

Approccio transcateretere nei pazienti affetti da insufficienza mitralica severa e concomitante insufficienza tricuspide severa

Marco Toselli¹, Giorgio Benatti², Daniela Mele³, Claudio Rapezzi^{1,3}, Francesco Giannini¹

¹GVM Care & Research Maria Cecilia Hospital, Cotignola (RA)

²U.O. Cardiologia, Azienda Ospedaliera Universitaria di Parma, Parma

³U.O. Cardiologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara, Cona (FE)

Severe mitral regurgitation represents the second most common indication for valve surgery in Europe. In the last decade, transcatheter mitral valve repair has become an established effective and safe treatment option for patients at high or prohibitive operative risk. A relevant proportion of these patients develop significant tricuspid regurgitation. Once considered a benign and reversible finding, nowadays increasing attention is being paid to the coexistence of this valvular disease, as a growing body of evidence points towards its negative prognostic role. Over the last few years, transcatheter repair has been performed successfully also for the treatment of significant tricuspid regurgitation in patients at high surgical risk. Therefore, combined transcatheter repair is emerging as a treatment strategy for high surgical risk patients with both severe mitral and tricuspid regurgitation. In this review, we provide a comprehensive summary of the epidemiology, pathophysiology, and prognostic role of the coexistence of severe mitral and tricuspid regurgitation. We then discuss the evidence in favor of combined surgical treatment and the emerging data supporting combined transcatheter treatment, with attention to available treatment technologies. The paper is further enriched with three practical case reports and with the suggestion of a decision-making algorithm for the management of this complex subset of patients.

Key words. Mitral regurgitation; Transcatheter valve repair; Tricuspid regurgitation.

G Ital Cardiol 2021;22(9 Suppl 1):9S-20S

INTRODUZIONE

L'insufficienza mitralica (IM) rappresenta il secondo vizio valvolare più frequentemente sottoposto ad intervento correttivo nel mondo occidentale¹, con una prevalenza età-dipendente che eccede il 10% nei soggetti di età >75 anni². Tra i pazienti affetti da IM severa, un sottogruppo particolarmente complesso è rappresentato da quelli che presentano un associato e significativo rigurgito tricuspide. Sebbene in passato la concomitante presenza di quest'ultimo vizio valvolare venisse spesso considerata trascurabile (tanto da guadagnarsi l'epiteto di "*forgotten valve*"), di recente si è assistito ad un crescente interesse per questa valvulopatia. Infatti, robuste evidenze scientifiche hanno comprovato il suo impatto negativo sulla prognosi³.

Negli ultimi anni sono state sviluppate diverse opzioni terapeutiche per il trattamento percutaneo dell'IM e dell'insufficienza tricuspide (IT). Queste rappresentano potenziali alternative alla chirurgia in pazienti a rischio operatorio elevato o proibitivo. Lo scopo di questo articolo è quello di valutare il ruolo del trattamento percutaneo, principalmente mediante

tecnica di riparazione *edge-to-edge*, in pazienti con coesistente significativo rigurgito mitralico e tricuspide.

CASI CLINICI E STRATEGIE DI TRATTAMENTO

Si considerino i seguenti casi clinici:

1. Una donna di 80 anni affetta da cardiomiopatia dilatativa con nota disfunzione sistolica biventricolare, IM e IT severe di tipo funzionale e storia di ripetuti ricoveri per scompenso cardiaco, veniva ricoverata per valutare un eventuale intervento di correzione della duplice valvulopatia (Figura 1). Al cateterismo destro veniva rilevata lieve ipertensione polmonare post-capillare. Si procedeva a riparazione percutanea dell'IM mediante impianto di una MitraClip G4-XTR in posizione A2-P2 con conseguente riduzione del rigurgito da grado severo a grado lieve. Al controllo ecocardiografico transtoracico (ETT) dopo 1 mese dalla procedura, si assisteva ad una riduzione del rigurgito tricuspide che risultava di grado lieve.
2. Un uomo di 80 anni, con cardiopatia ischemica e pregressa rivascolarizzazione coronarica chirurgica e portatore di defibrillatore in prevenzione primaria, lamentava dispnea ingravescente (classe NYHA III) nonostante terapia medica ottimizzata (Figura 2). L'ETT evidenziava severa disfunzione ventricolare sinistra e doppio vizio valvolare mitralico e tricuspide di grado severo. Il paziente veniva, pertanto, sottoposto a coronarografia con evidenza di pervietà dei

© 2021 Il Pensiero Scientifico Editore

Gli autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

Per la corrispondenza:

Dr. Francesco Giannini U.O. Emodinamica, Maria Cecilia Hospital,

Via della Corriera 1, 48033 Cotignola (RA)

e-mail: giannini_fra@yahoo.it

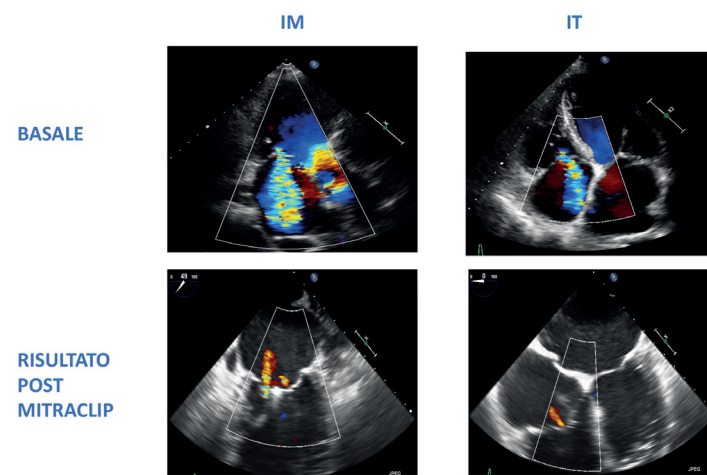


Figura 1. Insufficienza mitralica (IM) e tricuspide (IT) all'ecocardiogramma transesofageo al basale e dopo intervento di MitraClip. La correzione del difetto mitralico su base funzionale in una certa quota di pazienti determina un miglioramento dell'IT.

bypass. Considerato l'elevato rischio chirurgico (STS score 9.5%, EuroSCORE logistico 11.4%), si optava per una correzione percutanea della valvulopatia mitralica. Si procedeva, pertanto, all'impianto di una singola MitraClip XTR in posizione centrale con una riduzione della severità del rigurgito da severo a minimo in assenza di significativo gradiente transvalvolare residuo. Tuttavia, in considerazione della persistenza di dispnea da sforzo e della persistenza di IT severa, si decideva di procedere con riparazione percutanea della valvulopatia tricuspide a distanza di 3 mesi dal primo intervento. Si posizionava, pertanto, una Triclip XTR tra il lembo settale e il lembo posteriore con conseguente riduzione dell'IT da massiva a lieve. Subito dopo il posizionamento della Triclip si osservava un peggioramento dell'IM

residua da minima a moderata, reperto confermato anche all'ETT eseguito in pre-dimissione. A 6 mesi di follow-up il paziente risultava ancora in classe funzionale NYHA II con IM residua moderata ed IT residua lieve.

3. Una donna di 67 anni con cardiomiopatia dilatativa, esiti di riparazione chirurgica mitralica per IM, IT severa e portatrice di defibrillatore, veniva ricoverata per valutare l'eleggibilità al trattamento percutaneo *edge-to-edge* della valvulopatia tricuspide (Figura 3). L'ecocardiogramma transesofageo evidenziava IT primitiva di grado severo da interferenza dell'elettrocateretere con il lembo settale e con jet di rigurgito originante dalla commisura postero-settale. Si eseguiva, dunque, riparazione percutanea mediante impianto di due Triclip XTR con riduzione significativa del rigurgito da severo a lieve-moderato.

I soggetti affetti da concomitante IM e IT costituiscono una popolazione estremamente eterogenea, dove la comprensione dei meccanismi eziopatogenetici sottostanti le due valvulopatie diventa fondamentale per garantire un trattamento efficace.

