

Aus dem Fachbereich Medizin
der Johann Wolfgang Goethe- Universität
Frankfurt am Main

betreut am
Zentrum der Inneren Medizin
Medizinische Klinik III (Kardiologie, Angiologie, Nephrologie)
Direktor: Prof. Dr. Andreas Zeiher

Differential prognostic accuracy of right ventricular dysfunction, the Seattle Heart Failure Model and MAGGIC Score in patients with severe mitral regurgitation undergoing the MitraClip® procedure

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

vorgelegt von
Andreas Stephan Heyl

aus Leonberg

Frankfurt am Main, 2021

Dekan:	Prof. Dr. Stefan Zeuzem
Referent:	Priv. Doz. Dr. Jörg Honold
Korreferent:	Prof. Dr. Thomas Walther
Tag der mündlichen Prüfung:	17.11.2021

Inhaltsverzeichnis

1	ZUSAMMENFASSUNG	4
1.1	DEUTSCH.....	4
1.2	ENGLISCH	6
2	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	8
3	ÜBERGREIFENDE ZUSAMMENFASSUNG	9
3.1	EINLEITUNG	9
3.2	METHODIK	14
3.3	DARSTELLUNG DER ERGEBNISSE DER PUBLIKATION	16
3.4	DARSTELLUNG DES MANUSKRIPTS UND DISKUSSION	17
3.5	FAZIT.....	19
4	ÜBERSICHT VERÖFFENTLICHTER MANUSKRIPTE	21
5	PUBLIKATION.....	22
6	DARSTELLUNG DER EIGENEN ANTEILE.....	30
7	LITERATURVERZEICHNIS	31
8	SCHRIFTLICHE ERKLÄRUNG.....	34

1 Zusammenfassung

1.1 Deutsch

Durch die sich verändernde Altersstruktur nehmen die Inzidenz und Prävalenz von Herzklappenerkrankungen wie der Mitralsuffizienz weltweit zu, verbunden mit einem Verlust an Lebensqualität und Lebensjahren für den individuellen Patienten und hohen Kosten für das Gesundheitssystem^{3,4}. Die Standardtherapie, eine chirurgische Rekonstruktion oder ein Ersatz der Mitralklappe kommt aufgrund von Alter und Begleiterkrankungen (insbesondere der Herzinsuffizienz) bei bis zu 50% der Patienten nicht in Frage⁵. Die MitraClip- Prozedur ist ein etabliertes Verfahren zur minimalinvasiven Therapie der hochgradigen Mitralklappeninsuffizienz bei Patienten mit hohem Operationsrisiko. In einigen, jedoch nicht allen Patientenkohorten konnte ein positiver Einfluss auf Rehospitalisierungen und Sterblichkeit gezeigt werden^{6,7}. Insbesondere Patienten mit Rechtsherzdysfunktion (RVD) scheinen weniger zu profitieren^{8,9}. Aufgrund des individuellen Risikos des Eingriffs und der erheblichen Kosten ist es notwendig, Patienten zu identifizieren die von dem Eingriff profitieren und solche bei denen ein ungünstiges Nutzen/ Risikoverhältnis besteht.

Im Rahmen des Frankfurter Mitralklappenregisters wurden 119 Patienten im interdisziplinären Konsens („Heart Team“) vom 07/2013 bis 02/2017 mit der MitraClip Prozedur behandelt und nach ihrem schriftlichen Einverständnis in die Analyse eingeschlossen. Der Langzeitverlauf wurde bis zum 31.12.2017 beobachtet.

Ziel der Studie war, zu erfassen, ob die Anwendung von bei Herzinsuffizienz etablierten Prognosemodellen bei diesen Patienten sinnvoll ist und ob sich das Seattle Heart Failure Model (SHFM) und der Meta-Analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC) Score in ihrer Genauigkeit bei diesen Patienten unterscheiden^{10,11}, insbesondere im Kontext einer RVD.

Die Diagnose einer RVD erfolgte über den im Herzultraschall leicht zu erfassenden Parameter „Tricuspid Annular Plane Excursion“ (TAPSE), der die während der Systole zurückgelegte Strecke des Trikuspidalrings misst¹².

Die Genauigkeit in der Vorhersage der 1- Jahres Mortalität der beiden Scores wurde durch die Bestimmung der Area under the Receiver Operating Characteristic (AUROC) ermittelt.

Innerhalb eines Jahres nach MitraClip- Therapie verstarben 29 Patienten (28.2%) des Gesamtkollektivs. Bei Patienten mit funktioneller Mitralklappeninsuffizienz (FMR) betrug die 1- Jahres Mortalität 23,3%, bei Patienten mit degenerativer Mitralklappeninsuffizienz (DMR) 31,7%. In der Kaplan- Meier Analyse bestand eine signifikant erhöhte 1- Jahres Mortalität für Patienten mit RVD (34.8 vs 22.8%; $p=0.009$). Patienten mit FMR wiesen eine erhöhte Sterblichkeit auf, wenn gleichzeitig eine RVD bestand (38.1% vs 9.1% ohne RVD). Diese Assoziation bestand bei Patienten mit DMR nicht (32% mit RVD vs. 34.3%).

Die prognostische Genauigkeit beider Scores war im Gesamtkollektiv vergleichbar (SHFM: 0.704, MAGGIC: 0.692). Das gilt auch für separate Analysen nach funktioneller/ degenerativer Genese der Mitralklappeninsuffizienz (FMR: SHFM 0.696, MAGGIC 0.722; DMR: SHFM 0.727, MAGGIC 0.629). Bei Patienten ohne RVD zeigt das SHFM jedoch eine höhere diagnostische Genauigkeit als der MAGGIC Score (SHFM: 0.775; MAGGIC: 0.551, $p < 0.05$). Bei Patienten mit Rechtsherzdysfunktion bestehen keine signifikanten Unterschiede (SHFM: 0.615; MAGGIC: 0.799, $p > 0.05$), auch wenn ein Trend zugunsten des MAGGIC Scores bestand.

Eine bestehende RVD ist ein wichtiger prognostischer Marker für Patienten, die mit einem Mitraclip behandelt werden und sollte in der Entscheidungsfindung des „Heart Teams“ berücksichtigt werden. SHFM und MAGGIC Score besitzen eine adäquate prognostische Trennschärfe in unserer Patientenkohorte, Unterschiede bestehen bei Patienten mit/ ohne RVD. Aufgrund der Heterogenität der Erkrankung sowie der Begleiterkrankungen besteht für beide Scores nur eine moderate Trennschärfe, sie dürfen beim individuellen Patienten nicht einziges Entscheidungskriterium sein. Denkbar wäre, durch einen „machine learning“ Ansatz unter Einbeziehung klinischer, anatomischer, demographischer und laborchemischer Daten ein Score System zu entwerfen, mit dem eine höhere prognostische Genauigkeit erreicht werden könnte.

1.2 Englisch

The global incidence and prevalence of valvular heart disease like mitral regurgitation (MR) are increasing due to changes in the population age structure, leading to decreased quality of life and premature death for the affected individuals and a high economic burden placed on the healthcare system³. The standard of care is surgical reconstruction or replacement of the mitral valve, however, due to age and comorbidities (especially chronic heart failure (CHF)) up to 50% of patients are deemed unsuitable for mitral valve surgery⁵. For these patients, transcatheter reconstruction of the valve using the MitraClip system is an established alternative leading to a decrease in hospitalizations and mortality on some, but not all patient cohorts^{6,7}. Especially patients with right ventricular dysfunction (RVD) seem to derive less benefit^{8,9}. To avoid exposing patients to unnecessary risk and decrease health care spending identifying patients who benefit from the procedure and those with an unfavorable risk- benefit ratio beforehand would be advantageous.

Between June 2013 and February 2017 119 patients were treated with the MitraClip- system after interdisciplinary assessment (Heart Team). After obtaining written consent, they were included in the Mitral Valve Registry Frankfurt with follow up until 31. 12. 2017.

Aim of the study was to determine the prognostic accuracy of established heart failure risk scores and whether the Seattle Heart Failure Model (SHFM) and the Meta-Analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC) Score differ in their accuracy in patients with RVD undergoing the MitraClip®- Procedure^{10,11}.

RVD was diagnosed in the echocardiogram using an established parameter, the tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE), which measures the maximum distance traveled of the tricuspid annulus during systole¹².

Area under receiver operating curves (AUROC) were calculated for SHFM and MAGGIC with all-cause mortality within one year after MC as an endpoint to determine prognostic accuracy.

29 patients died within one year after Mitraclip therapy (28.2%). The 1- year mortality rate in patients with functional mitral regurgitation (FMR) was 23.3% and 31.7% in patients with degenerative mitral regurgitation (DMR) 31,7%. In Kaplan-Meier analysis, one- year mortality was significantly higher among patients with

RVD than in patients without RVD (34.8 vs 22.8%; $p= 0.009$). Patients with FMR and concurrent RVD had a higher all-cause mortality than those without RVD (38.1% vs 9.1%). We did not see this association in patients with DMR and concurrent RVD (32% with RVD vs. 34.3%).

In our patient cohort, prognostic accuracy of the SHFM and MAGGIC score were similar (SHFM: 0.704, MAGGIC: 0.692). This held true for separate analysis in FMR/ DMR patients (FMR: SHFM 0.696, MAGGIC 0.722; DMR: SHFM 0.727, MAGGIC 0.629). In pts without RVD, however, the SHFM displayed a significantly higher AUROC value and therefore better diagnostic accuracy compared to the MAGGIC score (SHFM: 0.775; MAGGIC: 0.551, $p < 0.05$). There was no significant difference in patients with RVD (SHFM: 0.615; MAGGIC: 0.799, $p > 0.05$), with a nonsignificant trend favoring the MAGGIC score.

RVD is an important prognostic marker in MR pts undergoing MC and should be taken into consideration by the heart team. The SHFM and MAGGIC displayed adequate overall prognostic power in our patient cohort. Accuracy of these models differed in pts with and without RVD, indicating higher predictive power of the SHFM score in pts without RVD and a comparable overall sensitivity of the MAGGIC score in pts with RVD. Possibly due to the heterogeneity of mitral valve disease and comorbidities, both scores display only moderate accuracy on an individual patient level. In the future, a more accurate score for patients with severe MR might be created by including a broad range of clinical, anatomical, demographic and laboratory data using a machine learning approach.

2 Abkürzungsverzeichnis

AUROC	<i>Area under the Receiver Operating Characteristic</i>
CHF	<i>Chronic Heart Failure</i>
DMR	<i>Degenerative Mitral Regurgitation</i>
ESC	<i>European Society of Cardiology</i>
FMR	<i>Functional Mitral Regurgitation</i>
HZV	<i>Herzzeitvolumen</i>
ICD	<i>Implantable Cardioverter Defibrillator</i>
IQR	<i>Interquartile Range</i>
LA	<i>Linkes Atrium</i>
LV	<i>Linker Ventrikel</i>
LVAD	<i>Left Ventricular Assist Device</i>
LVEF	<i>Linksventrikuläre Ejektionsfraktion</i>
MAGGIC	<i>Meta Analysis Global Group in Chronic Heart Failure</i>
RVD	<i>Rechtsherzdysfunktion</i>
SD	<i>Standard Deviation</i>
SHFM	<i>Seattle Heart Failure Model</i>
TAPSE	<i>Tricuspid Annular Plane Excursion</i>

3 Übergreifende Zusammenfassung

3.1 Einleitung

3.1.1 Die Mitralklappeninsuffizienz

In den industrialisierten Ländern leiden 2,5% der Bevölkerung an mittel- schwer-gradigen Herzklappenerkrankungen, die zu einem Verlust an Lebensqualität und Lebensjahren für den individuellen Patienten und hohen Kosten für das Gesundheitssystem führen¹³. Die globale Inzidenz klassisch rheumatischer Herzklappenerkrankungen hat in der „Global Burden of Disease Study“ von 1990- 2017 signifikant abgenommen. Nicht rheumatisch bedingte Vitien nehmen jedoch aufgrund der sich verändernden Altersstruktur der Bevölkerung zu, bei den degenerativ bedingten Mitralklappenerkrankungen war eine Zunahme um den Faktor 2.15 zu verzeichnen³. Gleichzeitig stellt die mittel- hochgradige Mitralklappeninsuffizienz bei den über 55 Jährigen das häufigste relevante Vitium dar¹³. Gemäß des EURObservational Research Programme Valvular Heart Disease II Survey der European Society of Cardiology (ESC) werden Klasse I Empfehlungen der Leitlinien in der Behandlung der degenerativ bedingten Mitralinsuffizienz (MI) weniger konsequent umgesetzt als bei der Aortenklappenstenose (79,4% und 71,0%)¹⁴. Dies erklärt sich möglicherweise durch die Komplexität der Erkrankung: so bestehen anatomisch unterschiedliche Ursachen, die Symptome sind wenig spezifisch, treten schleichend auf und die Mitralinsuffizienz ist stark Vor- und Nachlast abhängig und somit echokardiographisch gerade von weniger erfahrenen Untersuchern nicht immer darstellbar⁴.

