

**Der Einfluss adaptierter Ein- und
Ausschlusskriterien zweier randomisiert-
kontrollierter Studien auf die Prognose von
Patient:innen nach interventioneller
Mitralklappenreparatur**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades eines
Doktors der Medizin (Dr. med.)
an der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von
Benedikt Köll
aus
Salzburg

2025

Betreuer:in / Gutachter:in der Dissertation: PD Dr. Edith Lubos
Gutachter:in der Dissertation: Prof. Dr. Dr. Mahir Karakas

Vorsitz der Prüfungskommission: Prof. Dr. Dr. Mahir Karakas
Mitglied der Prüfungskommission: PD Dr. Hans F. E. Klose
Mitglied der Prüfungskommission: PD Dr. Nils Arne Sørensen

Datum der mündlichen Prüfung: 29.04.2026

Inhaltsverzeichnis

I. ARTIKEL IN GEDRUCKTER ORIGINALVERSION	4
II. KONTEXT DER PUBLIKATION UND WEITERE ERGEBNISSE	18
1. EINLEITUNG	18
2. MATERIAL UND METHODEN	20
2.1. STUDIENPOPULATION	20
2.2. PROZEDUR UND ECHOKARDIOGRAPHISCHE BEURTEILUNG	20
2.3. ANWENDUNG DER ADAPTIERTEN EIN- UND AUSSCHLUSSKRITERIEN	21
2.4. STATISTISCHE ANALYSE	22
3. ERGEBNISSE	23
3.1. ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE	23
3.2. ECHOKARDIOGRAPHISCHE MERKMALE	24
3.3. VERGLEICH MIT DEN ORIGINALSTUDIEN	24
3.3. KLINISCHE ERGEBNISSE UND MORTALITÄT	25
4. DISKUSSION	27
4.1. PROGNOTISCHE STRATIFIZIERUNG UNTER VERWENDUNG DER ADAPTIERTEN COAPT- UND MITRA-FR-KRITERIEN	28
4.2. FUNKTIONELLE UND SYMPTOMATISCHE VERBESSERUNG IN ALLEN GRUPPEN	29
4.3. VERGLEICH ZU DEN ORIGINALSTUDIEN	30
4.4. LIMITATIONEN	30
5. ZUSAMMENFASSUNG	32
6. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	33
7. LITERATURVERZEICHNIS	34
III. ERKLÄRUNG DES EIGENANTEILS AN DER PUBLIKATION	38
IV. DANKSAGUNG	39
V. LEBENSLAUF	40
VI. EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG	41
VI. ERGÄNZENDES MATERIAL	42

I. Artikel in gedruckter Originalversion

JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY
© 2021 BY THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY FOUNDATION
PUBLISHED BY ELSEVIER

VOL. 78, NO. 24, 2021

Outcomes Stratified by Adapted Inclusion Criteria After Mitral Edge-to-Edge Repair



Benedikt Koell, MD,^{a,b} Mathias Orban, MD,^c Jessica Weimann, MSc,^a Mohammad Kassar, MD,^d Nicole Karam, MD,^e Michael Neuss, MD,^f Aniela Petrescu, MD,^g Christos Iliadis, MD,^h Matthias Unterhuber, MD,ⁱ Marianna Adamo, MD,^j Cristina Giannini, MD,^k Bruno Melica, MD,^l Sebastian Ludwig, MD,^{a,b} Steffen Massberg, MD,^c Fabien Praz, MD,^d Roman Pfister, MD,^h Holger Thiele, MD,ⁱ Ralph Stephan von Bardeleben, MD,^g Stephan Baldus, MD,^h Christian Butter, MD,^l Philipp Lurz, MD, PhD,^l Stephan Windecker, MD,^d Marco Metra, MD,^j Anna Sonia Petronio, MD,^k Jörg Hausleiter, MD,^c Edith Lubos, MD,^a Daniel Kalbacher, MD,^{a,b} on behalf of the EuroSMR Investigators

ABSTRACT

BACKGROUND Although mitral valve transcatheter edge-to-edge repair (M-TEER) achieves symptomatic benefit for a broad spectrum of patients with relevant secondary mitral regurgitation, conflicting data exist on its prognostic impact.

