

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

Risikostratifizierung vor kathetergestützter Intervention bei Mitral- und Trikuspidalklappeninsuffizienz mithilfe einer multidimensionalen geriatrischen Evaluation

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

vorgelegt von
Matthieu Schäfer
aus Hagen

promoviert am 30. Mai 2023

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln

2023

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink
1. Gutachter: Professor Dr. med. R. J. Pfister
2. Gutachterin: Privatdozentin Dr. med. G. Röhrig-Herzog

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.¹

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

Frau PD Dr. med. Maria Isabel Körber
Herr Prof. Dr. med. Roman Pfister

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

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

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

Gemeinsam mit Frau PD Dr. med. Maria Isabel Körber, Frau Prof. Dr. Dr. Maria Cristina Polidori und Herrn Prof. Dr. med. Roman Pfister durfte ich wesentlichen Anteil an der Entwicklung des Studiendesigns sowie der Zusammenstellung der verschiedenen Instrumente zur Datenerhebung nehmen.

Der dieser Arbeit zugrunde liegenden Datensatz wurde von mir sowie anteilig durch vier weitere Doktorandinnen (Sandra Kruse, Rakave Vimalathan, Linn Held, Lena Haucke) erhoben.

Die Klappeninterventionen wurden von den zuständigen Fachärztinnen und Fachärzten des Teams des Herzzentrums der Uniklinik Köln durchgeführt.

Die statistische Auswertung wurde durch mich selbst mithilfe von SPSS Statistics, Version 25 (IBM Corp, Armonk, NY) durchgeführt, Ratschläge erhielt ich dabei von Prof. Dr. med. Roman Pfister.

Ich habe führend in gemeinsamer Erstautorenschaft mit Frau PD Dr. med. Maria Isabel Körber den Entwurf des Manuskriptes übernommen. Eine entsprechende schriftliche Erklärung meines Betreuers und aller Koautorinnen und Koautoren gemäß § 8 (5a), die meinen geleisteten Beitrag zu der Arbeit detailliert beschreibt und aus der hervorgeht, dass ich den

wesentlichen Teil der Arbeit geleistet habe, wurde dem Promotionsbüro mit allen Unterschriften vorgelegt.

Die Publikation "Risk Stratification of Patients Undergoing Percutaneous Repair of Mitral and Tricuspid Valves Using a Multidimensional Geriatric Assessment" ist auch Teil der kumulativen Habilitationsschrift von Frau PD Dr. med. Maria Isabel Körber. Wie bereits oben beschrieben, war sie an der Entwicklung des Studiendesigns mitbeteiligt, war während der Datenerhebung Ansprechpartnerin für Fragen und war in geteilter Erstautorenschaft gleichwertig am Verfassen des Papers beteiligt.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

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

Köln, den 06.02.2023

Unterschrift:

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'M. I. Körber', written over a light grey circular stamp.

¹Bei kumulativen Promotionen stellt nur die eigenständig verfasste Einleitung und Diskussion die Dissertationsschrift gemäß dieser Erklärung dar.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all denjenigen bedanken, die mich während der Arbeit an dieser Dissertation begleitet und unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Roman Pfister sowie Frau PD Dr. Isabel Körber für die engagierte und zuverlässige Betreuung. Stets bin ich bei Unklarheiten und Rückfragen auf ein offenes Ohr gestoßen und habe zeitnah konstruktive Rückmeldung erhalten. Ebenso bin ich sehr dankbar, dass ich in allen Phasen des Projekts bis hin zur Publikation auf Augenhöhe mitarbeiten und mich inhaltlich einbringen durfte. Nicht zuletzt war die angenehme und konstruktive Atmosphäre in der Arbeitsgruppe auch ein Grund dafür, dass ich die Klinik für meinen Berufseinstieg und meine weitere wissenschaftliche Tätigkeit gewählt habe.

Weiterhin möchte ich meinen Eltern danken, die mich nicht nur während des gesamten Studiums finanziell unterstützt haben, sondern während der gesamten Arbeit an diese Dissertation -ebenso wie meine Freundin und meine Freunde- jederzeit auch ein großer Rückhalt waren.

Vielen Dank euch allen!

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	7
1. ZUSAMMENFASSUNG	8
2. EINLEITUNG	10
2.1 Mitralklappeninsuffizienz	10
2.1.1. Definition, Einteilung und Epidemiologie	10
2.1.2. Pathophysiologie, Klinik und Prognose	11
2.1.3. Therapie	12
(a) Primäre Mitralklappeninsuffizienz	12
(b) Sekundäre Mitralklappeninsuffizienz	14
2.1.4. Kathetergestützte Mitralklappentherapie	16
(a) Segelbasierte Rekonstruktion (edge-to-edge repair)	17
(b) Direkte Anuloplastie	21
2.2 Trikuspidalklappeninsuffizienz	23
2.3 Umfassendes geriatrisches Assessment (Comprehensive geriatric assessment)	25
2.3.1. Multidimensional Prognostic Index	27
2.3.2. Gebrechlichkeit (Frailty)	29
2.4 Fragestellungen und Ziel der Arbeit	31
3. PUBLIKATION:	32
Risk Stratification of Patients Undergoing Percutaneous Repair of Mitral and Tricuspid Valves Using a Multidimensional Geriatric Assessment	32
4. DISKUSSION	44
4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse	44
4.2 Einordnung in Bezug zu Literatur und Fragestellungen	44
4.3 Limitierungen der Arbeit	51
4.4 Fazit	52
	5

5.	LITERATURVERZEICHNIS	53
6.	ANHANG	58
6.1	Abbildungsverzeichnis	58
6.2	Tabellenverzeichnis	58
7.	VORABVERÖFFENTLICHUNGEN VON ERGEBNISSEN	59

Abkürzungsverzeichnis

CABG	Koronararterielle Bypass-Operation
CGA	Comprehensive Geriatric Assessment
CRT	Cardiac Resynchronisation Therapy
ESC	European Society of Cardiology
FP	Frailty Phenotype
ICU	Intensive Care Unit
KI	Konfidenzintervall
LA	Linkes Atrium (linker Vorhof)
LV	Linker Ventrikel
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MI	Mitralklappeninsuffizienz
MPI	Multidimensional Prognostic Index
MVARC	Mitral Valve Academic Research Consortium
NT-proBNP	N-terminales pro-brain natriuretic peptide
NYHA	New York Heart Association
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCI	Perkutane Koronarintervention
RV	Rechter Ventrikel
TAVI	Transcatheter Aortic Valve Implantation
TEE	Transösophageale Echokardiographie
TEER	Transcatheter Edge-to-Edge Repair
TI	Trikuspidalklappeninsuffizienz

1. Zusammenfassung

Die kathetergestützte Klappenrekonstruktion ist mittlerweile eine etablierte Therapie der Mitral- und Trikuspidalklappeninsuffizienz bei Patientinnen und Patienten, denen ein hohes Operationsrisiko zugeschrieben wird. Der klinische Nutzen durch den Eingriff ist heterogen und im Einzelfall nur ungenau vorherzusehen, da die Gesamtgesundheit und Funktionalität dieser Patientinnen und Patienten multifaktoriell von altersbedingten Einschränkungen der Physiologie, Komorbiditäten und sozialen Aspekten beeinflusst werden. Eine individualisierte Betrachtung ist daher entscheidend für die Risiko-Nutzen Stratifizierung. Wir evaluierten in diesem Patientenkollektiv erstmals die Durchführung eines umfassenden geriatrischen Assessments mithilfe des gut etablierten „Multidimensional Prognostic Index“ (MPI).

Wir führten eine prospektive, monozentrische Beobachtungsstudie durch, bei der 226 Patientinnen und Patienten vor kathetergestützter Rekonstruktion der Mitral- und Trikuspidalklappe eingeschlossen wurden. Präprozedural erfolgte die Berechnung des MPI, der acht Bereiche umfasst ([1] grundsätzliche Aktivitäten des täglichen Lebens, [2] instrumentelle Aktivitäten des täglichen Lebens, [3] Kognition, [4] Ernährungszustand, [5] Multimorbidität, [6] Dekubitusrisiko, [7] soziale Unterstützung und [8] Polypharmazie) und eine Einteilung in drei Risikogruppen ermöglicht. Unser Ziel war es, zu untersuchen, ob eine Assoziation zwischen dem MPI-Score und dem Ergebnis der Intervention sowie der 6-Monats-Mortalität besteht.

Insgesamt 53,1% der Patientinnen und Patienten wiesen dem MPI zufolge ein niedriges Risiko auf (MPI 1), 44,2% ein mittleres Risiko (MPI 2) und 2,7% ein hohes Risiko (MPI 3). Sicherheit und Effektivität des Eingriffs waren ähnlich zwischen den Gruppen. Die geschätzte Überlebensrate war $97\pm 2\%$ in der MPI 1-Gruppe, $79\pm 4\%$ in der MPI 2-Gruppe (Hazard Ratio 6,90 [95%-KI 2,36-12,2]; $p < 0,001$) und $50\pm 20\%$ in der MPI 3-Gruppe (Hazard Ratio 20,3 [95%-KI 4,51-91,3]; $p < 0,001$). Ein Anstieg des MPI um eine Standardabweichung (0,14 Punkte, mögliche Spannweite des MPI 0-1 Punkte) war assoziiert mit einer Hazard Ratio von 2,13 (95%-KI 1,58-2,73; $p < 0,001$) für Sterblichkeit innerhalb von sechs Monaten nach dem Eingriff. Die Assoziation zwischen MPI und Mortalität blieb in einer multivariaten Analyse signifikant, die Risikofaktoren wie das Vorliegen einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit oder den NT-proBNP-Spiegel beinhaltete.

Ein umfassendes geriatrisches Assessment mithilfe des MPI bietet somit bei kathetergestützter Behandlung von Mitral- und Trikuspidalklappeninsuffizienz zusätzliche prognostische Informationen hinsichtlich des Mortalitätsrisikos jenseits von etablierten kardiovaskulären Risikofaktoren und damit eine differenziertere Entscheidungshilfe vor Behandlung.

2. Einleitung

2.1 Mitralklappeninsuffizienz

2.1.1. Definition, Einteilung und Epidemiologie

Die Mitralklappeninsuffizienz (MI) ist definiert als eine Schlussunfähigkeit der Mitralklappe mit konsekutivem Blutrückstrom in den linken Vorhof. Sie kann unterteilt werden anhand des Mechanismus (primär vs. sekundär), der Ursache (ischämisch vs. nicht ischämisch) und des zeitlichen Verlaufs (akut vs. chronisch). Diese Einteilungen sind essentiell, da sich anhand dieser Diagnostik und Therapie unterscheiden.^{3,4}

Die primäre Mitralklappeninsuffizienz wird durch Schäden am Mitralklappenapparat selbst verursacht - es können daher Segel, Sehnenfäden oder Papillarmuskeln betroffen sein.

Die sekundäre oder auch funktionelle Mitralklappeninsuffizienz ist dagegen bedingt durch eine Veränderung der Geometrie des linken Ventrikels, die im Rahmen von meist fortgeschrittenen strukturellen Herzerkrankungen mit Herzinsuffizienz auftreten.

Die Mitralklappeninsuffizienz ist in Industrienationen nach der Aortenklappenstenose der zweithäufigste Klappenfehler, der zu einer Behandlung führt.⁵ Insgesamt liegt die Prävalenz bei etwa 1-2%, in der Gruppe der über 75-Jährigen allerdings bereits bei knapp 10%.⁶ Bei 3,5% der Patientinnen und Patienten über 65 Jahren liegt eine mittel- oder hochgradige MI vor.⁷

Die Prävalenz ist damit stark altersabhängig, dies ist Ausdruck der Dominanz degenerativer Ätiologien in den Industrieländern (61%-72% der Fälle).^{5,7} In einer

alternden Gesellschaft im demographischen Wandel ist demnach auch in Zukunft eine weitere Zunahme der Inzidenz zu erwarten.^{5,8}

Etwa 24 Millionen Menschen sind aktuell weltweit betroffen, 34.171 Menschen sind geschätzt im Jahr 2019 aufgrund einer MI verstorben.⁹ Etwa 24% aller Patientinnen und Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz leiden an einer begleitenden MI.¹⁰

2.1.2. Pathophysiologie, Klinik und Prognose

Eine Mitralklappeninsuffizienz führt durch den Rückfluss von Blut in den linken Vorhof zu einer Volumenüberladung in Vorhof und Ventrikel.

In einer frühen kompensierten Phase bestehen noch keine Symptome, die Dimensionen des linken Ventrikels sind noch normwertig. Es folgt eine Übergangsphase, die bereits durch eine fortschreitende strukturelle Veränderung des linken Ventrikels gekennzeichnet ist. Zuletzt kommt es zu einer dekompensierten Phase, in der schließlich Symptome wie Dyspnoe, Orthopnoe, Leistungseinschränkung oder periphere Ödeme auftreten.^{11,12}

Die Prognose der MI richtet sich stark nach Grad der Erkrankung und Komorbiditäten. Insbesondere bei Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz und reduzierter Pumpfunktion konnte eine Assoziation mit kürzerem Überleben und höheren Hospitalisierungsraten gezeigt werden.^{13,14}

2.1.3. Therapie

Der Mechanismus der Mitralklappeninsuffizienz (primär oder sekundär) ist für das therapeutische Vorgehen entscheidend. Während bei ersterer ein operativer Mitralklappenersatz bzw. eine Mitralklappenrekonstruktion Goldstandard ist, steht bei letzterer zunächst eine medikamentöse Therapie der zugrunde liegenden Herzinsuffizienz im Vordergrund.⁴

(a) Primäre Mitralklappeninsuffizienz

Bei der chronischen, primären MI besteht eine Indikation zur Intervention vorrangig dann, wenn diese hochgradig und symptomatisch ist, bei bestimmten Risikofaktoren auch bei fehlender Symptomatik (vgl. Tabelle 1).⁴ Besteht eine Indikation zur Klappenintervention, so erfolgt die Entscheidung über die anzuwendende Methode in einem interdisziplinären Heart-Team, in dem sowohl die Kardiologie als auch die Herzchirurgie vertreten sind.¹⁵ Hier werden das operative Risiko sowie die Erfolgchancen einer Intervention eingeschätzt und abgewogen. Ist die Patientin oder der Patient operabel, besteht die Behandlung der Wahl in einer operativen Mitralklappenrekonstruktion, alternativ ist ein operativer Mitralklappenersatz möglich.⁴

Bestehen gemäß der Einschätzung des Heart-Teams Kontraindikationen gegen eine Operation oder ein hohes operatives Risiko, so kommen kathetergestützte Verfahren als sichere und effektive Alternative infrage.⁴ Tabelle 1 fasst die Empfehlungen zur Indikation für eine Intervention bei schwerer primärer MI zusammen.

Empfehlung	Empfehlungs-Klasse, Evidenzgrad
Eine Mitralklappenrekonstruktion ist die empfohlene chirurgische Technik, wenn ein nachhaltig erfolgreiches Ergebnis zu erwarten ist.	I B
Eine Operation ist empfohlen bei symptomatischen Patientinnen und Patienten, die operabel sind und bei denen kein hohes operatives Risiko besteht.	I B
Eine Operation ist empfohlen bei asymptomatischen Patientinnen und Patienten mit LV-Dysfunktion (LVESD \geq 40mm und/oder LVEF \leq 60%).	I B
Eine Operation sollte erwogen werden bei asymptomatischen Patientinnen und Patienten mit erhaltener LV-Funktion (LVESD <40mm und/ LVEF >60%) und Vorhofflimmern aufgrund der Mitralklappeninsuffizienz oder einer pulmonalen Hypertonie (SPAP in Ruhe >50mmHg)	IIa B
Eine operative Mitralklappenrekonstruktion sollte erwogen werden bei asymptomatischen Patientinnen und Patienten mit einem niedrigen operativen Risiko, LVESD <40mm, LVEF >60% und signifikanter LA-Dilatation, wenn diese in einem Herzklappen-Zentrum durchgeführt wird und ein nachhaltig erfolgreiches Ergebnis zu erwarten ist	IIa B
Eine katheterbasierte Edge-to-Edge Reparatur (TEER) kann erwogen werden bei symptomatischen Patientinnen und Patienten, die die echokardiographischen Kriterien für eine Eignung erfüllen, durch das Heart-Team als inoperabel oder mit hohem operativem Risiko eingeschätzt wurden und für die die Prozedur nicht als zwecklos angesehen wird	IIb B

Tabelle 1: Empfehlungen zur Indikation für eine Intervention bei schwerer primärer MI (adaptiert nach Vahanyan et al. 2022)⁴

(b) Sekundäre Mitralklappeninsuffizienz

Bei der sekundären Mitralklappeninsuffizienz steht zunächst eine optimale medikamentöse Therapie gemäß der aktuellen Leitlinie zur Behandlung der Herzinsuffizienz sowie bei entsprechender Indikation eine leitliniengerechte kardiale Resynchronisationstherapie (CRT) im Vordergrund.¹⁶ Erst wenn darunter weiterhin Symptome bestehen, kann eine Intervention der Mitralklappe erfolgen, bevor es zu weiteren strukturellen Veränderungen des LV und einer weiteren Abnahme der linksventrikulären Pumpfunktion kommt.⁴

Das interventionelle Management einer sekundären MI ist komplex und die Therapieentscheidung sollte abermals in einem multidisziplinären Heart-Team getroffen werden, das hierfür auch eine Expertin oder einen Experten für Herzinsuffizienz beinhalten soll. Die Evidenz für den Nutzen einer chirurgischen Therapie ist begrenzt; mehrere operative Verfahren spielen eine Rolle.⁴

Für Patientinnen und Patienten, die durch das Heart-Team als inoperabel eingestuft werden oder ein hohes operatives Risiko aufweisen, kommen abermals kathetergestützte Verfahren in Betracht. Der Grad der Empfehlung hängt davon ab, inwieweit die Patientinnen und Patientin die Einschlusskriterien der COAPT-Studie aus dem Jahr 2018 erfüllen. Diese konnte nach Edge-to-Edge-Reparatur (TEER) mittels MitraClip bei funktioneller MI eine Reduktion der Hospitalisierungsrate aufgrund von Herzinsuffizienz sowie eine Reduktion der Mortalität innerhalb von zwei Jahren zeigen.¹⁷ Daher besteht für dieses Kollektiv eine IIa-Empfehlung; für Patientinnen und Patienten, die diese Kriterien nicht erfüllen, besteht hingegen eine IIb-Empfehlung. Für

letztere kommen auch andere kathetergestützte Verfahren in Betracht, etwa spielt die Anuloplastie hier eine Rolle.⁴

Tabelle 3 fasst die Empfehlungen zur Indikation für eine Intervention bei schwerer sekundärer MI zusammen.