3.1.1.1 Klassifikation der Mitralklappeninsuffizienz

Eine Übersicht zur echokardiographischen Klassifikation der MI zeigt Abbildung 1: *Echokardiographische Einteilung der Mitralklappeninsuffizienz* (in Anlehnung an ^{1,2}).

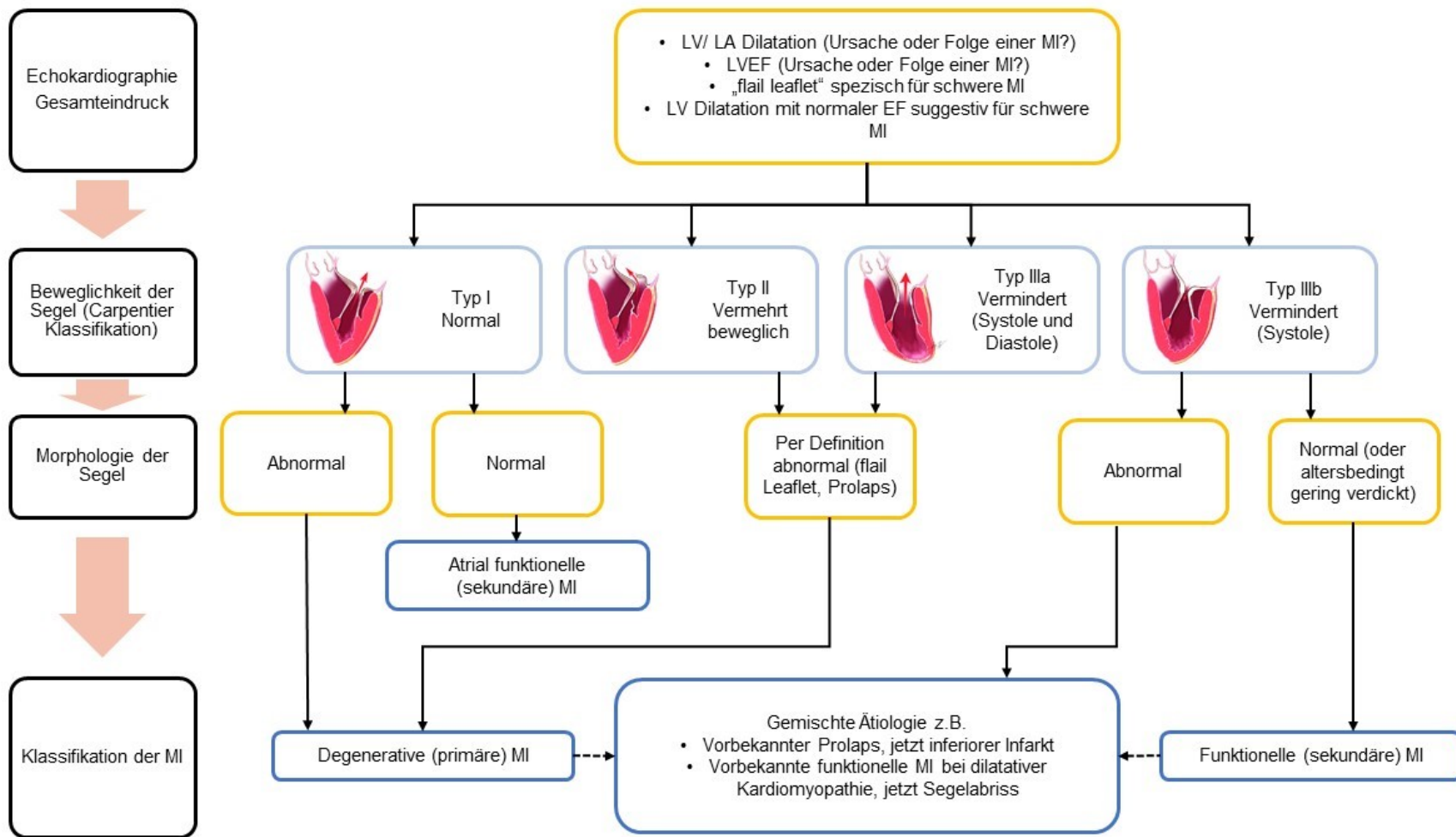


Abbildung 1: Echokardiographische Einteilung der Mitralklappeninsuffizienz (in Anlehnung an ^{1,2})
 EF: Ejektionsfraktion; MI: Mitralsuffizienz;

3.1.1.2 Die degenerative Mitralklappeninsuffizienz (DMR)

Eine degenerative (primäre) Mitralklappeninsuffizienz liegt bei Erkrankungen der Klappensegel oder der chordae tendineae vor. Häufig besteht ein schleichender, zunächst wenig symptomatischer Verlauf¹⁵. Neben anatomischen (erhöhte Compliance/ Dilatation des linken Atriums (LA) Anpassungsvorgängen reduzieren Patienten häufig ihr Aktivitätsniveau langsam. Therapie der Wahl ist bei geeigneten Patienten (kalkuliert geringe perioperative Mortalität) eine chirurgische Klappenrekonstruktion oder Klappenersatz bevor es zu irreversibler kardialer Schädigung kommt¹⁶, idealerweise bevor Symptome auftreten. Bei ausgewählten Patienten mit hohem perioperativem Risiko ist alternativ ein interventionelles „Transcatheter Mitral Valve Repair“ (TMVR) Verfahren denkbar¹⁷.

3.1.1.3 Die funktionelle Mitralklappeninsuffizienz

Neben den Segeln und den chordae ist eine normale Klappenfunktion abhängig vom linken Ventrikel, dem linken Vorhof, den Papillarmuskeln sowie dem Mitralannulus. Führt eine Dysfunktion der genannten Strukturen zu einer Undichtigkeit der Klappe, so wird diese als funktionelle (sekundäre) Mitralklappeninsuffizienz bezeichnet. Komplizierend kommt hinzu, dass es bei chronischer Mitralklappeninsuffizienz zu pathologischen Veränderungen (Dilatation des linken Ventrikels (LV) und des linken Vorhofs (left atrium, LA), Auftreten von Vorhofflimmern) kommt, die wiederum die Mitralklappeninsuffizienz verstärken können. Somit kann das Auftreten einer funktionellen Mitralklappeninsuffizienz bei einigen Patienten lediglich Ausdruck der bestehenden Herzinsuffizienz sein, bei anderen Patienten führt die FMR aber unabhängig von anderen Faktoren zu einer Progression der LV-/ LA- Dysfunktion⁴. Das Auftreten einer FMR ist ein unabhängiger Prädiktor für eine eingeschränkte Prognose¹⁸. Trotz Besserung der Hämodynamik und der Symptome reduziert eine chirurgische Mitralannuloplastie die Mortalität bei der DMR nicht¹⁹. In einigen, jedoch nicht allen Patientenkohorten, konnte ein positiver Einfluss auf Rehospitalisierungen und Sterblichkeit gezeigt werden^{6,7}.

3.1.2 Heart Failure Scores

Die Herzinsuffizienz ist ein komplexes klinisches Syndrom, das durch ein inadäquat niedriges oder gerade noch ausreichendes Herzzeitvolumen (HZV), welches nur durch kompensatorisch gesteigerte neurohormonale Aktivität aufrechterhalten wird, gekennzeichnet ist. Trotz global 26 Millionen Betroffenen und häufig schlechter Prognose wird die Erkrankung in der Öffentlichkeit nicht ausreichend wahrgenommen²⁰ und die Präventions- und Behandlungsmöglichkeiten nicht ausgeschöpft.

Um die Prognose von Patienten mit Herzinsuffizienz besser abschätzen zu können existierten im Mai 2018 58 Risikomodelle^{21,22}. Im Idealfall ermöglichen diese, Risikopatienten zu identifizieren die von invasiven Maßnahmen bis hin zur Herztransplantation oder Implantation eines Left Ventricular Assist Devices (LVAD) profitieren würden. Aufgrund seiner weiten Verbreitung und guten Validierung entschieden wir uns für das Seattle Heart Failure Model (SHFM)²³ und aufgrund seiner überlegenen statistischen Genauigkeit („accuracy“)²⁴ für den Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC) Score¹¹.

Der MAGGIC Score beinhaltet Daten aus 30 Kohortenstudien und insgesamt 39372 Patienten. Durch schrittweise, multivariable Regressionsanalyse wurden 13 Variablen identifiziert die unabhängig voneinander die Mortalität der Patienten voraussagen¹¹. Er scheint insbesondere auch geeignet um Hospitalisierungen bei Patienten mit erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF)²⁵ und die Mortalität nach Transkatheter- Aortenklappenimplantation vorauszusagen²⁶. Trotzdem Frauen in Herzinsuffizienzstudien häufig unterrepräsentiert sind, bestehen keine geschlechtsspezifischen Unterschiede in der Diskrimination²⁷.

Das SHFM ist der am weitesten verbreitete Herzinsuffizienz Score. Er entstand aus einer Kohorte von 1125 Patienten mit Herzinsuffizienz und reduzierter LVEF und wurde an fünf zusätzlichen Kohorten prospektiv validiert²³. Er enthält 20 Variablen und berücksichtigt Herzschrittmacher, implantierbare Kardioverter-Defibrillatoren (ICD) sowie eine kardiale Resynchronisationstherapie. Tabelle 1 vergleicht die in die Scores eingehenden Parameter.

Tabelle 1 Vergleich der SHFM und MAGGIC Scores

Parameter	SHFM	MAGGIC
Alter	+	+
Geschlecht	+	+
Gewicht	+	+
Diabetes mellitus	-	+
COPD	-	+
Gegenwärtiger Raucher	-	+
Device Therapie	+	-
LVEF	+	+
Dauer des QRS Komplexes	+	-
Ischämische Ursache	+	-
Herzinsuffizienzdiagnose vor weniger als 18 Monaten	-	+
NYHA Klasse	+	+
Blutdruck	+	+
Medikation		
β- Blocker	+	+
ACE- Hemmer/ ARB	+	+
Aldosteronblockade	+	-
Allopurinol	+	-
Statin	+	-
Schleifendiuretika mit Dosis	+	-
Laborparameter		
Serumkreatinin	-	+
Natrium	+	-
Gesamtcholesterin	+	-
Lymphozyten	+	-
Harnsäure	+	-
Hämoglobin	+	-

ACE: Angiotensin Converting Enzym; ARB: Angiotensin-II-Rezeptorblocker; COPD: chronic obstructive pulmonary disease; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; NYHA: New York Heart Association;

3.1.3 Zielsetzung der Studie

Die kathetergestützte, minimalinvasive Therapie der Mitralklappeninsuffizienz mit dem MitraClip-Verfahren (Abbott, USA) ist eine Behandlungsoption für inoperable Patienten oder Patienten mit einer kalkuliert hohen perioperativen Sterblichkeit. In der randomisierten COAPT Studie bestand in der Interventionsgruppe eine geringere Mortalität und weniger Herzinsuffizienzhospitalisierungen, in der MITRA- FR Studie bestand diesbezüglich zwischen beiden Gruppen kein Unterschied^{6,7}.

