV remodeling (N=86)	P-value (RVR vs. No RVR)
Age, y	80 (75–83)	79 (74–83)	81 (76–82)	0.177
Female	153 (69)	82 (60)	71 (83)	<0.001
BMI, kg/m ²	25.4 (22.3–29.1)	25.4 (22.7–28.9)	25.4 (21.9–29.4)	0.530
EuroSCORE II, %	4.1 (2.8–7.2)	4.5 (2.9–7.3)	3.8 (2.7–7.2)	0.163
TRI-SCORE, points	6.3 ± 1.9 ¹	6.5 ± 1.9	6.0 ± 1.8	0.026
NYHA functional class				
I	4 (2)	2 (1)	2 (2)	0.677
II	30 (13)	18 (13)	12 (14)	
III	161 (72)	97 (71)	64 (74)	
IV	28 (13)	20 (15)	8 (9)	
MLHFQ, score	41 (27–52) ²	41 (30–54)	39 (24–49)	0.179
SF-36, %	50 ± 21 ²	49 ± 20	51 ± 21	0.531
6MWD, m	270 ± 106 ³	258 ± 111	285 ± 99	0.166
NT-proBNP, ng/L	2117 (1,344–4,129) ⁴	2627 (1,607–4,661)	1638 (1,081–2,716)	<0.001
Kidney disease (GFR < 60 mL/min)	187 (84)	118 (86)	69 (80)	0.244
Increased bilirubin (> 1.2 mg/dL)	37 (17)	0.7 (0.5–1.1)	0.7 (0.5–1.0)	0.787
Clinical presentation				
Previous hospitalization due to HF	135 (60)	92 (67)	43 (50)	0.011
Prior peripheral edema	176 (79)	113 (82)	63 (73)	0.100
Peripheral edema at admission	129 (58)	83 (61)	46 (54)	0.296
Prior ascites	26 (12)	18 (13)	8 (9)	0.385
Echocardiographic assessment				
TR grade ⁵				0.008
II	3 (1)	1 (1)	2 (2)	
III	126 (57)	70 (52)	56 (65)	
IV	54 (24)	32 (23)	22 (26)	
V	39 (18)	33 (24)	6 (7)	
EROA, cm ²	0.53 (0.42–0.78) ⁶	0.62 (0.42–0.96)	0.46 (0.41–0.64)	0.007
VC, mm	11 (8–15) ⁷	12 (9–16)	9 (8–13)	<0.001
RV, ml	46 (35–60) ⁸	50 (38–65)	39 (32–53)	<0.001
TAPSE, mm	17 (14–20) ¹	17 (14–20)	18 (15–20)	0.126
PAPsys, mmHg	43 (35–54) ⁹	43 (34–55)	43 (35–52)	0.784
RV/PA coupling, mm/mmHg	0.4 (0.3–0.5) ¹⁰	0.4 (0.3–0.5)	0.4 (0.3–0.5)	0.812
RV dysfunction	133 (62) ⁵	87 (66)	46 (55)	0.086
Reduced FAC (<35%)	95 (45) ¹¹	68 (53)	27 (32)	0.003
Hepatic systolic flow reversal	120 (74) ¹²	81 (82)	39 (62)	0.005
Reduced Ejection Fraction (<50%)	42 (19) ⁵	30 (22)	12 (14)	0.133
Comorbidities				
Coronary artery disease	91 (41)	56 (41)	35 (41)	0.979
Previous CABG	20 (9)	16 (12)	4 (5)	0.074
Hypertension	184 (83)	113 (83)	71 (83)	0.988
Pulmonary hypertension	163 (73)	104 (76)	59 (69)	0.231
PAmean, mmHg	29 (24–35) ¹³	31 (24–36)	27 (24–32)	0.049
PAWP, mmHg	18 (14–22) ¹⁴	19 (16–23)	16 (14–20)	0.006
PVR, WU	3 (2–3) ¹⁵	2 (2–4)	3 (2–3)	0.693
Etiology of PH ¹⁶				0.036
Precapillary PH	27 (21)60 (47)	45 (55)	15 (33)	
IpcPH	41 (32)	24 (29)	17 (37)	

Table 1 (continued)

	Total (N=223)	RV remodeling (N=137)	No RV remodeling (N=86)	P-value (RVR vs. No RVR)
CpcPH	55 (25)	43 (31)	12 (14)	
Diabetes mellitus	37 (17)	26 (19)	11 (13)	0.003
COPD	19 (8)	15 (11)	4 (5)	0.227
Peripheral artery disease	6 (3)	5 (4)	1 (1)	0.101
Dependent on dialysis	205 (92)	124 (91)	81 (94)	0.264
Atrial fibrillation	11 (5)	10 (7)	1 (1)	0.327
Prior myocardial infarction	26 (12)	16 (12)	10 (12)	0.039
Prior stroke	48 (21)	30 (22)	18 (21)	0.991
Previous heart surgery				0.864
Previous valvular intervention	40 (18)	27 (20)	13 (15)	
Mitral valve repair/replacement	10 (4)	5 (4)	5 (6)	0.384
Tricuspid valve repair	9 (4)	5 (4)	4 (5)	0.447
Cardioband	1 (0.5)	0 (0)	1 (1)	
Edge-to-edge + Cardioband				
Baseline medical treatment				
Dose of loop diuretic agents, mg/d	40 (20–100) ⁵	60 (20–100)	30 (20–52)	<0.001
Sequential nephron blockade	41 (18)	29 (21)	12 (14)	0.176
Aldosterone antagonists	110 (49)	71 (52)	39 (45)	0.346
ACE inhibitors/ARBs	91 (41)	57 (42)	34 (39)	0.759
Beta-blockers	191 (86)	117 (85)	74 (86)	0.894
Cardiac devices				
Pacemaker	49 (22)	35 (25)	14 (16)	0.104
ICD	4 (2)	4 (3)	0 (0)	0.110
CRT	7 (3)	6 (4)	1 (1)	0.180

Values are median (IQR), *n* (%), or mean $\pm$ SD. Pulmonary hypertension was defined as mean pulmonary artery pressure > 20 mmHg. Precapillary pulmonary hypertension was defined as PAm_{mean} > 20 mmHg and PAWP $\leq$ 15 mmHg and PVR > 2 WU. IpcPH was defined as PAm_{mean} > 20 mmHg and PAWP > 15 mmHg and PVR $\leq$ 2 WU. CpcPH was defined as PAm_{mean} > 20 mmHg and PAWP > 15 mmHg and PVR > 2 WU. Right ventricular remodeling was defined as RV diameter > 35 mm at mid-level. RV dysfunction was defined as FAC < 35% or TAPSE < 17 mm

¹N=219, ²N=132, ³N=114, ⁴N=214, ⁵N=222, ⁶N=164, ⁷N=215, ⁸N=151, ⁹N=210, ¹⁰N=209, ¹¹N=211, ¹²N=162, ¹³N=163, ¹⁴N=157, ¹⁵N=146, ¹⁶N=128

6MWD, 6-min walk distance; ACE, angiotensin-converting enzyme; ARB, angiotensin receptor blocker; BMI, body mass index; CABG, coronary artery bypass grafting; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; CpcPH, combined post- and precapillary pulmonary hypertension; CRT, cardiac resynchronization therapy; eGFR, estimated glomerular filtration rate; EROA, effective regurgitant orifice area; EuroSCORE, European System for Cardiac Operative Risk Evaluation; FAC, fractional area change; HF, heart failure; ICD, implantable cardioverter defibrillator; IpcH, isolated postcapillary pulmonary hypertension; NT-proBNP, N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; NYHA, New York Heart Association; PA, pulmonary artery; PAm_{mean}, mean pulmonary artery pressure; PAP_{sys}, systolic pulmonary artery pressure; PH, pulmonary hypertension; RV, regurgitant volume; TAPSE, tricuspid annular plane systolic excursion; TR, tricuspid regurgitation; VC, vena contracta

p-values < 0.05 are shown in boldface

significantly reduced regardless of RVR. In comparison with TR grade at discharge, the TR grade at the 1-month follow-up did not change in either group. Fifty-six percent vs. 78% of patients with vs. without RVR presented with a NYHA class of $\leq$ II at discharge ($p=0.004$).

Functional capacity and QoL

Overall, at the 1-month follow-up, the rate of NYHA functional class III/IV reduced from 83% at baseline to 34% at

the 1-month follow-up ($p < 0.001$). Grade III peripheral edema decreased from 10% at baseline to 4% at the 1-month follow-up ($p=0.003$). The mean 6 MWD increased from baseline to 1-month follow-up ($p < 0.001$), with 35% of patients showing a clinically relevant improvement of 50 m or more. The median MLHFQ score decreased from baseline to 1-month follow-up ($p < 0.001$), with 76% of the patients presenting with a clinically relevant improvement of at least 5 points. Additionally, the mean SF-36 score increased from baseline 1-month follow-up ($p < 0.001$), with 67% of patients

Table 2 Procedural aspects of TTVr

	Total (N=223)	RV remodeling (N=137)	No RV remodeling (N=86)	P-value (RVR vs. No RVR)
Technical success	209 (94)	125 (91)	84 (98)	0.054
Procedural success	143 (64)	76 (55)	67 (78)	<0.001
TR grade at discharge				
I	58 (26)	28 (20)	30 (35)	0.004
II	86 (39)	49 (36)	37 (43)	
III	62 (28)	44 (32)	18 (21)	
IV	12 (5)	11 (8)	1 (1)	
V	5 (2)	5 (4)	0 (0)	

Values are *n* (%). Technical success was defined as successful device implantation without conversion to emergent TV surgery or re-intervention, absence of mortality, and successful deployment and correct positioning of the device. Procedural success was defined as postprocedural TR grade at discharge was moderate or less ($\leq$ II)

p-values <0.05 are shown in boldface

showing a clinically relevant improvement of at least 2.5 points.

Significant improvement in NYHA functional class was observed in patients regardless of RVR. At the 1-month follow-up, NYHA functional class improved by at least one grade in 57% and 65% of the patients with and without RVR, respectively ($p=0.262$). The rate of NYHA functional class III/IV decreased from 84 to 39% vs. from 82 to 27%, at the 1-month follow-up in patients with and without RVR, respectively ($p<0.001$).