Empfehlung		Empfehlungs-Klasse, Evidenzgrad
	Eine Klappenoperation/-intervention ist nur bei Patientinnen und Patienten empfohlen, die eine schwere MI aufweisen und die trotz leitliniengerechter medikamentöser Therapie (inklusive CRT falls indiziert) symptomatisch sind. Die Therapieentscheidung sollte in einem interdisziplinären Heart-Team getroffen werden	I B
Patientinnen und Patienten, die eine begleitende KHK oder eine andere Herzerkrankung aufweisen, die einer chirurgischen Therapie bedarf		
	Eine Klappenoperation ist empfohlen bei Patientinnen und Patienten, die eine CABG oder eine andere kardiale Operation erhalten	I B
	Bei symptomatischen Patientinnen und Patienten, die durch das Heart-Team als ungeeignet für eine Operation eingestuft wurden, sollte eine PCI (und/oder TAVI) erwogen werden, danach kann gegebenenfalls bei verbleibender schwerer sekundärer MI eine TEER folgen	Ila C
Patientinnen und Patienten ohne begleitende KHK oder eine andere Herzerkrankung, die einer chirurgischen Therapie bedarf		
	TEER sollte erwogen werden bei ausgewählten symptomatischen Patientinnen und Patienten, die nicht für	Ila B

	eine Operation geeignet sind und die Kriterien erfüllen, die ein Ansprechen auf die Therapie wahrscheinlicher erscheinen lassen (COAPT) ¹⁷	
	Eine Klappenoperation kann erwogen werden bei symptomatischen Patientinnen und Patienten, die durch das Heart-Team als geeignet eingeschätzt wurden	IIb C
	Bei symptomatischen Patientinnen und Patienten mit hohem operativem Risiko, die nicht für eine Operation geeignet sind und nicht die Kriterien erfüllen, die ein Ansprechen auf die Therapie wahrscheinlicher erscheinen lassen (COAPT) ¹⁷ , kann das Heart-Team in ausgewählten Fällen eine TEER oder wenn möglich eine andere kathetergestützte Therapie erwägen, wenn zuvor eine sorgfältige Evaluation bezüglich eines ventrikulären Unterstützungs-Devices sowie einer Herztransplantation erfolgt ist	IIb C

Tabelle 2: Empfehlungen zur Indikation für eine Intervention bei schwerer, chronischer, sekundärer MI (adaptiert nach Vahanyan et al. 2022)⁴

2.1.4. Kathetergestützte Mitralklappentherapie

Kathetergestützte Rekonstruktionsverfahren bei hochgradiger MI haben in den letzten Jahren insbesondere zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit hohem operativem Risiko an Bedeutung gewonnen. Unterschieden werden segelbasierte Techniken von Anuloplastieverfahren.

(a) Segelbasierte Rekonstruktion (edge-to-edge repair)

Die segelbasierte Rekonstruktion der Mitralklappe (auch transcatheter edge-to-edge repair, TEER) basiert auf einer chirurgischen Technik, bei der durch eine Vernähung der Mitralklappensegel im Bereich der Insuffizienz eine Mitralklappe mit zwei Öffnungen (double-orifice) entsteht.¹⁸

An diese chirurgische Technik angelehnt wurde Anfang der 2000er Jahre eine kathetergestützte Technik entwickelt– der MitraClip (Abbott).¹⁹ Hierbei wird zunächst über einen venösen Zugang in der Leiste eine Schleuse in den rechten Vorhof eingebracht, diese wird nach transseptaler Punktion in den linken Vorhof vorgeschoben. Die Schleuse wird gegen einen Führungskatheter getauscht, über den das Device eingeführt werden kann. Dieses ist mit zwei Armen zum Aufladen der beiden Mitralklappensegel ausgestattet (vgl. Abbildung 2) und wird unter Fluoroskopie und transösophagealer echokardiographischer Kontrolle so in der Klappenebene positioniert, dass beide Mitralklappensegel ähnlich einer Klammer mit den Armen gegriffen werden und eine Gewebebrücke entsteht. Wenn der Nachweis einer Reduktion der MI erfolgt ist, wird der MitraClip freigesetzt.²⁰ Die Implantation mehrerer Clips ist möglich.

Nach erfolgreicher Phase-I-Studie wurde das Verfahren 2011 in der EVEREST II Studie randomisiert bei 279 Patientinnen und Patienten mit überwiegend primärer MI mit der etablierten operativen Therapie verglichen.^{20,21} Trotz häufigerer Re-Operationen (20% vs. 2%) konnte gezeigt werden, dass Mortalität und klinisches Outcome vergleichbar waren.²¹

Die EU-Zulassungsstudie zeigte 2013 bei mittlerweile größerer technischer Erfahrung mit dem System eine niedrigere Rate an Re-Operationen innerhalb von 12 Monaten (6,3%) sowie einen höheren technischen Erfolg bei weiterhin signifikanter Verbesserung des klinischen Outcomes.²²

Nachdem zuvor führend Patientinnen und Patienten mit degenerativer MI Teil der Studien waren, untersuchten 2018 zwei randomisiert-kontrollierte Studien (COAPT und MITRA-FR)^{17,23} die segelbasierte Mitralklappenrekonstruktion mittels MitraClip bei funktioneller Mitralklappeninsuffizienz im Vergleich zu einer alleinigen optimalen medikamentösen Therapie. Sie zeigten zunächst beide, dass die Prozedur sicher ist und die sekundäre MI auch noch drei Jahre nach der Intervention effektiv reduziert.²⁴ Allerdings zeigte die MITRA-FR Studie keinen signifikanten Einfluss der Intervention auf einen primären kombinierten Endpunkt aus Mortalität und Hospitalisierung aufgrund der Herzinsuffizienz nach 12 Monaten (54,6% vs. 51,3%) und zwei Jahren (63,8% vs. 67,1%) im Vergleich zu einer alleinigen optimalen medikamentösen Therapie.^{23,25}

In der COAPT-Studie zeigte sich dagegen eine signifikante Reduktion des primären Endpunktes Hospitalisierung aufgrund der Herzinsuffizienz innerhalb von 24 Monaten nach der Intervention (35,8% vs. 67,9%; Hazard Ratio 0,52; 95%-Konfidenzintervall 0,40-0,70; $p < 0,001$) sowie des sekundären Endpunktes Mortalität jeglicher Ursache innerhalb von 24 Monaten nach der Intervention (29,1% vs. 46,1%; Hazard Ratio 0,62; 95%-Konfidenzintervall 0,46-0,82; $p < 0,001$).¹⁷

Diese scheinbar widersprüchlichen Ergebnisse wurden in der Folge kontrovers diskutiert. Erklärungsansätze bieten Unterschiede in Studiendesign,

Patientenselektion, echokardiographischer Evaluation der MI (nach amerikanischer vs. europäischer Leitlinie) sowie bei technischen Faktoren.^{26,27} Die Diskussion machte deutlich, wie entscheidend eine passende Auswahl von Patientinnen und Patienten für eine kathetergestützte Intervention ist und führte hinsichtlich der Therapieempfehlungen zu einer Aufnahme der COAPT-Einschlusskriterien in die aktuelle europäische Leitlinie.⁴

Neben dem MitraClip-System (Abbott), das aktuell bereits in seiner vierten Generation eingesetzt wird, erhielt 2019 auch das PASCAL-System (Edwards) die CE-Zertifizierung in Deutschland. Es verfolgt einen ähnlichen technischen Ansatz wie das MitraClip-System, die Reduktion der MI wird durch eine klammerartige Verbindung der Segel erreicht. Das Device ist größer, da es einen Abstandshalter zwischen den Greifspannen beinhaltet (vgl. Abbildung 3). Nachdem 2017 die technische Machbarkeit gezeigt werden konnte, zeigte die CLASP-Studie 2020 auch im 1-Jahres-Zeitraum eine niedrige Komplikationsrate, eine niedrige Mortalität ($92\% \pm 4\%$) sowie eine klinische Verbesserung mit signifikant verbesserter NYHA-Klasse (88% NYHA I-II nach einem Jahr).^{28,29} Nicht randomisierte Vergleichsstudien zeigten zwischen PASCAL und MitraClip einen ähnlichen technischen Erfolg sowie eine vergleichbare Besserung des klinischen Zustands.^{30,31}

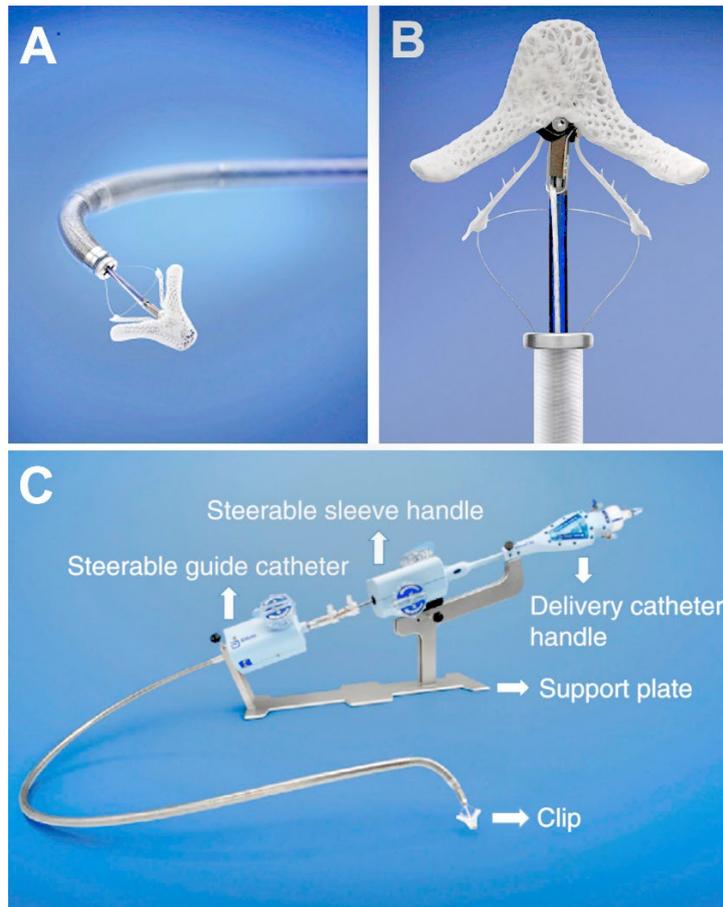


Abbildung 1: Der MitraClip an seinem Führungskatheter (A), in einer Detailaufnahme (B) und mit seinem Implantationssystem (C) (Ondrus et al. 2017)³²

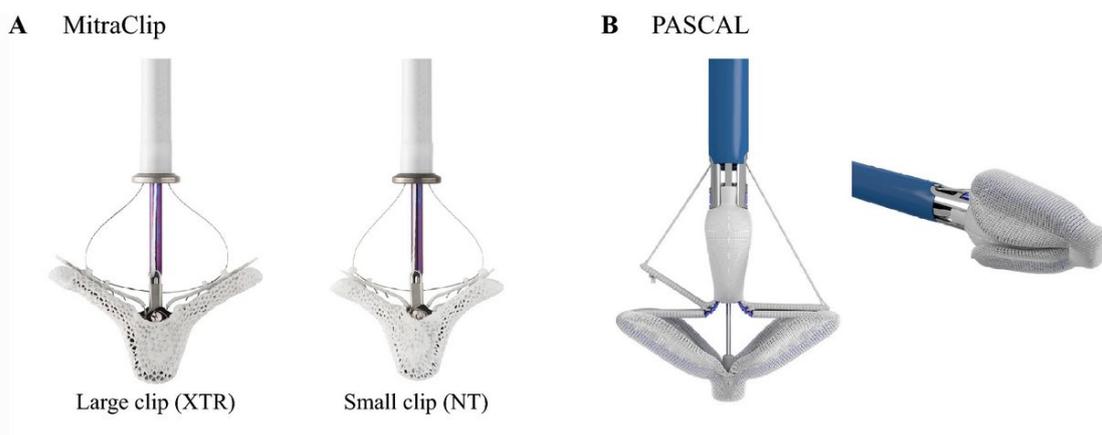


Abbildung 2: MitraClip (A, links die größere XTR, rechts die kleine NT-Variante) und PASCAL (B) im Vergleich (Tabata et al. 2020)¹

(b) Direkte Anuloplastie

Ein alternativer technischer Ansatz gegenüber der segelbasierten Rekonstruktion besteht in der Anuloplastie. Auch hier dient ein chirurgisches Verfahren als Vorbild: die Implantation eines Mitralklappenrings zur Raffung eines dilatierten Annulus als Ursache der Mitralklappenschlussunfähigkeit. Es wird also primär die funktionelle MI durch das Verfahren adressiert. Über denselben Zugangsweg wie bei den Edge-to-Edge-Verfahren wird nach venöser Leistenpunktion und transeptaler Punktion eine Schleuse in den linken Vorhof eingebracht. Hier werden unter TEE-Kontrolle sowie Fluoroskopie mehrere Metallanker im posterioren Mitralklappenannulus verschraubt und dann über ein Polyester-Band zusammengezogen, was zur Raffung des Annulus führt (vgl. Abbildung 4 und 5).³³

In Deutschland ist für das Verfahren das Cardioband-System der Firma Edwards CE-zertifiziert. Ein-Jahres-Ergebnisse zeigten 2019 einen Prozedurerfolg in 68% der Fälle, ein Gesamtüberleben von 87% sowie ein Gesamtüberleben frei von Hospitalisierung aufgrund der Herzinsuffizienz in 66% der Fälle. Es gelang eine Reduktion der MI auf Grad I-II 12 Monate nach der Prozedur bei 61% der Patientinnen und Patienten; auch zeigte sich eine signifikante funktionelle Verbesserung.³⁴

Eine Propensity Score-gematchte Vergleichsstudie von MitraClip und Cardioband bei funktioneller MI zeigte eine hohe technische Erfolgsrate in beiden Gruppen, nach Cardioband aber eine stärkere Besserung von Herzinsuffizienz-Symptomen 12 Monate nach der Prozedur sowie eine signifikant niedrigere Hospitalisierungs- und Mortalitätsrate.³⁵

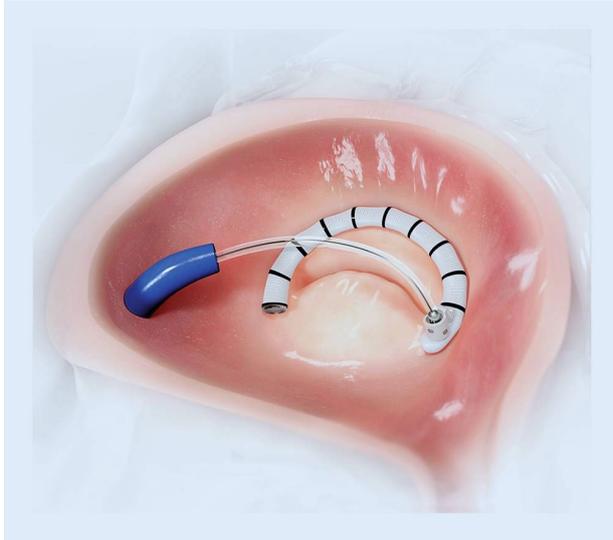


Abbildung 3: Schematische Darstellung der Cardioband-Implantation entlang des posterioren Mitralklappenrings (Frerker et al. 2019)²

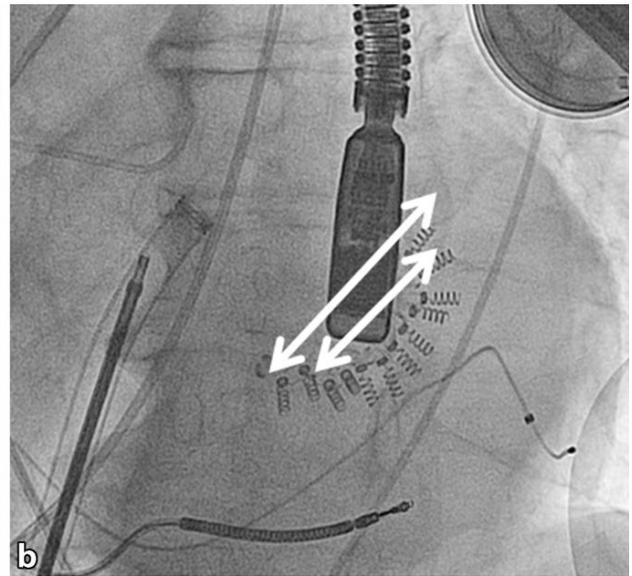
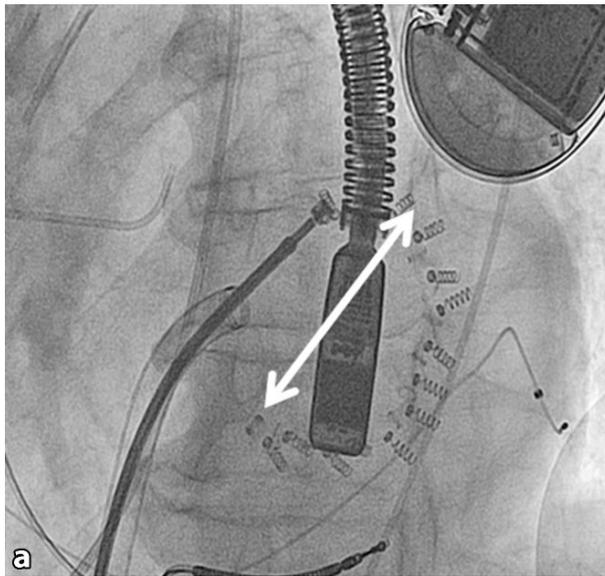


Abbildung 4: Fluoroskopie nach Implantation aller Anker (a) und nach dem Zusammenziehen des Cardiobandes (b), die Pfeile zeigen die Reduktion des Durchmessers des Mitralklappenannulus an (Frerker et al. 2019)²

2.2 Trikuspidalklappeninsuffizienz

Die kathetergestützte Therapie der Trikuspidalklappeninsuffizienz (TI) macht in unserem Studienkollektiv gegenüber der Therapie der MI einen deutlich kleineren Anteil aus und die Hintergrundinformationen hierzu werden daher im Folgenden etwas kürzer zusammengefasst.