OBJECTIVES Adapted enrollment criteria approaching those used in the COAPT (Cardiovascular Outcomes Assessment of the MitraClip Percutaneous Therapy for Heart Failure Patients With Functional Mitral Regurgitation) and MITRA-FR (Percutaneous Repair or Medical Treatment for Secondary Mitral Regurgitation) trials were retrospectively applied to a European real-world registry to evaluate the influence of the respective criteria on outcomes.

METHODS A total of 1,022 patients included in the EuroSMR (European Registry of Transcatheter Repair for Secondary Mitral Regurgitation) registry and treated with M-TEER (November 2008 to September 2019) were stratified into COAPT-eligible (n = 353 [34.5%]) and COAPT-ineligible (n = 669 [65.5%]) as well as MITRA-FR-eligible (n = 408 [48.3%]) and MITRA-FR-ineligible (n = 437 [51.7%]) groups.

RESULTS Although the stratification of patients according to adapted MITRA-FR criteria led to comparable outcomes regarding all-cause mortality (P = 0.19), the application of adapted COAPT enrollment criteria demonstrated lower mortality rates in COAPT-eligible compared with COAPT-ineligible patients (P < 0.001). Multivariable Cox regression analysis identified New York Heart Association functional class IV (hazard ratio [HR]: 2.29; 95% confidence interval [CI]: 1.53-3.42; P < 0.001), logarithmic N-terminal pro-brain natriuretic peptide (HR: 1.47; 95% CI: 1.24-1.75; P < 0.001), and right ventricular-to-pulmonary arterial coupling (HR: 0.10; 95% CI: 0.02-0.57; P = 0.009) as independent predictors of outcome. Yet improvement of functional outcome was demonstrated in a subset of patients irrespective of COAPT eligibility status.

CONCLUSIONS In this real-world cohort of patients with secondary mitral regurgitation undergoing M-TEER, the retrospective application of adapted COAPT enrollment criteria successfully identified a specific phenotype demonstrating lower mortality rates. On the contrary, stratification according to adapted MITRA-FR criteria resulted in comparable outcomes. (J Am Coll Cardiol 2021;78:2408-2421) © 2021 by the American College of Cardiology Foundation.



Listen to this manuscript's audio summary by Editor-in-Chief Dr Valentin Fuster on JACC.org.

From the ^aDepartment of Cardiology, University Heart and Vascular Center Hamburg, Germany; ^bGerman Center for Cardiovascular Research, Partner Site Hamburg/Lübeck/Kiel, Germany; ^cMedizinische Klinik und Poliklinik I, Klinikum der Universität München, Munich, Germany; ^dUniversitätsklinik für Kardiologie, Inselspital Bern, Bern, Switzerland; ^eDepartment of Cardiology, European Hospital Georges Pompidou, and Paris Cardiovascular Research Center, INSERM U970, Paris, France; ^fHerzzentrum Brandenburg, Medizinische Hochschule Brandenburg Theodor Fontane, Bernau, Germany; ^gZentrum für Kardiologie, Johannes-Gutenberg-Universität, Mainz, Germany; ^hDepartment III of Internal Medicine, Heart Center, University of Cologne, Cologne, Germany; ⁱDepartment of Cardiology, Heart Center Leipzig at University of Leipzig, Leipzig, Germany; ^jCardiac Catheterization Laboratory and Cardiology, ASST Spedali Civili and Department of Medical and Surgical Specialties, Radiological Sciences and Public Health, University of Brescia, Brescia, Italy; ^kCardiac Catheterization Laboratory, Cardiothoracic and Vascular Department, University of Pisa, Pisa, Italy; and the ^lCentro Hospitalar Vila Nova de Gaia, Espinho, Portugal.