The occurrence of peripheral edema decreased from 59 to 53% vs. from 55 to 37% at the 1-month follow-up in patients with and without RVR, respectively. A significant reduction in the occurrence of peripheral edema was observed only in patients without RVR ($p=0.015$). Patients with and without RVR showed a significant decrease in the grade of peripheral edema, with a decrease of at least one grade in 30% of patients with RVR and 31% of patients without RVR. Changes in NYHA class and the status of peripheral edema are illustrated in Fig. 1.

In patients with RVR, the mean 6 MWD increased from $262 \text{ m} \pm 109$ at baseline to $307 \text{ m} \pm 110$ at the 1-month follow-up ($p<0.001$), whereas in patients without RVR, the mean 6 MWD increased from $280 \text{ m} \pm 104$ to $311 \text{ m} \pm 98$ at the 1-month follow-up ($p=0.016$). Thirty-six percent and 34% showed a clinically relevant increase in the 6 MWD of at least 50 m for patients with and without RVR, respectively, as shown in Fig. 2.

Both groups showed significant improvement in QoL at the 1-month follow-up compared with the preprocedural baseline. In patients without RVR, the median MLHFQ score decreased from 41 (IQR, 24–49) at baseline to 27 (IQR, 17–39) at the 1-month follow-up ($p<0.001$), and 69% showed an improvement of at least 5 points. In comparison, the mean MLHFQ score in patients with RVR decreased

from 41 (IQR, 29–54) at baseline to 27 (IQR, 15–41) at the 1-month follow-up ($p<0.001$), and 81% showed an improvement of at least 5 points. Additionally, the mean SF-36 score in patients without RVR improved from $51 \pm 22\%$ at baseline to $62 \pm 19\%$ at the 1-month follow-up ($p<0.001$), with 65% of the patients showing an improvement of at least 2.5 points. The mean SF-36 score in patients with RVR increased from $50 \pm 21\%$ at baseline to $61 \pm 21\%$ at the 1-month follow-up ($p<0.001$), with 68% of patients showing an improvement of at least 2.5 points. Functional capacity and QoL did not differ between devices. The changes in the MLHFQ and SF-36 scores are shown in Fig. 2.

QoL data were available for 35 patients at 12 months. NYHA functional class was available for 59 patients at 12 months. 6MWD was available for 30 patients at 12 months. Median MLHFQ scores at 12 months were 21 (IQR, 11–39) and 32 (IQR, 19–37) in patients with and without RVR, respectively. The mean SF-36 scores at 12 months were $65 \pm 20\%$ and $53 \pm 19\%$ in patients with and without RVR, respectively.

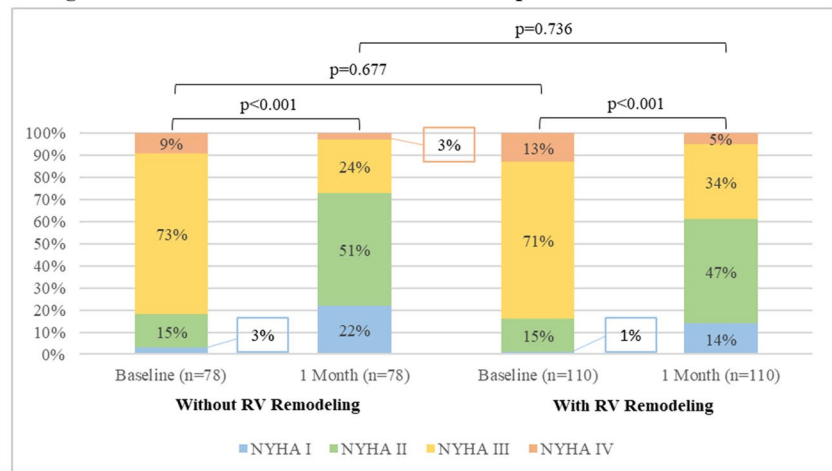
The rate of NYHA functional class III/IV at 12 months was 36% and 32% in patients with and without RVR, respectively. The incidence of peripheral edema at 12 months was 33% and 30% in patients with and without RVR, respectively. The mean 6MWD at 12 months was 324 ± 148 and 309 ± 108 in patients with and without RVR, respectively.

Mid-term clinical outcomes

Mid-term follow-up data were available after 463 ± 403 days (median, 374 days; IQR, 156–607). Six-month follow-up was available in 84% of patients, and 12-month follow-up was available in 68% of patients. Information about death after TTVr was available in all

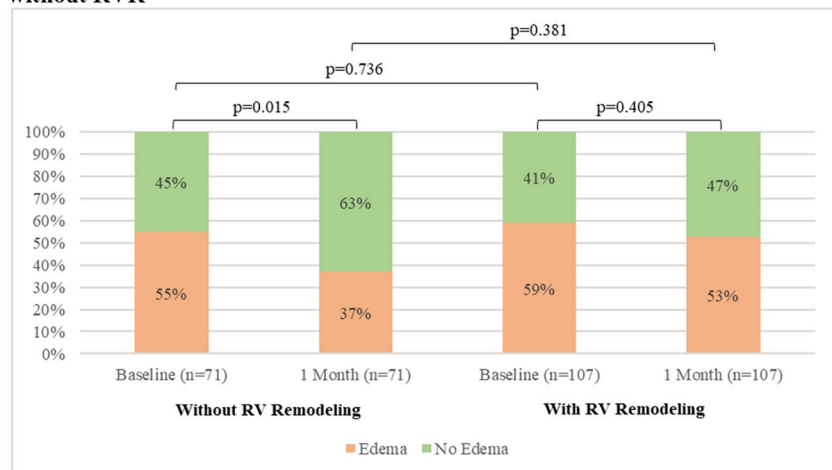
Fig. 1 **A** Comparison of 1-month changes in NYHA functional class after TTVr in patients with and without RVR. **B** Comparison of 1-month changes in the occurrence of peripheral edema after TTVr in patients with and without RVR. **C** Comparison of 1-month changes in grade of peripheral edema after TTVr in patients with and without RVR

Changes in NYHA functional class after TTVr in patients with and without RVR



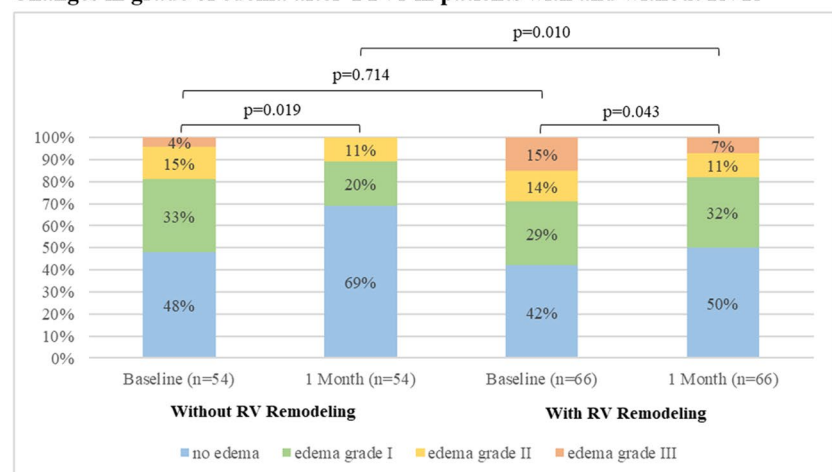
A

Changes in occurrence of peripheral edema after TTVr in patients with and without RVR



B

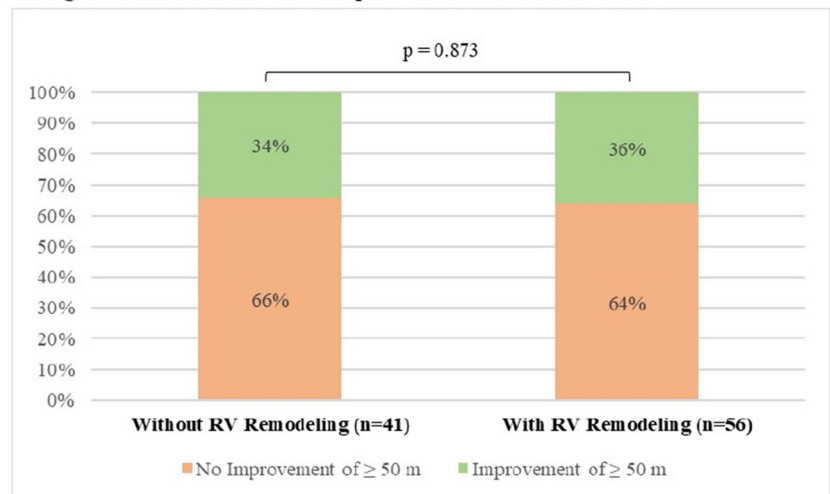
Changes in grade of edema after TTVr in patients with and without RVR



C

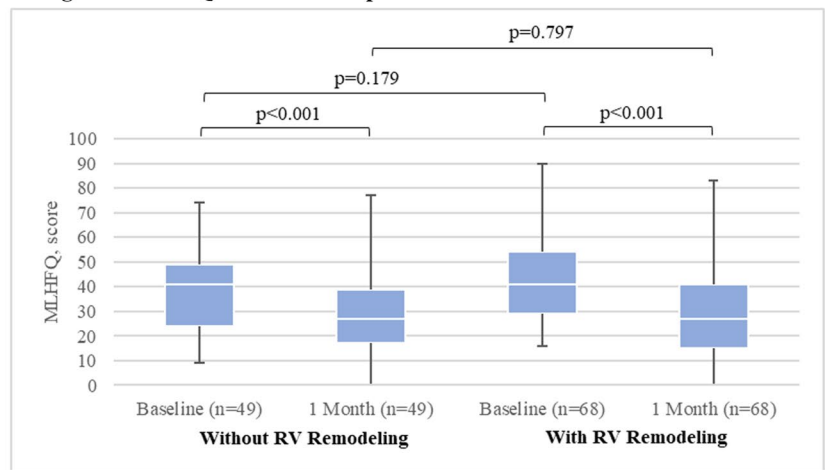
Fig. 2 **A** Comparison of 1-month changes in 6MWD after TTVr in patients with and without RVR. **B** Comparison of 1-month changes in MLHFQ after TTVr in patients with and without RVR. **C** Comparison of 1-month changes in SF-36 after TTVr in patients with and without RVR