Le evidenze sul trattamento del duplice vizio valvolare derivano prevalentemente dall'esperienza cardiocirurgica. Tuttavia, nell'era della riparazione percutanea, il timing del trattamento (combinato vs *staged*) e l'ordine cronologico di riparazione delle due valvole sono oggetto di discussione. Infatti, tramite approccio percutaneo è possibile trattare i pazienti nel corso di una singola procedura (strategia combinata) oppure differire il trattamento, solitamente della valvola tricuspide, in un secondo momento (strategia *staged*) in assenza di un elevato rischio procedurale come nel caso del *redo* chirurgico. Al momento non vi sono evidenze in letteratura su quale sia l'approccio preferibile. Il principale vantaggio della strategia *staged*, quella più frequentemente adottata, è la possibilità, dopo riparazione mitralica, di una rivalutazione della valvulopatia destra a distanza dalla prima procedura. Infatti, analogamente al primo caso descritto, l'IT funzionale in fase non avanzata può regredire dopo trattamento percutaneo efficace dell'IM. Al contrario, la strategia combinata ha

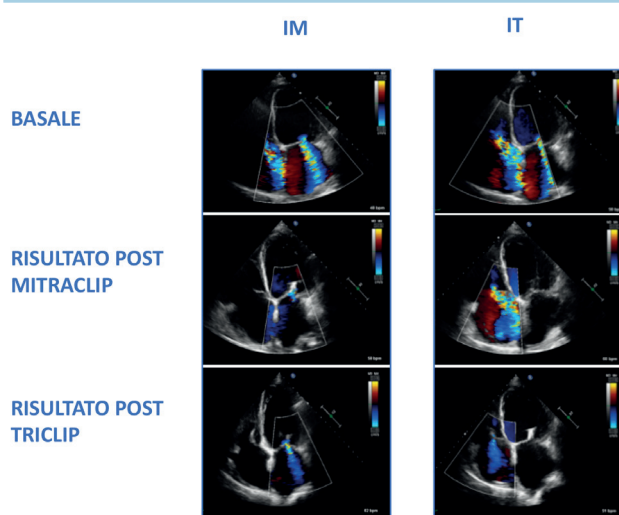


Figura 2. Insufficienza mitralica (IM) e tricuspide (IT) all'ecocardiogramma transtoracico al basale, dopo impianto di MitraClip e *staged* Triclip. Si noti il peggioramento dell'IM dopo impianto di TriClip, passando da un'insufficienza lieve ad un'insufficienza di grado moderato.

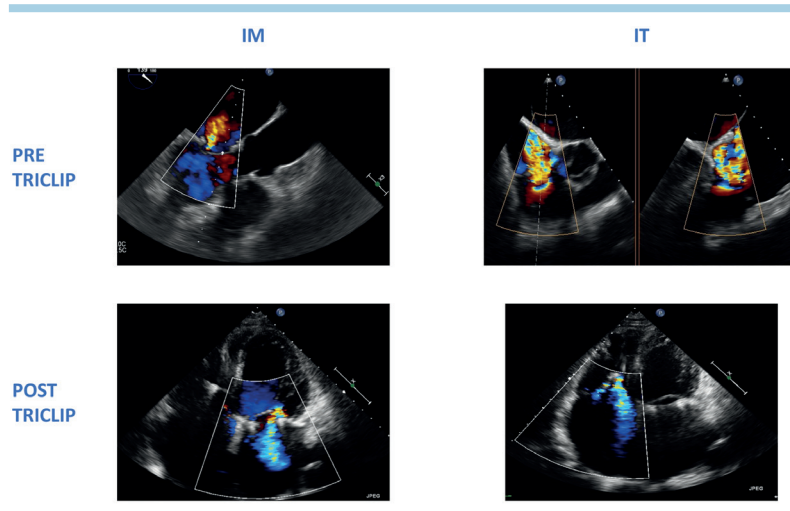


Figura 3. A destra quadro di insufficienza tricuspидale (IT) rispettivamente prima e dopo impianto di TriClip. A sinistra insufficienza mitralica (IM) residua di grado lieve-moderato in esiti di plastica valvolare.

il vantaggio di non richiedere un secondo ricovero/intervento e permette di verificare il risultato finale al netto della riparazione di entrambe le valvulopatie (Tabella 1). Infatti, come mostrato nel secondo caso descritto, la riparazione tricuspидale può causare un peggioramento dell'IM. Un aumento della gettata del ventricolo destro dopo la correzione dell'IT può determinare un aumento del precarico del ventricolo sinistro con conseguente peggioramento in acuto dell'IM. Inoltre, l'aumento del precarico, determinando un aumento della pressione atriale sinistra, può esitare in un peggioramento dell'IM specialmente in un ventricolo sinistro disfunzionante.

La comprensione dei meccanismi fisiopatologici della duplice valvulopatia è, dunque, fondamentale per guidare l'approccio terapeutico. Infatti, nel terzo caso descritto, essendo l'IT causata da interferenza dell'elettrocaterete, non ci si dovrebbe attendere una sua riduzione dopo correzione della concomitante valvulopatia mitralica. Per tale motivo questo caso potrebbe essere gestito con strategia combinata.

Ruolo dell'insufficienza tricuspидale nel duplice vizio valvolare

L'IT moderato-severa ha un'eziologia prevalentemente funzionale (>90% dei casi), secondaria a patologia mitralica, del cuore sinistro e/o ad ipertensione polmonare. La prevalenza di questo vizio valvolare interessa più di un terzo dei pazienti affetti da stenosi mitralica severa, fino al 40% dei pazienti sottoposti ad intervento cardiocirurgico per IM severa e

supera il 50% dei casi nei pazienti sottoposti a riparazione transcaterete dell'IM (Tabella 2)⁴⁻¹⁸.

L'eziologia primitiva (8-10%) riconosce un'eterogeneità di cause tra cui anomalie congenite, presenza di elettrocatereteri ventricolari, endocardite infettiva, degenerazione mixomatosa, cardiopatia reumatica, sindrome da carcinoide, radioterapia, farmaci o traumi¹⁹.

Da un punto di vista fisiopatologico, lo sviluppo di rigurgito tricuspидale secondario alla valvulopatia mitralica dipende, in una prima fase, dal sovraccarico pressorio dovuto alla trasmissione retrograda delle aumentate pressioni atriali di sinistra (ipertensione polmonare post-capillare). Questo determina una progressiva dilatazione ventricolare destra e dell'anello tricuspидale, con conseguente deficit di coaptazione dei lembi valvolari. Al sovraccarico pressorio si associa, dunque, in un secondo momento, un sovraccarico volumetrico, che tende ad alimentare un circolo vizioso che esita in progressivo rimodellamento e disfunzione ventricolare destra, con *tethering* dei lembi tricuspидali ed aggravamento del grado di rigurgito³. Dal trattamento percutaneo della concomitante patologia mitralica è ragionevole aspettarsi un miglioramento del rigurgito tricuspидale nelle prime fasi evolutive. Al contrario, in una fase più avanzata di patologia, ed in particolare quando concomita la disfunzione sistolica ventricolare destra, è improbabile osservare un miglioramento dell'IT dopo correzione dell'IM. Infine, la fibrillazione atriale cronica, favorendo la dilatazione dell'atrio

Tabella 1. Pro e contro del trattamento combinato e *staged*.

	Pro	Contro
Tattamento combinato	Singola ospedalizzazione Singola anestesia Singolo accesso vascolare	Procedura prolungata (tempo di anestesia maggiore, rischio aumentato di lesioni ETE-indotte, maggior tempo e dose di terapia anticoagulante)
Tattamento <i>staged</i>	Riduzione del sovra-trattamento dell'IT Maggior controllo del paziente	Allungamento percorso terapeutico

ETE, ecocardiografia transesofagea; IT, insufficienza tricuspидale.

Tabella 2. Prevalenza, evoluzione ed impatto prognostico dell'insufficienza tricuspидale negli studi sul trattamento transcaterere dell'insufficienza mitralica tramite tecnica edge-to-edge.