Die Anwendung etablierter „Heart Failure Scores“ (SHFM und MAGGIC Score) ist bei Patienten nach Mitraclip möglich, wobei eine Subgruppe von Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz eine höhere Mortalität als durch die Scores vorausgesagt aufwies²⁸. Unter anderem scheint eine Rechtsherzdysfunktion (RVD), ein bestehendes Vorhofflimmern und eine verminderte atriale systolische Funktion mit einer höheren Sterblichkeit einherzugehen^{8,9,29-31}. Möglicherweise kann die prognostische Genauigkeit der Scores zusammen mit der Anwendung bekannter Risikofaktoren erhöht werden. Da die echokardiographisch bestimmte Rechtsherzfunktion nicht in die beiden Scores eingeht, war das Ziel der Studie die prognostische Genauigkeit der Herzinsuffizienz- Modelle im Kontext der rechtsventrikulären Dysfunktion zu untersuchen. Möglicherweise eignen sich die Scores, Patienten zu identifizieren, die in besonderem Maße von dem Verfahren profitieren oder bei denen Nutzen/ Risiko in einem ungünstigen Verhältnis stehen.

3.2 Methodik

Die Studie ist Teil des Frankfurter Mitralklappenregisters. 119 Patienten wurden im interdisziplinären Konsens („Heart Team“) vom 07/2013 bis 02/2017 mit der Analyse eingeschlossen. Der Langzeitverlauf wurde bis zum 31.12.2017 beobachtet.

3.2.1 Echokardiographie

Wie in den Leitlinien der European Society of Echocardiography empfohlen, erfolgte vor der Prozedur eine ausführliche transthorakale und transösophageale echokardiographische Untersuchung^{16,32}. Die Morphologie der Mitralklappe, die

LV und LA Diameter und Volumina sowie die systolische LVEF wurden erfasst, um Ätiologie und Mechanismus der Mitralinsuffizienz zu bestimmen.

Die TAPSE wurde im apikalen 4- Kammer Blick erfasst³³. Der M- Mode Cursor wurde entlang des lateralen Trikuspidalanulus ausgerichtet, die Messung erfolgte zwischen dem Ende der Diastole und Mittsystole (siehe Abbildungen 2-1 und 2-2). Eine TAPSE <17mm spricht für eine reduzierte rechtsventrikuläre Funktion.

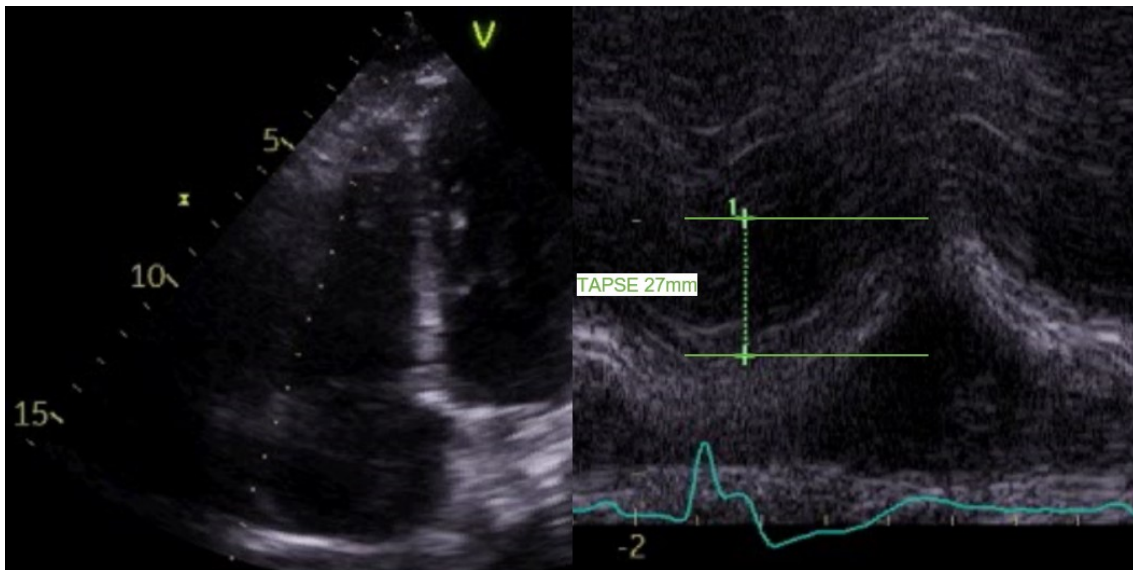


Abbildung 2-1 TAPSE eines Probanden mit erhaltener rechtsventrikulärer Funktion

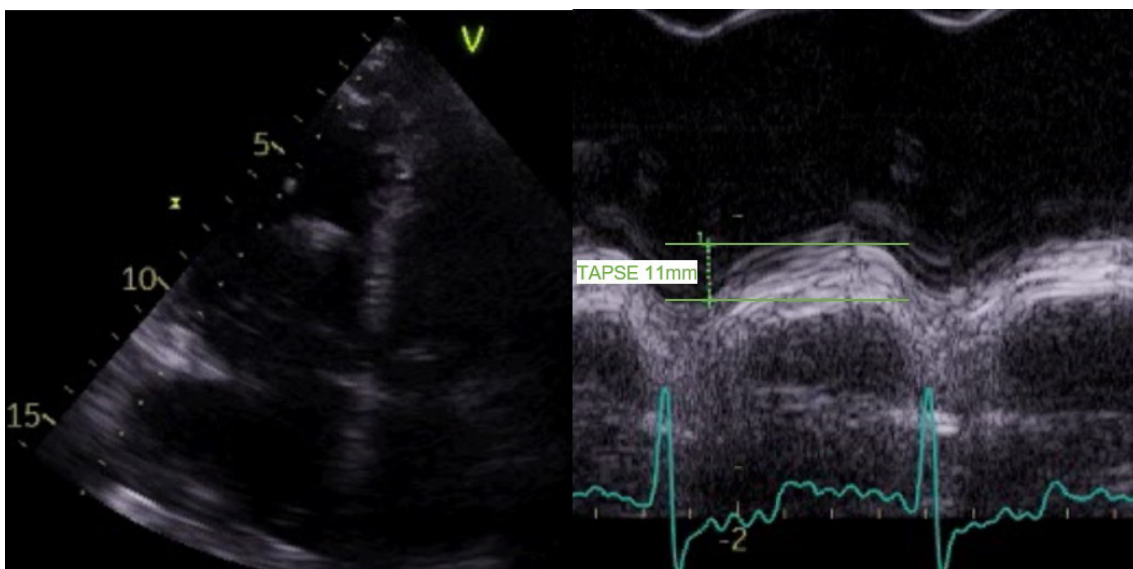


Abbildung 2-2 TAPSE eines Patienten mit eingeschränkter rechtsventrikulärer Funktion

3.2.2 Statistische Analyse

Es erfolgten deskriptive Analysen der demographischen, klinischen, laborchemischen und echokardiographischen Daten der Patienten, jeweils für die Gesamtkohorte und gruppiert nach RVD und Genese der Mitralklappeninsuffizienz. SHFM und MAGGIC Score wurden gemäß der Originalpublikationen errechnet^{23,34}. Kategoriale Variablen wurden als Zahlen- und Prozentwerte angegeben, normalverteilte kontinuierliche Variablen als Mittelwert \pm Standardabweichung (SD) oder Median \pm Interquartilsabstand (IQR). Zusammenhänge kategorialer Variablen wurden mit dem Chi-Quadrat-Test untersucht, bei kontinuierlichen Variablen wurde der Mann-Whitney-U-Test verwendet. Ereignisraten wurden mit der Kaplan-Meier Methode dargestellt, die Überlebensraten mit dem Log-Rank-Test verglichen. Eine multivariate Analyse der Ein-Jahres Mortalität erfolgte mit dem Cox-Regressionsmodell.

Um die prognostische Genauigkeit der Scores zu vergleichen, wurden ROC-Kurven durch Auftragen von Sensitivität/ Spezifität ermittelt und AUROC-Werte errechnet. Die ROC Kurven wurden mit „DeLong’s test for two correlated ROC curves“ verglichen, ein AUROC Wert von 1 entspräche einem perfekten Modell, zwischen 0.6- 0.7 wird von einem mäßigen Modell gesprochen, ab 0,7 besteht ein gutes Modell. Die Software R Version 3.5.2 von Revolution Analytics wurde für den Vergleich der ROC Kurven verwendet, die übrige statistische Analyse erfolgte mit SPSS für Windows Version 23.0.

3.3 Darstellung der Ergebnisse der Publikation

3.3.1 Zusammenhang zwischen rechtsventrikulärer Dysfunktion und Mortalität

Innerhalb eines Jahres nach MitraClip-Therapie verstarben 29 Patienten (28.2%) des Gesamtkollektivs. Bei Patienten mit funktioneller Mitralklappeninsuffizienz (FMR) betrug die 1-Jahres Mortalität 23.3%, bei Patienten mit degenerativer Mitralklappeninsuffizienz (DMR) 31,7%. In der Kaplan-Meier Analyse bestand eine signifikant erhöhte 1-Jahres Mortalität für Patienten mit RVD (34.8 vs 22.8%; $p=0.009$). Patienten mit FMR wiesen eine erhöhte Sterblichkeit auf, wenn gleichzeitig eine RVD bestand (38.1% vs 9.1% ohne RVD). Diese Assoziation bestand bei Patienten mit DMR nicht (32% mit RVD vs. 34.3%).

3.3.2 Differentielle prognostische Eigenschaften der Herzinsuffizienzmodelle

Die prognostische Genauigkeit beider Scores war im Gesamtkollektiv vergleichbar (SHFM: 0.704, MAGGIC: 0.692). Das gilt auch für separate Analysen nach funktioneller/ degenerativer Genese der Mitralklappeninsuffizienz (FMR: SHFM 0.696, MAGGIC 0.722; DMR: SHFM 0.727, MAGGIC 0.629). Bei Patienten ohne RVD zeigt das SHFM jedoch eine höhere diagnostische Genauigkeit als der MAGGIC Score (SHFM: 0.775; MAGGIC: 0.551, $p < 0.05$). Bei Patienten mit Rechtsherzdysfunktion bestehen keine signifikanten Unterschiede (SHFM: 0.615; MAGGIC: 0.799, $p > 0.05$), auch wenn ein Trend zugunsten des MAGGIC Scores bestand.

3.4 Darstellung des Manuskripts und Diskussion

3.4.1 Zusammenfassung

Mit der Studie "Differential prognostic accuracy of right ventricular dysfunction, the Seattle heart failure model and the MAGGIC score in patients with severe mitral regurgitation undergoing the MitraClip® procedure" wurde in einem retrospektiven Ansatz der Einfluss von RVD auf die Prognose untersucht und ob sich zwei etablierte Herzinsuffizienz Scores, SHFM und MAGGIC, in ihrer prognostischen Genauigkeit bei Patienten nach MitraClip unterscheiden. Untersucht wurden 119 Patienten, die am Universitätsklinikum Frankfurt mit einem Mitraclip behandelt wurden, weitere Einschlusskriterien gab es nicht. Es handelt sich um eine „All-comers“ Patientenkohorte, die den klinischen Alltag sehr gut abbildete. SHFM und MAGGIC Score besaßen auf die Gesamtkohorte bezogen eine adäquate Genauigkeit. Bei Patienten ohne RVD ist der SHFM signifikant überlegen, bei Patienten mit RVD bestehen keine signifikanten Unterschiede, auch wenn der MAGGIC Score in der Tendenz eine höhere Diskrimination aufweist.

Der negative Einfluss einer durch die TAPSE diagnostizierten RVD auf die Prognose bestätigte sich insbesondere für Patienten mit FMR.

3.4.2 Diskussion der Methoden

3.4.2.1 Heart Failure Scores

Aufgrund ihrer weiten Verbreitung und guten Validierung verwendeten wir das SHFM und den MAGGIC Score. In der Gesamtkohorte besaßen beide Scores eine moderate prognostische Trennschärfe, bei Patienten ohne RVD war das SHFM signifikant genauer. Der prognostische Wert des MAGGIC-Scores war somit abhängig von einer bestehenden rechtsventrikulären Dysfunktion.