Changes in 6MWD after TTVr in patients with and without RVR



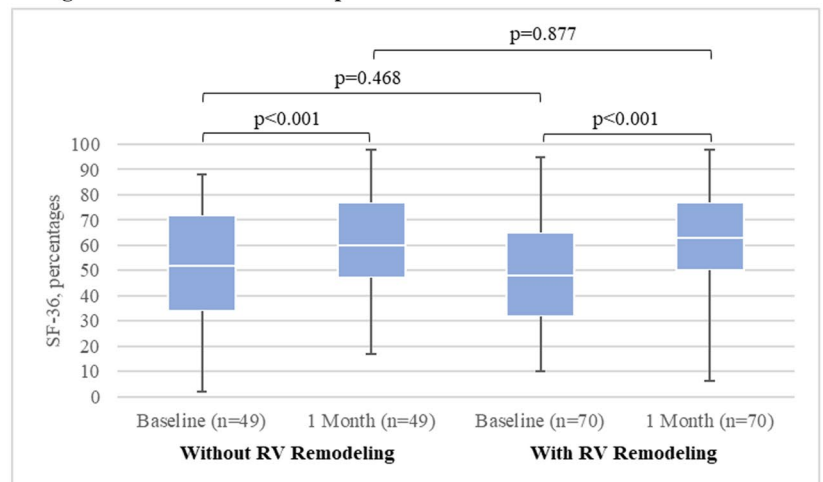
A

Changes in MLHFQ after TTVr in patients with and without RVR



B

Changes in SF-36 after TTVr in patients with and without RVR



C

Fig. 3 **A** Kaplan–Meier curves for the endpoint of all-cause mortality after TTVr. **B** Kaplan–Meier curves for the endpoint of rehospitalization for heart failure after TTVr. **C** Kaplan–Meier Curves for the combined endpoint of all-cause mortality and rehospitalization for heart failure after TTVr

patients, and information about rehospitalization due to HF after TTVr was available in 76% of patients.

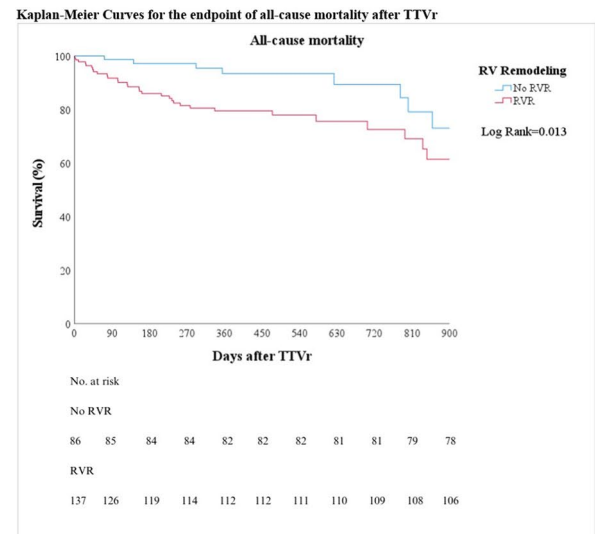
One year after the procedure, 19% of the patients died, 25% were readmitted to the hospital due to decompensated heart failure, and one patient had to undergo repeat TTVr because of severe residual TR.

All-cause mortality 1 year after TTVr was significantly higher in patients with RVR (24% vs. 8%, $p=0.013$), and RVR was associated with a HR of 2.6 (95% CI, 1.2–5.6) for all-cause mortality ($p=0.016$). One-year heart failure (HF) rehospitalization after TTVr was significantly higher in patients with RVR (30% vs. 13%, $p=0.045$), and RVR was associated with a HR of 2.4 (95% CI, 1.1–5.7) for rehospitalization due to HF after TTVr ($p=0.038$). The combined endpoint of 1-year mortality or 1-year rehospitalization due to HF after TTVr was seen significantly more often in patients with RVR (44% vs. 21%, $p=0.012$), and RVR was associated with a HR of 2.4 (95% CI, 1.3–4.5) for the combined endpoint of mortality or rehospitalization due to HF after TTVr ($p=0.005$). Outcomes between devices were not different. The need for repeat TTVr was not associated with RVR. The Kaplan–Meier curves of all-cause mortality and rehospitalization due to HF are shown in Fig. 3.

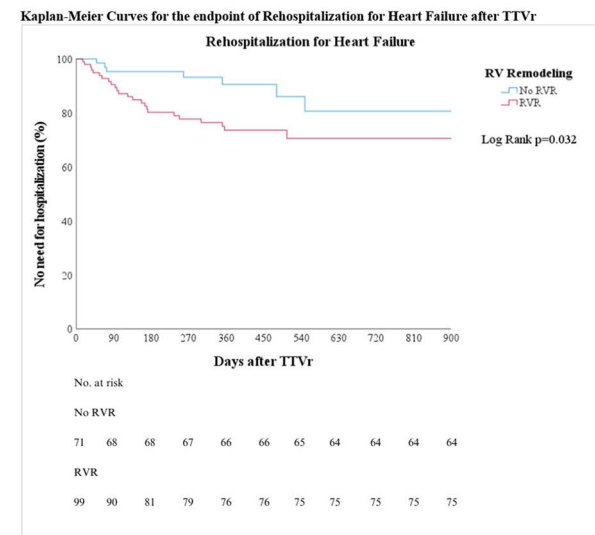
In the multivariable analysis, RVR remained to be independently associated with mid-term mortality (HR 2.3, 95%CI (1.0–5.0), $p=0.042$) and the combined endpoint (HR 2.0, 95%CI (1.0–3.8), $p=0.027$). Mid-term clinical outcomes did not differ between devices. A detailed comparison of the uni- and multivariable analysis is presented in Table 3.

Discussion

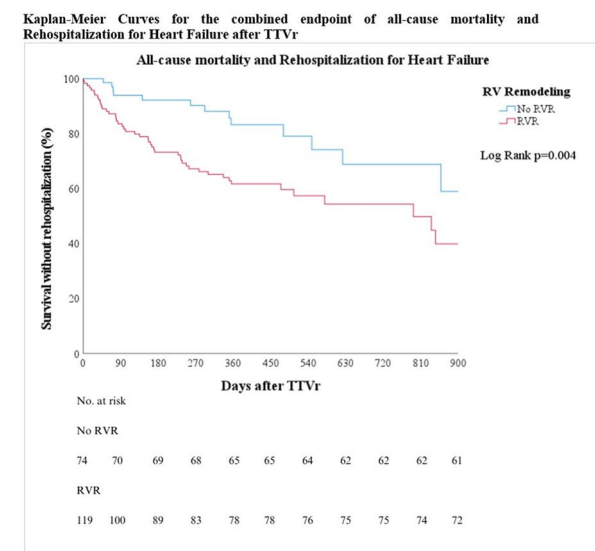
This study analyzed procedural success, functional capacity, and QoL, as well as mid-term clinical outcomes in patients with symptomatic HF due to TR following TTVr regarding preprocedural RVR. The main findings can be summarized as follows: (i) TTVr is a safe and effective treatment option in patients regardless of RVR; (ii) TTVr resulted in significant QoL improvement at 1 month; (iii) patients with RVR showed higher 1-year mortality and HF hospitalization; and RVR was independently associated with all-cause mortality and the combined endpoint of mortality or rehospitalization after TTVr.



A



B



C

Table 3 Cox regression analysis for the endpoints of all-cause death, heart failure hospitalization (HFH), and the combination of both endpoints

		Univariable analysis		Multivariable analysis	
		Hazard ratio (95% CI)	p-value	Hazard ratio (95%CI)	p-value
Right ventricular remodeling	Death	2.6 (1.2–5.6)	0.016	2.3 (1.0–5.0)	0.042
	HFH	2.4 (1.1–5.7)	0.038	1.9 (0.8–4.6)	0.136
	Combination	2.4 (1.3–4.5)	0.005	2.0 (1.1–3.8)	0.027
Age (years)	Death	1.0 (0.9–1.0)	0.108		
	HFH	1.0 (0.9–1.0)	0.674		
	Combination	1.0 (0.9–1.0)	0.380		
Female sex	Death	0.5 (0.3–1.0)	0.052		
	HFH	0.6 (0.3–1.1)	0.211		
	Combination	0.7 (0.4–1.1)	0.133		
Procedural success	Death	0.5 (0.3–0.9)	0.023	0.6 (0.3–1.2)	0.146
	HFH	0.5 (0.3–0.9)	0.042	0.6 (0.3–1.3)	0.218
	Combination	0.4 (0.2–0.7)	< 0.001	0.5 (0.3–0.9)	0.015
BMI (kg/m ²)	Death	0.9 (0.9–1.0)	0.294		
	HFH	1.0 (0.9–1.1)	0.432		
	Combination	1.0 (0.9–1.1)	0.584		
NYHA class III or IV	Death	5.0 (0.7–36.9)	0.111		
	HFH	1.8 (0.6–6.0)	0.326		
	Combination	2.3 (0.8–6.5)	0.101		
eGFR < 60 (ml/min)	Death	1.6 (0.6–4.0)	0.354		
	HFH	1.9 (0.6–6.1)	0.310		
	Combination	1.3 (0.6–2.7)	0.531		
Bilirubine > 1.2 (mg/dl)	Death	2.6 (1.3–5.0)	0.005	2.4 (1.2–4.7)	0.010
	HFH	1.5 (0.6–3.6)	0.401		
	Combination	2.0 (1.1–3.5)	0.021	2.3 (1.2–4.2)	0.007
6MWD (m)	Death	1.0 (0.9–1.0)	0.138		
	HFH	1.0 (0.9–1.0)	0.180		
	Combination	1.0 (0.9–1.0)	0.050		
Reduced RV function	Death	2.1 (0.9–4.5)	0.068		
	HFH	2.5 (1.1–5.7)	0.036	1.9 (0.8–4.6)	0.161
	Combination	2.2 (1.2–4.0)	0.011	1.7 (0.2–3.2)	0.105
Vena contracta mm	Death	1.0 (0.9–1.1)	0.974		
	HFH	1.0 (0.9–1.1)	0.667		
	Combination	1.0 (0.9–1.1)	0.830		
EF < 50 (%)	Death	1.4 (0.7–2.9)	0.334		
	HFH	3.7 (1.8–7.5)	< 0.001	2.4 (1.1–5.4)	0.034
	Combination	2.2 (1.3–3.8)	0.004	1.6 (0.9–3.1)	0.128
Coronary artery disease	Death	1.1 (0.6–2.0)	0.849		
	HFH	2.1 (1.0–4.2)	0.049	1.4 (0.6–3.2)	0.395
	Combination	1.5 (0.9–2.6)	0.098		
Previous CABG	Death	1.7 (0.7–4.0)	0.239		
	HFH	2.8 (1.1–6.8)	0.025	1.0 (0.3–2.8)	0.980
	Combination	2.6 (1.4–5.1)	0.004	1.5 (0.5–4.3)	0.419
Arterial hypertension	Death	0.7 (0.4–1.6)	0.441		
	HFH	2.0 (0.6–6.7)	0.242		
	Combination	1.2 (0.6–2.3)	0.675		
Pulmonary hypertension	Death	0.8 (0.4–1.7)	0.609		
	HFH	2.4 (0.8–6.8)	0.107		
	Combination	1.6 (0.8–3.0)	0.163		