Eine mittel- bis hochgradige Insuffizienz der Trikuspidalklappe findet sich in 0,5% der Allgemeinbevölkerung, allerdings bei 4% der Menschen, die 75 Jahre oder älter sind.³⁶

Die TI ist damit seltener als die MI, ihre Prävalenz aber ebenfalls stark altersabhängig. Die TI ist in 90% der Fälle funktioneller Genese. Bei Patientinnen und Patienten mit einer Herzinsuffizienz mit reduzierter Pumpfunktion ist die funktionelle TI häufig (88% gesamt, 23% moderat-schwer) und unabhängig assoziiert mit pulmonaler Hypertonie, Vorhofflimmern, einer schwerwiegenderen klinischen Präsentation der Herzinsuffizienz sowie einer höheren Mortalität.³⁷

Eine operative Intervention wird von den europäischen Leitlinien bei primärer TI empfohlen, wenn diese hochgradig ist, die Patientinnen und Patienten symptomatisch sind sowie als operabel eingestuft werden. Bei fehlender oder milder Symptomatik kann eine Operation erwogen werden, wenn eine Funktionseinschränkung oder Dilatation des rechten Ventrikels beobachtet werden.⁴

Bei der sekundären TI ist die Leitlinienempfehlung zurückhaltender; insbesondere bei fortgeschrittenem Krankheitsstadium ist die Operation mit einem relevanten perioperativen Risiko verbunden.⁴⁰ Dennoch sollte sie zu einem möglichst frühen

Zeitpunkt erwogen werden bei ausgewählten Patientinnen und Patienten, die bei hochgradiger TI symptomatisch und operabel sind, sowie bei solchen, die keine oder milde Symptome, aber eine RV-Dilatation aufweisen.⁴ Wann immer es technisch möglich ist, ist eine Reparatur einem Klappenersatz vorzuziehen.⁴

Eine kathetergestützte Therapie der Trikuspidalklappeninsuffizienz kann durch das Heart-Team eines erfahrenen Klappenentrums erwogen werden, wenn Patientinnen und Patienten an einer symptomatischen, hochgradigen TI leiden, als inoperabel eingeschätzt werden und eine geeignete Klappenanatomie aufweisen.⁴

Bei vielen hierbei angewendeten Systemen wurden Erfahrungen aus der Therapie der Mitralklappentherapie genutzt. Auch hier lassen sich segelbasierte Verfahren (u.a. MitraClip, PASCAL)^{41,42}, direkte Anuloplastie (Cardioband)^{43,44} und interventioneller Klappenersatz (u.a. EVOQUE)⁴⁵ unterscheiden, bei denen eine technisch erfolgreiche Reduktion der TI sowie eine symptomatische Verbesserung gezeigt werden konnten. Eine Propensity Score-gematchte Studie aus dem Jahr 2019 verglich mehrere interventionelle Verfahren zusammengefasst (u.a. MitraClip, Cardioband, PASCAL) mit einer alleinigen optimalen medikamentösen Therapie. Hier konnte für die Patientinnen und Patienten aus dem interventionellen Studienarm eine niedrigere Mortalität nach einem Jahr ($23 \pm 3\%$ vs. $36 \pm 3\%$; $p = 0.001$) sowie im selben Zeitraum eine niedrigere Hospitalisierungsrate ($6 \pm 3\%$ vs. $47 \pm 3\%$; $p < 0.0001$) gezeigt werden.⁴⁶ Randomisiert-kontrollierte Studien stehen aktuell noch aus.

Ein kombinierter interventioneller Eingriff an Mitrals- und Trikuspidalklappe ist möglich.

2.3 Umfassendes geriatrisches Assessment (Comprehensive geriatric assessment)

Die am weitesten verbreitete Definition eines umfassenden geriatrischen Assessments (Comprehensive geriatric assessment, CGA) ist ein „multidimensionaler, multidisziplinärer Prozess, der medizinische, soziale und funktionelle Bedürfnisse identifiziert und die Entwicklung eines integrierten/koordinierten Therapieplans, um diese Bedürfnisse zu erfüllen“.⁴⁷

Ziel des CGA ist demnach eine ganzheitliche Betrachtung der Patientin oder des Patienten mit Identifikation von individuellen Vulnerabilitätsfaktoren, aber auch Ressourcen aus verschiedenen Dimensionen. Diese Dimensionen sind gemäß der aktuellen S1-Leitlinie der deutschen Gesellschaft für Geriatrie: Selbsthilfefähigkeit, Mobilität/Motorik, Kognition/Delir, Depressivität, soziale Situation, Schmerz, Ernährung/Dysphagie, Kontinenz, Schlaf und Substanzmissbrauch/Sucht.⁴⁸

Im zweiten Schritt erfolgt eine individuell angepasste Therapieplanung zur Behandlung der Vulnerabilitätsfaktoren, aber auch zur weiteren Stärkung der bereits vorhandenen Ressourcen. Ein Schwerpunkt liegt hierbei auch auf der Interaktion der einzelnen Faktoren/Dimensionen untereinander. Der Therapieplan soll dabei explizit aufführen, was die individuellen Ziele sind, die angestrebt werden, wer für deren Erreichen verantwortlich ist und in welchem Zeitrahmen ein Fortschritt auf welche Art und Weise evaluiert werden soll.⁴⁸

Der Ansatz steht damit im Gegensatz zu einem traditionellen krankheitsorientierten Medizin-Konzept, bei dem die organische/systemische Pathologie die Krankheit erzeugt und folglich deren Behandlung im Vordergrund steht. Während die

Behandlung organischer Krankheiten keineswegs in den Hintergrund treten soll, soll mit einem ganzheitlichen, individuellen, multidimensionalen Ansatz der komplexen Situation älterer Personen Rechnung getragen werden, die von Multimorbidität, Polypharmazie und Behinderung betroffen sein können. Damit werden auf eine Verbesserung der Selbsthilfefähigkeit und Lebensqualität abgezielt.^{48,49}

Eine Cochrane Metaanalyse zeigte im Jahr 2017, dass die Durchführung eines CGA bei Krankenhausaufnahme signifikant die Wahrscheinlichkeit erhöht, dass die Patientinnen und Patienten nach 3-12 Monaten überlebt haben und in ihren eigenen Wohnungen leben (relatives Risiko 1.06, 95%-Konfidenzintervall 1.01-1.10, 16 eingeschlossene Studien, 6799 Patientinnen und Patienten, Evidenz hoher Sicherheit).⁵⁰

Das CGA ist der Goldstandard zur Behandlung aller geriatrischen Patientinnen und Patienten - sowohl in spezialisierten geriatrischen Abteilungen als auch in anderen Fachbereichen, die in einer alternden Gesellschaft vermehrt geriatrische Patientinnen und Patienten behandeln.

Zahlreiche Instrumente stehen zur Durchführung eines CGA zur Verfügung. Ein Score, der mehrere dieser Instrumente zusammenfasst, ist der Multidimensional Prognostic Index (MPI).

2.3.1. Multidimensional Prognostic Index

Der Multidimensional Prognostic Index (MPI) wurde von Alberto Pilotto und seiner Arbeitsgruppe ursprünglich entwickelt, um die 12-Monats-Mortalität von hospitalisierten, geriatrischen Patientinnen und Patienten in Italien abzuschätzen. Basierend auf einem CGA enthält er acht Dimensionen. Sechs davon werden jeweils mit entsprechenden, allgemein anerkannten Instrumenten erfasst: grundsätzliche Aktivitäten des täglichen Lebens (6 Items wie Waschen, Essen oder selbstständig Anziehen), hilfreiche Aktivitäten des täglichen Lebens (8 Items wie Einkaufen, Haushaltstätigkeiten oder Verwaltung der eigenen Finanzen), Kognition (Short Portable Mental Status Questionnaire), Ernährungszustand (Mini Nutritional Assessment), Multimorbidität (Cumulative Illness Rating Scale) und Dekubitusrisiko (Exton-Smith Scale). Hinzu kommen Informationen über soziale Unterstützung (allein, in einer betreuten Einrichtung oder mit familiärer Unterstützung) sowie Polypharmazie (Anzahl der Medikamente).

In jeder dieser acht Dimensionen werden anhand festgelegter Grenzwerte 0 Punkte (kein Problem), 0,5 Punkte (kleineres Problem) oder 1 Punkt (großes Problem) vergeben (Grenzwerte vgl. Table 1 in der Publikation in Abschnitt 3). Die Summe der Punkte wird dann durch acht geteilt, um den Wert pro Dimension und damit den finalen Wert des MPI zu ermitteln. Dieser Wert liegt entsprechend immer zwischen 0 und 1. Anhand dieses Scores werden dann abschließend drei Risikogruppen unterschieden: MPI 1 (Wert $\leq 0,33$; niedriges Risiko), MPI 2 (Wert $0,34-0,66$; mittleres Risiko) und MPI 3 (Wert $\geq 0,67$; hohes Risiko).⁵¹

Pilotto et al. wandten den Score in der Erstveröffentlichung 2008 an einer Entwicklungskohorte aus 838 sowie einer Bestätigungskohorte aus weiteren 857 geriatrischen, hospitalisierten Patientinnen und Patienten an. Sie konnten zeigen, dass ein höherer Score signifikant mit einer höheren Mortalität assoziiert ist ($p < 0,001$) und die daraus gebildeten Gruppen das Kollektiv akkurat anhand des Mortalitätsrisikos einteilen.⁵¹

Seither hat der Score Anwendung bei zahlreichen anderen, spezifischeren Patientenkollektiven gefunden. Eine PubMed-Stichwortsuche (bis Juni 2022) ergibt 116 Originalstudien, darunter die Anwendung des MPI bei Herzinsuffizienz, Pneumonie, chronischem Nierenversagen, verschiedenen Krebserkrankungen, Knochenfrakturen oder bei akutem Herzinfarkt. Auch beim kathetergestützten Aortenklappenersatz (TAVI) konnte in verschiedenen Studien ein prognostischer Nutzen des MPI-Scores gezeigt werden.⁵²⁻⁵⁴

Zusammenfassend ist der MPI ein etabliertes Werkzeug zur Abschätzung des Mortalitätsrisikos geriatrischer Patientinnen und Patienten mit verschiedenen Grunderkrankungen.

2.3.2. Gebrechlichkeit (Frailty)

Gebrechlichkeit (Frailty) ist definiert als ein Zustand erhöhter Vulnerabilität gegenüber internen und externen Stressoren mit einem daraus resultierenden erhöhten Risiko für negative gesundheitliche Folgen.⁵⁵

Frailty ist sowohl nach operativen Eingriffen an den Herzklappen als auch nach transfemoralem Aortenklappenersatz mit einer signifikant höheren Morbidität und Mortalität verbunden - die Evaluation der Frailty wird daher bei allen Patientinnen und Patienten mit valvulärer Herzerkrankung sowohl in der aktuellen europäischen als auch amerikanischen Leitlinie empfohlen.^{4,56,57} Insbesondere in der europäischen Leitlinie wird außerdem betont, dass diese Evaluation nicht bloß nach subjektivem Augenmaß („eyeball test“) erfolgen soll, sondern anhand evidenzbasierter Instrumente.⁴

Zahlreiche solcher Instrumente stehen zur Verfügung; grundsätzlich unterscheiden lassen sich solche, die eher die physische Gebrechlichkeit (physical frailty) erfassen von solchen, die einen darüber hinaus gehenden multidimensionalen Ansatz verfolgen.

Bei der Evaluation der physical Frailty stehen Gewichtsverlust, Erschöpfung, niedrige Aktivitätslevel, langsame Gehgeschwindigkeit oder muskuläre Schwäche im Vordergrund. Am bekanntesten sind diesbezüglich die Kriterien nach Fried, die seit 2001 die wissenschaftliche Auseinandersetzung mit dem Symptomkomplex Frailty prägten.⁵⁸

Bei kathetergestützter Mitralklappenrekonstruktion untersuchten 2017 Metzke et al. die Auswirkungen von physical Frailty anhand der Fried Kriterien: Gebrechlichkeit war

hierbei assoziiert mit erhöhter Mortalität sechs Wochen nach dem Eingriff (8.3% vs. 1.7%; $p=0.03$), die Sicherheit des Eingriffs sowie die funktionelle Verbesserung waren jedoch gleich.⁵⁹

In den letzten Jahren gewann zunehmend eine multidimensionale Betrachtungsweise der Frailty an Bedeutung (multidimensional frailty), die über die physische Verfassung hinaus unter anderem auch kognitive und soziale Aspekte berücksichtigt. Dent et al. nannten vor diesem Hintergrund 2016 in einer Übersichtsarbeit neben 13 anderen Instrumenten auch den MPI als gut geeignetes Tool zur Evaluation von Frailty.⁶⁰ Der MPI wurde aber nicht primär als Werkzeug zur Einschätzung von Frailty entwickelt und ist als vollständiges CGA deutlich komplexer und vielschichtiger als typische Scores zur Evaluation insbesondere der physischen Gebrechlichkeit. Er kann aber vor dem Hintergrund der Entwicklung hin zu einer multidimensionalen Betrachtung von Frailty auch unter diesem Aspekt gesehen werden.

2.4 Fragestellungen und Ziel der Arbeit

Die kathetergestützte Rekonstruktion der Mitralklappe und Trikuspidalklappe hat sich insbesondere zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit hohem operativen Risiko als Standardtherapie etabliert. Die Sicherheit und Effizienz des Eingriffs sowie die daraus resultierende klinische Verbesserung konnten vielfach gezeigt werden. Dennoch profitieren nicht alle Patientinnen und Patienten in gleichem Maße von der Intervention; immer wieder kann in einzelnen Fällen auch keine klinische Verbesserung erzielt werden, oder eine klinische Besserung wird durch eine Sterblichkeit im kurz- bis mittelfristigen postinterventionellen Verlauf überlagert (Futility).

Daher ist die Identifikation der richtigen Patientinnen und Patienten für die Intervention entscheidend, um einen bestmöglichen Therapieerfolg zu erreichen und umgekehrt erfolglose Eingriffe bestmöglich verhindern zu können.

Traditionelle herzchirurgische Risikoscores, wie etwa der EuroScore, die hauptsächlich auf Organdysfunktion und klassischen kardialen Risikofaktoren beruhen, haben bei kathetergestützter Rekonstruktion der atrioventrikulären Klappen eine schlechte prädiktive Aussagekraft.^{61,62} Es fehlt bislang an etablierten Risikoscores für dieses Kollektiv. Daher stellt auch die aktuelle europäische Leitlinie fest, dass weitere Studien notwendig sind, um diejenigen Patientinnen und Patienten identifizieren zu können, die am meisten von einer kathetergestützten Klappenrekonstruktion profitieren.⁴

Ziel unserer Studie und dieser Arbeit ist vor diesem Hintergrund die erstmalige Evaluation des Multidimensional Prognostic Index zur Risikostratifizierung bei kathetergestützter Rekonstruktion der Mitral- und Trikuspidalklappe. Unsere Hypothese besteht darin, dass in einem Kollektiv mit hohem operativen Risiko und daher häufigen Komorbiditäten, hohem Alter und niedrigen physiologischen Ressourcen der MPI als Score auf Basis eines geriatrischen Assessments gut geeignet ist, um das Risiko einer Klappenintervention abzuschätzen.

Es ergeben sich daraus zwei zu überprüfende Hauptfragestellungen: Zeigt der MPI eine gute prädiktive Aussagekraft hinsichtlich der Mortalität nach kathetergestützter Rekonstruktion der Mitral- und Trikuspidalklappe? Wenn ja, geht die prädiktive Aussagekraft über traditionelle Risikoscores hinaus und kann der MPI entsprechend durch zusätzliche Informationen die klinische Entscheidungsfindung erleichtern und verbessern, um die Therapie den passenden Patientinnen und Patienten anbieten und Futility vermeiden zu können?

3. Publikation:

Risk Stratification of Patients Undergoing Percutaneous Repair of Mitral and Tricuspid Valves Using a Multidimensional Geriatric Assessment

ORIGINAL ARTICLE

Risk Stratification of Patients Undergoing Percutaneous Repair of Mitral and Tricuspid Valves Using a Multidimensional Geriatric Assessment

Matthieu Schäfer, MD*¹; Maria I. Körber¹, MD*¹; Rakave Vimalathanan, MD; Victor Mauri, MD; Christos Iliadis¹, MD; Clemens Metze, MD; Henrik ten Freyhaus, MD; Stephan Baldus¹, MD; M. Cristina Polidori, MD*¹; Roman Pfister¹, MD*

BACKGROUND: Given their advanced age and high comorbidity, individual risk assessment is crucial in patients undergoing transcatheter mitral and tricuspid valve repair. Therefore, we evaluated the use of a comprehensive geriatric assessment score, the multidimensional prognostic index (MPI), for risk stratification in these patients.

METHODS: We conducted a prospective, observational single-center study, including 226 patients undergoing percutaneous repair for mitral or tricuspid regurgitation. The MPI was calculated preprocedural and covers 8 domains (activities of daily living, instrumental activities of daily living, mental status, nutrition, risk of pressure ulcers, comorbidity, medication, and marital/cohabitation status). We sought to identify an association of MPI score with procedural outcomes and 6-month mortality.