Autore	Disegno dello studio	N. pazienti	Età media (anni)	Intervento e tipologia IM	Grado IT al basale	Successo procedurale TMVR	Evoluzione dell'IT dopo TMVR	Follow-up	Risultati principali
Ohno ⁷ , 2014	Osservazionale	146	71.6	TMVR (MitraClip) IM funzionale: 100%	No/lieve: 67.8% Moderata: 21.2% Severa: 11%	98.6%	A 30 giorni persistenza di IT moderato-severa nell'8% dei pazienti e nuovo sviluppo di IT moderata nel 2.7% dei pazienti	20 (IQR 12-34) mesi	<ul style="list-style-type: none"> Endpoint primario di efficacia (libertà da morte, chirurgia per disfunzione mitralica, IM ≥3+) nel 74.2% dei pazienti con IT moderato-severa vs 85% dei pazienti senza (p=NS) Endpoint composito (libertà da morte e riospedalizzazione per scompenso cardiaco) nel 67.7% dei pazienti con IT moderato-severa vs 88.8% dei pazienti senza (p=0.015) IT moderato-severa al basale risultava predittore indipendente di mortalità e riospedalizzazione per scompenso cardiaco (HR 2.67, IC 95% 1.08-6.65; p=0.034) Miglioramento della classe funzionale significativamente ridotto nei pazienti con IT moderato-severa al basale (NYHA >II 38.5% vs 12.3%; p=0.006)
Frangieh ⁸ , 2016	Osservazionale	119	75	TMVR (MitraClip) IM funzionale: 56% IM degenerativa: 31% IM mista: 13%	No/lieve: 44% Moderata: 34% Severa: 22%	93%	A 6.8 ± 2.9 mesi riduzione di almeno un grado di IT nel 33% dei pazienti, ma peggioramento di almeno un grado nel 10%	16 (IQR 8-27) mesi	<ul style="list-style-type: none"> Più bassa incidenza di morte, riospedalizzazione per scompenso cardiaco e reintervento mitralico nei pazienti con IT lieve/moderata vs pazienti con IT severa (35% vs 78%; p=0.025)
Yzeiraj ⁹ , 2017	Osservazionale	139	76.4	TMVR (MitraClip) IM funzionale: 84.2%	No/lieve: 41.7% Moderata: 50.4% Severa: 7.9%	97.8%	A 30 giorni riduzione di almeno un grado di TR nel 45.5% dei pazienti con IT moderato-severa	428 ± 386 giorni	<ul style="list-style-type: none"> IT severa al basale risultava il più forte predittore indipendente di mortalità (HR 4.367; p=0.003) Incidenza di mortalità significativamente più elevata nei pazienti senza miglioramento precoce della IT moderato/severa rispetto ai pazienti con miglioramento precoce (40.5% vs 11.4%; p=0.005).
Kalbacher ¹⁰ , 2017	Osservazionale	766	75.3	TMVR (MitraClip) IM funzionale: 70%	No/lieve: 43.6% Moderata: 42.6% Severa: 13.8%	84.3%	ND	385 (IQR 371-429) giorni	<ul style="list-style-type: none"> Mortalità significativamente più elevata nei pazienti con IT severa (34% vs 21% nei pazienti con IT moderata e 14.6% nei pazienti con IT lieve; p<0.001) MACCE (morte, infarto miocardico o ictus) significativamente più elevati nei pazienti con IT severa (37.8% vs 27.3% nei pazienti con IT moderata vs 19.8% nei pazienti con IT lieve; p<0.01) IT severa al basale risultava predittore indipendente di mortalità (HR 2.01, IC 95% 1.25-3.26; p=0.004)

(continua)

Tabella 2. Segue

Autore	Disegno dello studio	N. pazienti	Età media (anni)	Intervento e tipologia IM	Grado IT al basale	Successo procedurale TMVR	Evoluzione dell'IT dopo TMVR	Follow-up	Risultati principali
Schueler ¹¹ , 2017	Osservazionale	261	80.5	TMVR (MitraClip) IM funzionale: 75.2%	No/lieve: 84.3% Moderata: 13.4% Severa: 2.3%	96.2%	A 2 anni persistenza di IT moderato-severa nel 5% dei pazienti	721 ± 19,4 giorni	<ul style="list-style-type: none"> IT moderato-severa al basale risultava il più forte predittore indipendente di mortalità (HR 2.04, IC 95% 1.2-3.5; p=0.007) Miglioramento della classe funzionale significativamente ridotto nei pazienti con IT moderato-severa al basale (NYHA >II 42.37% vs 28.3%; p=0.04), distanza al 6MWT significativamente ridotta (269 ± 90.4 m vs 273.6 ± 115.8 m; p=0.04) e livelli di NT-proBNP significativamente superiori (4525 ± 5918.4 pg/dl vs 3116.5 ± 3918.7 pg/dl; p=0.05)
Sorajja ¹² , 2017	Osservazionale	2952	82	TMVR (MitraClip) IM degenerativa: 85.9% IM funzionale: 8.6% IM mista: 8.9%	No/lieve: 49.1% Moderata: 34.9% Severa: 16%	91.8%	ND	1 anno	<ul style="list-style-type: none"> Ad 1 anno incidenza di morte e riospedalizzazioni per scompenso cardiaco significativamente più elevata nei pazienti con IT severa al basale (p<0.0001) IT severa al basale risultava predittore indipendente di mortalità (HR 1.91; 95% CI: 1.42-2.55; p<0.001) e riospedalizzazioni per scompenso cardiaco (HR 1.89; 95% CI: 1.49-2.39; p<0.001) ad 1 anno
Bannehr ¹³ , 2019	Osservazionale	213	75.5	TMVR (MitraClip) ND	No/lieve: 47.4% Moderata: 43.2% Severa: 9.4%	ND	Dopo la procedura il 39,4% dei pazienti presentava una IT moderato/severa; il grado di IT risultava ridotto nel 23% dei pazienti, invariato nel 63.8% e incrementato nel 13.1%	ND	<ul style="list-style-type: none"> Mortalità significativamente più elevata nei pazienti con IT postprocedurale moderato/severa (sopravvivenza a 1 anno: 70.2% vs 85.3%; p=0.011 – sopravvivenza a 2 anni: 56% vs 68.2%; p=0.025) Il grado di IT postprocedurale risultava un predittore indipendente di mortalità (HR 2.05; 95% CI: 1.317-3.206; p=0.02) al follow-up; al contrario, il grado di IT preprocedurale non prediceva in modo indipendente la mortalità Livelli di NT pro-BNP significativamente superiori nei pazienti con IT postprocedurale moderato/severa (3500 pg/ml vs 2571 pg/ml; p<0.024)
Gyoten ¹⁴ , 2020	Osservazionale	80	72	TMVR (MitraClip) IM funzionale: 100%	No/lieve: 45% Moderato/severa: 54%	96.4%	Dopo la procedura il 47,5% dei pazienti presentava IT moderato-severa; il grado di IT risultava ridotto nel 20% dei pazienti, invariato nel 70% e incrementato nel 10%	24 (IQR 11-34) mesi	<ul style="list-style-type: none"> Il grado di IT risultava predittore indipendente di mortalità ad 1 anno (HR 1.8, IC 95% 1.01-3.09; p=0.047) IT moderato-severa al basale risultava correlata ad un tasso significativamente più elevato di riospedalizzazioni ad 1 anno (22% vs 48%; p=0.021) IT moderato-severa post-procedurale risultava associata ad una mortalità significativamente superiore a 1 e 3 anni all'analisi delle curve di sopravvivenza (rispettivamente p=0.0007 e p=0.0020)

(continua)