Table 3 (continued)

		Univariable analysis		Multivariable analysis	
		Hazard ratio (95% CI)	<i>p</i> -value	Hazard ratio (95%CI)	<i>p</i> -value
Leaflet repair vs. annuloplasty	Death	1.4 (0.7–2.7)	0.294		
	HFH	1.0 (0.5–2.1)	0.896		
	Combination	1.1 (0.7–1.9)	0.629		
Diabetes mellitus	Death	1.7 (0.9–3.3)	0.121		
	HFH	0.9 (0.4–2.1)	0.791		
	Combination	1.2 (0.7–2.2)	0.476		
COPD	Death	0.4 (0.7–3.1)	0.380		
	HFH	2.0 (0.9–4.4)	0.073		
	Combination	1.5 (0.8–2.9)	0.168		
Peripheral artery disease	Death	1.3 (0.5–3.6)	0.651		
	HFH	1.1 (0.3–3.7)	0.863		
	Combination	1.1 (0.5–2.7)	0.762		
Atrial fibrillation	Death	0.7 (0.2–2.0)	0.491		
	HFH	1.0 (0.2–4.0)	0.953		
	Combination	0.7 (0.3–1.8)	0.485		
Prior myocardial infarction	Death	0.5 (0.1–3.6)	0.492		
	HFH	0.8 (0.1–5.6)	0.784		
	Combination	0.7 (0.2–3.0)	0.666		
Prior stroke	Death	1.2 (0.5–2.8)	0.699		
	HFH	1.5 (0.6–3.6)	0.770		
	Combination	1.1 (0.5–2.2)	0.835		
Previous heart surgery	Death	1.6 (0.8–3.1)	0.168		
	HFH	1.4 (0.6–3.1)	0.421		
	Combination	1.8 (1.0–3.0)	0.044	1.0 (0.4–2.1)	0.923

Pulmonary hypertension was defined as mean pulmonary artery pressure > 20 mmHg. Right ventricular remodeling was defined as RV diameter > 35 mm at mid-level. RV dysfunction was defined as FAC < 35% or TAPSE < 17 mm. Procedural success was defined as postprocedural TR grade at discharge was moderate or less ($\leq$ II). Leaflet repair was defined as implantation of a TriClip, MitraClip, or PASCAL. Annuloplasty was defined as implantation of a Cardioband

6MWD, 6-min walk distance; BMI, body mass index; CABG, coronary artery bypass graft; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; EF, ejection fraction; eGFR, estimated glomerular filtration rate; NYHA, New York Heart Association

p-values < 0.05 are shown in boldface

Importance of preprocedural RV remodeling in TTVr

It is of fundamental importance to acknowledge functional TR as a heterogeneous valve disease with distinguishable phenotypes regarding its pathophysiology [10, 11]. The two main phenotypes of functional TR that must be differentiated are atrial functional TR, in which the development of regurgitation is primarily due to right atrial dilation, and ventricular functional TR, in which the main mechanism leading to regurgitation is dilation and remodeling of the right ventricle with consequent tethering of valve leaflets [11, 28]. However, in the literature, the definitions of atrial TR vary. Previous definitions of atrial TR mainly based on clinical criteria, whereas there is currently a trend of using echocardiographic parameters to classify TR etiology [1, 11, 29]. For reasons of clinical utilization and with respect

to the primary pathophysiological processes, we decided to approximate the entity of atrial TR as TR in the absence of RVR, as proposed by Prihadi et al. in 2019 [30]. Consequently, RVR was defined as dilation of the RV at the mid-level (> 35 mm diameter, according to current guidelines) [15]. A thorough multiparametric and multimodal investigation of the heterogeneous TR population is sophisticated and cumbersome to apply on a daily basis. To this end, the definition was based on only one variable to provide a simple and hands-on parameter for risk assessment of patients undergoing TTVr in everyday clinical practice. The RV basal diameter was not considered a distinct indicator of RVR, as it can be dilated along with the TV annulus in isolated RA enlargement [19].

As patients with progressive RVR showed significant functional abnormalities, these patients had more frequently

reduced FAC (<35%) (68% vs. 27%, $p < 0.001$). The role of RVR on outcomes of patients undergoing treatment of TR is largely unknown. TR grade at baseline was significantly higher in patients with RVR than in those without RVR ($p = 0.008$). Nevertheless, we acknowledge the relationship between RVR and severity of TR as part of a continuous vicious cycle in which causality cannot be completely clarified, since RVR influences TR severity and vice versa [31]. However, the manifestation of RVR is an important finding that shows an advanced and/or adverse clinical stage in patients with TR. Considering surgery as the only treatment of TR until recently, Calafiore et al. reported an HR of 6.47 (95% CI, 3.88–10.77) for patients with RVR who underwent isolated TV surgery (vs. HR of 2.6 in our study), which confirmed that RVR is a risk factor for lower survival [13]. In this study, RVR was defined as either RV dilation (basal end-diastolic diameter > 42 mm and/or mid-level diameter > 35 mm) or dysfunction (tricuspid annular plane systolic excursion < 16 mm and/or tissue Doppler S-velocity < 10 cm/s) [13]. Consequently, the comparability of the results with those of our study may be limited because of differences in the definition of RVR. However, the patient population with RVR defined by our approach (dilation of RV at mid-level with diameter > 35 mm) was included in their definition of RVR. The fact that RVR has a larger impact on outcomes after surgery compared to TTVr has numerous explanations. Because right heart failure is accelerated by myocardial ischemia after cardiopulmonary bypass and suboptimal myocardial protection during surgery, the increased strain on the right heart during cardiac surgery compared with TTVr might be an important reason for worse surgical outcomes in patients with preexisting RVR [32]. Another contributing factor of worsening right heart function with cardiac surgery might be the need for excessive blood transfusions and the subsequent increase in right ventricular preload, which further worsens right ventricular function with RVR [32]. Therefore, the reasons mentioned above might be seen as advocacy for the transcatheter approach in patients with RVR, even though RVR is still associated with an increase in mortality compared with patients without RVR.

Technical and procedural success of TTVr

The present study confirmed that TTVr is a safe procedure in a highly symptomatic patient population, which showed a substantial surgical risk profile and was therefore not eligible to undergo a surgical approach for TV repair. The rate of technical success we observed was high and comparable to that of recent studies conducted in a similar patient population undergoing TTVr [33]. High technical success rates were observed in both surveyed phenotypes of TR, and no significant differences were observed between patients

with and without preprocedural RVR. Interestingly, the vast majority of unsuccessful device implantations occurred in patients with RVR.

The TR degree was significantly reduced after TTVr in patients with and without prior RVR at the 1-month follow-up. The prevalence of procedural success was significantly higher in patients without RVR than in those with RVR (55% vs. 78%, $p < 0.001$). This is an important finding which could be explained by greater degree of TR and TV deformation including larger valve diameter with larger coaptation gap due to RV dilation and consecutively more challenging anatomy for catheter-based treatments.

In comparison to the considerably less complex mitral valve anatomy, Yoshida et al. reported no differences in procedural success and residual regurgitation between patients with atrial functional MR and those with ventricular MR undergoing percutaneous edge-to-edge mitral valve repair [34]. Nevertheless, we acknowledge MR and TR as separate valve diseases that differ in etiology and clinical impact on heart failure progression. Therefore, the results of TMVr regarding ventricular remodeling are not directly transferable to TTVr and are comparable only to a limited extent.

Functional capacity and QoL

The present study captured functional capacity and QoL by analyzing NYHA functional class, occurrence, and grade of peripheral edema, and 6 MWD, as well as changes in MLHFQ and SF-36 scores. There was a significant improvement in NYHA functional class at the 1-month follow-up compared with baseline, with 66% of patients having NYHA class I or II, which is promising. Smaller series have shown previously that NYHA class can be reduced after TTVr, albeit with off-label use of edge-to-edge device [35]. Here, we did not see a device-related difference in outcomes. Additionally, there was a significant improvement in both surveyed phenotypes, which might indicate a favorable short-term functional outcome of TTVr, regardless of prior RVR or even reversibility of RVR by TTVr. As peripheral edema is a cardinal symptom of TR, we observed changes in the occurrence and grade of edema before and after TTVr. We observed a significant improvement in peripheral edema grade from baseline to 1-month follow-up in both groups, which might imply that even though peripheral edema was still present in some patients, right heart function improved, and volume overload decreased after TTVr in the majority of cases. This is further affirmed by the fact that no up-titration in loop diuretics doses was observed at the 1-month follow-up compared with baseline; therefore, we cannot attribute the edema regression to escalated medical therapy. Nevertheless, peripheral edema was completely absent in 47% and 63% of 1-month follow-up for patients with and without RVR, respectively ($p = 0.029$), which might indicate

that RVR has a negative impact on right heart function after TTVr. Moreover, we assessed functional capacity by comparing the 6 MWD in all prospectively recruited patients. Overall improvement of 6 MWD was +39 m (significantly higher compared with baseline, $p < 0.001$). Small reports on edge-to-edge devices only showed a mean 6 MWD increase of approximately 33 m [36]. However, a clinically relevant increase of at least 50 m was present in only one-third of patients and was not different between groups. Furthermore, the present study demonstrated that TTVr improved QoL by showing significant improvement in MLHFQ and SF-36 scores at the 1-month follow-up, which is comparable to previous studies investigating QoL after TTVr and TMVr, respectively [33, 37]. In addition, we could complement the analysis by showing that there is an improvement in QoL after TTVr regardless of RVR presence.