ISSN 0735-1097/\$36.00

<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.10.011>

Over the past decade, mitral valve transcatheter edge-to-edge repair (M-TEER) has been increasingly used to treat relevant primary and secondary mitral regurgitation (MR) in symptomatic patients with prohibitive surgical risk (1,2). Besides high procedural safety and success rates, quality-of-life improvement can be achieved in the vast majority of patients (3,4). Although the surgical approach remains the reference standard for primary MR, treatment of secondary MR (SMR) always involves guideline-directed medical therapy and requires a multidisciplinary approach. In terms of prognostic benefit, convincing surgical data are lacking, while controversial data exist for M-TEER (5-7). In 2018, the COAPT (Cardiovascular Outcomes Assessment of the MitraClip Percutaneous Therapy for Heart Failure Patients With Functional Mitral Regurgitation) trial demonstrated improved survival in patients with SMR treated using M-TEER on top of guideline-directed medical therapy in comparison with patients treated with guideline-directed medical therapy only. In light of the neutral results of the MITRA-FR (Percutaneous Repair or Medical Treatment for Secondary Mitral Regurgitation) trial, the applicability of the findings of the COAPT trial to a less selected population has been the subject of controversy (8), as well as the impact of differences in the trial protocols on the inconsistent results (9). Influenced by the divergent results of the COAPT and MITRA-FR trials, current American and European guidelines and a joint European position statement on SMR recommend the use of M-TEER, especially in patients meeting COAPT eligibility criteria (10-12). The aim of this retrospective study was to apply both adapted COAPT and MITRA-FR trial inclusion and exclusion criteria to patients treated with M-TEER for relevant SMR in a large, real-world, multicenter registry and investigate their influence on outcomes.

SEE PAGE 2422

METHODS

STUDY POPULATION AND ENDPOINT ANALYSIS.

This retrospective analysis comprises anonymized patients with relevant SMR included in the EuroSMR (European Registry of Transcatheter Repair for Secondary Mitral Regurgitation) registry (German Clinical

Trials Register; DRKS00017428) treated with M-TEER between November 2008 and September 2019 at 11 high-volume centers in France, Switzerland, Italy, Portugal, and Germany. All data collection and analysis were performed with the approval of the Institutional Review Board of the respective academic center. Patients received appropriate treatment with guideline-directed medical therapy and were determined to be not amenable to open heart surgery by an interdisciplinary heart team prior to M-TEER.

Follow-up was performed at the treating sites by clinical visits, phone calls, or hospital and civil record assessment, including mortality, transthoracic echocardiography, and the assessment of New York Heart Association (NYHA) functional class. In a subset of patients, 6-minute walk distance and quality of life by the Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire (MLHFQ) were assessed. The primary study endpoint was defined as all-cause mortality (censored after 2-year follow-up).

PROCEDURAL TECHNIQUE AND ECHOCARDIOGRAPHIC ASSESSMENT.