Tabella 2. Segue

Autore	Disegno dello studio	N. pazienti	Età media (anni)	Intervento e tipologia IM	Grado IT al basale	Successo procedurale TMVR	Evoluzione dell'IT dopo TMVR	Follow-up	Risultati principali
Hahn ¹⁵ , 2020	Trial randomizzato	614	72	Randomizzazione a TMVR (MitraClip)+OMT (n=302) o a sola OMT (n=312) IM funzionale: 100%	No/lieve: 83.6% Moderata: 15.4% Severa: 1%	95%	Dopo la procedura il 18.5% dei pazienti presentava IT moderato-severa; il 13.3% dei pazienti con IT lieve al basale presentava IT moderato-severa e il 48.5% dei pazienti con IT moderato-severa presentava riduzione al grado lieve	24.1 (IQR 11.7-35.9) mesi	<ul style="list-style-type: none"> A 2 anni l'endpoint composto di: incidenza di morte e riospedalizzazione per scompenso cardiaco era significativamente più elevato nei pazienti con IT moderato-severa al basale nel gruppo OMT (83% vs 64.3%; HR 1.74, IC 95% 1.24-2.45; p=0.001), ma non nel gruppo randomizzato a TMVR (48.2% vs 44%; HR 1.14, IC 95% 0.71-1.84; p=0.59) Il vantaggio del gruppo TMVR sulla significativa riduzione di mortalità e riospedalizzazioni per scompenso cardiaco rispetto al gruppo OMT risultava consistente per i diversi gradi di IT al basale Nonostante la correzione dell'IM nel gruppo procedurale, la riduzione dell'IT ottenuta a 30 giorni non differiva significativamente tra i gruppi TMVR e OMT
Geyer ¹⁶ , 2021	Osservazionale	606	78.5	TMVR (MitraClip) IM funzionale: 56.4% IM degenerativa: 31.2% IM mista: 12.4%	No/lieve: 42.6% Moderata: 34.3% Severa: 23.2%	91.7%	A 30 giorni riduzione di almeno un grado di IT nel 34.9% dei pazienti; a 1 anno non si riscontravano differenze significative nella distribuzione dei gradi di IT rispetto al controllo a 30 giorni (p=0.435)	511 (IQR 161-981) giorni	<ul style="list-style-type: none"> Mortalità a 1 anno significativamente più elevata nei pazienti con IT severa al basale (34.8% vs 33%; p=0.030) e con una differenza ancora più marcata nel sottogruppo di pazienti con IM funzionale (43.1% vs 33%; p=0.007) IT severa al basale risultava predittore indipendente di mortalità ad 1 anno (HR 1.68, IC 95% 1.12-2.54; p=0.013) La riduzione di almeno un grado di IT risultava associata ad un significativo miglioramento della classe funzionale al follow-up (riduzione classe NYHA 78.6% vs 65.9%; p=0.021)
Meijerink ¹⁷ , 2021	Osservazionale	146	76	TMVR (MitraClip) IM funzionale: 64.4% IM degenerativa: 32.9% IM mista: 2.7%	No/lieve: 30.1% Moderata: 41.1% Severa: 28.8%	88.9%	A 6 mesi, IT moderato-severa nel 59.6% dei pazienti (severa nel 35.6%); il grado di IT risultava ridotto nel 25.3% dei pazienti; invariato nel 55.5% ed incrementato nel 19.2%	ND	<ul style="list-style-type: none"> Mortalità a 1 e 2 anni significativamente più elevata nei pazienti con IT severa al follow-up a 6 mesi (mortalità a 1 anno: 35% vs 7%; p<0.001; mortalità a 2 anni: 42% vs 18%; p<0.001) All'analisi multivariata età, TAPSE (≤17 mm) e grado di riduzione dell'IM dopo TMVR risultavano predittori indipendenti di IT severa al follow-up a 6 mesi

(continua)

Tabella 2. Segue

Autore	Disegno dello studio	N. pazienti	Età media (anni)	Intervento e tipologia IM	Grado IT al basale	Successo procedurale TMVR	Evoluzione dell'IT dopo TMVR	Follow-up	Risultati principali
Kavsur ¹⁸ , 2021	Osservazionale	531	76.7	TMVR (MitraClip) IM Funzionale: 65% IM degenerativa: 35%	No/lieve: 41.5% Moderata: 39.5% Severa: 19%	94%	A una media di 308 giorni, IT moderato-severa nel 51% dei pazienti; il grado di IT risultava ridotto nel 26.4% dei pazienti, invariato nel 56.3% ed incrementato nel 17.3%	766 ± 562 giorni	<ul style="list-style-type: none"> Riduzione significativa del tasso di riospedalizzazioni per scompenso cardiaco tra i pazienti con IT moderato-severa al basale e che presentavano miglioramento del grado di IT al follow-up (27% vs 37%; p=0.042 log-rank test) La riduzione di almeno un grado di IT risultava predittore indipendente di riospedalizzazione per scompenso cardiaco (HR 0.6, IC 95% 0.38-0.94; p=0.025) All'analisi multivariata la presenza di fibrillazione atriale, la persistenza di IM moderato-severa alla dimissione e la dilatazione anulare tricuspidalica risultavano predittori indipendenti di mancato miglioramento del grado di IT

6MWT, test del cammino di 6 min; HR, hazard ratio; IC, intervallo di confidenza; IM, insufficienza mitralica; IQR, range interquartile; IT, insufficienza tricuspidale; MACCE, eventi cardio- e cerebrovascolari avversi maggiori; ND, non disponibile; NT-proBNP, frammento N-terminale del propeptide natriuretico di tipo B; OMT, terapia medica ottimale; TAPSE, escursione sistolica del piano dell'anello tricuspidalico; TMVR, riparazione transcateretere della valvola mitrale.

destro e quindi dell'anello valvolare, può determinare lo sviluppo di IT secondaria.

Ruolo dell'ipertensione polmonare

Nelle valvulopatie del cuore sinistro, un aumento della pressione atriale sinistra di solito conduce allo sviluppo di ipertensione polmonare post-capillare. Una quota di pazienti con IM severa ha, pertanto, un'ipertensione polmonare post-capillare con conseguente sviluppo di IT su base funzionale²⁰.

In pazienti con IM severa e concomitante IT funzionale, la presenza di ipertensione polmonare post-capillare non dovrebbe rappresentare una controindicazione all'intervento di riparazione dell'IT²¹. Infatti, è stato descritto come l'ipertensione polmonare post-capillare in una percentuale di pazienti sottoposti a riparazione mitralica regredisca²¹.

Ruolo della dilatazione anulare

La dilatazione anulare riveste un ruolo centrale nello sviluppo dell'IT secondaria. L'anello tricuspidalico è una struttura parzialmente fibrosa che presenta, nei soggetti sani, una forma ellittica e non planare. Con la dilatazione si determina un progressivo appiattamento e circolarizzazione dell'anello, con aggravamento crescente del deficit di coaptazione dei lembi²².

L'entità della dilatazione dell'anello riflette in maniera più affidabile ed oggettiva la severità del vizio valvolare, essendo il grado di rigurgito una misura dinamica influenzata da più variabili quali precarico e postcarico ventricolare, funzione sistolica e diastolica ventricolare destra e fase del ciclo respiratorio²³. A tal riguardo, è stato recentemente dimostrato come la dilatazione dell'anello tricuspidalico rappresenti un predittore indipendente di più rapida evoluzione dell'IT²⁴.

Inoltre, diversi studi hanno dimostrato che la dilatazione anulare può essere irreversibile e non regredire dopo la correzione dell'ipertensione polmonare o della valvulopatia mitralica associata, favorendo una progressione del vizio valvolare tricuspidalico^{25,26}. Alcuni autori hanno infatti sottolineato l'inappropriatezza dell'aggettivo "funzionale" nel descrivere l'IT secondaria, proprio per l'importanza rivestita dal substrato anatomico nel determinismo del vizio valvolare e della sua progressione. Considerata dunque la sua centralità, l'anello tricuspidalico rappresenta il target primario del trattamento chirurgico (anuloplastica) e la sua dilatazione (diametro diastolico >40 mm o >21 mm/m² all'ecocardiografia biplana), indipendentemente dal grado di rigurgito, costituisce, secondo le più recenti linee guida europee ed americane, un criterio per indicare un trattamento correttivo combinato nei pazienti sottoposti ad intervento cardiocirurgico per valvulopatia sinistra, con una classe di raccomandazione IIa^{27,28}.