In summary, our results support the conclusion that TTVr improves functional capacity and QoL in patients with heart failure. Moreover, it seems to do so without regard to the presence of RVR, even though there might be indications of at least some impact of RVR on right heart function after TTVr.

Mid-term clinical outcomes

Despite the refinement of functional capacity and QoL, the association with mid-term survival is still largely unknown in the context of TTVr. The only randomized trial so far in this field showed no survival benefit after edge-to-edge TR repair [10]. Compared with this study, our overall observed rate of all-cause mortality at the 12-month follow-up was higher (19%), which can probably relate to a sicker population and higher prevalence of severe comorbidities (more patients with diabetes, kidney disease, chronic obstructive lung disease, and NYHA class III/IV for instance). On the contrary, other early experience observational studies had similar one-year outcomes after TTVr and TMVr [38, 39].

Considering the role of maladaptive RVR in unfavorable clinical outcomes, concerns have been raised in TMVr [40]. Similar results were observed in patients who underwent TV surgery, as mentioned earlier [13]. Additionally, we observed that patients with RVR showed higher prevalence of the combined endpoint of one-year mortality and HF hospitalization. Most importantly, RVR was independently associated with all-cause mortality and the combined endpoint of mortality or rehospitalization after TTVr. Consequently, even though our data suggest an improvement in functional capacity and quality of life regardless of TR etiology already after 1 month, mid-term clinical outcomes and survival in particular seem to be negatively affected by the presence of preprocedural RVR. This hypothesis-generating finding should be further analyzed in larger controlled studies to

confirm the causality of RVR in the prognosis of patients after TTVr.

Limitations

Several limitations should be acknowledged. First, this is an observational single-center study, and our results are hypothesis-generating. Second, imaging quality was not high enough in all patients for 3D image acquisition; thus, more elaborate echo measures on RV anatomy and function are lacking. Third, there was no adjudication committee for the reported clinical outcomes. Fourth, differentiation of TR phenotype did not lie in the scope of this manuscript as our goal was to provide a hands-on parameter for risk assessment in everyday clinical practice. Nevertheless, further research in this direction should be promoted to fully elucidate the complex pathophysiology and associated risk in patients with TR. Finally, we analyzed not only one but several devices which have been implanted in consecutive patients. However, outcomes between devices were not different, and additionally reporting real-world outcomes should be considered as a strength of this study.

Conclusion

TTVr resulted in significant QoL improvement already after 1 month, irrespective of RVR. Patients with RVR showed higher 1-year mortality and HF hospitalization rates; RVR was independently associated with all-cause mortality and the combined endpoint of mortality or rehospitalization after TTVr.

Supplementary Information The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1007/s00392-024-02428-z>.

Acknowledgements This project has been supported by Koeln Fortune Program/Faculty of Medicine, University of Cologne. The graphic abstract has been partly generated using Servier Medical Art, provided by Servier, licensed under a Creative Commons Attribution 3.0 unported license.

Author contribution The authors take responsibility for all aspects of the reliability and freedom from bias of the data presented and their discussed interpretation. All authors have read and approved the manuscript.

Funding Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

Declarations

This manuscript has not been published and is not under consideration for publication elsewhere.

Ethics approval This study was approved by the local ethics committee of the University of Cologne.

Conflict of interest Relationship with industry and other entities: C.I. has received travel support by Abbott and consultant honoraria by Abbott and Edwards Lifesciences. R.P. has received speaker and consultant honoraria by Abbott and Edwards Lifesciences. All other authors report no conflict of interest. This project has been supported by Koeln Fortune Program/Faculty of Medicine, University of Cologne.

Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

References

- Fender EA, Zack CJ, Nishimura RA (2018) Isolated tricuspid regurgitation: outcomes and therapeutic interventions. *Heart* 104:798–806
- Singh JP, Evans JC, Levy D et al (1999) Prevalence and clinical determinants of mitral, tricuspid, and aortic regurgitation (the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 83:897–902
- Axtell AL, Bhambhani V, Moonsamy P et al (2019) Surgery does not improve survival in patients with isolated severe tricuspid regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 74:715–725
- Zack CJ, Fender EA, Chandrashekar P et al (2017) National trends and outcomes in isolated tricuspid valve surgery. *J Am Coll Cardiol* 70:2953–2960
- Lurz P, von Bardeleben RS, Weber M et al (2021) Transcatheter edge-to-edge repair for treatment of tricuspid regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 77:229–239
- Nickenig G, Weber M, Lurz P et al (2019) Transcatheter edge-to-edge repair for reduction of tricuspid regurgitation: 6-month outcomes of the TRILUMINATE single-arm study. *Lancet* 394:2002–2011
- Kodali S, Hahn RT, Eleid MF et al (2021) Feasibility study of the transcatheter valve repair system for severe tricuspid regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 77:345–356
- Johansson I, Joseph P, Balasubramanian K et al (2021) Health-related quality of life and mortality in heart failure: the global congestive heart failure study of 23,000 patients from 40 countries. *Circulation* 143:2129–2142
- Lewis EF, Johnson PA, Johnson W et al (2001) Preferences for quality of life or survival expressed by patients with heart failure. *J Heart Lung Transplant* 20:1016–1024
- Prihadi EA, Delgado V, Leon MB et al (2019) Morphologic types of tricuspid regurgitation: characteristics and prognostic implications. *JACC Cardiovasc Imaging* 12:491–499
- Florescu DR, Muraru D, Florescu C et al (2021) Right heart chambers geometry and function in patients with the atrial and the ventricular phenotypes of functional tricuspid regurgitation. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 8:211
- Badano LP, Muraru D, Enriquez-Sarano M (2013) Assessment of functional tricuspid regurgitation. *Eur Heart J* 34:1875–1885
- Calafiore AM, Lorusso R, Kheirallah H et al (2020) Late tricuspid regurgitation and right ventricular remodeling after tricuspid annuloplasty. *J Card Surg* 35:1891–1900
- Patlolla SH, Schaff HV, Greason KL et al (2021) Early right ventricular reverse remodeling predicts survival after isolated tricuspid valve surgery. *Ann Thorac Surg* 112:1402–1409
- Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V et al (2015) Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 28:1–39
- Lancellotti P, Tribouilloy C, Hagendorff A et al (2013) Recommendations for the echocardiographic assessment of native valvular regurgitation: an executive summary from the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 14:611–644
- Hahn RT, Zamorano JL (2017) The need for a new tricuspid regurgitation grading scheme. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 18:1342–1343
- Humbert M, Kovacs G, Hoepfer MM, ESC/ERS Scientific Document Group et al (2022) ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 43:3618–3731
- Muraru D, Addetia K, Gula AC et al (2021) Right atrial volume is a major determinant of tricuspid annulus area in functional tricuspid regurgitation: a three-dimensional echocardiographic study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 22:660–669
- Du H, Wonggom P, Tongpeth J et al (2017) Six-minute walk test for assessing physical functional capacity in chronic heart failure. *Curr Heart Fail Rep* 14:158–166
- Navas JP, Martinez-Maldonado M (1993) Pathophysiology of edema in congestive heart failure. *Heart Dis Stroke* 2:325–329
- Cooper G (2018) The impact of chronic oedema on quality of life in the elderly. *Br J Community Nurs* 23:S10–S12
- Seidel HM, Ball JW, Dains JE et al (1995) Heart and blood vessels. In: Schreffer S (ed) *Mosby's Guide to Physical Examination*, 3rd edn. Mosby, St. Louis, MO, p 419
- Riegel B, Moser DK, Glaser D et al (2002) The Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire: sensitivity to differences and responsiveness to intervention intensity in a clinical population. *Nurs Res* 51:209–218
- Brazier JE, Harper R, Jones NM et al (1992) Validating the SF-36 health survey questionnaire: new outcome measure for primary care. *BMJ* 305:160–164
- Fam NP, Braun D, von Bardeleben RS et al (2019) Compassionate use of the PASCAL transcatheter valve repair system for severe tricuspid regurgitation: a multicenter, observational, first-in-human experience. *JACC Cardiovasc Interv* 12:2488–2495
- Nickenig G, Kowalski M, Hausleiter J et al (2017) Transcatheter treatment of severe tricuspid regurgitation with the edge-to-edge MitraClip technique. *Circulation* 135:1802–1814
- Gula AC, Badano LP, Tomaselli M et al (2021) The pathophysiological link between right atrial remodeling and functional tricuspid regurgitation in patients with atrial fibrillation: a three-dimensional echocardiography study. *J Am Soc Echocardiogr* 34:585–594
- Schlotter F, Dietz MF, Stolz L et al (2022) Atrial functional tricuspid regurgitation: novel definition and impact on prognosis. *Circ Cardiovasc Interv* 15:e011958
- Prihadi EA, van der Bijl P, Dietz M et al (2019) Prognostic implications of right ventricular free wall longitudinal strain in patients with significant functional tricuspid regurgitation. *Circ Cardiovasc Imaging* 12:e008666
- Song JM, Jang MK, Kim YJ et al (2010) Right ventricular remodeling determines tricuspid valve geometry and the severity of functional tricuspid regurgitation: a real-time 3-dimensional echocardiography study. *Korean Circ J* 40:448–453
- Haddad F, Couture P, Tousignant C et al (2009) The right ventricle in cardiac surgery, a perioperative perspective: II. Pathophysiology, clinical importance, and management. *Anesth Analg* 108:422–33