RESULTS: A total of 53.1% of patients were stratified as low risk according to MPI (MPI-1 group), 44.2% as medium risk (MPI-2 group), and 2.7% as high risk (MPI-3 group). Procedural efficacy and safety were similar between groups. The estimated survival rate at 6 months was $97\pm 2\%$ in MPI-1 group, $79\pm 4\%$ in MPI-2 group (hazard ratio, 6.90 [95% CI, 2.36–12.2]; $P\leq 0.001$) and $50\pm 20\%$ in MPI-3 group (hazard ratio, 20.3 [95% CI, 4.51–91.3]; $P< 0.001$). An increase in 1 SD of the MPI score (0.14 points, possible range of MPI score 0–1) was associated with a hazard ratio of 2.13 (95% CI, 1.58–2.73; $P\leq 0.001$) for death after 6 months. The risk association of the MPI with mortality remained significant in multivariate analysis including risk factors, such as peripheral artery disease and NT-proBNP (N-terminal pro-B-type natriuretic peptide) levels.

CONCLUSIONS: A comprehensive geriatric assessment with the MPI score provides additional information on mortality risk beyond established cardiovascular risk factors.

Key Words: comorbidity ■ mitral valve ■ mortality ■ risk assessment ■ valvular heart disease

Catheter-based technologies are advancing the treatment of valvular heart disease in geriatric patients and patients with severe organ dysfunction.^{1,2} Holistic markers of physical impairment—such as the frailty phenotype (FP)—have become more important in

decision-making for optimal treatment options in these patients. Current guidelines³ recommend frailty assessment for risk stratification in patients with valvular heart disease, and frailty is an acknowledged criterion against surgical and pro transcatheter treatment. However,

Correspondence to: Maria I. Körber, MD, Division of Cardiology, Pneumology, Angiology, and Intensive Care, Department of Internal Medicine III, University of Cologne, Kerpener Str 62, 50937 Cologne, Germany. Email maria.koerber@uk-koeln.de

*M. Schäfer, M.I. Körber, M.C. Polidori, and R. Pfister contributed equally.

For Sources of Funding and Disclosures, see page 878 & 879.

© 2021 American Heart Association, Inc.

Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes is available at <http://www.ahajournals.org/journal/circoutcomes>

WHAT IS KNOWN

- Patients undergoing percutaneous repair of mitral and tricuspid valves often present at high age and with significant comorbidities.
- There is general agreement on the fact that a comprehensive, multilayered risk assessment is necessary in these patients, but the optimal tool for this purpose is unclear.

WHAT THE STUDY ADDS

- The multidimensional prognostic index—derived from a comprehensive geriatric assessment—is strongly associated with short- and mid-term mortality in patients undergoing percutaneous repair of mitral and tricuspid valves and provides additive prognostic information beyond established cardiovascular risk factors and the frailty scale according to Fried.
- It may be routinely used for risk stratification and may also be helpful in fitting supportive interventions to individual disabilities.

evidence on the impact of frailty on outcome and benefit after percutaneous mitral and tricuspid valve treatment is lacking.

Percutaneous mitral and tricuspid valve treatment has been performed on >100 000 patients worldwide. Even in severely morbid patients, procedural stress is low, and the safety profile is excellent.³ However, since evidence on prognostic benefit is not consistent,^{4,5} a balanced risk-benefit analysis is of major relevance for informed decision-making, postprocedural patient safety, and allocation of health care resources. In older multimorbid patients, procedural outcomes—such as quality of life and life expectancy—are incrementally determined by a complex interaction of biological, functional, psychological, social, and environmental factors,^{6,7} and to a lesser extent by underlying cardiovascular conditions. This might explain why traditional cardiovascular risk scores based on organ dysfunction have little predictive value in these populations^{8,9} and validated risk scores for patients undergoing catheter-based mitral and tricuspid valve treatment are lacking. Current frailty scores rely on gait speed and daily activities such as bathing and dressing¹⁰ covering primarily the physical domain of frailty. A comprehensive geriatric assessment (CGA) provides a much broader spectrum of geriatric domains. Subsequently, we hypothesize that a multilayered assessment of the frailty syndrome would improve risk stratification.

For the first time, we aimed to provide evidence on a comprehensive geriatric risk score in patients undergoing percutaneous treatment of mitral and tricuspid valves. We used the CGA-based multidimensional prognostic index (MPI) which comprises 8 geriatric domains and was originally developed to predict mortality in older hospitalized patients.¹¹

METHODS

Study Design and Patient Population

We conducted an observational, prospective cohort study. All consecutive patients undergoing percutaneous mitral and tricuspid repair for regurgitation at the Heart Centre of the University of Cologne, Germany, between May 2017 and May 2019 were eligible for inclusion. Patients who denied consent or had significant language barrier were excluded. All patients had indication for treatment of mitral or tricuspid regurgitation according to current guidelines³ and were discussed in an interdisciplinary heart team. Only patients at high or prohibitive surgical risk and amenable to respective catheter techniques were treated with percutaneous repair. Valve repair using Cardioband, Pascal (both Edwards Lifesciences), or MitraClip (Abbott) was performed as described previously.^{12–15}

Informed consent was obtained from all individual participants included in the study. This study was performed in line with the principles of the Declaration of Helsinki and approved by the local ethics committee of the University of Cologne (14-116). The authors declare that all supporting data are available within the article. Baseline demographic and clinical characteristics were obtained from medical records or the automated information system (ORBIS, Agfa Healthcare, Bonn, Germany). Assessment of MPI was performed the day before the intervention. Additionally, we performed functional assessments, including New York Heart Association class, 6-minute walking distance, and Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire.¹⁶ The FP was evaluated according to the criteria defined by Fried as described previously.^{17,18}

The Multidimensional Prognostic Index

The MPI is a risk score based on a CGA. It was initially developed to predict 1-year mortality in older hospitalized patients and includes 8 different scores to explore the physical, functional, cognitive, and social domain.¹¹ Functional status was evaluated by 2 items: The activities of daily living index, which defines the level of independence in 6 daily personal care activities like bathing, eating, or dressing, and the instrumental activities of daily living index assessing 8 activities that are cognitively and physically demanding, including shopping, doing housework, or managing finances.^{19,20} The 10-item Short Portable Mental Status Questionnaire was used to assess cognitive status (orientation, memory, attention, calculation, and language).²¹ Comorbidity was examined using the Cumulative Illness Rating Scale, which estimates the severity of pathology in 13 independent body systems on 5-point ordinal degree of severity scales ranging from none (0) to extremely severe (4).²² The number of categories rated severe (3) or extremely severe (4) represent the comorbidity index (CIRS-CI). The nutritional status was assessed using the Mini Nutritional Assessment Short Form (MNA-SF) instead of the full MNA in the original MPI. MNA-SF has high correlation with the full MNA and high diagnostic accuracy relative to clinical nutritional status but can be obtained in ≈3 minutes instead of 10 to 15 minutes for the full MNA. A total MNA-SF score ranging from 0 to 14 was calculated from 6 items, including body mass index, weight loss, mobility, neuropsychological problems, decline of food intake, and psychological stress or acute disease.²³ The Exton-Smith Scale was used to evaluate the risk of developing pressure

sores. A score from 1 to 4 was assigned to the 5 items physical condition, mental condition, activity, mobility, and incontinence.²⁴ The number of drugs taken by the patient was recorded at admission as well as social aspects including household composition or institutionalization.

To calculate the MPI score, a value of 0 (no problems), 0.5 (minor problems), or 1 (major problems) was assigned to each of the 8 domains according to predefined cutoff points shown in Table 1. The sum of all values was divided by 8 to obtain a final MPI score ranging from 0 to 1 (continuous variable). Patients were then assigned to 3 risk groups according to their MPI score: MPI 1 (MPI value ≤ 0.33 : low risk), MPI 2 (MPI between 0.34 and 0.66: moderate risk), and MPI 3 (MPI ≥ 0.67 : severe risk).¹¹

End Points

Procedural effect was assessed using transthoracic echocardiography before discharge, and valve regurgitation was graded from 1 to 4 according to current guidelines.³ Procedural end points were defined according to MVARC criteria¹⁰ unless indicated otherwise. Procedural success was defined as technical success and reduction of regurgitation to \leq grade 2. Clinical follow-up, including New York Heart Association class, 6-minute walking distance, and Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire, were assessed about 6 weeks after the procedure during an outpatient visit. Mortality data were preferably retrieved by routine follow-up visits. Where not possible, patients or their general practitioner were contacted by phone.

Statistical Analysis

Due to the low number of patients in MPI-1 group, MPI-2 group and MPI-3 group were combined for analysis of differences in baseline and periprocedural characteristics and functional outcomes. For primary survival analysis, all 3 MPI categories were compared. Since results were consistent with a linear shape of association, MPI was also analyzed as a continuous variable. For combined analysis of MPI and frailty MPI-2 and MPI-3 groups were merged due to low patient numbers per category.

Normally distributed and continuous variables are expressed as mean \pm SD and the Student *t* test was used to

compare groups. If not normally distributed, continuous variables are displayed as median with interquartile range. Here, the Mann-Whitney *U* test was used to calculate the significance of differences by subgroups. Nominal and ordinal data are expressed as percentages and significance of differences was calculated using the χ^2 test. If the expected value in any of the cells was <5 , the Fisher exact test was used. Survival curves were estimated using the Kaplan-Meier method and compared by log-rank test. Cox proportional hazard models were used to examine the impact of individual characteristics on outcome. Variables significantly associated with outcome in univariate Cox regression ($P \leq 0.05$) were included in a multivariate Cox regression model. Multivariate Cox regression used a backwards stepwise elimination procedure retaining all variables significant at the $P \leq 0.10$ level. Observations were censored at end of follow-up 180 days after the initial procedure, at date of death or last confirmed status alive, whichever was first. Subgroup analyses were performed for patients 65 years or older since the MPI was developed for this age class. Furthermore, patients undergoing isolated edge-to-edge mitral valve repair with Mitraclip were analyzed separately to exclude bias by different procedural techniques and treated valves, although current observational evidence does not support this.^{25,26}

All tests were 2-tailed, and a $P < 0.05$ was considered to indicate statistical significance. Statistical analyses were performed using SPSS Statistics, version 25 (IBM Corp, Armonk, NY).

RESULTS

Baseline Characteristics

Two hundred and forty-three patients were admitted for percutaneous mitral or tricuspid valve repair at our institution during the indicated study period. Ten patients were excluded because they declined to participate ($n=6$) or had significant language barrier ($n=4$). Seven patients were excluded because the MPI could not be calculated due to incomplete assessment. Ultimately, 226 patients were included in the analysis (mean age 76 ± 9 years, 57.1% men).

Table 1. MPI Score Assigned to Each Domain Based on the Severity of the Problem

Assessment	No problem (value =0)	Minor problem (value =0.5)	Severe problem (value =1)
Activities of daily living	6–5	4–3	2–0
Instrumental activities of daily living	8–6	5–4	3–0
Short Portable Mental Status Questionnaire*	0–3	4–7	8–10
Cumulative Illness Rating Scale Comorbidity Index†	0	1–2	≥ 3
Mini Nutritional Assessment Short Form	≥ 12	11–8	≤ 7
Exton-Smith Scale	20–16	15–10	9–5
No. of drugs	0–3	4–6	≥ 7
Social support network	Living with family	Institutionalized	Living alone

MPI indicates multidimensional prognostic index.

*No. of errors.

†No. of body systems with pathology rated severe or extremely severe.

Adapted from Pilotto et al¹¹ with permission. Copyright ©2008, Mary Ann Liebert, Inc.

Mean MPI score was 0.34 ± 0.14 . There was no significant difference in mean MPI score comparing the first 113 and the second 113 patients included in the analysis (0.35 ± 0.14 versus 0.33 ± 0.13 ; $P=0.344$). One hundred twenty patients (53.1%) were categorized as MPI-1, 100 (44.2%) as MPI-2 and 6 (2.7%) as MPI-3.

Patients in the high-risk group (MPI-2 and -3) were significantly older, suffered more often from diabetes and had worse renal function than patients in the low-risk group (MPI-1). They also showed significantly higher levels of NT-proBNP (N-terminal pro-B-type natriuretic peptide) and higher EuroSCORE II (Table 2). Regarding functional status at baseline, patients in the high-risk group presented with significantly lower 6-minute walking distance ($P<0.001$) and higher New York Heart Association functional class ($P=0.014$) as well as worse disease-related quality of life according to the Minnesota living with heart failure questionnaire Score ($P \leq 0.001$). Significantly more high-risk patients were classified with positive FP (63% versus 21%; $P<0.001$).

Procedural Details and Outcome

One hundred seventy-two (76%) patients underwent edge-to-edge mitral valve repair using MitraClip and 5 (2%) using PASCAL. Eight patients (4%) underwent edge-to-edge tricuspid valve repair and 17 patients (7%) simultaneous edge-to-edge repair of mitral as well as tricuspid valve. Eighteen patients (8%) underwent direct annuloplasty of the mitral valve and 7 patients (3%) of the tricuspid valve (Cardioband).

Technical success, procedural success, and adverse events were similar in both groups. The length of postprocedural stay in the intensive care unit (2.2 ± 1.5 versus 3.1 ± 5.2 days; $P=0.032$) as well as the length of overall postprocedural hospital stay (7.3 ± 4.8 versus 9.8 ± 9.1 days; $P=0.006$) were significantly longer in high-risk patients (Table 3).

Functional parameters improved in both groups (Table 4). While significantly more patients from the low-risk group improved ≥ 1 New York Heart Association functional classes, the magnitude of improvement in 6-minute walking distance and Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire score was similar between groups. Overall mortality rate at 30 days was 3.6% ($n=8$) with a significantly higher mortality rate in the high-risk group (7 [7%] versus 1 [1%]; $P=0.026$).

Mid-Term Follow-Up

Full 6-month follow-up was available for 216 patients (96%). Ten patients (4%) were lost to follow-up but included in survival analysis with shorter follow-up time (64 [42–116] days) until date last known to be alive. During follow-up, 27 (12.5%) patients died. The estimated survival rate at 6 months was $97 \pm 2\%$ in MPI-1

group, $79 \pm 4\%$ in MPI-2 group, and $50 \pm 20\%$ in MPI-3 group (log-rank test $P \leq 0.001$; Figure 1).

The hazard ratio (HR) of all-cause death was 6.90 (95% CI, 2.36–12.2; $P<0.001$) for MPI-2 group and 20.3 (95% CI, 4.51–91.3; $P<0.001$) for MPI-3 group compared with MPI-1 group. Every increase in 1 SD of the MPI score (0.14 points) was associated with a HR of 2.13 (95% CI, 1.58–2.73; $P \leq 0.001$; Table 5). The association between higher MPI and mortality remained significant in subgroup analysis for patients <65 years and 65 years or older, for patients undergoing isolated leaflet based mitral valve repair with Mitraclip, and for patients with primary and secondary mitral and tricuspid valve disease (Table 6). Higher MPI remained significantly associated with all-cause mortality (HR, 2.05 per 1 SD MPI score [95% CI, 1.40–2.99]; $P \leq 0.001$) after adjustment for other significant risk factors (Table 5).

When combining MPI and frailty according to Fried for risk stratification, risk in both low-risk MPI groups did not differ significantly irrespective whether FP was present (FP positive; estimated survival rate $96 \pm 43\%$) or not (FP negative; $97 \pm 2\%$; HR, 1.24 [95% CI, 0.13–12.2]; $P=0.834$; Figure 2). Both high-risk MPI groups were associated with a significantly increased mortality risk when compared with the low-risk MPI-1/FP-negative group, with FP positivity further increasing risk of mortality in high-risk MPI groups (estimated survival rate $86 \pm 6\%$ for FP negative/MPI-2/3, HR, 4.39 [1.05–18.4]; $P=0.043$; estimated survival rate $75 \pm 6\%$ for FP positive/MPI-2/3, HR, 9.01 [2.61–31.1]; $P=0.001$).

DISCUSSION

This prospective study is the first to evaluate the use of the geriatric MPI score for risk stratification in patients undergoing interventional repair of mitral and tricuspid valves. The main finding of this study is that the MPI score is strongly associated with short- and mid-term mortality. High-risk MPI category patients have an 8-fold increased mortality risk versus low-risk category MPI patients. This risk association was independent of traditional cardiovascular risk factors, such as EuroSCORE II, NT-proBNP, and left ventricular ejection fraction, and was also independent of physical frailty assessed by Fried criteria, with an additive risk effect of MPI score and frailty combined. The MPI score was not associated with differences in procedural efficacy, safety, and symptomatic benefit, but the MPI high-risk category was associated with longer postprocedural hospital stay.