Schau et al. demonstrierten die Anwendbarkeit des SHFM und des MAGGIC Scores bei Patienten nach Mitraclip²⁸, auf eine möglicherweise bestehende RVD wird nicht eingegangen. In ihrer Analyse fällt eine deutliche Übersterblichkeit (tatsächliche Mortalität > vorausgesagte Mortalität) in der Gruppe der Patienten mit einem NTproBNP >10000 pg/ml auf. Diese könnte zumindest teilweise durch eine bei den Patienten bestehende RVD und konsekutiv ausgeprägte neurohumorale Aktivierung erklärt sein. Einen weiteren Erklärungsansatz, warum einige Patienten von einer TMVR nicht profitieren liefern Grayburn et al.³⁵, indem sie den Grad der LV-Dilatation und den Grad der Mitralinsuffizienz, hier erfasst über die Effective Regurgitant Orifice Area (EROA), in Beziehung setzen: nach diesem Konzept existieren Patienten mit zu dem Grad ihrer LV-Dilatation proportionaler und Patienten mit disproportional schwerer Mitralinsuffizienz. Ein auf die Mitralinsuffizienz abzielender Eingriff wäre pathophysiologisch nur bei letzterer Gruppe sinnvoll. Möglicherweise kann durch die Kombination dieses Konzepts mit echokardiographischen Parametern der Rechtsherzfunktion eine akkurate Prognoseeinschätzung erreicht werden.

3.4.2.2 Prognostischer Wert der TAPSE

Die Diagnose einer RVD erfolgte echokardiographisch durch Messung der TAPSE. Das Verfahren zeichnet sich durch eine gute Reproduzierbarkeit und einfache Durchführung aus, die Validierung erfolgte initial über Radionuklid-Verfahren³⁶. Eine prognostische Relevanz ist bereits für mehrere Erkrankungen, z.B. Herzinsuffizienz und Lungenarterienembolie belegt³⁷. Die TAPSE erfasst jedoch nur die Kontraktion eines Segments des rechten Ventrikels und ist vom Einfallswinkel des Doppler Signals abhängig, es besteht eine eingeschränkte Sensitivität für RVD.

In großen Registerstudien erwies sich eine schwere Trikuspidalinsuffizienz als mögliches indirektes Zeichen einer RVD als negativer prognostischer Marker nach Mitraclip^{38,39}. Kaneko et al. konnten in ihrer Studie zeigen, dass bei funktioneller Mitralklappeninsuffizienz, LVEF <40% und (über die TAPSE definierte) RVD die Mortalität nach sechs Monaten deutlich erhöht war⁸. Dies scheint unseren Ergebnissen vergleichbar, unser Kollektiv schließt sowohl Patienten mit FMR als auch Patienten mit DMR ein. In einer getrennten Auswertung nach der Pathogenese der Mitralklappeninsuffizienz ergaben sich keine signifikanten Unterschiede in der Genauigkeit der Scores (FMR 0.696 SHFM, 0.722 MAGGIC score; DMR 0.727 SHFM und 0.629 MAGGIC score).

Verglichen mit dem Goldstandard zur Bestimmung der rechtsventrikulären Funktion, dem Cardio MRT, sind als echokardiographische Parameter eine 3D Volumetrie des RV (AUC 0.909) und der Right Ventricular Fractional Area Change (RVFAC) (AUC = 0.892) der TAPSE (AUC 0.849) überlegen⁴⁰. Es ist denkbar, dass diese Parameter eine noch höhere prognostische Aussagekraft bei Patienten nach Mitraclip besitzen als die TAPSE allein.

3.5 Fazit

Häufig wird die Bedeutung einer RVD im klinischen und „echokardiographischen“ Alltag unterschätzt, dabei liefert selbst die vergleichsweise einfach zu erhebende TAPSE relevante prognostische Informationen nicht nur für Patienten, die mit einem Mitraclip behandelt werden sollen. Möglicherweise profitieren gerade Patienten mit FMR mehr von dem Verfahren, wenn noch keine rechtsventrikuläre Schädigung besteht.

SHFM und MAGGIC Score besaßen eine adäquate prognostische Trennschärfe in unserer Patientenkohorte, Unterschiede bestanden bei Patienten mit/ ohne RVD. Aufgrund der Heterogenität der Erkrankung sowie der Begleiterkrankungen besteht für beide Scores nur eine moderate Trennschärfe, sie dürfen beim individuellen Patienten nicht einziges Entscheidungskriterium sein. Gerade da Patienten (und ihre Behandler!) die ernste Prognose einer Herzinsuffizienz häufig unterschätzen, kann ihr Einsatz im Alltag sinnvoll sein: um Patienten zu identifizieren die von engmaschigen klinischen (und telemedizinischen?) Kontrollen profitieren.

Denkbar wäre, durch einen „machine learning“ Ansatz unter Einbeziehung klinischer, anatomischer, demographischer und laborchemischer Daten ein Score System zu entwerfen, mit dem eine höhere prognostische Genauigkeit erreicht werden könnte. Dies könnte ein Schritt hin zu individualisierter medizinischer, interventioneller und chirurgischer Therapie sein.

4 Übersicht veröffentlichter Manuskripte

4.1 Manuskript 1

Heyl S, Luu B, Wieszner M, Nikkhoo A, Seeger F, Hemmann K, Assmus B, Kaess B, Zeiher AM, Walther C, Fichtlscherer S, Honold J. **Differential prognostic accuracy of right ventricular dysfunction, the Seattle heart failure model and the MAGGIC score in patients with severe mitral regurgitation undergoing the MitraClip® procedure.** Int J Cardiol Heart Vasc. 2020 Oct 12;31:100641. doi: 10.1016/j.ijcha.2020.100641. PMID: 33088899; PMCID: PMC7566949.

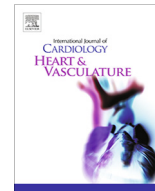
4.2 Manuskript 2

Heyl S, Nikkhoo A, Wieszner M, Fichtlscherer S, Seeger F, Assmus B, Luu B, Hemmann K, Walther C, Honold J. **Comparison of effectiveness and survival after the MitraClip or Carillon procedure for severe functional mitral regurgitation: a single-center retrospective analysis.** Arch Med Sci Atheroscler Dis. 2020 Jul 11;5:e171-e177. doi: 10.5114/amsad.2020.97160. PMID: 32832717; PMCID: PMC7433783.



Contents lists available at ScienceDirect

IJC Heart & Vasculature

journal homepage: www.journals.elsevier.com/ijc-heart-and-vasculature

Differential prognostic accuracy of right ventricular dysfunction, the Seattle heart failure model and the MAGGIC score in patients with severe mitral regurgitation undergoing the MitraClip[®] procedure



S. Heyl, B. Luu, M. Wieszner, A. Nikkhoo, F. Seeger, K. Hemmann, B. Assmus, B. Kaess, A.M. Zeiher, C. Walther, S. Fichtlscherer, J. Honold*

University Hospital Frankfurt, Department of Cardiology, Germany

ARTICLE INFO

Article history:

Received 30 June 2020

Received in revised form 29 August 2020

Accepted 3 September 2020

Keywords:

MitraClip

Seattle heart failure model

MAGGIC score

TAPSE

Functional mitral regurgitation

ABSTRACT

Background: MitraClip[®] (MC) is an established procedure for severe mitral regurgitation (MR) in patients deemed unsuitable for surgery.

Right ventricular dysfunction (RVD) is associated with a higher mortality risk. The prognostic accuracy of heart failure risk scores like the Seattle heart failure model (SHFM) and Meta-Analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC) score in pts undergoing MC with or without RVD has not been investigated so far.

Methods: SHFM and MAGGIC score were calculated retrospectively. RVD was determined as tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) ≤ 15 mm. Area under receiver operating curves (AUROC) of SHFM and MAGGIC were performed for one-year all-cause mortality after MC.

Results: N = 103 pts with MR III^o (73 \pm 11 years, LVEF 37 \pm 17%) underwent MC with a reduction of at least I^o MR. One-year mortality was 28.2%.

In Kaplan-Meier analysis, one-year mortality was significantly higher in RVD-pts (34.8% vs 2.8%, $p = 0.009$).

Area under the Receiver Operating Characteristic (AUROC) for SHFM and MAGGIC were comparable for both scores (SHFM: 0.704, MAGGIC: 0.692). In pts without RVD, SHFM displayed a higher AUROC and therefore better diagnostic accuracy (SHFM: 0.776; MAGGIC: 0.551, $p < 0.05$). In pts with RVD, MAGGIC and SHFM displayed comparable AUROCs.

Conclusion: RVD is an important prognostic marker in pts undergoing MC. SHFM and MAGGIC displayed adequate over-all prognostic power in these pts. Accuracy differed in pts with and without RVD, indicating higher predictive power of the SHFM score in pts without RVD.

© 2020 Published by Elsevier B.V. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

1. Introduction

The transcatheter mitral valve edge-to-edge repair (TMVR) using the MitraClip device (Abbott, USA) has emerged as therapeutic tool for patients with severe symptomatic mitral regurgitation (MR III^o) who are deemed unsuitable for mitral valve surgery by the heart team.

In pivotal trials, TMVR showed similar improvements in clinical outcomes with a superior safety profile compared to conventional surgery in these patients [1].

* Corresponding author at: University Hospital Frankfurt, Department of Cardiology, Theodor-Stern-Kai 7, 60590 Frankfurt, Germany.

E-mail address: joerg.honold@kgu.de (J. Honold).

<https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2020.100641>

2352-9067/© 2020 Published by Elsevier B.V.

This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Several large registries have since demonstrated sustained clinical benefit and echocardiographic improvement of MR severity after the procedure [2–4].

Consensus exists that the presence of mitral regurgitation has a negative impact on prognosis in heart failure patients [5,6]. Moreover, in the COAPT trial, patients with moderate to severe functional MR were randomized to either optimal medical treatment (OMT) alone or additional TMVR [7]. Patients in the interventional group demonstrated lower mortality and fewer heart failure hospitalizations, which held up during long term follow up [8]. However, the Mitra FR trial failed to show a mortality benefit at twelve months [9].

A number of important comorbidities and pathophysiological conditions have been described to attenuate the beneficial effect of TMVR in these selected multimorbid patients, such as depressed

left atrial systolic function, atrial fibrillation and pulmonary hypertension [10–12]. Proper identification of patients likely to benefit from the procedure would therefore be highly advantageous.

In heart failure patients, prognostic models like the Seattle Heart Failure Model (SHFM) and the Meta-Analysis Global Group in Chronic (MAGGIC) Heart Failure score are widely used [13–16]. However, only limited data exist about the prognostic accuracy of these scores in patients referred for TMVR [17]. Moreover, the prognostic accuracy of these scores in the context of possible interactions with important determinants of prognosis in patients suffering from MR III° such as right heart dysfunction has not been separately described so far in the setting of TMVR.

Therefore, aim of the present study was to describe the prognostic utility of the SHFM and the MAGGIC score in patients with severe mitral regurgitation after TMVR with and without right ventricular dysfunction, as assessed by tricuspid annular plane excursion (TAPSE).

2. Methods

A total number of 103 consecutive patients were included in this retrospective observational analysis after TMVR in our institution. All patients gave their written informed consent to collect, analyze and publish patient-related data prior to data analysis. The study was approved by the local ethics committee (protocol Nr. 512/15) and performed in accordance with the declaration of Helsinki.

2.1. Heart team

As recommended by the ESC guidelines [17], every patient was discussed in detail by a heart team composed of interventional and noninterventional cardiologists, cardiac surgeons and anesthesiologists prior to therapy. If relevant for the individual patient, physicians of other specialties were also consulted. Factors favoring TMVR over a surgical approach included the patient's comorbidities, age, frailty, previous cardiac surgery, anatomy amenable to TMVR and high surgical risk (as determined by the EUROScore II [18]).