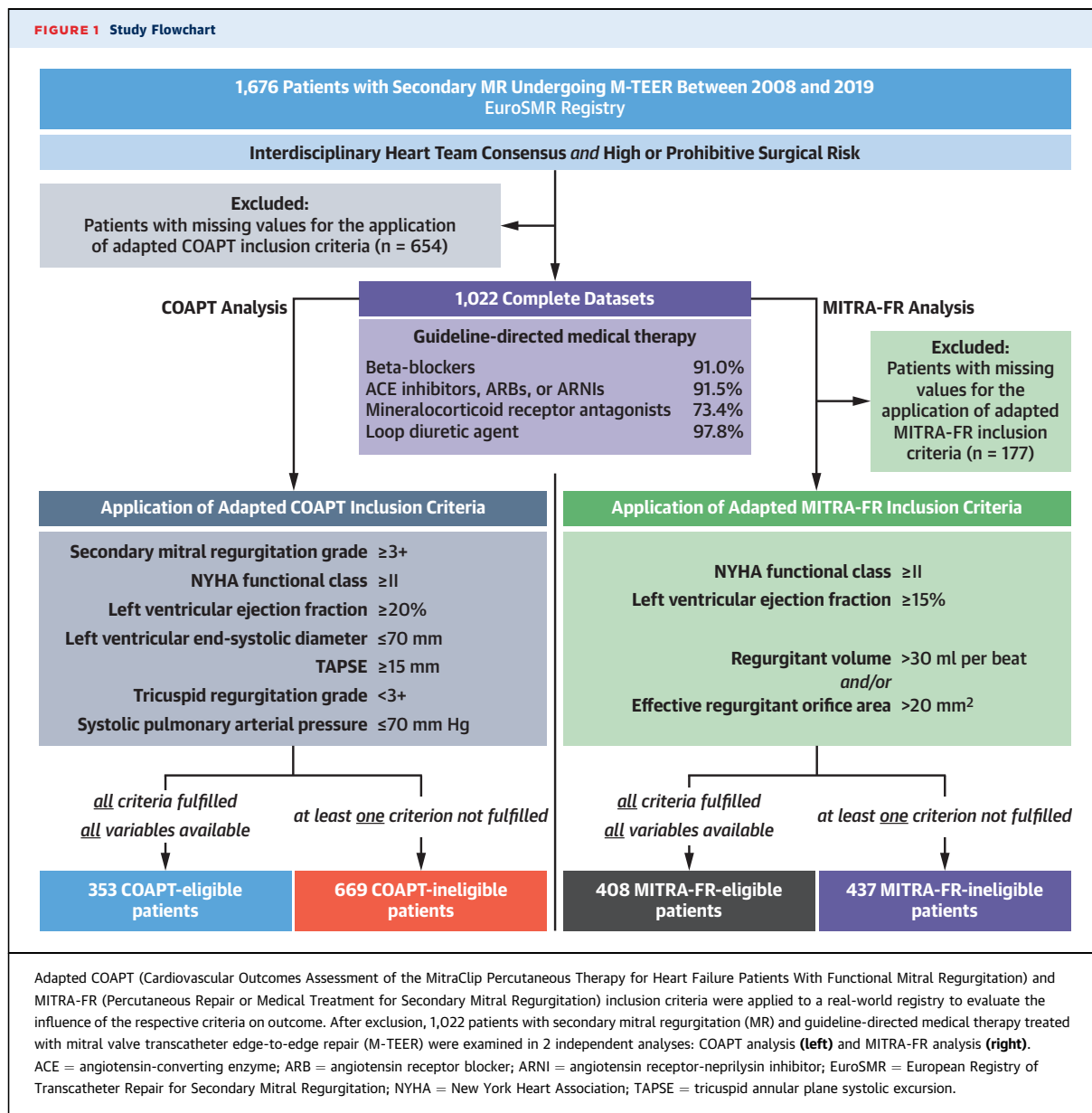
M-TEER was performed by MitraClip implantation (Abbott Medical) under general anesthesia using established protocols (13). All patients underwent echocardiography performed by experienced physicians at each site, including the assessment of left ventricular (LV) volumes (end-diastolic and end-systolic volumes), LV diameters (end-diastolic and end-systolic diameters), and function (LV ejection fraction by the Simpson biplane method). SMR severity was evaluated applying a multiparametric approach according to the European recommendations for native valve regurgitation, integrating vena contracta, effective regurgitant orifice area (EROA) derived using the proximal isovelocity surface area method, and regurgitant volumes (14). SMR severity was expressed using a 4-grade approach. Right ventricular (RV) function was assessed by tricuspid annular plane systolic excursion. Pulmonary artery systolic pressure was calculated from the tricuspid regurgitant jet velocity, adding the estimated right atrial pressure. RV-to-pulmonary arterial (PA) coupling was estimated using the ratio between tricuspid annular plane systolic

ABBREVIATIONS AND ACRONYMS

CI	= confidence interval
EROA	= effective regurgitant orifice area
HR	= hazard ratio
IQR	= interquartile range
LV	= left ventricular
MLHFQ	= Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire
M-TEER	= mitral valve transcatheter edge-to-edge repair
MR	= mitral regurgitation
NYHA	= New York Heart Association
PA	= pulmonary arterial
RV	= right ventricular
SMR	= secondary mitral regurgitation

The authors attest they are in compliance with human studies committees and animal welfare regulations of the authors' institutions and Food and Drug Administration guidelines, including patient consent where appropriate. For more information, visit the [Author Center](#).

Manuscript received July 14, 2021; revised manuscript received September 28, 2021, accepted October 4, 2021.



excursion and pulmonary artery systolic pressure as a noninvasive measure of RV-arterial coupling (15).

APPLICATION OF ADAPTED INCLUSION AND EXCLUSION CRITERIA. The application of adapted inclusion and exclusion criteria according to COAPT and MITRA-FR was performed in 2 independent analyses: 1) COAPT analysis; and 2) MITRA-FR analysis. To achieve a comparable cohort, especially with

regard to the availability of RV parameters, patients with missing data for the application of adapted COAPT inclusion criteria were initially excluded from all further analyses.

The following parameters were used to identify patients as COAPT-eligible (16): SMR $\geq 3+$, NYHA functional class $\geq II$, LV ejection fraction $\geq 20\%$ and $\leq 50\%$, LV end-systolic diameter ≤ 70 mm, tricuspid regurgitation $\leq 2+$, pulmonary artery systolic

pressure ≤ 70 mm Hg (echocardiographic assessment), and preserved RV function as assessed by tricuspid annular plane systolic excursion ≥ 15 mm (17). Only patients meeting all of the aforementioned criteria were classified as COAPT-eligible. Patients with missing variables were excluded. Conversely, COAPT-ineligible patients met at least 1 of the contrary criteria.