The MPI was initially developed for hospitalized geriatric patients in general and used as a risk prediction tool that may guide clinical decision-making.¹¹ Meanwhile, MPI has been validated for risk prediction also in other particular populations such as older patients hospitalized for heart failure²⁷ or patients undergoing

Table 2. Baseline Characteristics of the Study Patients by MPI Group

	Overall (n=226)	MPI 1 (n=120)	MPI 2 and 3 (n=106)	P value*
Age, y	78 (71–82)	76 (68–80)	80 (74–83)	<0.001
Male	129 (57)	68 (57)	61 (58)	0.894
BMI, kg/m ²	25 (22–29)	25 (23–28)	25 (21–29)	0.374
Cause of MV regurgitation				0.063
Functional	103 (49)	63 (56)	40 (40)	
Degenerative	70 (33)	33 (30)	37 (37)	
Combined pathology	38 (18)	16 (14)	22 (22)	
Cause of TV regurgitation				1.000
Functional	32 (100)	18 (100)	14 (100)	
Degenerative	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Combined pathology	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
EuroScore II, %	5 (3–10)	4 (3–8)	7 (4–13)	0.001
NYHA functional class III–IV	198 (88)	99 (83)	99 (93)	0.013
LVEF (%)	50 (34–57)	50 (34–59)	49 (35–55)	0.224
NT-proBNP, ng/L	2340 (1343–5391)	1842 (1157–4073)	2987 (1691–6682)	0.002
eGFR<60 mL/min	182 (81)	89 (74)	93 (88)	0.010
Dialysis	9 (4)	1 (1)	8 (8)	0.014
Diabetes	53 (24)	19 (16)	34 (22)	0.004
Hypertension	167 (74)	86 (72)	81 (76)	0.417
COPD	32 (14)	15 (13)	17 (16)	0.446
Pulmonary hypertension	109 (48)	55 (46)	54 (51)	0.443
Prior stroke/transient ischemic attack	38 (17)	16 (13)	22 (21)	0.137
Peripheral artery disease	24 (11)	9 (8)	15 (14)	0.105
Coronary artery disease	126 (56)	63 (53)	63 (59)	0.295
Prior myocardial infarction	49 (22)	24 (20)	25 (24)	0.514
Atrial fibrillation	171 (76)	90 (75)	81 (76)	0.805
Previous cardiac surgery	71 (31)	37 (31)	34 (32)	0.841
Malignancy	48 (21)	25 (21)	23 (22)	0.847
Frailty	89 (40)	25 (21)	64 (63)	<0.001
6MWD, m	266 (121–361)	322 (209–405)	138 (0–270)	<0.001
MLWHFQ Score	40±20	35±21	45±18	<0.001

Values are n (%), mean±SD, or median (interquartile range). 6MWD indicates 6-minute walking distance; BMI, body mass index; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; eGFR, estimated glomerular filtration rate; EuroSCORE, European System for Cardiac Operative Risk Evaluation; LVEF, left ventricular ejection fraction; MLWHFQ, Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire; MPI, multidimensional prognostic index; MV, mitral valve; NT-proBNP, N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; NYHA, New York Heart Association; and TV, tricuspid valve.

*For comparison of MPI-1 group and MPI-2/3 group.

transfemoral aortic valve replacement.²⁸ Here, we aim to extend existing evidence on the prognostic impact of MPI to a patient cohort with percutaneous mitral and tricuspid valve treatment. These patients are different from classical chronic heart failure patients in many aspects, but the interventional treatment itself is a special characteristic, which might modify outcome and patient disabilities. Furthermore, we can provide first evidence on the risk association of MPI with mortality in patients with primary mitral valve disease and patients aged <65 years.

The majority of patients undergoing percutaneous mitral and tricuspid valve treatment suffer from

secondary valve disease. The underlying ventricular dysfunction is usually a major prognostic indicator.²⁹ As heart failure symptoms are furthermore affecting several geriatric domains, the MPI-outcome association might be biased. However, the risk association of MPI with mortality was independent of NT-proBNP and left ventricular ejection fraction, indicating a possible additional value of MPI scoring beyond established risk factors. The association of MPI with mortality was also independent of EuroSCORE II, albeit the latter generally has weak predictive value in patients undergoing percutaneous mitral and tricuspid valve treatment.^{8,30}

Table 3. Periprocedural Characteristics by MPI Group

	Overall (n=226)	MPI 1 (n=120)	MPI 2 and 3 (n=106)	P value*
Intervention				
MV clip	172 (76)	84 (70)	88 (83)	0.022
TV clip	8 (4)	3 (3)	5 (5)	0.479
MV+TV clip	17 (7)	9 (8)	7 (7)	0.793
Cardioband MV	18 (8)	14 (12)	4 (4)	0.030
Cardioband TV	7 (3)	5 (4)	2 (2)	0.452
MV PASCAL	5 (2)	5 (4)	0 (0)	0.062
Technical success	222 (98)	118 (98)	104 (98)	1.000
Procedural success	139 (86)	76 (86)	63 (85)	0.810
Interventional time, min				
Cardioband MV/TV	246 (211–298)	236 (208–262)	286 (275–299)	0.089
MV/TV clip or PASCAL	133 (106–171)	135 (108–162)	130 (105–174)	0.964
MV+TV clip	183 (159–221)	161 (155–217)	196 (170–204)	0.602
Bleeding necessitating blood transfusion	29 (13)	12 (11)	17 (16)	0.206
Major cardiac structural complication (pericardiocentesis)	3 (1)	1 (1)	2 (2)	0.607
Reintervention	4 (2)	2 (2)	2 (2)	1.00
Stroke (30 d)	0	0	0	1.000
Myocardial infarction (30 d)	0	0	0	1.000
Clip/PASCAL single leaflet insertion	2 (1)	1 (1)	1 (1)	1.000
Mechanical ventilation >48 h	6 (3)	4 (4)	2 (2)	0.686
Postprocedural length of stay in ICU, d	2.6±4.7	2.2±1.5	3.1±5.2	0.032
Postprocedural length of hospital stay, d	8.5±7.2	7.3±4.8	9.8±9.1	0.006

Values are n (%), mean±SD, or median (interquartile range). ICU indicates intensive care unit; MPI, multidimensional prognostic index; MV, mitral valve; and TV, tricuspid valve.

*For comparison of MPI-1 group and MPI-2/3 group.

In general, frailty has gained much attention in cardiovascular patients overall³¹ but is used in particular in patients with valvular heart disease to decide on treatment modality. However, the best tool to assess frailty is uncertain and a matter of ongoing discussion.³² We measured frailty according to Fried which is well validated¹⁷ and covers items commonly assessed in clinical routine.³³ Simple scales that focus on physical frailty—such as the Fried scale—are easy and quick to use but neglect nonphysical domains, such as nutrition, social interaction, and cognition, what weakens their risk estimation.

Since frailty syndrome is multidimensional, it is at best assessed by complex tools, and in fact the MPI has been recently proposed as a frailty index.³⁴ Furthermore, physical frailty shows a huge overlap with the heart failure syndrome, which applies to many patients with mitral or tricuspid valve disease.³² Important to mention, heart failure-associated frailty is in part modifiable by the valve procedure itself which contrarily leads to an overestimation of patient's risk when relying on physical frailty measures only.³⁵ In line with this, a recent position paper of the Heart Failure Association highlights the need of

Table 4. Outcome Parameters (*Adjusted for Baseline Values)

	Overall (n=226)	MPI 1 (n=120)	MPI 2 and 3 (n=106)	P value*
6-wk improvement in 6MWD, m	19 (0 to 78) (n=121)	10 (−18 to 61) (n=73)	36 (0 to 140) (n=48)	0.571†
6-wk improvement in MLWHFQ score	7 (0 to 16) (n=188)	6 (0 to 15) (n=109)	8 (2 to 19) (n=79)	0.306†
6-wk improvement ≥1 NYHA classes	76 (43)	49 (51)	27 (34)	0.025
MV	66 (43)	42 (51)	24 (34)	0.042
TV	1 (11)	0	1 (25)	0.444
Death within 30 d after procedure	8 (4)	1 (1)	7 (7)	0.026

6MWD indicates 6-minute walking distance; MLWHFQ, Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire; MPI, multidimensional prognostic index; MV, mitral valve; NYHA, New York Heart Association; and TV, tricuspid valve.

*For comparison of MPI-1 group and MPI-2/3 group.

†Adjusted for baseline.

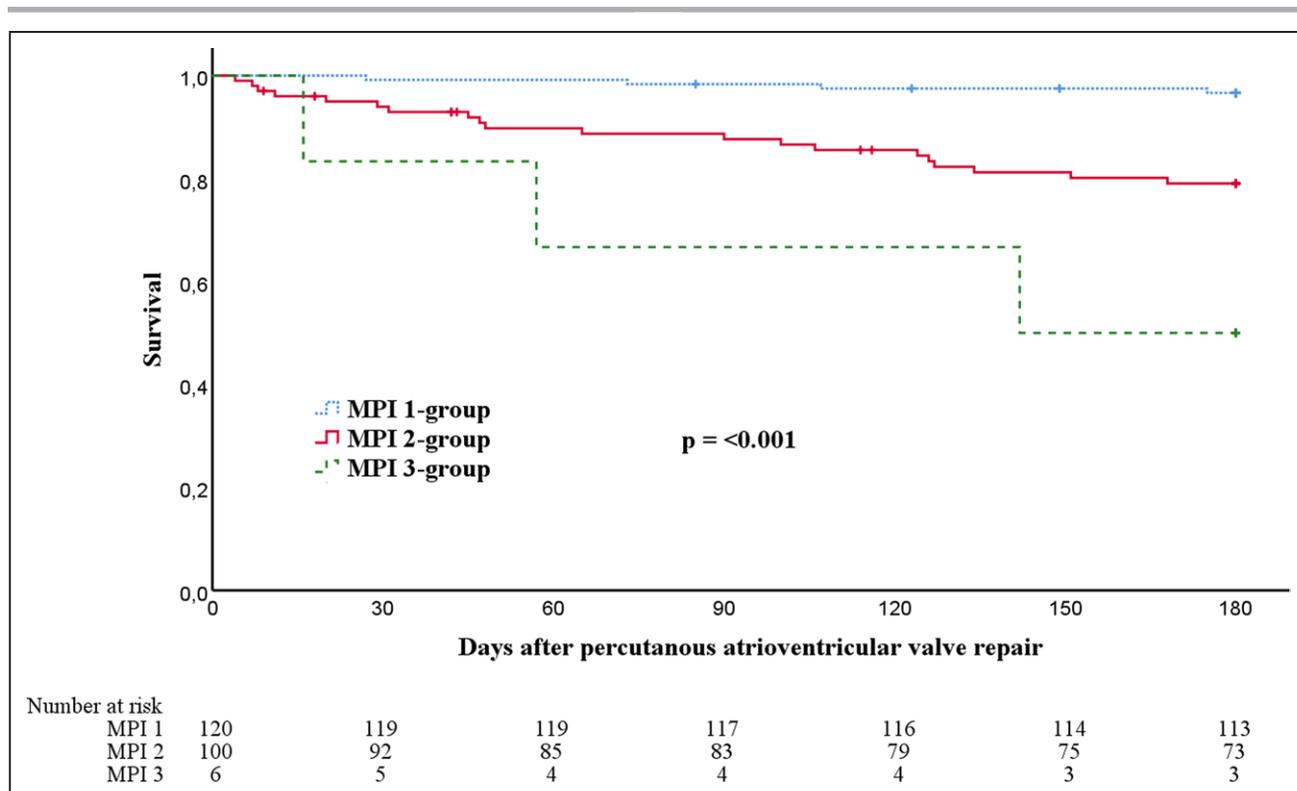


Figure 1. Kaplan-Meier survival estimates stratified by multidimensional prognostic index (MPI) group.

P value by log-rank test.

a multidimensional frailty assessment in the context of heart failure.³⁶ In this context, a major finding of our study was the statistical superiority of evaluating risk with MPI scoring compared with the physical frailty phenotyping according to Fried. Most interestingly, patients with low-risk MPI status had low mortality risk, irrespective of their FP status. Subsequently, high-risk MPI status identified even FP-negative patients to have a 4-fold increased mortality risk.

Geriatric assessment, such as the MPI, is resource and time consuming. Therefore, clinical consequences justifying this additional effort are needed. In our opinion, the MPI permits a continuous and quantitative characterization of individual mortality risk. This additive prognostic information can improve decision-making and allocation of health care resources. For instance, the top category of MPI (>0.66) was associated with a 6-month mortality of almost 50%, what might indicate futility. Interestingly, only 3% of our patients were in this top category, which is only about one-fifth of what would be expected in comparison to other cohorts, including older heart failure patients or hospitalized geriatric patients.^{11,27} This might indicate that severely disabled patients are not admitted for valve treatment or are rejected in the first place based on clinical judgment of treating physicians. However, clinical judgment might be subjective and cannot be implemented in guideline recommendations. Here, scoring systems like MPI might provide additional quantitative information. Also, the

individual benefit of interventions in patients with severe disabilities is unclear. For example, in the context of anti-dementia drug treatment, a mortality decreasing effect was observed in patients with low and moderate but not high MPI score.³⁷ Here, we observed no significant difference in the symptomatic benefit after mitral and tricuspid valve treatment between MPI low- and high-risk categories. But as our study lacks a control group, we could not comparatively assess procedure-related factors contributing to mortality and hospitalization rate. Hence, it might be reasonable to include the CGA-based MPI evaluation in future randomized controlled trials on percutaneous valve treatment to better characterize the individual benefit.

Most importantly, the MPI score might not only prove helpful in assessing mortality risk but also in identifying patient groups that would benefit from supportive interventions. As frailty is not only multidimensional but also reversible, the identification of impaired MPI domains might prove useful. By indicating deficits, the MPI assessment might serve as a tailored approach to the modification of frailty domains through individual medical or social interventions. Cumulating evidence from randomized trials has shown that targeted interventions in frail older patients can improve physical mobility, functional decline, cognitive function, and nutritional status. As all of these domains are reflected in the MPI,^{38–41} targeted specific interventions might have the potential to improve patient outcome and prognosis.

Table 5. Cox Regression Models for All-Cause Mortality

	Univariate Cox regression		Multivariate Cox regression	
	HR (95% CI)	P value	HR (95% CI)	P value
MPI, SD	2.13 (1.58–2.87)	<0.001	2.045 (1.398–2.992)	<0.001
Age, y	0.99 (0.96–1.03)	0.629		
Male	0.53 (0.23–1.22)	0.136		
BMI, kg/m ²	0.95 (0.88–1.04)	0.287		
EuroScore II, SD, %	1.40 (1.05–1.86)	0.021	1.02 (0.71–1.47)	0.922
NYHA functional class III–IV	1.83 (0.43–7.73)	0.411		
LVEF (%)	0.96 (0.93–0.98)	<0.001	0.97 (0.94–1.01)	0.088
NT-proBNP, SD, ng/L	2.00 (1.65–2.43)	<0.001	1.802 (1.382–2.348)	<0.001
eGFR<60 mL/min	6.80 (0.92–50.12)	0.060		
Dialysis	1.00 (0.14–7.37)	1.00		
Diabetes	1.67 (0.75–3.72)	0.209		
Hypertension	0.72 (0.32–1.60)	0.417		
COPD	0.48 (0.11–2.04)	0.322		
Pulmonary hypertension	1.60 (0.74–3.46)	0.228		
Prior stroke/transient ischemic attack	1.39 (0.56–3.45)	0.474		
Peripheral artery disease	3.41 (1.44–8.07)	0.005	2.743 (1.040–7.237)	0.041
Coronary artery disease	1.15 (0.53–2.48)	0.719		
Prior myocardial infarction	2.71 (1.26–5.85)	0.011	1.36 (0.53–3.47)	0.522
Atrial fibrillation	1.16 (0.47–2.87)	0.753		
Previous cardiac surgery	1.10 (0.49–2.44)	0.820		
Malignancy	1.29 (0.55–3.06)	0.56		
Frailty	3.38 (1.44–7.89)	0.005	1.43 (0.48–4.21)	0.520
MLWHFQ score	1.02 (1.00–1.04)	0.085		

BMI indicates body mass index; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; eGFR, estimated glomerular filtration rate; EuroSCORE, European System for Cardiac Operative Risk Evaluation; HR, hazard ratio; LVEF, left ventricular ejection fraction; MLWHFQ, Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire; MPI, multidimensional prognostic index; ns, not significant; NT-proBNP, N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; and NYHA, New York Heart Association.

Nonetheless, in the interest of practicability during daily clinical routine, further study should focus on derivation of preferably parsimonious risk assessments. For example, a small study on patients undergoing transfemoral aortic valve replacement suggested a reasonable risk prediction of the easy-to-use short physical performance battery which was comparable to MPI.⁴² Albeit analysis on the additive value of both scores was not performed, a combination or stepwise approach of differently elaborate scores might help implement

testing in clinical routine, as general MPI testing might be limited by the need of significant clinical resources.

Study Limitations

This was a monocentric study. For instance, our results regarding procedural success and periprocedural complications must be interpreted in the context of a single-center team of experienced operators. Furthermore, larger studies are needed to derive cutoffs of

Table 6. Subgroup Analysis for Survival by MPI (Cox Regression)

	Per SD (0.14 points)		MPI 2 vs 1		MPI 3 vs 1	
	HR (95% CI)	P value	HR (95% CI)	P value	HR (95% CI)	P value
All patients (n=226)	2.13 (1.58–2.87)	<0.001	6.91 (2.36–20.21)	<0.001	20.31 (4.51–91.33)	<0.001
Age ≥65 y (n=199)	2.07 (1.48–2.88)	<0.001	7.68 (2.26–26.07)	0.001	16.03 (2.66–96.52)	0.002
Age <65 y (n=27)	2.98 (1.14–7.75)	0.026	groups too small		groups too small	
MV repair using MitraClip (n=172)	2.37 (1.73–3.23)	<0.001	11.44 (2.66–49.13)	0.001	36.41 (5.96–222.31)	<0.001
Functional MV regurgitation (n=103)	2.12 (1.30–3.65)	0.003	4.21 (1.09–16.28)	0.037	17.09 (1.74–167.79)	0.015
Degenerative MV regurgitation or combined pathology (n=108)	2.17 (1.46–3.22)	<0.001	12.90 (1.68–99.30)	0.014	33.93 (3.01–382.02)	0.004

HR indicates hazard ratio; MPI, multidimensional prognostic index; and MV, mitral valve.