TRATTAMENTO COMBINATO: DALLA CHIRURGIA ALLE TECNICHE PERCUTANEE

Storicamente, l'IT secondaria è stata per decenni considerata una patologia benigna, con un potenziale di reversibilità dopo la correzione della patologia del cuore sinistro primitiva, e come tale ampiamente trascurata e sottotrattata²⁹. Con il passare degli anni, l'accumularsi di evidenze ha invece confutato questa credenza errata. Numerosi studi hanno, infatti, dimostrato che l'IT significativa, indipendentemente dalla funzione e dalle dimensioni del ventricolo destro, correla con un'aumentata mortalità^{5,20,30}; se non trattata al momento del-

la correzione chirurgica del vizio valvolare del cuore sinistro associato, ha un'evoluzione variabile, con possibile progressione a forme severe^{31,32}.

I dati dell'esperienza chirurgica suggeriscono che la riparazione del vizio valvolare tricuspidalico contestuale all'intervento sulla valvola mitralica non comporta un aumento del rischio operatorio. Al contrario, una recente metanalisi ha dimostrato che una strategia di intervento combinato è associata ad una riduzione significativa della mortalità cardiovascolare (odds ratio 0.38, intervallo di confidenza 95% 0.25-0.58; $p < 0.001$) e ad un miglioramento significativo dei parametri ecocardiografici ad un follow-up medio di 6 anni³³. Inoltre, non è trascurabile il rischio di una procedura di *redo* di correzione della valvulopatia tricuspidalica ignorata al momento del primo atto chirurgico. Le linee guida internazionali, pertanto, concordano nel raccomandare un intervento combinato di riparazione tricuspidalica nei pazienti sottoposti a chirurgia valvolare del cuore sinistro, in caso di rigurgito severo (primitivo o secondario), ed in caso di rigurgito secondario di grado lieve-moderato, in presenza di dilatazione anulare (vedi sopra) o recenti segni di scompenso cardiaco destro^{27,28}.

Negli ultimi anni, la riparazione transcattere dell'IM severa attraverso tecniche *edge-to-edge* si è affermata come opzione di trattamento nei pazienti sintomatici, esclusi dalla chirurgia tradizionale per rischio operatorio elevato. Più recentemente, l'esperienza mutuata dal trattamento della valvulopatia mitralica ha permesso di applicare il trattamento *edge-to-edge* anche a pazienti affetti da IT significativa ad elevato rischio operatorio, con risultati finora incoraggianti.

Queste nuove frontiere terapeutiche aprono pertanto la strada ad opzioni di trattamento transcattere combinato, nei pazienti che presentino una coesistenza dei due vizi valvolari. I dati che si stanno accumulando, principalmente da studi di natura osservazionale retrospettiva, sembrerebbero infatti confermare il ruolo prognostico negativo dell'IT significativa residua, anche dopo riparazione transcattere della valvulopatia mitralica (Tabella 2).

Il primo studio pubblicato in letteratura, relativo al trattamento combinato percutaneo, è stato quello di Besler et al. del 2018³⁴. In questo lavoro gli autori hanno indagato il beneficio clinico di un trattamento combinato simultaneo dell'IM e IT severa (*transcatheter mitral and tricuspid valve repair*, TMTVR), tramite tecnica transcattere *edge-to-edge* con il sistema MitraClip in un gruppo di 27 pazienti ad elevato rischio operatorio. Il gruppo di controllo era costituito da una coorte storica di 34 pazienti, sottoposti a riparazione transcattere isolata del vizio valvolare mitralico (*transcatheter mitral valve repair*, TMVR), ma affetti da IT significativa al basale, selezionati per matching di covariabili rilevanti. In seguito al trattamento, il grado di IM risultava ridotto in maniera paragonabile in entrambi i gruppi, ma solo i pazienti sottoposti a TMTVR presentavano una riduzione significativa dell'area dell'orifizio rigurgitante tricuspidalico (da 0.51 a 0.29 cm²; $p < 0.01$). Inoltre, solo nei pazienti sottoposti a TMTVR si documentava alla risonanza magnetica cardiaca un incremento significativo della gettata sistolica ventricolare destra e dell'indice cardiaco. È stato ipotizzato che il miglioramento dei parametri emodinamici ventricolari di sinistra, osservato unicamente nel gruppo TMTVR, potesse ascrivere ad un incremento del flusso anterogrado in arteria polmonare esclusivo dei pazienti sottoposti a riparazione del vizio tricuspidalico. Infine, ad 1 mese di follow-up, il gruppo TMTVR presentava un miglioramento della

classe funzionale NYHA significativamente maggiore rispetto al gruppo TMVR ($p = 0.039$), e solo il gruppo TMTVR presentava un miglioramento statisticamente significativo dei valori di frammento N-terminale del propeptide natriuretico di tipo B (NT-proBNP) e della distanza percorsa al test del cammino di 6 min (6MWT). Dopo un follow-up medio di 123 ± 24 giorni, il gruppo TMTVR presentava un numero significativamente inferiore di nuove ospedalizzazioni per scompenso cardiaco³⁴.

Più recentemente, Mehr et al.³⁵ hanno comparato, tramite un'analisi retrospettiva, le caratteristiche procedurali e gli outcome ad 1 anno di due gruppi di pazienti affetti da IM e IT severe, sottoposti a trattamento transcattere con il sistema MitraClip. Il primo gruppo era costituito da 122 pazienti arruolati nel registro TriValve e sottoposti a trattamento combinato (TMTVR), mentre il secondo gruppo (gruppo di controllo) era costituito da 106 pazienti arruolati nel registro TRAMI e sottoposti a trattamento isolato mitralico (TMVR). Dopo la procedura, il grado di riduzione dell'IM risultava comparabile nei due gruppi. Ad 1 anno di follow-up, il tasso di mortalità per tutte le cause risultava significativamente più elevato nel gruppo TMVR rispetto al gruppo TMTVR (34% vs 16.4%; $p = 0.035$). Inoltre, all'analisi multivariata il trattamento combinato risultava associato ad un dimezzamento della mortalità per tutte le cause (hazard ratio 0.52; $p = 0.02$). Al contrario, la percentuale di pazienti in classe funzionale NYHA II o inferiore ad 1 anno non differiva tra i due gruppi (69.4% vs 67%; $p = 0.54$).

ALGORITMO DECISIONALE: ASPETTI PRATICI

Nell'algoritmo decisionale dei pazienti ad elevato rischio chirurgico con duplice vizio valvolare mitralico e tricuspiale dovrebbero essere considerati diversi fattori. Non avendo a supporto chiare evidenze scientifiche su cui basare le scelte terapeutiche, è fondamentale individualizzare il percorso diagnostico-terapeutico del singolo caso (Figura 4):

- I pazienti con duplice valvulopatia sono spesso anziani, affetti da plurime comorbilità e da cardiopatia in fase avanzata. È pertanto indispensabile selezionare i pazienti non candidabili a cardiocirurgia per elevato rischio operatorio, ma con un'aspettativa di vita maggiore dell'anno. È inoltre essenziale identificare un timing ottimale di intervento percutaneo per evitare trattamenti futili. A tale proposito, la presenza di disfunzione sistolica biventricolare e di ipertensione polmonare severa, specialmente se precapillare, dovrebbero predire uno scarso beneficio dal trattamento di riparazione percutanea di entrambe le valvole. Inoltre, segni clinici di scompenso cardiaco destro, come in particolare la presenza di ascite, sono stati identificati come predittori indipendenti di nuove ospedalizzazioni per scompenso nei pazienti trattati con TriClip nel registro TriValve³⁶.
- L'imaging gioca un ruolo fondamentale nella quantificazione del grado di rigurgito valvolare, nell'identificazione dei meccanismi eziopatogenetici sottostanti e nel guidare le procedure di riparazione percutanea. Una scadente finestra ecocardiografica può, infatti, controindicare il trattamento percutaneo per incapacità di visualizzare gli apparati valvolari mitralico e/o tricuspiale.