33. Kitamura M, Kresoja KP, Balata M et al (2021) Health status after transcatheter tricuspid valve repair in patients with functional tricuspid regurgitation. *JACC Cardiovasc Interv* 14:2545–2556
34. Yoshida J, Ikenaga H, Nagaura T et al (2021) Impact of percutaneous edge-to-edge repair in patients with atrial functional mitral regurgitation. *Circ J* 25(85):1001–1010
35. Braun D, Rommel KP, Orban M et al (2019) Acute and short-term results of transcatheter edge-to-edge repair for severe tricuspid regurgitation using the MitraClip XTR system. *JACC Cardiovasc Interv* 12:604–605
36. Sugiura A, Vogelhuber J, Öztürk C et al (2021) PASCAL versus MitraClip-XTR edge-to-edge device for the treatment of tricuspid regurgitation: a propensity-matched analysis. *Clin Res Cardiol* 110:451–459
37. Arnold SV, Chinnakondepalli KM, Spertus JA et al (2019) Health status after transcatheter mitral-valve repair in heart failure and secondary mitral regurgitation: COAPT trial. *J Am Coll Cardiol* 73:2123–2132
38. Puls M, Lubos E, Boekstegers P et al (2016) One-year outcomes and predictors of mortality after MitraClip therapy in contemporary clinical practice: results from the German transcatheter mitral valve interventions registry. *Eur Heart J* 37:703–712
39. Taramasso M, Benfari G, van der Bijl P et al (2019) Transcatheter versus medical treatment of patients with symptomatic severe tricuspid regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 74:2998–3008
40. Ledwoch J, Fellner C, Hoppmann P et al (2020) Impact of transcatheter mitral valve repair using MitraClip on right ventricular remodeling. *Int J Cardiovasc Imaging* 36:811–819

4. Diskussion

4.1. Zusammenfassung der Ergebnisse

Diese Studie untersuchte den prozeduralen Erfolg, die funktionelle Kapazität und die Lebensqualität sowie die mittelfristigen klinischen Ergebnisse bei Patientinnen und Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz infolge einer TI nach TTVr im Hinblick auf das präprozedurale Vorliegen eines RVR. Die wichtigsten Ergebnisse lassen sich wie folgt zusammenfassen:

1. Die TTVr ist eine sichere und effektive Behandlungsoption für Patientinnen und Patienten, unabhängig vom Vorbestehen eines RVR.
2. Die Behandlung mit TTVr führte bereits nach einem Monat zu einer signifikanten Verbesserung der funktionellen Kapazität und Lebensqualität.
3. Patientinnen und Patienten mit RVR zeigten eine erhöhte Einjahressterblichkeit und eine höhere Rate an Krankenhauseinweisungen aufgrund von Herzinsuffizienz. Das Vorliegen eines RVR war zudem unabhängig mit einer erhöhten Gesamtmortalität sowie dem kombinierten Endpunkt aus Mortalität oder erneuter Hospitalisierung nach TTVr assoziiert.

Diese Ergebnisse unterstreichen die Bedeutung des RVR als prädiktiven Faktor für die Prognose nach TTVr und liefern wertvolle Hinweise für die individuelle Risikoeinschätzung und Behandlungsplanung bei Patientinnen und Patienten mit TI und symptomatischer Herzinsuffizienz.

4.2. Einordnung im Bezug zur Literatur und Fragestellung

Es ist von grundlegender Bedeutung, die funktionelle TI als eine heterogene Klappenerkrankung anzuerkennen, die hinsichtlich ihrer Pathophysiologie verschiedene

Phänotypen aufweist. Zur weiteren Differenzierung in A-FTI und V-FTI spielt die Beurteilung des RV in Bezug auf das RVR eine entscheidende Rolle^{38,39}. Die verschiedenen pathophysiologischen Mechanismen resultieren in unterschiedlichen Krankheitsverläufen und Prognosen, welche wiederum eine differenzierte diagnostische und therapeutische Herangehensweise erfordern. Die Einteilung der funktionellen TI in distinkte Phänotypen ermöglicht es, individuelle Behandlungskonzepte zu entwickeln, die den jeweiligen pathophysiologischen Ursachen besser gerecht werden und potenziell zu verbesserten klinischen Ergebnissen führen könnten^{44,49,50}.

In der Literatur variieren jedoch die Definitionen der A-FTI und V-FTI. Frühere Definitionen basierten hauptsächlich auf klinischen Kriterien, während derzeit ein Trend zur Klassifikation der TI-Ätiologie mithilfe echokardiographischer Parameter besteht^{38,51}. Um eine klinisch praktikable Definition zu verwenden und die primären pathophysiologischen Prozesse zu berücksichtigen, entschieden wir uns, A-FTI als TI in Abwesenheit eines RVR zu definieren, wie es von Prihadi et al. im Jahr 2019 vorgeschlagen wurde⁵². Eine detaillierte multiparametrische und multimodale Untersuchung der heterogenen TI-Population ist anspruchsvoll und im klinischen Alltag schwer umsetzbar. Daher basiert unsere Definition bewusst auf nur einem einzigen Parameter, dem Durchmesser des RV im Mittelabschnitt, um eine einfache und praktische Grundlage für die Risikoeinschätzung von Patientinnen und Patienten zu bieten, die sich einer TTVr unterziehen. Der basale Durchmesser des RV wurde dabei nicht als eigenständiger Indikator für das RVR betrachtet, da er zusammen mit dem Annulus der Trikuspidalklappe auch bei isolierter Vergrößerung des rechten Vorhofs dilatiert sein kann⁴².

Das Auftreten eines RVR ist ein wichtiger Befund, der auf ein fortgeschrittenes und/oder ungünstiges klinisches Stadium bei Patientinnen und Patienten mit TI hinweist. Bis vor kurzem galt die chirurgische Behandlung neben medikamentösen Optionen als einzige Therapieoption bei hochgradiger TI. In diesem Zusammenhang berichteten Calafiore et al. für Patientinnen und Patienten mit RVR, die sich einer isolierten Trikuspidalklappenoperation unterzogen, ein

HR von 6,47 (95%-KI 3,88-10,77), was bestätigt, dass das RVR ein Risikofaktor für eine ungünstigere Überlebensrate ist⁵³. Im Vergleich dazu ergab unsere Studie in Bezug auf die TTVr ein HR von 2,6 (95%-KI, 1.2-5.6).

Die Tatsache, dass das RVR nach chirurgischen Eingriffen einen größeren Einfluss auf die Prognose hat als nach der TTVr, lässt sich durch mehrere Faktoren erklären. Ein wesentlicher Grund für die schlechteren chirurgischen Ergebnisse bei Patientinnen und Patienten mit vorbestehendem RVR ist die erhöhte Belastung des rechten Herzens während der Herzchirurgie im Vergleich zur TTVr. Dies kann auf eine Ischämie des Myokards nach dem Einsatz der Herz-Lungen-Maschine sowie auf eine suboptimale myokardiale Protektion während der Operation zurückgeführt werden, was die Entwicklung einer Rechtsherzinsuffizienz beschleunigen kann⁵⁴. Ein weiterer zu berücksichtigender Faktor zur Verschlechterung der rechtsventrikulären Funktion nach einer Herzoperation könnte der Bedarf an umfangreichen Bluttransfusionen sein, welcher zu einer Erhöhung der rechtsventrikulären Vorlast führt und die Funktion des rechten Ventrikels bei RVR zusätzlich verschlechtert⁵⁴. Diese Faktoren können daher als Befürwortung des katheterbasierten Ansatzes bei Patientinnen und Patienten mit RVR angesehen werden, auch wenn das RVR weiterhin mit einer erhöhten Mortalität im Vergleich zu Patientinnen und Patienten ohne RVR korreliert.

Unsere Studie bestätigt, dass die TTVr ein sicheres Verfahren für ein hoch symptomatisches Patientenkollektiv ist, welches ein erhebliches chirurgisches Risikoprofil aufweist und daher nicht für eine chirurgische Trikuspidalklappenreparatur infrage kommt. Die beobachtete Rate des technischen Erfolgs war hoch und vergleichbar mit den Ergebnissen kürzlich durchgeführter Studien eines ähnlichen Patientenkollektivs nach TTVr⁵⁵.

Der Grad der TI reduzierte sich einen Monat nach TTVr bei Patientinnen und Patienten mit und ohne vorbestehendem RVR signifikant. Die prozedurale Erfolgsquote war jedoch bei Patientinnen und Patienten ohne RVR signifikant höher als bei jenen mit RVR (55 % vs. 78 %, $p < 0,001$). Dies ist eine wichtige Erkenntnis, die sich möglicherweise durch einen höheren

Schweregrad der TI und eine stärkere Deformation der Trikuspidalklappe erklären lässt. Des Weiteren erschwert ein größerer Klappendurchmesser und ein erweiterter Koaptationsdefekt aufgrund der Dilatation des rechten Ventrikels die Anatomie für katheterbasierte Behandlungen. Im Vergleich dazu berichten Yoshida et al. in Bezug auf das linke Herz bei Patientinnen und Patienten mit funktioneller Mitralklappeninsuffizienz, die eine perkutane Mitralklappenreparatur (TMVr) erhielten, keine signifikanten Unterschiede im prozeduralen Erfolg und der verbleibenden Insuffizienz in Abhängigkeit vom vorbestehenden linksventrikulären Remodeling⁵⁶. Dies könnte möglicherweise auf die weniger komplexe anatomische Struktur der Mitralklappe im Vergleich zur Trikuspidalklappe zurückzuführen sein.

Des Weiteren konnten wir in unserer Studie eine signifikante Verbesserung der NYHA-Funktionsklasse nach einem Monat im Vergleich zum Ausgangswert feststellen, wobei 66 % der Patientinnen und Patienten die NYHA-Klassen I oder II erreichten, was als vielversprechend angesehen werden kann. Kleinere Studien haben bereits gezeigt, dass die NYHA-Klasse nach einer TTVr reduziert werden kann, wenn auch unter off-label Anwendung des MitraClips⁵⁷. In unserer Studie wurde eine signifikante Verbesserung in beiden untersuchten Phänotypen festgestellt, was auf ein günstiges funktionelles Ergebnis der TTVr unabhängig von vorbestehendem RVR hinweist.