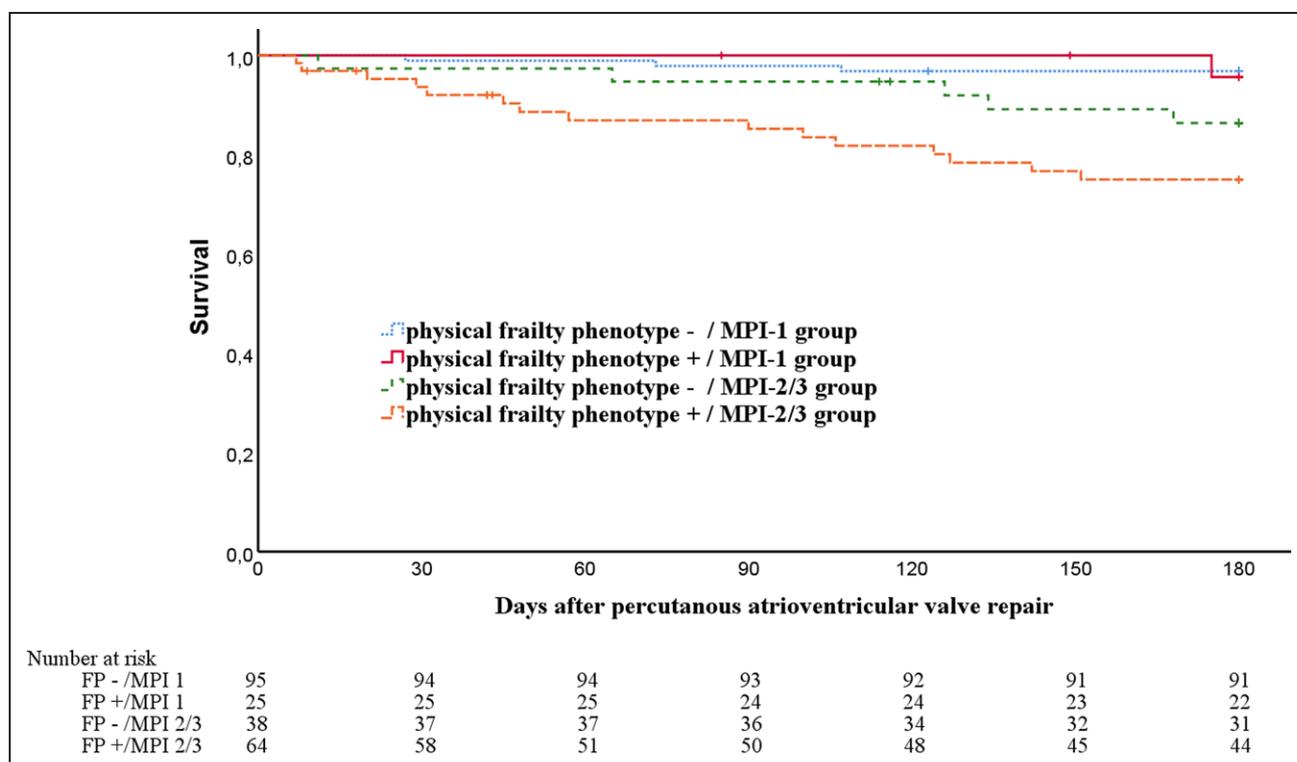


Figure 2. Kaplan-Meier survival estimates stratified by combining physical frailty phenotype (FP) according to Fried and multidimensional prognostic index (MPI) group.

MPI to guide clinical decision-making. Also, our limited sample size may impair statistical power and generalizability, especially with regard to baseline predictors and outcome data. The findings on the association of MPI with mortality must be regarded in the context of the MPI range represented in our population (up to about 0.6 MPI score points). Statistically, the excessive risk associated with high MPI scores relied on few individuals. The assumption that patients with high MPI would have been denied valve treatment in the first place is indirectly derived from MPI score distributions in elderly heart failure patients. Finally, we only provide all-cause mortality as mid-term outcome. However, there is evidence that MPI is predictive for future hospitalization and functional decline, which are important end points from the patient's perspective and need to be considered for shared decision-making.⁴³

CONCLUSIONS

This is the first study to show that a CGA provides strong and additive prognostic information in patients undergoing percutaneous treatment of mitral and tricuspid valves beyond cardiovascular risk factors and physical frailty. This additional risk stratification might provide valuable individual information and help informed decision-making concerning treatment modality or futility. Further study is warranted to examine the overall clinical treatment benefit in high-risk geriatric patients and to examine whether

supportive interventions addressing geriatric impairments may improve prognosis.

ARTICLE INFORMATION

Received October 29, 2020; accepted May 5, 2021.

Affiliations

Division of Cardiology, Pneumology, Angiology, and Intensive Care, Department III of Internal Medicine (M.S., M.L.K., R.V., V.M., C.I., C.M., H.t.F., S.B., R.P.) and Ageing Clinical Research, Department II of Internal Medicine and Center for Molecular Medicine Cologne (M.C.P.) and Cologne Excellence Cluster on Cellular Stress-Responses in Ageing-Associated Diseases (CECAD) (M.C.P.), Faculty of Medicine and University Hospital Cologne, University of Cologne, Germany.

Sources of Funding

This project was supported by the German Heart Foundation (Frankfurt am Main, Germany).

Disclosures

Drs Pfister and Baldus have received research grants and speaker honoraria from Edwards Lifesciences Services (Unterschleißheim, Germany). Dr Pfister has received honorary by Abbot Cardiovascular (Abbott Park, NC). The other authors report no conflicts.

REFERENCES

1. Puls M, Lubos E, Boekstegers P, von Bardeleben RS, Ouarrak T, Butter C, Zuern CS, Bekeredjian R, Sievert H, Nickenig G, 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;37:703–712. doi: 10.1093/eurheartj/ehv627
2. Webb JG, Murdoch DJ, Alu MC, Cheung A, Crowley A, Dvir D, Herrmann HC, Kodali SK, Leipsic J, Miller DC, et al. 3-year outcomes after valve-in-valve transcatheter aortic valve replacement for degenerated bioprostheses:

- the PARTNER 2 registry. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:2647–2655. doi: 10.1016/j.jacc.2019.03.483
3. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, lung B, Lancellotti P, Lansac E, Rodriguez Munoz D, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2017;38:2739–2791 doi: 10.1093/eurheartj/ehx391
 4. Stone GW, Lindenfeld J, Abraham WT, Kar S, Lim DS, Mishell JM, Whisenant B, Grayburn PA, Rinaldi M, Kapadia SR, et al; COAPT Investigators. Transcatheter mitral-valve repair in patients with heart failure. *N Engl J Med*. 2018;379:2307–2318. doi: 10.1056/NEJMoa1806640
 5. Obadia JF, Messika-Zeitoun D, Leurent G, lung B, Bonnet G, Piriou N, Lefèvre T, Piot C, Rouleau F, Carrié D, et al; MITRA-FR Investigators. Percutaneous repair or medical treatment for secondary mitral regurgitation. *N Engl J Med*. 2018;379:2297–2306. doi: 10.1056/NEJMoa1805374
 6. Skaar E, Eide LSP, Norekvål TM, Ranhoff AH, Nordrehaug JE, Forman DE, Schoenenberger AW, Hufthammer KO, Kuiper KK, Bleie Ø, et al. A novel geriatric assessment frailty score predicts 2-year mortality after transcatheter aortic valve implantation. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2019;5:153–160. doi: 10.1093/ehjqcc/qcy044
 7. Shibata K, Yamamoto M, Kano S, Koyama Y, Shimura T, Kagase A, Yamada S, Kobayashi T, Tada N, Naganuma T, et al; on the behalf of OCEAN-TAVI investigators. Importance of Geriatric Nutritional Risk Index assessment in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement. *Am Heart J*. 2018;202:68–75. doi: 10.1016/j.ahj.2018.04.021
 8. Paranskaya L, D'Ancona G, Bozdogan-Turan I, Akin I, Kische S, Turan GR, Divchev D, Rehders TC, Schneider H, Ortak J, et al. Early and mid-term outcomes of percutaneous mitral valve repair with the MitraClip®: comparative analysis of different EuroSCORE strata. *EuroIntervention*. 2012;8:571–578. doi: 10.4244/EIJV8I5A88
 9. Triantafyllis AS, Kortlandt F, Bakker AL, Swaans MJ, Eefting FD, van der Heyden JA, Post MC, Rensing BW. Long-term survival and preprocedural predictors of mortality in high surgical risk patients undergoing percutaneous mitral valve repair. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2016;87:467–475. doi: 10.1002/ccd.26137
 10. Stone GW, Vahanian AS, Adams DH, Abraham WT, Borer JS, Bax JJ, Schofer J, Cutlip DE, Krucoff MW, Blackstone EH, et al. Clinical trial design principles and endpoint definitions for transcatheter mitral valve repair and replacement: part 1: clinical trial design principles: a consensus document from the Mitral Valve Academic Research Consortium. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66:278–307. doi: 10.1016/j.jacc.2015.05.046
 11. Pilotto A, Ferrucci L, Franceschi M, D'Ambrosio LP, Scarcelli C, Cascavilla L, Paris F, Placentino G, Seripa D, Dallapiccola B, et al. Development and validation of a multidimensional prognostic index for one-year mortality from comprehensive geriatric assessment in hospitalized older patients. *Rejuvenation Res*. 2008;11:151–161. doi: 10.1089/rej.2007.0569
 12. Feldman T, Wasserman HS, Herrmann HC, Gray W, Block PC, Whitlow P, St Goar F, Rodriguez L, Silvestry F, Schwartz A, et al. Percutaneous mitral valve repair using the edge-to-edge technique: six-month results of the EVEREST Phase I Clinical Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:2134–2140. doi: 10.1016/j.jacc.2005.07.065
 13. Maisano F, Taramasso M, Guidotti A, Nietlispach F. The Cardioband: strategies for optimal patient selection and optimised results. *EuroIntervention*. 2016;12(Y):Y61–Y63. doi: 10.4244/EIJV12SYA15
 14. Praz F, Spargias K, Chrissoheris M, Büllensfeld L, Nickenig G, Deuschl F, Schueler R, Fam NP, Moss R, Makar M, et al. Compassionate use of the PASCAL transcatheter mitral valve repair system for patients with severe mitral regurgitation: a multicentre, prospective, observational, first-in-man study. *Lancet*. 2017;390:773–780. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31600-8
 15. Schueler R, Hammerstingl C, Werner N, Nickenig G. Interventional direct annuloplasty for functional tricuspid regurgitation. *JACC Cardiovasc Interv*. 2017;10:415–416. doi: 10.1016/j.jcin.2016.10.033
 16. Rector TS, Cohn JN. Assessment of patient outcome with the Minnesota living with heart failure questionnaire: reliability and validity during a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pimobendan. Pimobendan Multicenter Research Group. *Am Heart J*. 1992;124:1017–1025. doi: 10.1016/0002-8703(92)90986-6
 17. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, Seeman T, Tracy R, Kop WJ, Burke G, et al; Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001;56:M146–M156. doi: 10.1093/gerona/56.3.m146
 18. Metzke C, Matzik AS, Scherner M, Korber MI, Michels G, Baldus S, Rudolph V, Pfister R. Impact of frailty on outcomes in patients undergoing percutaneous mitral valve repair. *J Am Coll Cardiol Interv*. 2017;10:1920–1929. doi: 10.1016/j.jcin.2017.07.042
 19. Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist*. 1969;9:179–186.
 20. Katz S, Downs TD, Cash HR, Grotz RC. Progress in development of the index of ADL. *Gerontologist*. 1970;10:20–30. doi: 10.1093/geront/10.1_part_1.20
 21. Pfeiffer E. A short portable mental status questionnaire for the assessment of organic brain deficit in elderly patients. *J Am Geriatr Soc*. 1975;23:433–441. doi: 10.1111/j.1532-5415.1975.tb00927.x
 22. Conwell Y, Forbes NT, Cox C, Caine ED. Validation of a measure of physical illness burden at autopsy: the Cumulative Illness Rating Scale. *J Am Geriatr Soc*. 1993;41:38–41. doi: 10.1111/j.1532-5415.1993.tb00945.x
 23. Rubenstein LZ, Harker JO, Salvà A, Guigoz Y, Vellas B. Screening for undernutrition in geriatric practice: developing the short-form mini-nutritional assessment (MNA-SF). *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001;56:M366–M372. doi: 10.1093/gerona/56.6.m366
 24. Bliss MR, McLaren R, Exton-Smith AN. Mattresses for preventing pressure sores in geriatric patients. *Mon Bull Minist Health Public Health Lab Serv*. 1966;25:238–268.
 25. Mauri V, Besler C, Riebisch M, Al-Hammadi O, Ruf T, Gerçek M, Horn P, Grothusen C, Mehr M, Becher MU, et al. German multicenter experience with a new leaflet-based transcatheter mitral valve repair system for mitral regurgitation. *JACC Cardiovasc Interv*. 2020;13:2769–2778. doi: 10.1016/j.jcin.2020.08.025
 26. Maisano F, Taramasso M, Nickenig G, Hammerstingl C, Vahanian A, Messika-Zeitoun D, Baldus S, Huntgeburth M, Alfieri O, Colombo A, et al. Cardioband, a transcatheter surgical-like direct mitral valve annuloplasty system: early results of the feasibility trial. *Eur Heart J*. 2016;37:817–825. doi: 10.1093/eurheartj/ehv603
 27. Pilotto A, Addante F, Franceschi M, Leandro G, Rengo G, D'Ambrosio P, Longo MG, Rengo F, Pellegrini F, Dallapiccola B, et al. Multidimensional Prognostic Index based on a comprehensive geriatric assessment predicts short-term mortality in older patients with heart failure. *Circ Heart Fail*. 2010;3:14–20. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.865022
 28. van Mourik MS, van der Velde N, Mannarino G, Thibodeau MP, Masson JB, Santoro G, Baan J, Jansen S, Kurucova J, Lhoenes M, et al. Value of a comprehensive geriatric assessment for predicting one-year outcomes in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation: results from the CGA-TAVI multicentre registry. *J Geriatr Cardiol*. 2019;16:468–477. doi: 10.11909/j.jissn.1671-5411.2019.06.001
 29. Adamo M, Grasso C, Capodanno D, Rubbio AP, Scandura S, Giannini C, Fiorelli F, Fiorina C, Branca L, Brambilla N, et al. Five-year clinical outcomes after percutaneous edge-to-edge mitral valve repair: insights from the multicenter GRASP-IT registry. *Am Heart J*. 2019;217:32–41. doi: 10.1016/j.ahj.2019.06.015
 30. Wiebe J, Franke J, Lubos E, Boekstegers P, Schillinger W, Ouarrak T, May AE, Eggebrecht H, Kuck KH, Baldus S, et al; German Transcatheter Mitral Valve Interventions (TRAMI) Investigators. Percutaneous mitral valve repair with the MitraClip system according to the predicted risk by the logistic EuroSCORE: preliminary results from the German Transcatheter Mitral Valve Interventions (TRAMI) Registry. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2014;84:591–598. doi: 10.1002/ccd.25493
 31. Singh M, Stewart R, White H. Importance of frailty in patients with cardiovascular disease. *Eur Heart J*. 2014;35:1726–1731. doi: 10.1093/eurheartj/ehu197
 32. Vitale C, Hill L. Assess frailty but avoid frailtyism. *Eur Heart J Suppl*. 2019;21(suppl L):L17–L19. doi: 10.1093/eurheartj/suz239
 33. Petronio AS, Giannini C. Frailty in patients undergoing TAVI: how can we measure it? *EuroIntervention*. 2019;15:652–655. doi: 10.4244/EIJV15I8A120
 34. Dent E, Martin FC, Bergman H, Woo J, Romero-Ortuno R, Walston JD. Management of frailty: opportunities, challenges, and future directions. *Lancet*. 2019;394:1376–1386. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31785-4
 35. Iliadis C, Lee S, Kühr K, Metzke C, Matzik AS, Michels G, Rudolph V, Baldus S, Pfister R. Functional status and quality of life after transcatheter mitral valve repair: a prospective cohort study and systematic review. *Clin Res Cardiol*. 2017;106:1005–1017. doi: 10.1007/s00392-017-1150-x
 36. Vitale C, Jankowska E, Hill L, Piepoli M, Doehner W, Anker SD, Lainscak M, Jaarsma T, Ponikowski P, Rosano GMC, et al. Heart Failure Association/European Society of Cardiology position paper on frailty in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2019;21:1299–1305. doi: 10.1002/ehf.1611
 37. Pilotto A, Polidori MC, Veronese N, Panza F, Arboretti Giancristofaro R, Pilotto A, Daragjati J, Carozzo E, Prete C, Gallina P, et al; Multidimensional Prognostic Index (MPI)_Age Project Investigators. Association of anti-dementia drugs and mortality in community-dwelling frail older patients

- with dementia: the role of mortality risk assessment. *J Am Med Dir Assoc*. 2018;19:162–168. doi: 10.1016/j.jamda.2017.08.017
38. Åhlund K, Bäck M, Öberg B, Ekerstad N. Effects of comprehensive geriatric assessment on physical fitness in an acute medical setting for frail elderly patients. *Clin Interv Aging*. 2017;12:1929–1939. doi: 10.2147/CIA.S149665
39. Ekerstad N, Dahlin Ivanoff S, Landahl S, Östberg G, Johansson M, Andersson D, Husberg M, Alwin J, Karlson BW. Acute care of severely frail elderly patients in a CGA-unit is associated with less functional decline than conventional acute care. *Clin Interv Aging*. 2017;12:1239–1249. doi: 10.2147/CIA.S139230
40. Sáez de Asteasu ML, Martínez-Velilla N, Zambom-Ferraresi F, Casas-Herrero Á, Cadore EL, Galbete A, Izquierdo M. Assessing the impact of physical exercise on cognitive function in older medical patients during acute hospitalization: secondary analysis of a randomized trial. *PLoS Med*. 2019;16:e1002852. doi: 10.1371/journal.pmed.1002852
41. Gomes F, Baumgartner A, Bounoure L, Bally M, Deutz NE, Greenwald JL, Stanga Z, Mueller B, Schuetz P. Association of nutritional support with clinical outcomes among medical inpatients who are malnourished or at nutritional risk: an updated systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2019;2:e1915138. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.15138
42. Ungar A, Mannarino G, van der Velde N, Baan J, Thibodeau MP, Masson JB, Santoro G, van Mourik M, Jansen S, Deutsch C, et al. Comprehensive geriatric assessment in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation - results from the CGA-TAVI multicentre registry. *BMC Cardiovasc Disord*. 2018;18:1. doi: 10.1186/s12872-017-0740-x
43. Pilotto A, Veronese N, Daragjati J, Cruz-Jentoft AJ, Polidori MC, Mattace-Raso F, Paccalin M, Topinkova E, Siri G, Greco A, et al; MPL-AGE Investigators. Using the multidimensional prognostic index to predict clinical outcomes of hospitalized older persons: a prospective, multicenter, international study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2019;74:1643–1649. doi: 10.1093/gerona/gly239

4. Diskussion

4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Diese prospektive Studie ist die erste, die den MPI als Instrument zur Risikostratifizierung bei kathetergestützter Rekonstruktion der Mitral- und Trikuspidalklappe evaluiert. Das Hauptergebnis der Studie ist, dass es eine starke Assoziation des MPI mit der kurz- und mittelfristigen Mortalität nach dem Eingriff gibt. In der Hochrisikogruppe MPI 3 ist das Mortalitätsrisiko innerhalb von 180 Tagen nach der Prozedur achtfach höher als in der Niedrigrisikogruppe MPI 1. Diese Assoziation ist unabhängig von traditionellen kardiovaskulären Risikofaktoren wie dem EuroScore II, NT-proBNP oder der linksventrikulären Pumpfunktion. Ebenso ist sie unabhängig von der physischen Frailty anhand der Fried-Kriterien, wobei eine Kombination von hohem MPI und Frailty nach Fried mit einem additiv erhöhten Risiko verbunden ist. Außerdem besteht eine Assoziation zwischen einem höheren MPI-Wert und einem längeren postinterventionellen Krankenhausaufenthalt, auch wenn sich die Sicherheit der Prozedur selbst und die Verbesserung der Symptome durch den Eingriff nicht unterscheiden.