Una corretta valutazione ecocardiografica della funzione sistolica e della dilatazione biventricolare è cruciale per escludere dal trattamento pazienti in fase troppo avanzata di malattia cardiaca. Consensualmente, il riscontro di un'iperten-

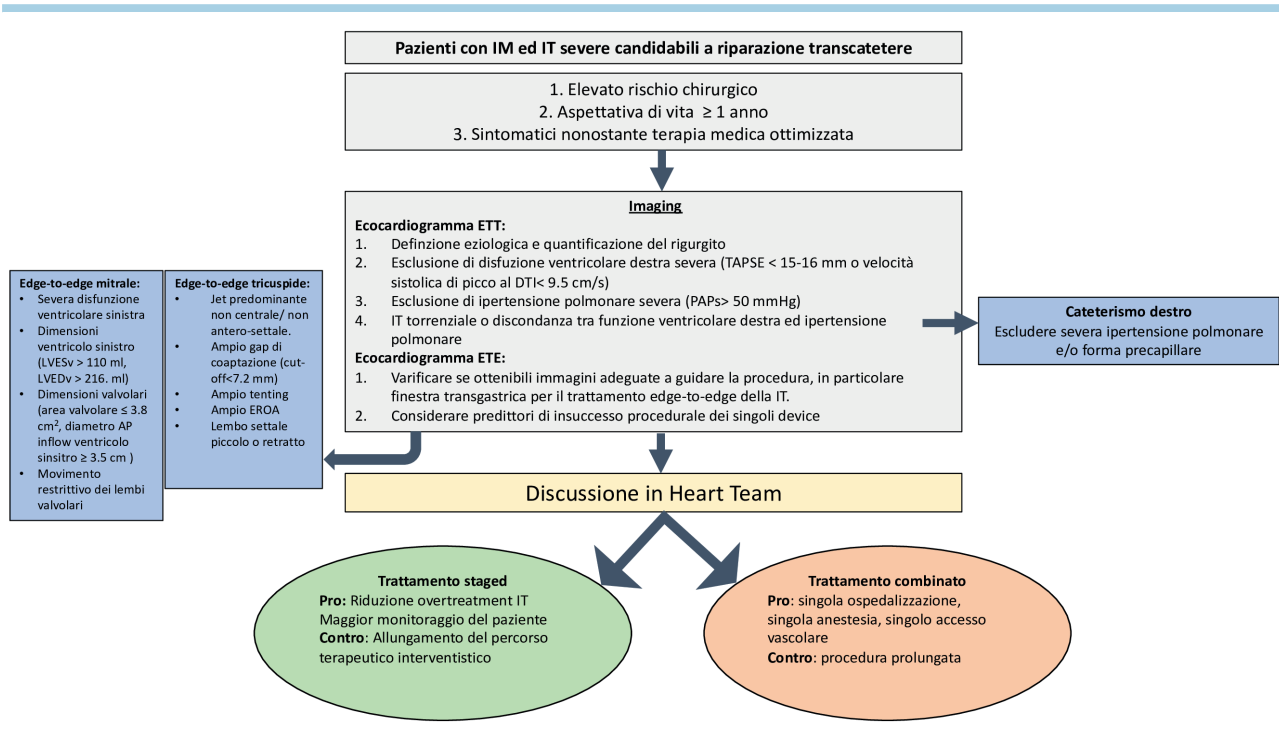


Figura 4. Percorso diagnostico-terapeutico dei pazienti con insufficienza mitrale (IM) e tricuspide (IT) candidabili a riparazione transcattere. AP, antero-posteriore; DTI, Doppler tissutale; EROA, area effettiva dell'orifizio rigurgitante; ETE, ecocardiografia transesofagea; ETT, ecocardiografia transtoracica; LVEDv, volume telediastolico ventricolare sinistro; LVESv, volume telesistolico ventricolare sinistro; PAPs, pressione arteriosa polmonare sistolica; TAPSE, escursione sistolica del piano dell'anello tricuspidalico.

sione polmonare di grado severo dovrebbe essere considerato come un deterrente aggiuntivo. In caso di IT massiva/torrenziale dovrebbe essere effettuato uno studio delle pressioni polmonari mediante cateterismo destro poiché vi è il rischio di sottostimare una possibile ipertensione polmonare anche di grado severo.

Negli ultimi anni sono stati identificati profili di pazienti che traggono maggior beneficio dalla procedura di riparazione percutanea mitralica (profilo COAPT), tuttavia per la tricuspide non è al momento chiaro quali siano i pazienti che possono trarre maggior beneficio. Le evidenze più recenti indicano che il successo procedurale, definito come riduzione in acuto dell'IT (IT residua di grado ≤ 2), è un forte predittore di riduzione dei ricoveri ospedalieri e di recidiva di scompenso cardiaco, nonché di aumento della sopravvivenza. A tale riguardo, sono stati descritti dei predittori di successo (jet predominante centrale o antero-settale, gap di coaptazione < 7.2 mm) ed insuccesso (ampio tenting, ampia area effettiva di rigurgito, lembo settale piccolo o retratto), rappresentando elementi aggiuntivi da considerare nel processo decisionale.

ASPETTI TECNICI ED ALTRI DISPOSITIVI UTILIZZABILI PER IL TRATTAMENTO PERCUTANEO DELL'INSUFFICIENZA TRICUSPIDALE

Dal punto di vista tecnico, nelle procedure percutanee di correzione dell'IT devono essere considerate alcune caratteristiche anatomiche. Infatti, la tricuspide risulta una struttura più complessa rispetto alla mitrale per diverse ragioni: l'apparato sottovalvolare presenta un sistema di corde tendinee più ar-

ticolato, sia dal punto di vista del numero che della localizzazione. I lembi valvolari sono più sottili e fragili; di frequente si possono associare voluminosi *cleft*. Inoltre, è spesso presente una dilatazione anulare (90% delle IT funzionali) che determina un ampio gap di coaptazione che può limitare la fattibilità della procedura *edge-to-edge*.

Edge-to-edge – PASCAL

Il sistema PASCAL (Edwards Lifesciences, Irvine, CA, USA), inizialmente progettato per il trattamento dell'IM, detiene anche il marchio CE per il trattamento dell'IT³⁶. Lo studio di fattibilità ha arruolato 28 pazienti affetti da IT funzionale nel 92% dei casi (dimensioni medie dell'anello tricuspidalico 49.5 mm; gap di captazione medio 6.93 mm)³⁷. Il successo procedurale è stato ottenuto nell'86% dei casi con utilizzo in media di 1.4 dispositivi per paziente. Si sono verificati due *detachment* trattati in modo conservativo. A 30 giorni di follow-up, la mortalità è stata pari al 7.1% e riduzione dell'IT a lieve-moderata è stata raggiunta in 23/28 pazienti (82%). I risultati a 12 mesi hanno confermato un alto successo procedurale, una sicurezza accettabile (sopravvivenza del 93%) ed un significativo miglioramento clinico: il 90% dei pazienti ha raggiunto una classe funzionale NYHA I o II con un incremento significativo del 6MWT (da 275 \pm 122 m al basale a 347 \pm 112 m a 12 mesi, +72 \pm 82 m; p<0.01). Nel corso del follow-up non si sono verificati ictus, endocardite o embolizzazione del dispositivo³⁸. Disponendo di uno spaziatore centrale, PASCAL potrebbe essere particolarmente utile nel caso di ampio deficit di coaptazione, consentendo di avvicinare maggiormente i *paddles* ai lembi valvolari. In secondo luogo, il dispositivo PASCAL è largo circa il doppio di una clip, permettendo di

ancorare maggiormente i lembi nella porzione centrale, fibrotica e più resistente. Inoltre, il sistema di chiusura dei *paddles* è indipendente, consentendo di catturare un lembo per volta (effettuata nel 90% dei casi). Infine, la struttura elastica in nintolo permette di essere flessibile sotto carico, consentendo al dispositivo di muoversi in maniera consensuale con i lembi valvolari durante il ciclo cardiaco, minimizzando il rischio di lacerazione del lembo e quindi di *detachment*.