2.2. TMVR procedure

All patients received TMVR by the MitraClip device under general anesthesia, guided by both fluoroscopy and transesophageal echocardiography as previously described [1]. After femoral transvenous access and atrial transeptal puncture, the device is aligned with the regurgitant jet. Using the delivery system, the arms of the device are opened to grasp and approximate the leaflets. In case of inadequate MR reduction, the device may be moved, or additional Clips may be placed.

2.3. Echocardiography

Comprehensive transthoracic and transesophageal echocardiography was performed before the procedure. Transthoracic echocardiography was done during follow up according to the recommendations of the European Society of Cardiology [19]. The examinations included an assessment of severity, mechanism and suitability for interventional edge- to- edge repair.

Tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) was measured before TMVR using the lateral tricuspid annulus from the apical 4- chamber view with an M- mode cursor [20,21]. A TAPSE ≤ 15 mm was defined as RVD [22].

Pulmonary artery systolic pressure was estimated using the peak tricuspid regurgitation velocity added to the right atrial pres-

sure which was estimated based on size and collapsibility of the inferior vena cava [23].

2.4. Follow- up and outcome

Follow up was performed by phone calls with the patient's relatives, family physicians, or contacting the local registry office authorities about the patient's vital status.

2.5. Prediction of survival by the Seattle heart failure model

The Seattle Heart Failure Model (SHFM) integrates demographic characteristics, clinical features, laboratory values as well as implemented pharmacological and device treatments to comprehensively assess a heart failure patient's prognosis [24]. It was originally derived in a clinical trial cohort of HF patients with reduced left ventricular ejection fraction (LVEF) $<35\%$ and severe symptoms (NYHA class IIIb or IV) with external validation in additional HF cohorts from clinical trials and outpatient settings [25]. It has been used as a predictor of mortality, LVAD placement and to evaluate the benefit of cardiac devices [26].

SHFM scores were calculated using the SHFM webpage (<https://depts.washington.edu/shfm>).

2.6. Prediction of survival by the MAGGIC score

The Meta- Analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC) mortality risk model contains the following predictor variables: age, sex, body mass index, systolic blood pressure, LVEF, creatinine, current smoker, diabetes mellitus, chronic obstructive pulmonary disease, New York Heart Association (NYHA) class, HF duration >18 months, beta -blocker use and angiotensin-converting enzyme inhibitor use [27]. It includes patients from 30 cohort studies and includes both heart failure patients with reduced and preserved ejection fraction. It has been shown to predict all- cause mortality in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement [13].

MAGGIC scores were calculated using the online calculator (<https://www.mdcalc.com/maggic-risk-calculator-heart-failure>).

2.7. Statistical analysis

Statistical analysis was performed using SPSS Version 23.0 for Windows. Categorical variables were expressed as counts and percentages, continuous variables with normal distribution as mean \pm SD or median and interquartile range after testing for normal distribution. Categorical variables were analyzed by chi-square testing. For continuous variables, the Mann Whitney *U* test was performed.

The Kaplan- Meier method was used to chart event rates, survival curves were compared using the log- rank test.

Using C- statistics ("concordance"), specifically Delong's test for two correlated ROC curves, the receiver operating curves of both scores were compared to differentiate the discriminative ability of the MAGGIC and SHFM scores. The Software R Version 3.5.2 by Revolution Analytics was employed for this purpose.

Multivariate analysis for one-year all-cause mortality was performed using the Cox proportional hazard model.

All testing was performed with two-sided $p < 0.05$ as level of significance.

3. Results

3.1. Baseline characteristics and procedure

Between June 2013 and February 2017, a total number of 103 patients underwent successful TMVR with the MitraClip device in our institution after consensus for TMVR approach by the interdisciplinary heart team. All patients reported heart failure symptoms despite optimal medical treatment according to contemporary guidelines for pharmacotherapy in heart failure at the time of TMVR [19,28].

Right ventricular dysfunction defined as a TAPSE of 15 mm or less was present in 46 (44.6%) of the 103 patients. Patients with RVD demonstrated significantly lower left ventricular ejection fraction and higher NT-proBNP serum levels. Consecutively, mean EuroScore II, MAGGIC Score and SHFM score were higher in these patients (see Table 1). Baseline characteristics are depicted in Table 1.

Degenerative MR was the underlying etiology in 60 (58.3%) of the patients, functional MR in 43 (41.7%) patients. The etiology of MR did not differ significantly between patients with and without RVD, with a higher proportion of degenerative MR in the group with preserved right ventricular function (30.1% versus 28.2% in patients with RVD, $p = 0.17$).

Compared to patients with degenerative MR, patients with FMR were significantly more often male (81.4 vs 63.3%, $p = 0.047$), demonstrated more often HFrEF with severely reduced LVEF (mean LVEF $29.8 \pm 12.2\%$ versus $41.4 \pm 18.9\%$, $p = 0.001$) with more pronounced LV remodeling (left ventricular end-diastolic diameter 64.5 ± 10.1 mm vs 59.5 ± 10.2 mm, $p = 0.028$). Mean TAPSE did not differ between groups (FMR: 16.3 ± 4.2 versus DMR: 17.1 ± 3.9 , $p = 0.3$). RVD defined as TAPSE < 15 mm was present in 28 (65.1%) of FMR-patients and 31 (51.7%) of DMR-patients, $p = 0.12$.

During the TMVR procedure, a median number of 2 clips (interquartile range (IQR) 1) were implanted. After therapy, a reduction of MR to MR grade 0 or 1 was achieved in 74 (71.8%)

patients, 25 pts (24.3%) had residual MR II°, 4 (3.9%) pts MR had residual moderate to severe MR.

Mean duration of follow up was 11.7 ± 11.5 months. No patient was lost to follow up. Within one year after TMVR, a total number of 29 patients died, accounting for an all-cause mortality rate of 28.2%.

3.2. Prognostic value of right ventricular dysfunction after TMVR

Fig. 1 shows the survival curves of patients with and without RVD, with a significantly higher one-year mortality in patients with RVD present at the time of therapy of 34.8% compared to 22.8% in patients without RVD.

To identify the prognostic impact of RVD in the settings of functional and degenerative MR, separate Kaplan Meier survival analyses were applied for the subsets of patients with predominantly functional or degenerative etiology of mitral regurgitation:

Fig. 2 depicts the one-year survival for patients with FMR stratified according to their right ventricular function: FMR-patients with a TAPSE ≤ 15 mm had a significantly higher all-cause mortality one year after TMVR (38.1%) compared to FMR-patients with preserved right ventricular function (9.1%).

In contrast, in patients with degenerative MR, Kaplan Meier estimates did not differ significantly between the subgroups of DMR-patients with preserved or reduced right ventricular function (32% one-year mortality in DMR-patients with RVD versus 34.3% in DMR-patients without RVD), see Fig. 3.

3.3. Differential prognostic utility of the SHFM and MAGGIC score dependent on the presence of RVD

Retrospective application of the SHFM and MAGGIC score revealed moderate over-all sensitivity and specificity for prediction of one-year all-cause mortality in the whole patients collective, with an area under the receiver operating curve value of 0.704 for the SHFM score and 0.692 for the MAGGIC score. Fig. 4 repre-

Table 1
Baseline Characteristics. In case of missing values, the number of available values is denoted in parentheses (n/N). Values are mean \pm SD or n (%) unless otherwise specified.

	Total (N = 103)	TAPSE ≤ 15 mm (N = 46)	TAPSE > 15 mm (N = 57)	p
Age - y	72.8 \pm 10.84	72 \pm 11.37	73.8 \pm 10.84	0.396
Male sex -n (%)	73 (70.9)	34(33)	39 (37.9)	0.349
Diabetes -n. (%)	38 (36.9)	23 (22.3)	15 (14.6)	0.611
Hypertension -n. (%)	81 (78.6)	36 (35)	45 (43.7)	0.497
Creatinine clearance (ml/ min)	53.3 \pm 22	50.6 \pm 21	56.8 \pm 23.1	0.165
Median NTproBNP (ng/l) (IQR) (83/103)	2540 (1230–4204)	2989 (1583–5361)	1639 (898,3–3790,8)	0.014
Medication use				
Antiplatelet agents (100/103)	51 (49.5)	22 (47.8)	29(50.9)	0.859
ACEI/ ARB (100/103)	91 (88.3)	37 (80.4)	54 (94.7)	0.032
Beta blocker (100/103)	85 (82.5)	38 (82.6)	47 (82.5)	0.735
MCRA (100/103)	51 (49.5)	26 (56.5)	25 (43.9)	0.151
Diuretic drugs (other than MCRA) (100/103)	87 (84.5)	41 (89.1)	46 (80.7)	0.103
NYHA class - n./ total n. (%)				0.462
II	20 (19.4)	7 (6.8)	13 (12.6)	
III	74 (71.8)	34 (33)	40 (38.8)	
IV	9 (8.7)	5 (4.9)	4 (3.9)	
Left ventricular ejection fraction (%)	36.51 \pm 17.31	32.4 \pm 16.25	42.2 \pm 17.32	0.004
LVEDV - ml (99/103)	191.7 \pm 82.36	196.1 \pm 79.4	185.5 \pm -87	0.53
EROA, PISA (mm ²) (91/103)	42.15 (14.32)	42.13 \pm 14.36	42.16 \pm 14.46	0.992
TAPSE (mm)	16.74 \pm 4.08	13.28 \pm 1.76	19.53 \pm 3.03	<0.001
Right ventricular systolic pressure (mmHg) (80/103)	52.86 \pm 15.31	50.27 \pm 15.58	56.19 \pm 14.5	0.86
Degenerative MR (%)	60 (58.3)	29 (28.2)	31 (30.1)	0.17
Median EuroSCORE II (IQR)	6.75 (3–11.9)	9.19 (4.84–15)	4.24 (2.47–7.36)	<0.001
MAGGIC 1-year mortality (%)	23.77 \pm 11.38	25.8 \pm -12.47	21 \pm 9.2	0.033
SHFM 1-year mortality (%)	83.74 \pm 15.9	81.3 \pm 19.2	87.1 \pm 9.21	0.07

ACEI = Angiotensin- Converting- Enzyme Inhibitor; ARB = Angiotensin II Receptor Blocker; EROA = Effective Regurgitant Orifice Area; MCRA = Mineralocorticoid Receptor Antagonist; NYHA = New York Heart Association Functional Class; LVEDV = Left Ventricular End- diastolic Volume; MAGGIC = Meta-Analysis Global Group in Chronic Heart Failure; PISA = Proximal Isovelocity Surface Area; SHFM = Seattle Heart Failure Model; TAPSE = Tricuspid Annular Plane Excursion;

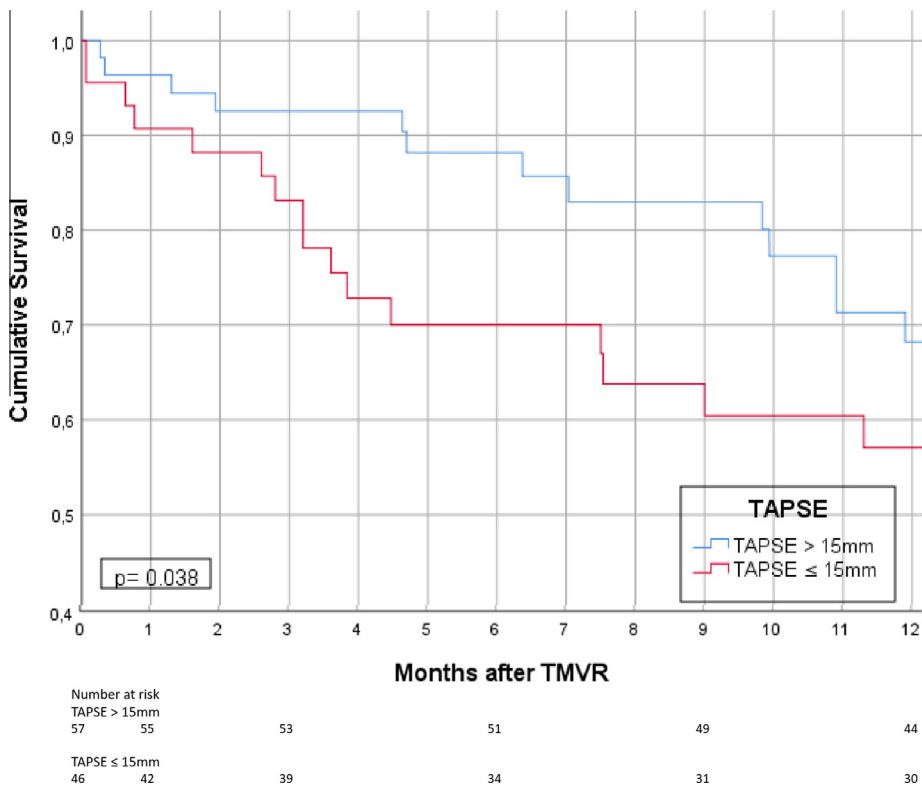


Fig. 1. Kaplan-Meier survival estimates according to tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE).