4.2 Einordnung in Bezug zu Literatur und Fragestellungen

Der Multidimensional Prognostic Index (MPI) wurde ursprünglich entwickelt, um die 12-Monats-Mortalität von hospitalisierten geriatrischen Patientinnen und Patienten abzuschätzen. Seither hat der Score Anwendung bei zahlreichen anderen,

spezielleren Patientenkollektiven gefunden - unter anderem konnte ein prognostischer Nutzen auch beim kathetergestützten Aortenklappenersatz (TAVI) sowie bei älteren hospitalisierten Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz gezeigt werden.^{52,63}

Auch in unserem Kollektiv ist die Herzinsuffizienz eine häufige Komorbidität: Übereinstimmend mit größeren Datensätzen leiden auch in unserer Studie die meisten Patientinnen und Patienten, die sich einer kathetergestützten Rekonstruktion der Mitral- und Trikuspidalklappe unterziehen, an einer funktionellen Insuffizienz.^{37,64}

Allerdings unterscheiden sich diese Patientinnen und Patienten mit einer funktionellen Klappeninsuffizienz von jenen, die ausschließlich an einer chronischen Herzinsuffizienz leiden, in zahlreichen Aspekten. Ein besonders entscheidender Aspekt ist, dass bei den Patienten mit Klappeninsuffizienz durch den Eingriff an der Klappe der weitere Verlauf entscheidend beeinflusst werden kann.

Außerdem wurden Patientinnen und Patienten mit primärer Klappeninsuffizienz sowie solche unter 65 Jahren nicht in die frühere Studie zum MPI bei Herzinsuffizienz eingeschlossen. Unsere Studie erweitert die bisherige Evidenz zum MPI daher auf ein neues, nun erstmals untersuchtes Patientenkollektiv.

Eine Verzerrung der Assoziation zwischen MPI und der Mortalität durch die Herzinsuffizienz als häufige Komorbidität ist denkbar, da diese selbst einen wichtigen Faktor für die Prognose darstellt⁶⁵ und gleichzeitig die Herzinsuffizienz Symptome verschiedene Bereiche des geriatrischen Assessments beeinflussen können.

Allerdings war in der multivariaten Analyse die Assoziation von MPI und Mortalität unabhängig von linksventrikulärer Pumpfunktion und NT-proBNP als den zentralen Parametern, die den Schweregrad der Herzinsuffizienz reflektieren, signifikant.

Außerdem zeigte eine Subgruppenanalyse eine signifikante Assoziation sowohl bei funktioneller MI als auch bei einer gemeinsamen Gruppe aus degenerativer MI und kombinierter Pathologie. Dies lässt auf eine mögliche zusätzliche prognostische Aussagekraft des MPI jenseits etablierter Risikofaktoren und unabhängig von der Genese der Klappeninsuffizienz schließen.

Auch zeigte sich die Assoziation zwischen MPI und Mortalität unabhängig vom EuroScore II als einem der meist genutzten Risikoscores in der Herzchirurgie. Die schwache prädiktive Aussagekraft des EuroScores bei kathetergestützter Klappenrekonstruktion ist aus anderen Studien bereits bekannt.^{61,62}

Einen wichtigen Hintergrund, vor dem die prädiktive Aussagekraft des MPI zu diskutieren ist, stellt der Symptomkomplex der Frailty dar. Frailty hat in den vergangenen Jahren bei kardiovaskulären Patientinnen und Patienten allgemein, aber auch insbesondere bei valvulärer Herzerkrankung, stark an Bedeutung gewonnen. Die Evaluation der Frailty wird mittlerweile bei allen Patientinnen und Patienten mit valvulärer Herzerkrankung sowohl in der aktuellen europäischen als auch in der amerikanischen Leitlinie empfohlen.⁴

Allerdings besteht hinsichtlich der Frage nach dem besten Instrument zur Bestimmung der Frailty Uneinigkeit und eine rege Diskussion.⁶⁶

Wir nutzten die Kriterien nach Fried als gut validiertes und klinisch leicht anwendbares Instrument. Die Kriterien umfassen Gewichtsabnahme, Abnahme der Körperkraft, subjektiv empfundene Erschöpfung, reduzierte Ganggeschwindigkeit und reduzierte allgemeine Aktivität.⁵⁸ Es handelt sich damit um einen gängigen Score zur Bestimmung der physischen Frailty, für den auch bereits bei segelbasierter

Mitralklappenrekonstruktion eine Assoziation mit erhöhter Mortalität sechs Wochen nach dem Eingriff gezeigt werden konnte.⁵⁹

In den letzten Jahren gewann jedoch zunehmend eine multidimensionale Betrachtungsweise der Frailty an Bedeutung, die über die physische Verfassung hinaus auch kognitive und soziale Aspekte berücksichtigt. In diesem Zusammenhang wurde unter anderem auch der MPI als gut geeignetes Tool zur Evaluation von Frailty vorgeschlagen.⁶⁰

Es ist daher ein wichtiges Ergebnis unserer Studie, dass in unserem Kollektiv zur Abschätzung des Mortalitätsrisikos der MPI der physischen Frailty nach Fried statistisch überlegen ist. Besonders interessant ist, dass ein niedriges Risiko laut MPI unabhängig von der physischen Frailty mit einer niedrigen Mortalität assoziiert ist und dass außerdem bei hohem Risiko laut MPI auch ohne das Vorhandensein physischer Frailty ein vierfach erhöhtes Mortalitätsrisiko vorliegt.

Unser Ergebnis unterstützt die Entwicklung der vergangenen Jahre hin zu einem Verständnis von Frailty als einem komplexen, multidimensionalen Prozess, den man auch mit komplexen, multidimensionalen Instrumenten beurteilen sollte. Übereinstimmend damit zeigte auch eine 2021 veröffentlichte Studie von Cella et al., dass die multidimensionale Frailty anhand des MPI eine bessere prognostische Aussagekraft hinsichtlich der 5-Jahres-Mortalität bei im eigenen Haushalt lebenden Seniorinnen und Senioren hatte als die physische Frailty.⁶⁷

Ein besonderer Aspekt in unserem Kollektiv stellen außerdem die Überschneidungen vom Symptomkomplex der Herzinsuffizienz mit der physischen Frailty dar. Da die Herzinsuffizienz-assoziierte Frailty teilweise durch den Klappeneingriff reversibel ist, kann eine Fokussierung auf eine rein physische Frailty zu einer Überschätzung des

Risikos führen.⁶⁸ Aus diesem Grund betont ein 2019 veröffentlichtes Positionspapier der europäischen Gesellschaft für Herzinsuffizienz die Notwendigkeit einer multidimensionalen Beurteilung von Frailty bei bestehender Herzinsuffizienz.⁶⁹ Gemäß unserer Ergebnisse könnte der MPI ein passendes Werkzeug hierfür darstellen.

Zwar bietet der MPI somit eine gute prädiktive Aussagekraft jenseits etablierter Risikoscores und -faktoren, allerdings ist seine Erhebung auch ressourcen- und zeitaufwändig. Es ist daher zu diskutieren, inwieweit aus den zusätzlichen Informationen auch tatsächlich eine Konsequenz für das therapeutische Vorgehen resultiert. Mögliche Konsequenzen gibt es in zwei Bereichen:

Zunächst könnte der MPI durch die zusätzlichen Informationen helfen, Eingriffe zu vermeiden, die für die Patientin oder den Patienten keinen Vorteil haben. Beispielsweise zeigte eine Studie zur medikamentösen antidementiellen Therapie eine Reduktion der Mortalität bei niedrigem und mittlerem MPI, allerdings keine Reduktion in der Gruppe mit hohem MPI.⁷⁰

In unserer Studie ist die Hochrisikogruppe MPI 3 assoziiert mit einer Mortalität von fast 50% nach sechs Monaten, was zeigt, dass der Eingriff in dieser Gruppe kaum Nutzen hat. Andererseits gibt es zwischen den verschiedenen MPI-Gruppen keine signifikanten Unterschiede in der Verbesserung der Symptomatik nach dem Eingriff. Kommt es nicht zur frühen postoperativen Mortalität, profitieren daher hinsichtlich ihrer Beschwerden auch Patientinnen und Patienten mit hohem MPI. Da unsere Studie keine Kontrollgruppe beinhaltet, ist allerdings nicht genau zu bewerten, inwiefern prozedur-assoziierte Faktoren die Mortalität und Hospitalisierungsrate beeinflussen.

Es ist unklar, wie hoch die Mortalität in einer vergleichbaren Gruppe ohne Prozedur wäre. Es könnte daher sinnvoll sein, den MPI in zukünftigen randomisiert-kontrollierten Studien zur kathetergestützten Therapie der atrioventrikulären Klappen zu erheben, um den individuellen Nutzen der Therapie besser abschätzen zu können.

Auffällig ist, dass nur drei Prozent der Patientinnen und Patienten in unserer Studie der Hochrisikogruppe MPI 3 zuzuordnen waren. In anderen Studien zum MPI bei hospitalisierten geriatrischen Patientinnen und Patienten und zu älteren Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz war der Anteil etwa fünffach höher.^{51,63} Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass Patientinnen und Patienten mit zahlreichen Risikofaktoren einer kathetergestützten Klappenrekonstruktion gar nicht erst zugeführt werden. Diese Vorauswahl, die gegebenenfalls auch oft auf subjektiver klinischer Einschätzung nach Augenmaß beruht, könnte durch eine Erhebung des MPI durch zusätzliche quantitative Informationen unterstützt werden.

Der Nutzen eines Eingriffs bei hohem MPI ist somit im Spannungsfeld zwischen erhöhter Mortalität und möglichem symptomatischem Nutzen im Einzelfall kritisch zu diskutieren. In diesem Kontext könnte der MPI helfen, Betroffene besser über das individuelle Risiko und das resultierende Risiko-Nutzen-Verhältnis zu informieren, um so die Patientin oder den Patienten im Sinne einer gemeinsamen Entscheidungsfindung (shared decision making) zu einer differenzierteren Entscheidung über die eigene Gesundheit zu befähigen. Auch könnte der MPI die Verteilung von Ressourcen des Gesundheitssystems verbessern, wenn dadurch aufwändige Eingriffe ohne Nutzen verhindert werden können.

Ein weiterer Bereich, in dem der MPI aus unserer Sicht eine direkte Konsequenz für das therapeutische Vorgehen haben kann, ist neben der Vorhersage des Mortalitätsrisikos auch die Identifikation von Patientengruppen, die von zusätzlichen sozialen und medizinischen Maßnahmen profitieren können.

Evidenz aus mehreren randomisierten Studien zeigt, dass durch gezielte Interventionen bei älteren gebrechlichen Patientinnen und Patienten die Mobilität, die Fähigkeit zu Alltagsaktivitäten, die kognitive Funktion und der Ernährungsstatus verbessert werden können.⁷¹⁻⁷⁴ Da all diese Domänen im MPI berücksichtigt werden und ihr zunehmender Schweregrad mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko verbunden ist, könnten solche gezielten Interventionen vor dem geplanten Eingriff die Möglichkeit bieten, die Prognose und das Ergebnis nach der Prozedur zu verbessern. Die Behandlung in geriatrischen Kliniken und kardiologischen Rehabilitationsprogrammen kann in diesem Zusammenhang sinnvoll sein.^{50,75} Frailty ist nicht nur multidimensional, sondern auch reversibel. Mithilfe des MPI könnten betroffene Bereiche identifiziert werden, um dann individuell angepasst an die Bedürfnisse supportive medizinische und soziale Interventionen anbieten zu können, was mit einem rein binären physischen Frailty-Tool nicht möglich wäre.

Der MPI bietet aus unserer Sicht somit viele Vorteile, die den Aufwand bei seiner Erhebung rechtfertigen. Dennoch sind im Sinne der Praktikabilität im klinischen Alltag weitere Studien sinnvoll, die sich darauf fokussieren, ob eine ähnliche prädiktive Aussagekraft möglicherweise auch mit einfacheren multidimensionalen Instrumenten erreicht werden kann. In einer kleinen Studie zeigte etwa ein einfacheres CGA-Instrument ähnlich des MPI eine gute Risikovorhersage beim transfemorale

Aortenklappenersatz.⁷⁶ In einer anderen Studie bei transfemoralem oder chirurgischem Aortenklappenersatz zeigte aus sieben verglichenen Instrumenten zur Beurteilung von Frailty ein Score die beste prädiktive Aussagekraft, der Hypalbuminämie, Anämie, Kognition und Schwäche der unteren Extremitäten erfasst und mittels einer App in unter zwei Minuten erfasst werden kann.⁵⁶

Vom MPI selbst wurde unlängst eine Kurzfassung zur Durchführung durch die Patientin oder den Patienten selbst sowie eine Version zur telefonischen Durchführung entwickelt. Beide zeigten eine starke Übereinstimmung mit dem ursprünglichen MPI und könnten in Zukunft in entsprechenden Situationen als Alternative dienen.^{77,78}

Gegebenenfalls könnte auch eine kombinierte oder stufenweise durchgeführte Anwendung mehrerer Scores sinnvoll sein, um die Evaluation so einfach wie möglich, aber so komplex wie nötig zu gestalten.

4.3 Limitierungen der Arbeit

Es handelt sich um eine monozentrische Studie. Entsprechend sind insbesondere die Daten zur Sicherheit der Prozedur und zu periprozeduralen Komplikationen im Kontext eines universitären Zentrums mit erfahrenen Untersucherinnen und Untersuchern zu interpretieren und nur eingeschränkt zu verallgemeinern.

Die begrenzte Größe der Studienpopulation schränkt die statistische Aussagekraft und Verallgemeinerbarkeit insbesondere hinsichtlich Risikofaktoren und Ergebnisdaten ein. Insbesondere die Analysen zur Hochrisikogruppe MPI 3 basieren auf wenigen Patientinnen und Patienten, weswegen die Gruppen MPI 2 und MPI 3 für die

statistische Analyse teilweise zusammengefasst wurden. Die Ergebnisse sind zu betrachten vor dem Hintergrund relativ niedriger MPI-Werte in unserem Kollektiv im Vergleich zu denjenigen Kollektiven, aus denen die Grenzwerte für die MPI-Gruppen abgeleitet wurden. Größere Studien sind notwendig, um in diesem speziellen Kollektiv passende Grenzwerte zu ermitteln.

Zuletzt bietet unsere Studie nur Daten zur mittelfristigen Gesamtmortalität. Der Verlauf der Kaplan-Meier-Kurven suggeriert mit zunehmender Zeit zwar eine Verstärkung des bereits mittelfristig signifikanten Mortalitätsunterschiedes zwischen den MPI-Gruppen, zur tatsächlichen Untersuchung der langfristigen Assoziation wäre allerdings eine Studie mit längerem follow-up notwendig.

4.4 Fazit

Unsere Erhebung ist die erste Studie, die zeigen konnte, dass ein CGA mithilfe des MPI bei kathetergestützter Behandlung von Mitral- und Trikuspidalklappeninsuffizienz einen starken prognostischen Nutzen jenseits von etablierten kardiovaskulären Risikofaktoren und physischer Frailty hat. Die zusätzliche prognostische Information könnte helfen, individuell angepasste Therapieentscheidungen zu treffen und Eingriffe ohne Nutzen zu vermeiden.

Weitere Studien sind notwendig, um zu untersuchen, inwiefern Patientinnen und Patienten mit hohem Risiko klinisch von einem solchen Eingriff profitieren können und ob möglicherweise gezielte soziale und medizinische Interventionen die Prognose verbessern können, wenn sie Einschränkungen in geriatrischen Domänen adressieren, welche durch das CGA identifiziert wurden.