Anuloplastica valvolare transcateretere

Il Cardioband Tricuspid Repair System (Edwards Lifesciences, Irvine, CA, USA) è stato il primo dispositivo transcateretere a ricevere il marchio CE per il trattamento dell'IT dopo i risultati incoraggianti ottenuti con l'impianto in posizione mitralica^{39,40}. Trattasi di un dispositivo in dacron simile agli anelli chirurgici, che si basa sull'applicazione di multiple ancore a vite nella porzione atriale dell'anello tricuspidalico a partire dalla commisura antero-settale.

Il rilascio delle ancore (fino a 17) deve essere eseguito sotto guida fluoroscopica, ecocardiografica e, in considerazione del rapporto anatomico con la coronaria destra, con coronarografia selettiva. Dopo il posizionamento delle ancore con un sistema di tiraggio, il dispositivo viene reintrodotto con conseguente riduzione dei diametri antero-posteriore e setto-laterale dell'anello tricuspidalico e conseguente riduzione del rigurgito.

Nello studio di valutazione di efficacia TRI-REPAIR, il successo tecnico è stato ottenuto nel 100% dei pazienti arruolati (n=30) con una sopravvivenza a 2 anni del 75%⁴¹. La riduzione significativa della dimensione dell'anello, il grado di insufficienza residua e il miglioramento funzionale (miglioramento della classe NYHA, punteggio del questionario sulla qualità di vita [Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire]) si sono mantenuti a 2 anni di follow-up. I dati sono in linea con lo studio post-marketing TriBAND⁴². Nei 61 pazienti arruolati, il successo procedurale è stato del 96.7%. A 30 giorni, il tasso di mortalità per tutte le cause è stato 1.6%. Si sono mantenute significative riduzioni del diametro anulare setto-laterale della tricuspide (20%) e della gravità del rigurgito tricuspide (riduzione di almeno un grado di insufficienza nell'85% dei casi), accompagnate da miglioramenti dello stato funzionale e della qualità di vita.

In sintesi, il sistema Cardioband permette di agire in maniera diretta su un meccanismo fisiopatologico fondamentale dell'IT funzionale: la dilatazione dell'anello tricuspidalico. Riducendo le dimensioni dell'anello si verifica una maggior coaptazione dei lembi valvolari e di conseguenza una riduzione dell'insufficienza.

L'utilizzo di entrambi i sistemi di correzione percutanea (*edge-to-edge* e riduzione transcateretere dell'anello) risulta un'opzione di trattamento attraente e con un fondamento fisiopatologico. Nei casi con preponderante dilatazione anulare, è preferibile iniziare il trattamento con Cardioband e successivamente impiantare un sistema *edge-to-edge* in caso di risultato finale non ottimale mimando una completa riparazione chirurgica⁴³⁻⁴⁵. Tra i vantaggi di un approccio percutaneo combinato rispetto a quello cardiocirurgico vi è la preserva-

zione del pericardio, non andando ad alterare il rapporto di interdipendenza tra ventricolo destro e sinistro, tipica causa di disfunzione ventricolare destra post-cardiocirurgia.

CONCLUSIONI

Una quota rilevante di pazienti affetti da IM severa presenta una concomitante IT significativa. La compresenza di quest'ultimo vizio valvolare costituisce un predittore prognostico negativo e pone pertanto una sfida nella definizione della strategia terapeutica. La maggior parte dei dati sulla riparazione del duplice vizio valvolare derivano dall'esperienza cardiocirurgica e supportano un approccio combinato su entrambe le valvole. La rapida evoluzione delle tecniche di trattamento transcateretere rende oggi possibile lo studio e l'attuazione di trattamenti combinati percutanei, garantendo un'opzione terapeutica anche ai pazienti esclusi dall'intervento tradizionale per elevato rischio operatorio. Allo stato attuale non disponiamo di evidenze circa la strategia migliore da adottare. La comprensione dei meccanismi fisiopatologici della duplice valvulopatia risulta fondamentale per guidare ed individualizzare il percorso diagnostico-terapeutico del singolo caso.

L'argomento desta un crescente interesse nella comunità cardiologica ed interventistica in generale e, con l'accumulo di evidenze, sarà possibile nei prossimi anni definire le più appropriate strategie di trattamento, il timing ottimale di intervento e l'identificazione dei pazienti che ne possano trarre un maggior beneficio.

RIASSUNTO

L'insufficienza mitralica severa rappresenta la seconda indicazione per la chirurgia valvolare in Europa. Nell'ultima decade, la riparazione mitralica transcateretere è divenuta un'opzione di trattamento consolidata per i pazienti a rischio chirurgico elevato o proibitivo. Una percentuale rilevante di questi pazienti sviluppa un significativo rigurgito tricuspide associato. Un tempo considerato un reperto benigno e reversibile, oggi viene prestata crescente attenzione alla coesistenza di questa malattia valvolare date le recenti evidenze rispetto al suo ruolo prognostico negativo. Negli ultimi anni, la riparazione transcateretere si è dimostrata un approccio valido anche per il trattamento del rigurgito tricuspide. Pertanto, grazie alla continua evoluzione delle tecnologie interventistiche, la riparazione transcateretere combinata sta emergendo come strategia di trattamento per i pazienti ad elevato rischio chirurgico con insufficienza mitralica e tricuspide severa. In questa rassegna forniamo una sintesi completa dell'epidemiologia, della fisiopatologia e del ruolo prognostico della coesistenza di insufficienza mitralica e tricuspide severa. Discutiamo quindi le evidenze a favore del trattamento chirurgico combinato e i dati emergenti a supporto del trattamento transcateretere, con attenzione alle tecnologie di trattamento disponibili. La rassegna è ulteriormente arricchita da tre casi clinici e da un possibile algoritmo decisionale per la gestione di questo complesso sottinsieme di pazienti.

Parole chiave. Insufficienza mitralica; Insufficienza tricuspide; Riparazione valvolare transcateretere.

BIBLIOGRAFIA

1. Lung B, Delgado V, Rosenhek R, et al. contemporary presentation and management of valvular heart disease: the

EURObservational Research Programme Valvular Heart Disease II Survey. *Circulation* 2019;140:1156-69.

2. Jones EC, Devereux RB, Roman MJ, et al. Prevalence and correlates of mitral

regurgitation in a population-based sample (the Strong Heart Study). *Am J Cardiol* 2001;87:298-304.

3. Taramasso M, Vanermen H, Maisano F, Guidotti A, La Canna G, Alfieri O. The

growing clinical importance of secondary tricuspid regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:703-10.