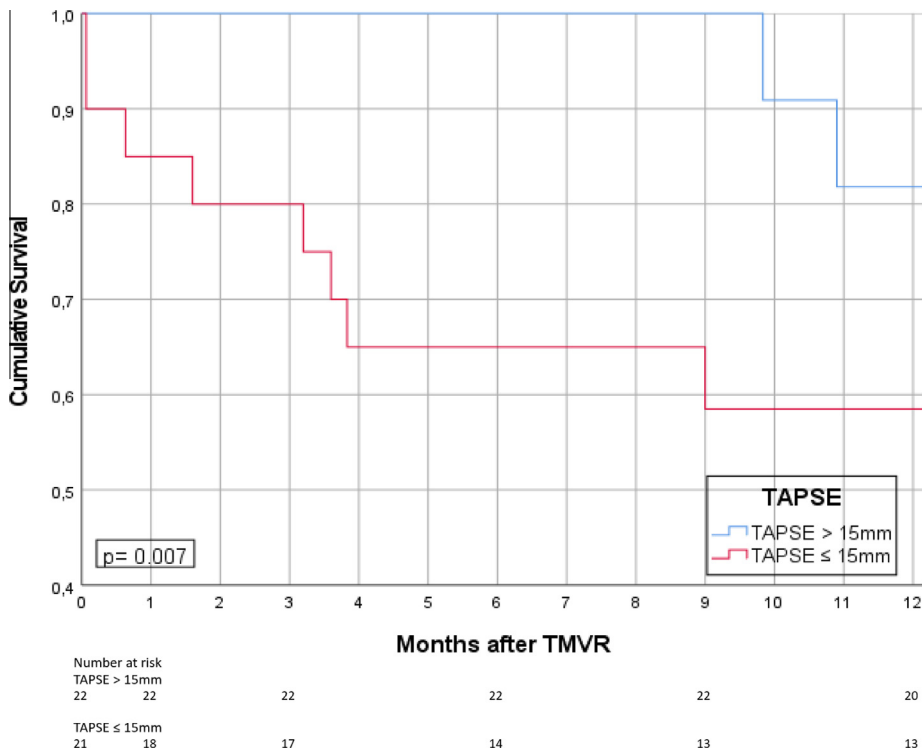


Fig. 2. Survival of FMR-patients with and without RVD after TMVR.

sents the receiver operating curves of the SHFM score and MAGGIC score in these patients.

Also in separate analysis of patients with MR of functional and degenerative origin, SHFM and MAGGIC score displayed corre-

sponding AUROC values (FMR group: 0.696 for SHFM score and 0.722 for the MAGGIC score; DMR group: 0.727 for SHFM and 0.629 for the MAGGIC score).

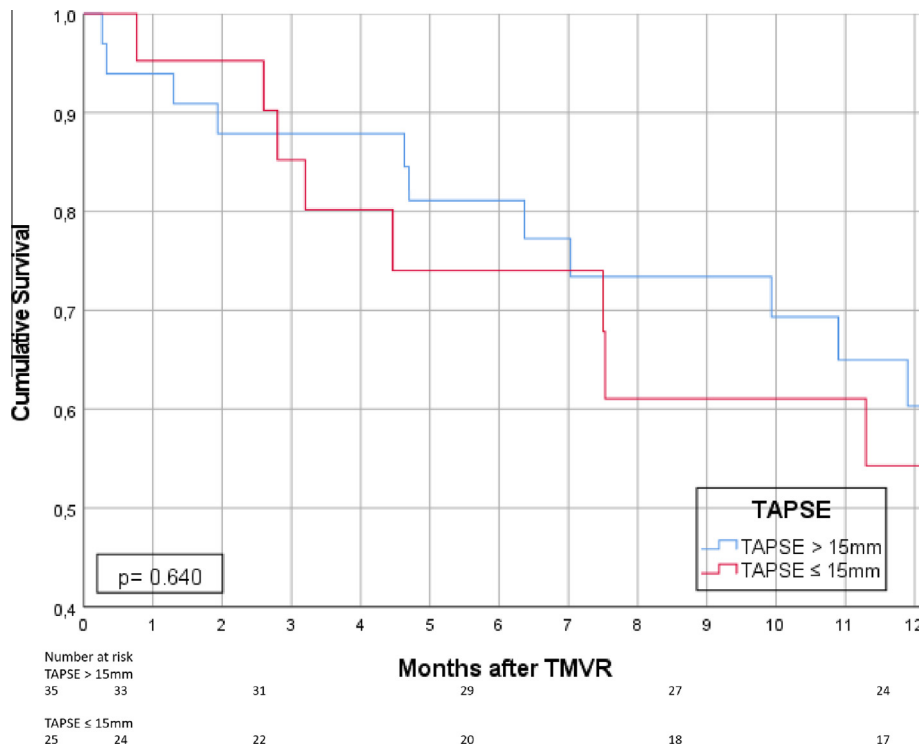


Fig. 3. Survival of DMR-patients with and without RVD after TMVR.

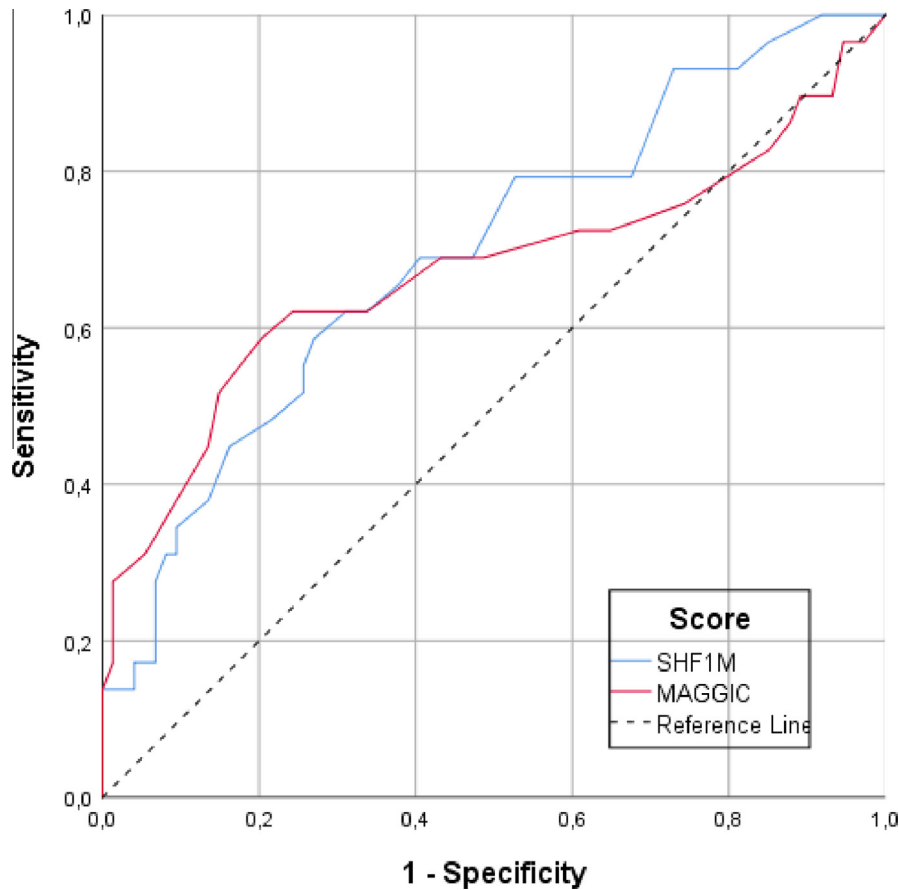


Fig. 4. Comparison of the Receiver-Operating Curve Statistics of the MAGGIC versus SHFM score for one-year mortality SHFM AUROC = 0.695; MAGGIC AUROC = 0.671; $P > 0.05$, DeLong AUROC comparison.

However, after separate analysis of the subsets of patients with preserved and reduced right ventricular function, SHFM and MAGGIC scores displayed differential prognostic performance:

In the subset of patients with RVD present at the time of TMVR, both scoring systems provided modest and comparable prognostic utility with an AUROC value of 0.665 for the SHFM score and 0.788 for the MAGGIC score, see Fig. 5.

In contrast, in patients with preserved right ventricular function at TMVR, SHFM score as well demonstrated an adequate AUROC value of 0.755, whereas the MAGGIC score provided only poor prognostic utility in the subset of patients without RVD with an AUROC value of 0.511, $p = 0.019$ (see Fig. 6).

By multivariate analysis including RVD as well as MAGGIC and SHFM score, only a high SHFM score persisted as independent predictor of one-year all-cause mortality in these patients with a hazard ratio of 1.03, 95% confidence interval 1.013–1.046, $p < 0.001$.

4. Discussion

The present study investigates the prognostic utility of right ventricular dysfunction, the MAGGIC score and Seattle Heart Failure model in a non-selected all-comers population with severe mitral regurgitation of functional and degenerative origin after TMVR. Whereas both right ventricular dysfunction and the examined scoring systems represent validated tools for the prediction of survival in heart failure patients also after TMVR [17,29–31], their utility in the growing number of patients undergoing TMVR for severe MR has not been investigated comparatively so far. In

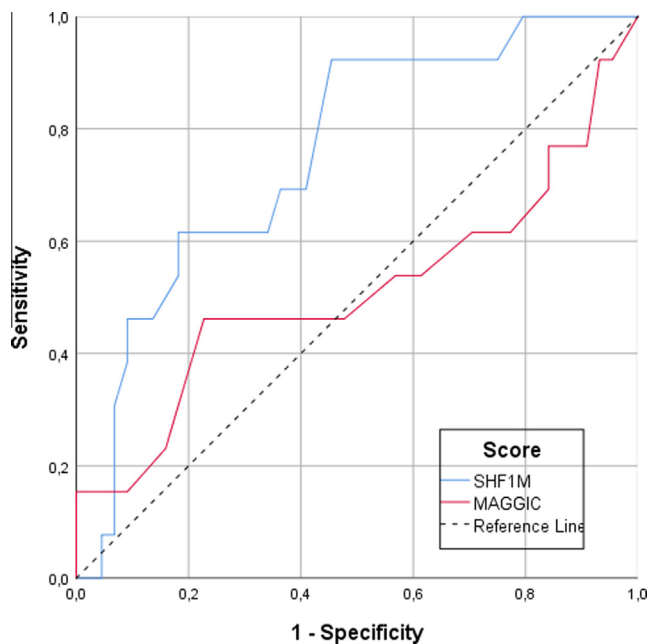


Fig. 6. Comparison of the Receiver-Operating Curve Statistics of the MAGGIC versus SHFM score for one-year mortality in patients without right ventricular dysfunction (RVD). SHFM AUROC = 0.755; MAGGIC AUROC = 0.511; $P < 0.019$, DeLong AUROC comparison.