5. Literaturverzeichnis

1. Tabata N, Sugiura A, Tsujita K, Nickenig G, Sinning JM. Percutaneous interventions for mitral and tricuspid heart valve diseases. *Cardiovascular intervention and therapeutics* 2020; **35**(1): 62-71.
2. Frerker C, Schmidt T, Pfister R, et al. [Cardioband®: Where do we stand, who are suitable patients?]. *Herz* 2019; **44**(7): 596-601.
3. Herold G. *Innere Medizin* 2021. Köln; 2021: 172-5.
4. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *European heart journal* 2022; **43**(7): 561-632.
5. 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): 1156-69.
6. 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): 1005-11.
7. Cahill TJ, Prothero A, Wilson J, et al. Community prevalence, mechanisms and outcome of mitral or tricuspid regurgitation. *Heart (British Cardiac Society)* 2021.
8. Soler-Soler J, Galve E. Worldwide perspective of valve disease. *Heart (British Cardiac Society)* 2000; **83**(6): 721-5.
9. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study. *Journal of the American College of Cardiology* 2020; **76**(25): 2982-3021.
10. Coffey S, Cairns BJ, Iung B. The modern epidemiology of heart valve disease. *Heart (British Cardiac Society)* 2016; **102**(1): 75-85.
11. Chehab O, Roberts-Thomson R, Ng Yin Ling C, et al. Secondary mitral regurgitation: pathophysiology, proportionality and prognosis. *Heart (British Cardiac Society)* 2020; **106**(10): 716-23.
12. Asgar AW, Mack MJ, Stone GW. Secondary mitral regurgitation in heart failure: pathophysiology, prognosis, and therapeutic considerations. *Journal of the American College of Cardiology* 2015; **65**(12): 1231-48.
13. Bursi F, Barbieri A, Grigioni F, et al. Prognostic implications of functional mitral regurgitation according to the severity of the underlying chronic heart failure: a long-term outcome study. *European journal of heart failure* 2010; **12**(4): 382-8.
14. Trichon BH, Felker GM, Shaw LK, Cabell CH, O'Connor CM. Relation of frequency and severity of mitral regurgitation to survival among patients with left ventricular systolic dysfunction and heart failure. *The American journal of cardiology* 2003; **91**(5): 538-43.
15. Baldus S, v. Bardeleben RS, Eggebrecht H, et al. Interventionelle Therapie von AV-Klappenerkrankungen – Kriterien für die Zertifizierung von Mitralklappenzentren. *Der Kardiologe* 2020; **14**(5): 339-63.
16. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European heart journal* 2021; **42**(36): 3599-726.
17. Stone GW, Lindenfeld J, Abraham WT, et al. Transcatheter Mitral-Valve Repair in Patients with Heart Failure. *The New England journal of medicine* 2018; **379**(24): 2307-18.
18. Maisano F, Torracca L, Oppizzi M, et al. The edge-to-edge technique: a simplified method to correct mitral insufficiency. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 1998; **13**(3): 240-5; discussion 5-6.

19. St Goar FG, Fann JI, Komtebedde J, et al. Endovascular edge-to-edge mitral valve repair: short-term results in a porcine model. *Circulation* 2003; **108**(16): 1990-3.
20. Feldman T, Wasserman HS, Herrmann HC, et al. Percutaneous mitral valve repair using the edge-to-edge technique: six-month results of the EVEREST Phase I Clinical Trial. *Journal of the American College of Cardiology* 2005; **46**(11): 2134-40.
21. Feldman T, Foster E, Glower DD, et al. Percutaneous repair or surgery for mitral regurgitation. *The New England journal of medicine* 2011; **364**(15): 1395-406.
22. Maisano F, Franzen O, Baldus S, et al. Percutaneous mitral valve interventions in the real world: early and 1-year results from the ACCESS-EU, a prospective, multicenter, nonrandomized post-approval study of the MitraClip therapy in Europe. *Journal of the American College of Cardiology* 2013; **62**(12): 1052-61.
23. Obadia JF, Messika-Zeitoun D, Leurent G, et al. Percutaneous Repair or Medical Treatment for Secondary Mitral Regurgitation. *The New England journal of medicine* 2018; **379**(24): 2297-306.
24. Mack MJ, Lindenfeld J, Abraham WT, et al. 3-Year Outcomes of Transcatheter Mitral Valve Repair in Patients With Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology* 2021; **77**(8): 1029-40.
25. Iung B, Armoiry X, Vahanian A, et al. Percutaneous repair or medical treatment for secondary mitral regurgitation: outcomes at 2 years. *European journal of heart failure* 2019; **21**(12): 1619-27.
26. Pfister R, Hausleiter J, Boekstegers P, Möllmann H, Nef H, Rudolph V. Role of percutaneous edge-to-edge repair in secondary mitral regurgitation after MITRA-FR and COAPT : A comment by the section of AV-valve treatment of the Working Group of Interventional Cardiology (AGIK) of the German Society of Cardiology (DGK). *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society* 2019; **108**(9): 969-73.
27. Grayburn PA, Sannino A, Packer M. Proportionate and Disproportionate Functional Mitral Regurgitation: A New Conceptual Framework That Reconciles the Results of the MITRA-FR and COAPT Trials. *JACC Cardiovascular imaging* 2019; **12**(2): 353-62.
28. Praz F, Spargias K, Chrissoheris M, et al. Compassionate use of the PASCAL transcatheter mitral valve repair system for patients with severe mitral regurgitation: a multicentre, prospective, observational, first-in-man study. *Lancet* 2017; **390**(10096): 773-80.
29. Webb JG, Hensey M, Szerlip M, et al. 1-Year Outcomes for Transcatheter Repair in Patients With Mitral Regurgitation From the CLASP Study. *JACC Cardiovasc Interv* 2020; **13**(20): 2344-57.
30. Geis NA, Schlegel P, Heckmann MB, et al. One-year results following PASCAL-based or MitraClip-based mitral valve transcatheter edge-to-edge repair. *ESC heart failure* 2022; **9**(2): 853-65.
31. Gerçek M, Roder F, Rudolph TK, et al. PASCAL mitral valve repair system versus MitraClip: comparison of transcatheter edge-to-edge strategies in complex primary mitral regurgitation. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society* 2021; **110**(12): 1890-9.
32. Ondrus T, Penicka M, Kotrc M, Vanderheyden M, Bartunek J. MitraClip: Catheter-based treatment of mitral regurgitation. *Cor et Vasa* 2017; **59**(1): e85-e91.
33. Maisano F, Taramasso M, Nickenig G, et al. Cardioband, a transcatheter surgical-like direct mitral valve annuloplasty system: early results of the feasibility trial. *European heart journal* 2016; **37**(10): 817-25.
34. Messika-Zeitoun D, Nickenig G, Latib A, et al. Transcatheter mitral valve repair for functional mitral regurgitation using the Cardioband system: 1 year outcomes. *European heart journal* 2019; **40**(5): 466-72.
35. Weber M, Öztürk C, Taramasso M, et al. Leaflet edge-to-edge treatment versus direct annuloplasty in patients with functional mitral regurgitation. *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology* 2019; **15**(10): 912-8.

36. Topilsky Y, Maltais S, Medina Inojosa J, et al. Burden of Tricuspid Regurgitation in Patients Diagnosed in the Community Setting. *JACC Cardiovascular imaging* 2019; **12**(3): 433-42.
37. Benfari G, Antoine C, Miller WL, et al. Excess Mortality Associated With Functional Tricuspid Regurgitation Complicating Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *Circulation* 2019; **140**(3): 196-206.
38. Hahn RT, Zamorano JL. The need for a new tricuspid regurgitation grading scheme. *European heart journal Cardiovascular Imaging* 2017; **18**(12): 1342-3.
39. Miura M, Alessandrini H, Alkhourair A, et al. Impact of Massive or Torrential Tricuspid Regurgitation in Patients Undergoing Transcatheter Tricuspid Valve Intervention. *JACC Cardiovasc Interv* 2020; **13**(17): 1999-2009.
40. Zack CJ, Fender EA, Chandrashekar P, et al. National Trends and Outcomes in Isolated Tricuspid Valve Surgery. *Journal of the American College of Cardiology* 2017; **70**(24): 2953-60.
41. Lurz P, Stephan von Bardeleben R, Weber M, et al. Transcatheter Edge-to-Edge Repair for Treatment of Tricuspid Regurgitation. *Journal of the American College of Cardiology* 2021; **77**(3): 229-39.
42. Kodali S, Hahn RT, Eleid MF, et al. Feasibility Study of the Transcatheter Valve Repair System for Severe Tricuspid Regurgitation. *Journal of the American College of Cardiology* 2021; **77**(4): 345-56.
43. 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 : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology* 2021; **16**(15): e1264-e71.
44. Körber MI, Landendinger M, Gerçek M, et al. Transcatheter Treatment of Secondary Tricuspid Regurgitation With Direct Annuloplasty: Results From a Multicenter Real-World Experience. *Circulation Cardiovascular interventions* 2021; **14**(8): e010019.
45. Fam NP, von Bardeleben RS, Hensey M, et al. Transfemoral Transcatheter Tricuspid Valve Replacement With the EVOQUE System: A Multicenter, Observational, First-in-Human Experience. *JACC Cardiovasc Interv* 2021; **14**(5): 501-11.
46. Taramasso M, Benfari G, van der Bijl P, et al. Transcatheter Versus Medical Treatment of Patients With Symptomatic Severe Tricuspid Regurgitation. *Journal of the American College of Cardiology* 2019; **74**(24): 2998-3008.
47. Parker SG, McCue P, Phelps K, et al. What is Comprehensive Geriatric Assessment (CGA)? An umbrella review. *Age and ageing* 2018; **47**(1): 149-55.
48. Krupp S, Frohnhofen H. S1 Leitlinie Geriatrisches Assessment der Stufe 2. *Verfügbar unter: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/084-002LG.html>* (Zugriff zuletzt am 06.10.2022) 2019.
49. Palmer K, Marengoni A, Forjaz MJ, et al. Multimorbidity care model: Recommendations from the consensus meeting of the Joint Action on Chronic Diseases and Promoting Healthy Ageing across the Life Cycle (JA-CHRODIS). *Health policy (Amsterdam, Netherlands)* 2018; **122**(1): 4-11.
50. Ellis G, Gardner M, Tsiachristas A, et al. Comprehensive geriatric assessment for older adults admitted to hospital. *The Cochrane database of systematic reviews* 2017; **9**(9): Cd006211.
51. Pilotto A, Ferrucci L, Franceschi M, et al. Development and Validation of a Multidimensional Prognostic Index for One-Year Mortality from Comprehensive Geriatric Assessment in Hospitalized Older Patients. *Rejuvenation Res* 2008; **11**(1): 151-61.
52. van Mourik MS, van der Velde N, Mannarino G, et al. Value of a comprehensive geriatric assessment for predicting one-year outcomes in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation: results from the CGA-TAVI multicentre registry. *Journal of geriatric cardiology : JGC* 2019; **16**(6): 468-77.

53. Bureau ML, Liuu E, Christiaens L, et al. Using a multidimensional prognostic index (MPI) based on comprehensive geriatric assessment (CGA) to predict mortality in elderly undergoing transcatheter aortic valve implantation. *International journal of cardiology* 2017; **236**: 381-6.
54. Goudzwaard JA, Chotkan S, De Ronde-Tillmans M, et al. Multidimensional Prognostic Index and Outcomes in Older Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Implantation: Survival of the Fittest. *Journal of clinical medicine* 2021; **10**(16).
55. Proietti M, Cesari M. Frailty: What Is It? *Advances in experimental medicine and biology* 2020; **1216**: 1-7.
56. Afilalo J, Lauck S, Kim DH, et al. Frailty in Older Adults Undergoing Aortic Valve Replacement: The FRAILTY-AVR Study. *Journal of the American College of Cardiology* 2017; **70**(6): 689-700.
57. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, et al. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology* 2021; **77**(4): e25-e197.
58. Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences* 2001; **56**(3): M146-56.
59. Metze C, Matzik AS, Scherner M, et al. Impact of Frailty on Outcomes in Patients Undergoing Percutaneous Mitral Valve Repair. *JACC Cardiovascular interventions* 2017; **10**(19): 1920-9.
60. Dent E, Kowal P, Hoogendijk EO. Frailty measurement in research and clinical practice: A review. *European journal of internal medicine* 2016; **31**: 3-10.
61. Paranskaya L, D'Ancona G, Bozdog-Turan I, et al. Early and mid-term outcomes of percutaneous mitral valve repair with the MitraClip(R): comparative analysis of different EuroSCORE strata. *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology* 2012; **8**(5): 571-8.
62. Wiebe J, Franke J, Lubos E, et al. Percutaneous mitral valve repair with the MitraClip system according to the predicted risk by the logistic EuroSCORE: preliminary results from the German Transcatheter Mitral Valve Interventions (TRAMI) Registry. *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions* 2014; **84**(4): 591-8.
63. Pilotto A, Addante F, Franceschi M, et al. Multidimensional Prognostic Index based on a comprehensive geriatric assessment predicts short-term mortality in older patients with heart failure. *Circulation Heart failure* 2010; **3**(1): 14-20.
64. Kalbacher D, Schafer U, 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**: 35-41.
65. Adamo M, Grasso C, Capodanno D, et al. Five-year clinical outcomes after percutaneous edge-to-edge mitral valve repair: Insights from the multicenter GRASP-IT registry. *American heart journal* 2019; **217**: 32-41.
66. Vitale C, Hill L. Assess frailty but avoid frailtysm. *European heart journal supplements : journal of the European Society of Cardiology* 2019; **21**(Suppl L): L17-I9.
67. Cella A, Veronese N, Pomata M, et al. Multidimensional Frailty Predicts Mortality Better than Physical Frailty in Community-Dwelling Older People: A Five-Year Longitudinal Cohort Study. *International journal of environmental research and public health* 2021; **18**(23).
68. Iliadis C, Lee S, Kuhr K, et al. Functional status and quality of life after transcatheter mitral valve repair: a prospective cohort study and systematic review. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society* 2017; **106**(12): 1005-17.
69. Vitale C, Jankowska E, Hill L, et al. Heart Failure Association/European Society of Cardiology position paper on frailty in patients with heart failure. *European journal of heart failure* 2019; **21**(11): 1299-305.

70. Pilotto A, Polidori MC, Veronese N, et al. Association of Antidementia Drugs and Mortality in Community-Dwelling Frail Older Patients With Dementia: The Role of Mortality Risk Assessment. *Journal of the American Medical Directors Association* 2018; **19**(2): 162-8.
71. Åhlund K, Bäck M, Öberg B, Ekerstad N. Effects of comprehensive geriatric assessment on physical fitness in an acute medical setting for frail elderly patients. *Clinical interventions in aging* 2017; **12**: 1929-39.
72. Ekerstad N, Dahlin Ivanoff S, Landahl S, et al. Acute care of severely frail elderly patients in a CGA-unit is associated with less functional decline than conventional acute care. *Clinical interventions in aging* 2017; **12**: 1239-49.
73. Sáez de Asteasu ML, Martínez-Velilla N, Zambom-Ferraresi F, et al. Assessing the impact of physical exercise on cognitive function in older medical patients during acute hospitalization: Secondary analysis of a randomized trial. *PLoS medicine* 2019; **16**(7): e1002852.
74. Gomes F, Baumgartner A, Bounoure L, et al. Association of Nutritional Support With Clinical Outcomes Among Medical Inpatients Who Are Malnourished or at Nutritional Risk: An Updated Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA network open* 2019; **2**(11): e1915138.
75. Afilalo J. Evaluating and Treating Frailty in Cardiac Rehabilitation. *Clinics in geriatric medicine* 2019; **35**(4): 445-57.
76. Ungar A, Mannarino G, van der Velde N, et al. Comprehensive geriatric assessment in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation - results from the CGA-TAVI multicentre registry. *BMC cardiovascular disorders* 2018; **18**(1): 1.
77. Cella A, Ferrari A, Rengo G, et al. Agreement of a Short Form of the Self-Administered Multidimensional Prognostic Index (SELFY-MPI-SF): A Useful Tool for the Self-Assessment of Frailty in Community-Dwelling Older People. *Clinical interventions in aging* 2020; **15**: 493-9.
78. Custodero C, Senesi B, Pinna A, et al. Validation and implementation of telephone-administered version of the Multidimensional Prognostic Index (TELE-MPI) for remote monitoring of community-dwelling older adults. *Aging clinical and experimental research* 2021; **33**(12): 3363-9.
79. Schäfer M, Körber MI, Vimalathanan R, et al. Risk Stratification of Patients Undergoing Percutaneous Repair of Mitral and Tricuspid Valves Using a Multidimensional Geriatric Assessment. *Circulation Cardiovascular quality and outcomes* 2021; **14**(8): e007624.

6. Anhang

6.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Der MitraClip an seinem Führungskatheter (A), in einer Detailaufnahme (B) und mit seinem Implantationssystem (C) (Ondrus et al. 2017)³² 20

Abbildung 2: MitraClip (A, links die größere XTR, rechts die kleine NT-Variante) und PASCAL (B) im Vergleich (Tabata et al. 2020)¹ 20

Abbildung 3: Schematische Darstellung der Cardioband-Implantation entlang des posterioren Mitralklappenrings (Frerker et al. 2019)² 22

Abbildung 4: Fluoroskopie nach Implantation aller Anker (a) und nach dem Zusammenziehen des Cardiobandes (b), die Pfeile zeigen die Reduktion des Durchmessers des Mitralklappenannulus an (Frerker et al. 2019)² 22

6.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Empfehlungen zur Indikation für eine Intervention bei schwerer primärer MI (adaptiert nach Vahanyan et al. 2022)⁴ 13

Tabelle 2: Empfehlungen zur Indikation für eine Intervention bei schwerer, chronischer, sekundärer MI (adaptiert nach Vahanyan et al. 2022)⁴ 16

7. Vorabveröffentlichungen von Ergebnissen

- Die Veröffentlichung der Hauptpublikation, die dieser kumulativen Promotionsarbeit zugrunde liegt, erfolgte im August 2021 unter dem Titel „Risk Stratification of Patients Undergoing Percutaneous Repair of Mitral and Tricuspid Valves Using a Multidimensional Geriatric Assessment“ in *Circulation Cardiovascular quality and outcomes* (S.870-880).⁷⁹
- Am 26.04.2019 durfte ich vorläufige Ergebnisse der Studie im Rahmen eines freien Vortrags auf der 85. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) unter dem Titel „Using the multidimensional prognostic index (MPI) to predict outcome in patients undergoing transcatheter edge-to-edge mitral valve repair with MitraClip: A prospective observational monocentric study“ präsentieren (V1118).
- Eine Posterpräsentation mit weiteren Ergebnissen wurde in das Programm der 86. Jahrestagung der DGK im Jahr 2020 aufgenommen, diese konnte dann jedoch aufgrund der Covid-19-Pandemie nicht stattfinden.