4. Shiran A, Sagie A. Tricuspid regurgitation in mitral valve disease. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:401-8.
5. Chan V, Burwash IG, Lam BK, et al. Clinical and echocardiographic impact of functional tricuspid regurgitation repair at the time of mitral valve replacement. *Ann Thorac Surg* 2009;88:1209-15.
6. Hage A, Hage F, Jones PM, Manian U, Tzemos N, Chu MWA. Evolution of tricuspid regurgitation after repair of degenerative mitral regurgitation. *Ann Thorac Surg* 2020;109:1350-5.
7. Ohno Y, Attizzani GF, Capodanno D, et al. Association of tricuspid regurgitation with clinical and echocardiographic outcomes after percutaneous mitral valve repair with the MitraClip System: 30-day and 12-month follow-up from the GRASP Registry. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2014;15:1246-55.
8. Frangieh AH, Gruner C, Mikulicic F, et al. Impact of percutaneous mitral valve repair using the MitraClip system on tricuspid regurgitation. *EuroIntervention* 2016;11:e1680-6.
9. Yzeiraj E, Bijuklic K, Tiburtius C, et al. Tricuspid regurgitation is a predictor of mortality after percutaneous mitral valve edge-to-edge repair. *EuroIntervention* 2017;12:e1817-24.
10. Kalbacher D, Schäfer U, von Bardeleben RS, et al. Impact of tricuspid valve regurgitation in surgical high-risk patients undergoing MitraClip implantation: results from the TRAMI registry. *EuroIntervention* 2017;12:e1809-16.
11. Schueler R, Öztürk C, Sinning JM, et al. Impact of baseline tricuspid regurgitation on long-term clinical outcomes and survival after interventional edge-to-edge repair for mitral regurgitation. *Clin Res Cardiol* 2017;106:350-8.
12. Sorajja P, Vemulapalli S, Feldman T, et al. Outcomes with transcatheter mitral valve repair in the United States: An STS/ACC TVT registry report. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:2315-27.
13. Bannehr M, Kahn U, Okamoto M, et al. Post-procedural tricuspid regurgitation predicts long-term survival in patients undergoing percutaneous mitral valve repair. *J Cardiol* 2019;74:524-31.
14. Gyoten T, Messroghli D, Schenk S, et al. Impact of preinterventional tricuspid regurgitation on outcome of MitraClip therapy in patients with severely reduced ejection fraction. *Open Heart* 2020;7:e001203.
15. Hahn RT, Asch F, Weissman NJ, et al. Impact of tricuspid regurgitation on clinical outcomes: the COAPT trial. *J Am Coll Cardiol* 2020;76:1305-14.
16. Geyer M, Keller K, Bachmann K, et al. Concomitant tricuspid regurgitation

severity and its secondary reduction determine long-term prognosis after transcatheter mitral valve edge-to-edge repair. *Clin Res Cardiol* 2021;110:676-88.

17. Meijerink F, Koch KT, de Winter RJ, et al. Tricuspid regurgitation after transcatheter mitral valve repair: clinical course and impact on outcome. *Catheter Cardiovasc Interv* 2021;98:e427-35.
18. Kavsir R, Iliadis C, Spieker M, et al. Fate of tricuspid regurgitation in patients undergoing transcatheter edge-to-edge mitral valve repair. *EuroIntervention* 2021 Mar 2. doi: 10.4244/EIJ-D-20-01094 [Epub ahead of print].
19. Nath J, Foster E, Heidenreich PA. Impact of tricuspid regurgitation on long-term survival. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:405-9.
20. Tichelbäcker T, Dumitrescu D, Gerhardt F, et al. Pulmonary hypertension and valvular heart disease *Herz* 2019;44:491-501.
21. Goldstone AB, Chikwe J, Pinney SP, et al. Incidence, epidemiology, and prognosis of residual pulmonary hypertension after mitral valve repair for degenerative mitral regurgitation. *Am J Cardiol* 2011;107:755-60.
22. Ton-Nu TT, Levine RA, Handschumacher MD, et al. Geometric determinants of functional tricuspid regurgitation: insights from 3-dimensional echocardiography. *Circulation* 2006;114:143-9.
23. Dreyfus GD, Corbi PJ, Chan KMJ, Bahrami T. Secondary tricuspid regurgitation or dilatation: which should be the criteria for surgical repair? *Ann Thorac Surg* 2005;79:127-32.
24. Prihadi EA, van der Bijl P, GURSOY E, et al. Development of significant tricuspid regurgitation over time and prognostic implications: new insights into natural history. *Eur Heart J* 2018;39:3574-81.
25. Song H, Kang DH, Kim JH, et al. Percutaneous mitral valvuloplasty versus surgical treatment in mitral stenosis with severe tricuspid regurgitation. *Circulation* 2007;116(11 Suppl):I246-50.
26. Sadeghi HM, Kimura BJ, Raisinghani A, et al. Does lowering pulmonary arterial pressure eliminate severe functional tricuspid regurgitation? *J Am Coll Cardiol* 2004;44:126-32.
27. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, et al.; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2017;38:2739-91.
28. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, et al. 2020 ACC/AHA Guideline for the management of patients with valvular heart disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2021;143:e35-71.
29. Braunwald NS, Ross J, Morrow AG.

Conservative management of tricuspid regurgitation in patients undergoing mitral valve replacement. *Circulation* 1967;35(4 Suppl):I63-9.

30. Zhan Y, Debs D, Khan MA, et al. Natural history of functional tricuspid regurgitation quantified by cardiovascular magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol* 2020;76:1291-301.
31. Parolari A, Barili F, Pilozi A, Pacini D. Ring or suture annuloplasty for tricuspid regurgitation? A meta-analysis review. *Ann Thorac Surg* 2014;98:2255-63.
32. Matsunaga A, Duran CMG. Progression of tricuspid regurgitation after repaired functional ischemic mitral regurgitation. *Circulation* 2005;112(9 Suppl):I453-7.
33. Pagnesi M, Montalto C, Mangieri A, et al. Tricuspid annuloplasty versus a conservative approach in patients with functional tricuspid regurgitation undergoing left-sided heart valve surgery: a study-level meta-analysis. *Int J Cardiol* 2017;240:138-44.
34. Besler C, Blazek S, Rommel KP, et al. Combined mitral and tricuspid versus isolated mitral valve transcatheter edge-to-edge repair in patients with symptomatic valve regurgitation at high surgical risk. *JACC Cardiovasc Interv* 2018;11:1142-51.
35. Mehr M, Karam N, Taramasso M, et al.; TriValve and TRAMI Investigators. Combined tricuspid and mitral versus isolated mitral valve repair for severe MR and TR: an analysis from the TriValve and TRAMI registries. *JACC Cardiovasc Interv* 2020;13:543-50.
36. Fam NP, Ho EC, Zahrani M, Samargandy S, Connelly KA. Transcatheter tricuspid valve repair with the PASCAL system. *JACC Cardiovasc Interv* 2018;11:407-8.
37. Fam NP, Braun D, von Bardeleben RS, et al. Compassionate use of the PASCAL transcatheter valve repair system for severe tricuspid regurgitation. *JACC Cardiovasc Interv* 2019;12:2488-95.
38. Kitamura M, Fam NP, Braun D, et al. 12-Month outcomes of transcatheter tricuspid valve repair with the PASCAL system for severe tricuspid regurgitation. *Catheter Cardiovasc Interv* 2021;97:1281-9.
39. Maisano F, Taramasso M, Nickenig G, et al. Cardioband, a transcatheter surgical-like direct mitral valve annuloplasty system: early results of the feasibility trial. *Eur Heart J* 2016;37:817-25.
40. Kuwata S, Taramasso M, Nietlispach F, Maisano F. Transcatheter tricuspid valve repair toward a surgical standard: first-in-man report of direct annuloplasty with a Cardioband device to treat severe functional tricuspid regurgitation. *Eur Heart J* 2017;38:1261.
41. Nickenig G, Weber M, Schüler R, et al. Tricuspid valve repair with the Cardioband system: two-year outcomes of the

multicentre, prospective TRI-REPAIR study. *EuroIntervention* 2021;16:e1264-71.

42. Nickenig G, Friedrichs KP, Baldus S, et al. Thirty-day outcomes of the Cardioband tricuspid system for patients with symptomatic functional tricuspid regurgitation: the TriBAND study. *EuroIntervention* 2021 May 18. doi: 10.4244/EIJ-D-21-00300 [Epub ahead of print].

43. Mangieri A, Colombo A, Demir OM,

et al. Percutaneous direct annuloplasty with edge-to-edge technique for mitral regurgitation: replicating a complete surgical mitral repair in a one-step procedure. *Can J Cardiol* 2018;34:1088.e1-2.

44. von Bardeleben RS, Ruf T, Schulz E, Muenzel T, Kreidel F. First percutaneous COMBO therapy of tricuspid regurgitation using direct annuloplasty and staged edge-to-edge repair in a surgical-like Clo-

ver technique. *Eur Heart J* 2018;39:3621-2.

45. Sugiura A, Weber M, Sinning JM, Werner N, Nickenig G. Staged transcatheter valve repair via MitraClip XTR after Cardioband for tricuspid regurgitation. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2019;20:118.