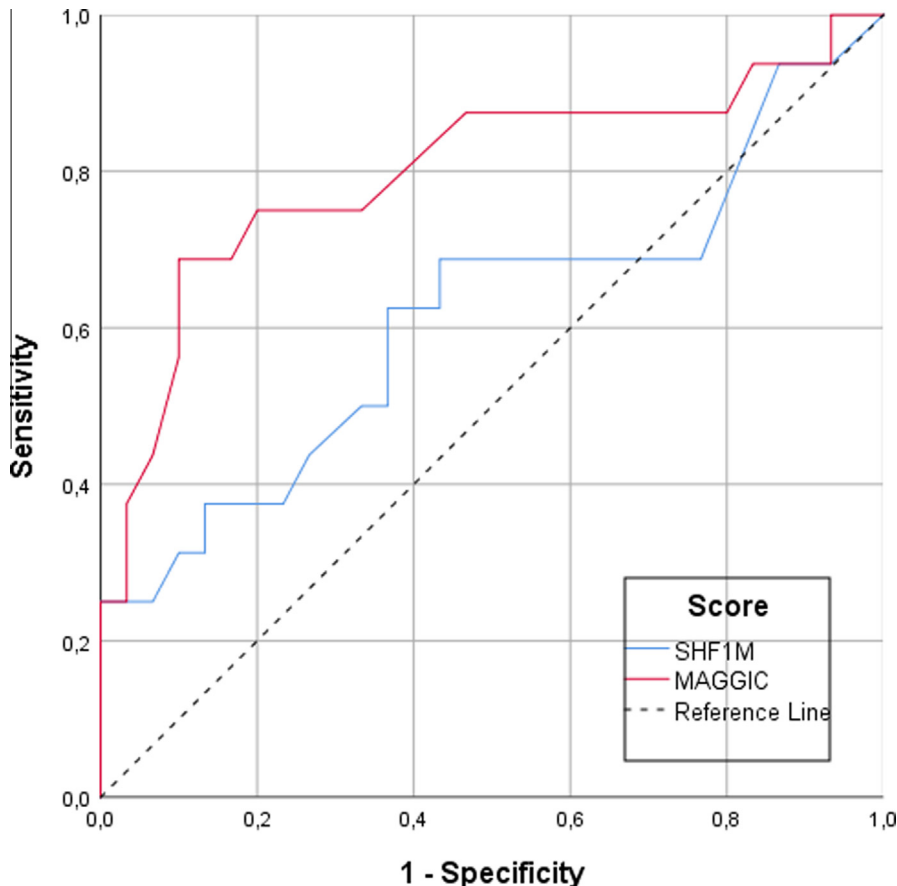


Fig. 5. Comparison of the Receiver-Operating Curve Statistics of MAGGIC versus SHFM for one-year mortality in patients with right ventricular dysfunction (RVD) SHFM AUROC = 0.615; MAGGIC AUROC = 0.799; $p > 0.05$.

recent large register reports, the impact of right ventricular failure has only been reflected indirectly by severe tricuspid insufficiency [4,32].

One key finding of this study is that the negative prognostic impact of RVD on outcome in FMR-patients after TMVR can also be assessed by the easily obtainable measurement of TAPSE as described by Kaneko et al. [22] and is not dependent on the more complex tissue doppler imaging [33].

In general, echocardiographic assessment of right ventricular failure should comprise several parameters [34–36]. The present study investigates only one of them: TAPSE may be variable depending on different concomitant factors [37] and represents only the longitudinal right ventricular excursion with minor informative value of the free RV wall motion capacity. However, TAPSE showed good correlation with RVEF measured in radionuclide studies [21]. It has to be pointed out that a more detailed analysis of RV function might have augmented the prognostic value of RVD in this study.

Both heart failure scores examined in this study provide moderate overall sensitivity and specificity for one-year mortality in these patients. The application of scoring systems initially designed for other entities is common and feasible [17,38]. Our findings stand in good accordance to the paper of Schau et al. [17] regarding applicability of the SHFM and MAGGIC score also to MC patients.

However, as right heart failure has a well described negative prognostic impact also in TMVR-patients [22,33], we felt that the generalizability of these common heart failure scores in heterogeneous groups of FMR and DMR with and without right heart failure should be confirmed separately. Indeed, the key finding of this study is that the prognostic value of the MAGGIC score is dependent on the presence or absence of RVD.

In contrast, the SHFM score provided moderate predictive power also in this subset of patients and persisted as independent significant predictor of adverse outcome in this study.

The interpretation of this finding appears complex. The SHFM and MAGGIC score are based on different parameters and different derivation cohorts, with a presumed minority of patients with severe MR. Further, we only can speculate that the populations used for developing the MAGGIC score with both HFrEF and HFpEF [27] mainly consisted of patients with concomitant RVD, whereas the SHFM patients included a broader spectrum of both right ventricular function and baseline parameters reflecting the patients' characteristics in this study more precisely.

A more detailed stratification of patients by SHFM level and RVD did not provide additional information (data not shown), most probably due to the limited number of data.

Our study bears a number of limitations to be considered when interpreting these findings:

The retrospective design of the study did not allow to calculate and consider further echocardiographic parameters like strain imaging. Due to the lack of complete follow ups, further associations of baseline right heart function and clinical effects could not be performed. The limited number of patients; including those first to be treated in this institution might explain the higher 1-year mortality than expected from contemporary TMVR trials [7,9].

5. Conclusion

Both, right ventricular dysfunction defined by TAPSE and the Seattle Heart Failure model have predictive power for prediction of survival in patients with severe mitral regurgitation undergoing TMVR. Whereas TAPSE as a standardized and easily measurable echocardiographic parameter should be evaluated in every patient screened for TMVR, the more elaborate calculation of the SHFM

score gives additional prognostic information irrespective of concomitant right heart dysfunction.

As a substantial number of heart failure patients develops advanced MR during the course of disease, our findings might contribute to a more personalized evaluation of prognosis and therapeutic approach in heart failure patients with MR undergoing TMVR.

Declaration of Competing Interest

The authors report no relationships that could be construed as a conflict of interest.

References

- [1] T. Feldman et al., Percutaneous repair or surgery for mitral regurgitation, *N. Engl. J. Med.* 364 (15) (2011) 1395–1406.
- [2] S.V. Arnold et al., Association of transcatheter mitral valve repair with quality of life outcomes at 30 Days and 1 Year: analysis of the transcatheter valve therapy registry, *JAMA Cardiol.* 3 (12) (2018) 1151–1159.
- [3] D.D. Glower et al., Percutaneous mitral valve repair for mitral regurgitation in high-risk patients: results of the EVEREST II study, *J. Am. Coll. Cardiol.* 64 (2) (2014) 172–181.
- [4] M. Puls et al., 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 (8) (2016) 703–712.
- [5] J. Cleland et al., Predicting the long-term effects of cardiac resynchronization therapy on mortality from baseline variables and the early response a report from the CARE-HF (Cardiac Resynchronization in Heart Failure) Trial, *J. Am. Coll. Cardiol.* 52 (6) (2008).
- [6] M. Enriquez-Sarano, I. Thoralf, M. Sundt, Early Surgery Is Recommended for Mitral Regurgitation, 2010.
- [7] G.W. Stone et al., Transcatheter mitral-valve repair in patients with heart failure, *N. Engl. J. Med.* 379 (24) (2018) 2307–2318.
- [8] M. Mack, COAPT: Three-Year Outcomes from a Randomized Trial of Transcatheter Mitral Valve Leaflet Approximation in Patients with Heart Failure and Secondary Mitral Regurgitation, in: TCT, 2019, San Francisco.
- [9] J.F. Obadia et al., Percutaneous repair or medical treatment for secondary mitral regurgitation, *N. Engl. J. Med.* 379 (24) (2018) 2297–2306.
- [10] R. Al-Bawardy et al., Association of pulmonary hypertension with clinical outcomes of transcatheter mitral valve repair, *JAMA Cardiol.* (2019).
- [11] S. Arora et al., The prevalence and impact of atrial fibrillation on 1-year outcomes in patients undergoing transcatheter mitral valve repair: results from the society of thoracic surgeons/American College of cardiology transcatheter valve therapy registry, *JACC Cardiovasc. Interv.* 12 (6) (2019) 569–578.
- [12] J. Ledwoch et al., Prognostic impact of left atrial function following transcatheter mitral valve repair, *J. Am. Heart Assoc.* 8 (9) (2019) e011727.
- [13] H. Hioki et al., The MAGGIC risk score predicts mortality in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement: sub-analysis of the OCEAN-TAVI registry, *Heart Vessels* 34 (12) (2019) 1976–1983.
- [14] S. Li et al., Validity of the Seattle Heart Failure Model after heart failure hospitalization, *ESC Heart Fail.* 6 (3) (2019) 509–515.
- [15] A.P. Kalogeropoulos et al., Utility of the Seattle Heart Failure Model in patients with advanced heart failure, *J. Am. Coll. Cardiol.* 53 (4) (2009) 334–342.
- [16] J. Honold et al., Comparison of the Seattle heart failure model and cardiopulmonary exercise capacity for prediction of death in patients with chronic ischemic heart failure and intracoronary progenitor cell application, *Clin. Cardiol.* 36 (3) (2013) 153–159.
- [17] T. Schau et al., Long-term survival after MitraClip(R) therapy in patients with severe mitral regurgitation and severe congestive heart failure: a comparison among survivors predicted by heart failure models, *J. Cardiol.* 67 (3) (2016) 287–294.
- [18] S.A.M. Nashef et al., EuroSCORE II, *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 41 (4) (2020) 734–745.
- [19] H. Baumgartner et al., 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease, *Eur. Heart J.* 38 (36) (2017) 2739–2791.
- [20] F. Ferrara et al., Physiologic correlates of tricuspid annular plane systolic excursion in 1168 healthy subjects, *Int. J. Cardiol.* 223 (2016) 736–743.
- [21] O. Ueti et al., Assessment of Right Ventricular Function With Doppler Echocardiographic Indices Derived From Tricuspid Annular Motion: Comparison With Radionuclide Angiography, *Heart (Br. Cardiac Soc.)* 88 (3) (2002).
- [22] H. Kaneko et al., Prognostic significance of right ventricular dysfunction in patients with functional mitral regurgitation undergoing MitraClip, *Am. J. Cardiol.* 118 (11) (2016).
- [23] P.G. Yock, R.L. Popp, Noninvasive estimation of right ventricular systolic pressure by Doppler ultrasound in patients with tricuspid regurgitation, *Circulation* 70 (4) (1984) 657–662.

- [24] C. Levy Wayne et al., The seattle heart failure model, *Circulation* 113 (11) (2006) 1424–1433.
- [25] D. Mozaffarian et al., Prediction of mode of death in heart failure: the Seattle Heart Failure Model, *Circulation* 116 (4) (2007) 392–398.
- [26] W.C. Levy et al., Maximizing survival benefit with primary prevention implantable cardioverter-defibrillator therapy in a heart failure population, *Circulation* 120 (10) (2009) 835–842.
- [27] S.J. Pocock et al., Predicting survival in heart failure: a risk score based on 39 372 patients from 30 studies, *Eur. Heart J.* 34 (19) (2013) 1404–1413.
- [28] P. Ponikowski et al., 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC, *Eur. Heart J.* 37 (27) (2016) 2129–2200.
- [29] S. Ghio et al., Prognostic usefulness of the tricuspid annular plane systolic excursion in patients with congestive heart failure secondary to idiopathic or ischemic dilated cardiomyopathy, *Am. J. Cardiol.* 85 (7) (2000).
- [30] J. Polak et al., Right ventricular ejection fraction: an indicator of increased mortality in patients with congestive heart failure associated with coronary artery disease, *J. Am. Coll. Cardiol.* 2 (2) (1983).
- [31] P. de Groote et al., Right ventricular ejection fraction is an independent predictor of survival in patients with moderate heart failure, *J. Am. Coll. Cardiol.* 32 (4) (1998).
- [32] D. Kalbacher et al., Long-term outcome, survival and predictors of mortality after mitraclip therapy: results from the German Transcatheter Mitral Valve Interventions (TRAMI) Registry, *Int. J. Cardiol.* 277 (2019).
- [33] C. Giannini et al., Right ventricular evaluation to improve survival outcome in patients with severe functional mitral regurgitation and advanced heart failure undergoing MitraClip therapy, *Int. J. Cardiol.* 223 (2016).
- [34] V. Harjola et al., Contemporary management of acute right ventricular failure: a statement from the heart failure association and the working group on pulmonary circulation and right ventricular function of the european society of cardiology, *Eur. J. Heart Fail.* 18 (3) (2016).
- [35] R. Lang 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.: Off. Publ. Am. Soc. Echocardiogr.* 28 (1) (2015).
- [36] S. Kaul et al., Assessment of right ventricular function using two-dimensional echocardiography, *Am. Heart J.* 107 (3) (1984).
- [37] S. Hsiao et al., Severe tricuspid regurgitation shows significant impact in the relationship among peak systolic tricuspid annular velocity, tricuspid annular plane systolic excursion, and right ventricular ejection fraction, *J. Am. Soc. Echocardiogr.: Off. Publ. Am. Soc. Echocardiogr.* 19 (7) (2006).
- [38] T. Ando et al., The clinical value of the PRECISE-DAPT score in predicting long-term prognosis in patients with acute myocardial infarction, *Int. J. Cardiol. Heart Vasc.* 29 (2020).