Zusätzlich zur funktionellen Beurteilung analysierten wir periphere Ödeme als zentrales Symptom der TI. In diesem Kontext wurden Veränderungen im Auftreten und Schweregrad der Ödeme vor und nach der TTVr untersucht. Es zeigte sich eine signifikante Verbesserung des Ödemgrads zum 1-Monats-Follow-up in beiden Phänotypen. Dies deutet darauf hin, dass sich die Funktion des RV verbesserte und die Volumenüberlastung in der Mehrzahl der Fälle nach TTVr verringert wurde. Dies wird weiter dadurch gestützt, dass zum 1-Monats-Follow-up keine Erhöhung der Schleifendiuretikadosis beobachtet wurde, weshalb die Regression der Ödeme nicht einer eskalierten medikamentösen Therapie zugeschrieben werden kann. Es zeigte sich zum 1-Monats-Follow-up bei 47 % der Patientinnen und Patienten mit RVR und bei

63 % derjenigen ohne RVR ein vollständiger Rückgang der Ödeme ($p = 0,029$), was ein weiteres Indiz dafür sein könnte, dass das RVR einen negativen Einfluss auf die Rechtsherzfunktion nach der TTVr hat. Zusätzlich haben wir die funktionelle Kapazität durch den Vergleich der 6 MWD bei allen prospektiv rekrutierten Patientinnen und Patienten bewertet. Insgesamt betrug die Verbesserung der 6 MWD +39 m ($p < 0,001$). Frühere Studien zeigten lediglich eine durchschnittliche Zunahme der 6 MWD von etwa 33 m⁵⁸. Ein klinisch relevanter Anstieg von mindestens 50 m war jedoch nur bei einem Drittel der Patientinnen und Patienten festzustellen und unterschied sich nicht zwischen den beiden Phänotypen. Darüber hinaus zeigte unsere Studie, dass die TTVr die Lebensqualität zum 1-Monats-Follow-up verbesserte, was mit früheren Studien zur TTVr und TMVr vergleichbar ist^{59,60}. Zusätzlich konnten wir ergänzen, dass eine Verbesserung der Lebensqualität nach TTVr unabhängig vom Vorliegen eines RVR stattfindet.

Zusammenfassend unterstützen unsere Ergebnisse die Annahme, dass die TTVr die funktionelle Kapazität und die Lebensqualität bei Patientinnen und Patienten mit hochgradiger TI verbessert. Darüber hinaus scheint dieser Erfolg unabhängig vom Vorliegen eines RVR zu bestehen, obwohl es Hinweise darauf gibt, dass das RVR einen negativen Einfluss auf die Funktion des rechten Ventrikels nach TTVr haben könnte.

Trotz der Verbesserung der funktionellen Kapazität und der Lebensqualität ist der Zusammenhang mit der mittelfristigen Überlebensrate im Kontext der TTVr noch weitgehend unbekannt. Die bislang einzige randomisierte Studie in diesem Bereich zeigt keinen Überlebensvorteil nach TTVr³⁷. Im Vergleich zu dieser Studie war die insgesamt beobachtete Rate der Gesamtmortalität in unserem 12-Monats-Follow-up höher (19%), was wahrscheinlich auf eine kränkere Population und eine höhere Prävalenz schwerer Komorbiditäten zurückzuführen ist (z. B. mehr Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus, Nierenerkrankungen, chronisch obstruktiver Lungenerkrankung und NYHA-Klasse III/IV). Angesichts des negativen Einflusses ventrikulären Umbaus auf die klinischen Ergebnisse und

die Prognose sowohl nach TMVr als auch nach chirurgischer Reparatur der Trikuspidalklappe wurde in mehreren Studien auf die Notwendigkeit hingewiesen, RVR als Risikofaktor für ungünstige Langzeitprognosen auch nach TTVr zu berücksichtigen^{53,61}. Wir beobachteten, dass RVR unabhängig mit erhöhter Gesamtmortalität sowie mit gehäuftem Auftreten des kombinierten Endpunkts aus Mortalität oder Rehospitalisierung nach TTVr assoziiert ist.

4.3. Limitierungen der Arbeit

Bei unserer Studie handelt es sich um eine beobachtende, monozentrische Studie eines universitären Zentrums mit erfahrenen Untersucherinnen und Untersuchern, sodass die Ergebnisse primär hypothesengenerierend sind und möglicherweise nicht auf weniger spezialisierte Zentren übertragbar sind. Zudem war aufgrund unterschiedlicher Bildqualitäten bei einigen Patientinnen und Patienten keine 3D-Bildgebung möglich, was die Durchführung detaillierter echokardiographischer Untersuchungen der Anatomie und Funktion des rechten Ventrikels einschränkte. Des Weiteren enthält unsere Studie ausschließlich Daten zur mittelfristigen Gesamtmortalität, weshalb weitere Studien mit längeren Follow-Up-Zeiträumen notwendig sind. Abschließend ist zu erwähnen, dass in unserer Studie nicht nur eine, sondern mehrere Techniken der TTVr einbezogen wurden. Zwar zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in den Ergebnissen zwischen den *Devices*, jedoch könnte die Einbeziehung verschiedener *Devices* eine Variabilität darstellen, welche die Generalisierbarkeit der Resultate beeinflussen könnte.

4.4. Fazit

Folglich, obwohl unsere Daten bereits nach einem Monat eine Verbesserung der funktionellen Kapazität und der Lebensqualität unabhängig von der Ätiologie der TI nahelegen, scheinen die mittelfristigen klinischen Ergebnisse und insbesondere das Überleben durch das Vorliegen eines präprozeduralen RVR negativ beeinflusst zu werden. Diese hypothesengenerierende

Erkenntnis sollte in größeren kontrollierten Studien weiter untersucht werden, um die Kausalität des RVR für die Prognose von Patientinnen und Patienten nach TTVr zu bestätigen.

5. Literaturverzeichnis

1. Hahn RT. Tricuspid Regurgitation. *N Engl J Med* 2023; **388**: 1876–91.
2. Chorin E, Rozenbaum Z, Topilsky Y, et al. Tricuspid regurgitation and long-term clinical outcomes. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2020; **21**: 157–65.
3. Messika-Zeitoun D, Verta P, Gregson J, et al. Impact of tricuspid regurgitation on survival in patients with heart failure: a large electronic health record patient-level database analysis. *Eur J Heart Fail* 2020; **22**: 1803–13.
4. Wang N, Fulcher J, Abeysuriya N, et al. Tricuspid regurgitation is associated with increased mortality independent of pulmonary pressures and right heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2019; **40**: 476–84.
5. Dahou A, Levin D, Reisman M, Hahn RT. Anatomy and Physiology of the Tricuspid Valve. *JACC Cardiovasc Imaging* 2019; **12**: 458–68.
6. Tretter JT, Sarwark AE, Anderson RH, Spicer DE. Assessment of the anatomical variation to be found in the normal tricuspid valve. *Clin Anat* 2016; **29**: 399–407.
7. Prihadi EA, Delgado V, Leon MB, Enriquez-Sarano M, Topilsky Y, Bax JJ. Morphologic Types of Tricuspid Regurgitation: Characteristics and Prognostic Implications. *JACC Cardiovasc Imaging* 2019; **12**: 491–99.
8. Gerçek M, Rudolph V. Secondary Tricuspid Regurgitation: Pathophysiology, Incidence and Prognosis. *Front Cardiovasc Med* 2021; **8**: 701243.
9. Condello F, Gitto M, Stefanini GG. Etiology, epidemiology, pathophysiology and management of tricuspid regurgitation: an overview. *Rev Cardiovasc Med* 2021; **22**: 1115–42.
10. Singh JP, Evans JC, Levy D, et al. Prevalence and clinical determinants of mitral, tricuspid, and aortic regurgitation (the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 1999; **83**: 897–902.
11. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet* 2006; **368**: 1005–11.
12. Coffey S, d'Arcy JL, Loudon MA, Mant D, Farmer AJ, Prendergast BD. The OxVALVE population cohort study (OxVALVE-PCS)-population screening for undiagnosed valvular heart disease in the elderly: study design and objectives. *Open Heart* 2014; **1**: e000043.
13. Heitzinger G, Pavo N, Koschatko S, et al. Contemporary insights into the epidemiology, impact and treatment of secondary tricuspid regurgitation across the heart failure spectrum. *Eur J Heart Fail* 2023; **25**: 857–67.