4 Übersicht veröffentlichter Manuskripte

4.1 Manuskript 1

Heyl S, Luu B, Wieszner M, Nikkhoo A, Seeger F, Hemmann K, Assmus B, Kaess B, Zeiher AM, Walther C, Fichtlscherer S, Honold J. **Differential prognostic accuracy of right ventricular dysfunction, the Seattle heart failure model and the MAGGIC score in patients with severe mitral regurgitation undergoing the MitraClip® procedure.** Int J Cardiol Heart Vasc. 2020 Oct 12;31:100641. doi: 10.1016/j.ijcha.2020.100641. PMID: 33088899; PMCID: PMC7566949.

4.2 Manuskript 2

Heyl S, Nikkhoo A, Wieszner M, Fichtlscherer S, Seeger F, Assmus B, Luu B, Hemmann K, Walther C, Honold J. **Comparison of effectiveness and survival after the MitraClip or Carillon procedure for severe functional mitral regurgitation: a single-center retrospective analysis.** Arch Med Sci Atheroscler Dis. 2020 Jul 11;5:e171-e177. doi: 10.5114/amsad.2020.97160. PMID: 32832717; PMCID: PMC7433783.

6 Darstellung der eigenen Anteile

6.1 Manuskript 1

- Planung der Studie
- Formulierung/ Korrektur des Manuskripts
- Auswertung der echokardiographischen Untersuchungen
- Aktualisierung der Datenbank
- Kalkulation der Herzinsuffizienzmodelle
- Statistische Auswertung

6.2 Manuskript 2

- Auswertung der echokardiographischen Untersuchungen
- Pflege/ Aktualisierung der Datenbank
- Auswertung der Datenbank
- Korrektur des Manuskripts

7 Literaturverzeichnis

1. Stone GW, Vahanian AS, Adams DH, et al. Clinical trial design principles and endpoint definitions for transcatheter mitral valve repair and replacement: part 1: clinical trial design principles. *European Heart Journal*. 2015;36(29):1851-1877.
2. Bonow RO, O'Gara PT, Adams DH, et al. 2020 Focused Update of the 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Management of Mitral Regurgitation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020.
3. Chen J, Li W, Xiang M. Burden of valvular heart disease, 1990-2017: Results from the Global Burden of Disease Study 2017. *Journal of global health*. 2020;10(2).
4. Bonow RO, O'Gara PT, Adams DH, et al. 2020 Focused Update of the 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Management of Mitral Regurgitation: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(17):2236-2270.
5. Iung B, Baron G, Butchart EG, et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *European heart journal*. 2003;24(13).
6. Obadia JF, Messika-Zeitoun D, Leurent G, et al. Percutaneous Repair or Medical Treatment for Secondary Mitral Regurgitation. *N Engl J Med*. 2018;379(24):2297-2306.
7. Stone GW, Lindenfeld J, Abraham WT, et al. Transcatheter Mitral-Valve Repair in Patients with Heart Failure. *New England Journal of Medicine*. 2018;379(24):2307-2318.
8. Kaneko H, M N, J W, C B. Prognostic Significance of Right Ventricular Dysfunction in Patients With Functional Mitral Regurgitation Undergoing MitraClip. *The American journal of cardiology*. 2016;118(11).
9. Giannini C, F F, A C, et al. Right Ventricular Evaluation to Improve Survival Outcome in Patients With Severe Functional Mitral Regurgitation and Advanced Heart Failure Undergoing MitraClip Therapy. *International journal of cardiology*. 2016;223.
10. Mozaffarian D, Anker Stefan D, Anand I, et al. Prediction of Mode of Death in Heart Failure. *Circulation*. 2007;116(4):392-398.
11. Pocock SJ, Ariti CA, McMurray JJV, et al. Predicting survival in heart failure: a risk score based on 39 372 patients from 30 studies. *European Heart Journal*. 2013;34(19):1404-1413.
12. Hsiao S, SK L, WC W, SH Y, PL G, CP L. Severe Tricuspid Regurgitation Shows Significant Impact in the Relationship Among Peak Systolic Tricuspid Annular Velocity, Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion, and Right Ventricular Ejection Fraction. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2006;19(7).
13. 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(9540):1005-1011.
14. Iung 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(14).
15. Tribouilloy C, Grigioni F, Avierinos JF, et al. Survival Implication of Left Ventricular End-Systolic Diameter in Mitral Regurgitation Due to Flail Leaflets. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;54(21):1961-1968.
 16. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2017;38(36):2739-2791.
 17. Lim DS, Ailawadi G, Kar S, et al. 5-YEAR DURABILITY RESULTS OF TRANSCATHETER MITRAL VALVE REPAIR WITH THE MITRACLIP[®] SYSTEM IN PATIENTS WITH SEVERE DEGENERATIVE MITRAL REGURGITATION AND PROHIBITIVE SURGICAL RISK. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;71(11_Supplement):A1262-A1262.
 18. Pierard LA, Carabello BA. Ischaemic mitral regurgitation: pathophysiology, outcomes and the conundrum of treatment. *European Heart Journal*. 2010;31(24):2996-3005.
 19. Wu AH, Aaronson KD, Bolling SF, Pagani FD, Welch K, Koelling TM. Impact of mitral valve annuloplasty on mortality risk in patients with mitral regurgitation and left ventricular systolic dysfunction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;45(3):381-387.
 20. Ponikowski P, Anker S, AlHabib K, et al. Heart failure: preventing disease and death worldwide. *ESC heart failure*. 2014;1(1).
 21. Alba A, Agoritsas T, Jankowski M, et al. Risk prediction models for mortality in ambulatory patients with heart failure: a systematic review. *Circulation Heart failure*. 2013;6(5).
 22. Di Tanna GL, Wirtz H, Burrows KL, Globe G. Evaluating risk prediction models for adults with heart failure: A systematic literature review. *PLoS ONE*. 2020;15(1):e0224135.
 23. Mozaffarian D, Anker SD, Anand I, et al. Prediction of mode of death in heart failure: the Seattle Heart Failure Model. *Circulation*. 2007;116(4):392-398.
 24. Canepa M, Fonseca C, Chioncel O, et al. Performance of Prognostic Risk Scores in Chronic Heart Failure Patients Enrolled in the European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry. *JACC: Heart Failure*. 2018;6(6):452-462.
 25. Rich JD, Burns J, Freed BH, Maurer MS, Burkhoff D, Shah SJ. Meta-Analysis Global Group in Chronic (MAGGIC) Heart Failure Risk Score: Validation of a Simple Tool for the Prediction of Morbidity and Mortality in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(20):e009594.
 26. Hioki H, Watanabe Y, Kozuma K, et al. The MAGGIC risk score predicts mortality in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement: sub-analysis of the OCEAN-TAVI registry. *Heart Vessels*. 2019;34(12):1976-1983.
 27. Vishram-Nielsen JKK, Foroutan F, Ross HJ, Gustafsson F, Alba AC. Performance of Prognostic Risk Scores in Heart Failure Patients: Do Sex Differences Exist? *Canadian Journal of Cardiology*. 2020;36(1):45-53.

28. Schau T, Isotani A, Neuss M, et al. Long-term survival after MitraClip((R)) therapy in patients with severe mitral regurgitation and severe congestive heart failure: A comparison among survivals predicted by heart failure models. *J Cardiol*. 2016;67(3):287-294.
29. Al-Bawardy R, Vemulapalli S, Thourani VH, et al. Association of Pulmonary Hypertension With Clinical Outcomes of Transcatheter Mitral Valve Repair. *JAMA Cardiol*. 2019.
30. Arora S, Vemulapalli S, Stebbins A, et al. The Prevalence and Impact of Atrial Fibrillation on 1-Year Outcomes in Patients Undergoing Transcatheter Mitral Valve Repair: Results From the Society of Thoracic Surgeons/American College of Cardiology Transcatheter Valve Therapy Registry. *JACC Cardiovasc Interv*. 2019;12(6):569-578.
31. Ledwoch J, Leidgschwendner K, Fellner C, et al. Prognostic Impact of Left Atrial Function Following Transcatheter Mitral Valve Repair. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(9):e011727.
32. Lang R, LP B, V M-A, 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. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2015;28(1).
33. 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. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2015;28(1):1-39.e14.
34. Pocock S, Ariti C, McMurray J, et al. Predicting Survival in Heart Failure: A Risk Score Based on 39 372 Patients From 30 Studies. *European heart journal*. 2013;34(19).
35. Grayburn PA, Sannino A, Packer M. Proportionate and Disproportionate Functional Mitral Regurgitation. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2019;12(2):353-362.
36. Kaul S, C T, JM H, PM S. Assessment of Right Ventricular Function Using Two-Dimensional Echocardiography. *Am Heart J*. 1984;107(3).
37. E A, M C, F DA, C S, S M. TAPSE: An old but useful tool in different diseases. *International journal of cardiology*. 2016;225.
38. Puls M, Lubos E, Boekstegers P, et al. 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*. 2016;37(8):703-712.
39. Kalbacher D, U S, RS VB, et al. Long-term Outcome, Survival and Predictors of Mortality After MitraClip Therapy: Results From the German Transcatheter Mitral Valve Interventions (TRAMI) Registry. *International journal of cardiology*. 2019;277.
40. Hamilton-Craig C, Stedman K, Maxwell R, et al. Accuracy of quantitative echocardiographic measures of right ventricular function as compared to cardiovascular magnetic resonance. *International journal of cardiology Heart & vasculature*. 2016;12.

8 Schriftliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin der Johann Wolfgang Goethe- Universität Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Dissertation mit dem Titel

Differential prognostic accuracy of right ventricular dysfunction, the Seattle heart failure model and the MAGGIC score in patients with severe mitral regurgitation undergoing the MitraClip® procedure.

am Zentrum der Inneren Medizin, Medizinische Klinik III (Kardiologie, Angiologie, Nephrologie) unter Betreuung und Anleitung von Priv.-Doz. Dr. med. Jörg Honold ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe. Darüber hinaus versichere ich, nicht die Hilfe einer kommerziellen Promotionsvermittlung in Anspruch genommen zu haben.

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen Universität ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht. Die vorliegende Arbeit wurde bisher nicht als Dissertation eingereicht.

Vorliegende Ergebnisse der Arbeit wurden in folgendem Publikationsorgan veröffentlicht:

Heyl S, Luu B, Wieszner M, Nikkhoo A, Seeger F, Hemmann K, Assmus B, Kaess B, Zeiher AM, Walther C, Fichtlscherer S, Honold J. Differential prognostic accuracy of right ventricular dysfunction, the Seattle heart failure model and the MAGGIC score in patients with severe mitral regurgitation undergoing the MitraClip® procedure. Int J Cardiol Heart Vasc. 2020 Oct 12;31:100641.

(Ort, Datum)

(Unterschrift)