14. Shiran A, Sagie A. Tricuspid regurgitation in mitral valve disease incidence, prognostic implications, mechanism, and management. *J Am Coll Cardiol* 2009; **53**: 401–08.
<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.09.048>.
15. G  n  reux P, Pibarot P, Redfors B, et al. Staging classification of aortic stenosis based on the extent of cardiac damage. *Eur Heart J* 2017; **38**: 3351–58.
16. Nath J, Foster E, Heidenreich PA. Impact of tricuspid regurgitation on long-term survival. *J Am Coll Cardiol* 2004; **43**: 405–09.
17. Offen S, Playford D, Strange G, Stewart S, Celermajer DS. Adverse Prognostic Impact of Even Mild or Moderate Tricuspid Regurgitation: Insights from the National Echocardiography Database of Australia. *J Am Soc Echocardiogr* 2022; **35**: 810–17.
18. Hahn RT, Brener MI, Cox ZL, Pinney S, Lindenfeld J. Tricuspid Regurgitation Management for Heart Failure. *JACC Heart Fail* 2023; **11**: 1084–102.
19. Braunwald NS, Ross J, Morrow AG. Conservative management of tricuspid regurgitation in patients undergoing mitral valve replacement. *Circulation* 1967; **35**: 163-9.
20. Axtell AL, Bhambhani V, Moonsamy P, et al. Surgery Does Not Improve Survival in Patients With Isolated Severe Tricuspid Regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 2019; **74**: 715–25.
21. Zack CJ, Fender EA, Chandrashekar P, et al. National Trends and Outcomes in Isolated Tricuspid Valve Surgery. *J Am Coll Cardiol* 2017; **70**: 2953–60.
22. Lurz P, Stephan von Bardeleben R, Weber M, et al. Transcatheter Edge-to-Edge Repair for Treatment of Tricuspid Regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 2021; **77**: 229–39.
23. Nickenig G, Weber M, Lurz P, et al. Transcatheter edge-to-edge repair for reduction of tricuspid regurgitation: 6-month outcomes of the TRILUMINATE single-arm study. *Lancet* 2019; **394**: 2002–11.
24. Kitamura M, Kresoja K-P, Balata M, et al. Health Status After Transcatheter Tricuspid Valve Repair in Patients With Functional Tricuspid Regurgitation. *JACC Cardiovasc Interv* 2021; **14**: 2545–56.
25. Kodali S, Hahn RT, Eleid MF, et al. Feasibility Study of the Transcatheter Valve Repair System for Severe Tricuspid Regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 2021; **77**: 345–56.
26. Kolte D, Elmariah S. Current state of transcatheter tricuspid valve repair. *Cardiovasc Diagn Ther* 2020; **10**: 89–97.
27. Davidson LJ, Davidson CJ. Transcatheter Treatment of Valvular Heart Disease: A Review. *JAMA* 2021; **325**: 2480–94.
28. Madhavan MV, Agarwal V, Hahn RT. Transcatheter Therapy for the Tricuspid Valve: A Focused Review of Edge-to-Edge Repair and Orthotopic Valve Replacement. *Curr Cardiol Rep* 2024; **26**: 459–74.

29. Maisano F, Hahn R, Sorajja P, Praz F, Lurz P. Transcatheter treatment of the tricuspid valve: current status and perspectives. *Eur Heart J* 2024; **45**: 876–94.
30. Minguito-Carazo C, Benito-González T, Estévez-Loureiro R, et al. Percutaneous Treatment of Tricuspid Regurgitation.
31. Wu IY, Gu Y, Pospishil L, Neuburger PJ. Transcatheter tricuspid valve repair with the PASCAL repair system: A review of emerging technology. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2022; **36**: 3719–21.
32. Sorajja P, Whisenant B, Hamid N, et al. Transcatheter Repair for Patients with Tricuspid Regurgitation. *N Engl J Med* 2023; **388**: 1833–42.
33. Davidson CJ, Lim DS, Smith RL, et al. Early Feasibility Study of Cardioband Tricuspid System for Functional Tricuspid Regurgitation: 30-Day Outcomes. *JACC Cardiovasc Interv* 2021; **14**: 41–50.
34. Mangieri A, Latib A. Transcatheter innovations in tricuspid regurgitation: Cardioband. *Prog Cardiovasc Dis* 2019; **62**: 482–85.
35. Nickenig G, Weber M, Schöler R, et al. Tricuspid valve repair with the Cardioband system: two-year outcomes of the multicentre, prospective TRI-REPAIR study. *EuroIntervention* 2021; **16**: e1264-e1271.
36. Gerçek M, Rudolph V, Arnold M, et al. Transient acute right coronary artery deformation during transcatheter interventional tricuspid repair with the Cardioband tricuspid system. *EuroIntervention* 2021; **17**: 81–87.
37. Prihadi EA, Delgado V, Leon MB, Enriquez-Sarano M, Topilsky Y, Bax JJ. Morphologic Types of Tricuspid Regurgitation: Characteristics and Prognostic Implications. *JACC Cardiovasc Imaging* 2019; **12**: 491–99.
38. Florescu DR, Muraru D, Florescu C, et al. Right heart chambers geometry and function in patients with the atrial and the ventricular phenotypes of functional tricuspid regurgitation. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2022; **23**: 930–40. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeab211>.
39. Guta AC, Badano LP, Tomaselli M, et al. The Pathophysiological Link between Right Atrial Remodeling and Functional Tricuspid Regurgitation in Patients with Atrial Fibrillation: A Three-Dimensional Echocardiography Study. In: : 585-594.e1.
40. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2015; **28**: 1-39.e14.
41. Hameed A, Condliffe R, Swift AJ, Alabed S, Kiely DG, Charalampopoulos A. Assessment of Right Ventricular Function-a State of the Art. *Curr Heart Fail Rep* 2023; **20**: 194–207.

42. Muraru D, Addetia K, Guta AC, et al. Right atrial volume is a major determinant of tricuspid annulus area in functional tricuspid regurgitation: a three-dimensional echocardiographic study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2021; **22**: 660–69.
43. Song J-M, Jang M-K, Kim Y-J, Kim D-H, Kang D-H, Song J-K. Right ventricular remodeling determines tricuspid valve geometry and the severity of functional tricuspid regurgitation: a real-time 3-dimensional echocardiography study. *Korean Circ J* 2010; **40**: 448–53.
44. Gavazzoni M, Heilbron F, Badano LP, et al. The atrial secondary tricuspid regurgitation is associated to more favorable outcome than the ventricular phenotype. *Front Cardiovasc Med* 2022; **9**: 1022755.
45. Muraru D, Badano LP, Hahn RT, et al. Atrial secondary tricuspid regurgitation: pathophysiology, definition, diagnosis, and treatment. *Eur Heart J* 2024; **45**: 895–911.
46. Topilsky Y, Nkomo VT, Vatury O, et al. Clinical outcome of isolated tricuspid regurgitation. *JACC Cardiovasc Imaging* 2014; **7**: 1185–94.
47. Topilsky Y, Khanna A, Le Tourneau T, et al. Clinical context and mechanism of functional tricuspid regurgitation in patients with and without pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Imaging* 2012; **5**: 314–23.
48. Badano LP, Muraru D, Enriquez-Sarano M. Assessment of functional tricuspid regurgitation. *Eur Heart J* 2013; **34**: 1875–85.
49. Calafiore AM, Lorusso R, Kheirallah H, et al. Late tricuspid regurgitation and right ventricular remodeling after tricuspid annuloplasty. *J Card Surg* 2020; **35**: 1891–900.
50. Patlolla SH, Schaff HV, Greason KL, et al. Early Right Ventricular Reverse Remodeling Predicts Survival After Isolated Tricuspid Valve Surgery. *Ann Thorac Surg* 2021; **112**: 1402–09.
51. Fender EA, Zack CJ, Nishimura RA. Isolated tricuspid regurgitation: outcomes and therapeutic interventions. *Heart* 2018; **104**: 798–806.
52. Prihadi EA, van der Bijl P, Dietz M, et al. Prognostic Implications of Right Ventricular Free Wall Longitudinal Strain in Patients With Significant Functional Tricuspid Regurgitation. *Circ Cardiovasc Imaging* 2019; **12**: e008666.
53. Calafiore AM, Lorusso R, Kheirallah H, et al. Late tricuspid regurgitation and right ventricular remodeling after tricuspid annuloplasty. *J Card Surg* 2020; **35**: 1891–900.
54. Haddad F, Couture P, Tousignant C, Denault AY. The right ventricle in cardiac surgery, a perioperative perspective: II. Pathophysiology, clinical importance, and management. *Anesth Analg* 2009; **108**: 422–33.
55. Kitamura M, Kresoja K-P, Balata M, et al. Health Status After Transcatheter Tricuspid Valve Repair in Patients With Functional Tricuspid Regurgitation. *JACC Cardiovasc Interv* 2021; **14**: 2545–56.

56. Yoshida J, Ikenaga H, Nagaura T, et al. Impact of Percutaneous Edge-to-Edge Repair in Patients With Atrial Functional Mitral Regurgitation. *Circ J* 2021; **85**: 1001–10.
57. Braun D, Rommel K-P, Orban M, et al. 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**: 604–05.
58. Sugiura A, Vogelhuber J, Öztürk C, et al. PASCAL versus MitraClip-XTR edge-to-edge device for the treatment of tricuspid regurgitation: a propensity-matched analysis. *Clin Res Cardiol* 2021; **110**: 451–59.
59. Kitamura M, Kresoja K-P, Balata M, et al. Health Status After Transcatheter Tricuspid Valve Repair in Patients With Functional Tricuspid Regurgitation. *JACC Cardiovasc Interv* 2021; **14**: 2545–56.
60. Arnold SV, Chinnakondepalli KM, Spertus JA, et al. Health Status After Transcatheter Mitral-Valve Repair in Heart Failure and Secondary Mitral Regurgitation: COAPT Trial. *J Am Coll Cardiol* 2019; **73**: 2123–32.
61. Ledwoch J, Fellner C, Hoppmann P, et al. Impact of transcatheter mitral valve repair using MitraClip on right ventricular remodeling. *Int J Cardiovasc Imaging* 2020; **36**: 811–19.
62. Ehrenfels M-A, Fretter C, Stein J von, et al. Role of preexisting right ventricular remodeling in symptoms and prognosis after transcatheter tricuspid valve repair. *Clinical Research in Cardiology* 2024. <https://doi.org/10.1007/s00392-024-02428-z>.

6. Anhang

6.1. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: TEER mittels TriClip (A), Triple-Orifice-Technik (B), Bikuspidisierungstechnik (C) (Minguito-Carazo et al. 2021)³⁰

Abbildung 2: Detailaufnahme des PASCAL-Systems in offener (links) und geschlossener (rechts) Position (Wu et al. 2022)³¹

Abbildung 3: Ein Fallbeispiel zur Implantation eines Cardiobands unter echokardiographischer und fluoroskopischer Kontrolle (Mangieri et al. 2019)³⁴

Abbildung 4: Gegenüberstellung klinischer, morphologischer und hämodynamischer Merkmale von A-FTI und V-FTI (Hahn 2023)¹

7. Vorabveröffentlichung von Ergebnissen

Die Veröffentlichung der Hauptpublikation, die dieser kumulativen Promotionsarbeit zugrunde liegt, erfolgte im März 2024 unter dem Titel „Role of preexisting right ventricular remodeling in symptoms and prognosis after transcatheter tricuspid valve repair“ in *Clinical Research in Cardiology* (<https://doi.org/10.1007/s00392-024-02428-z>)⁶².