In contrast to the published inclusion criteria, no information on previous heart failure hospitalizations, the origin of the primary regurgitant jet, mitral valve orifice area, leaflet anatomy, creatine kinase-MB level, chronic obstructive lung disease requiring continuous home oxygen therapy, chronic outpatient oral steroid use, and modified Rankin scale score at baseline was available. Because of the availability of echocardiographic data, SMR $\geq 3+$ was used for stratification instead of the previously published algorithm for MR quantification in the context of the COAPT trial (18). Supplemental Figure 1 depicts the classification of MR according to the published algorithm. In addition, the applied definition of RV dysfunction was not specified in COAPT. In accordance with a previously published analysis, tricuspid annular plane systolic excursion < 15 mm was therefore used (17).

In a second independent analysis, the following adapted MITRA-FR inclusion criteria were applied: NYHA functional class \geq II, LV ejection fraction $\geq 15\%$ and $\leq 40\%$, regurgitant volume > 30 mL/beat, and/or EROA > 20 mm². Only patients meeting all of the aforementioned criteria were classified as MITRA-FR-eligible. Patients with missing variables for the appropriate application of the MITRA-FR criteria were excluded. MITRA-FR-ineligible patients did fulfill at least 1 of the opposite criteria.

In contrast to the published inclusion criteria, no information on previous heart failure hospitalizations was available. Categorization of the predefined groups is depicted in Figure 1.

STATISTICAL ANALYSIS. Continuous variables are expressed as median (interquartile range [IQR]) and were compared using the Mann-Whitney *U* test. For selected continuous variables, the mean \pm SD is given. Binary variables are shown as count (frequency) and were compared using the chi-square test.

Box plots for 6-minute walk distance and MLHFQ are expressed as the median (IQR) of all differences between time points. The whiskers mark the smallest and largest measurements. The Mann-Whitney *U* test was used to test for differences; in case of comparisons between time points, the paired Mann-Whitney *U* test was calculated, and missing values at any time point were excluded. To assess differences in

outcomes, the predefined endpoint within 2 years of follow-up was analyzed. Median follow-up time was estimated by the reverse Kaplan-Meier estimator. Survival probabilities were evaluated using the Kaplan-Meier method. Groups were compared using the log-rank test. All survival analyses were conducted with the primary outcome censored at 2-year follow-up. A censoring curve is provided to describe the follow-up (Supplemental Figure 2). To examine predictors of all-cause mortality, univariable and multivariable Cox regression was calculated. Variables with *P* values < 0.05 in univariable logistic regression for all-cause mortality were chosen for further multivariable analysis. COAPT-eligible patients were excluded for the multivariable analysis. *P* values < 0.05 were considered to indicate statistical significance. *P* values and 95% confidence intervals (CIs) presented in this report were not adjusted for multiplicity, and therefore inferences drawn from these statistics may not be reproducible. All analyses were performed using R version 4.0.3 (R Foundation for Statistical Computing).

RESULTS

A total of 1,676 patients were included in the EuroSMR registry. After excluding patients with missing data regarding adapted COAPT inclusion criteria, 1,022 patients (median age 74 years [IQR: 68.0-79.7 years], 70.4% men, median European System for Cardiac Operative Risk Evaluation II score 7.0% [IQR: 4.1%-12.5%]) were included in the COAPT analysis. Among patients with the complete dataset, 353 (34.5%) met all adapted inclusion and none of the exclusion criteria applicable and were therefore classified as COAPT-eligible. In contrast, 669 patients (65.5%) were labeled as COAPT-ineligible.

The MITRA-FR analysis included all patients eligible for the COAPT analysis. After a further exclusion of 177 patients because of missing data for the application of adapted MITRA-FR criteria, 408 patients (48.3%) were categorized as MITRA-FR-eligible. Conversely, 437 patients (51.7%) were identified as MITRA-FR-ineligible (Figure 1). Clinical baseline characteristics according to COAPT and MITRA-FR status are given in Table 1. For comparison, Supplemental Tables 1 and 2 depict baseline and postprocedural parameters for patients initially excluded from any analysis. Supplemental Tables 3 and 4 present the respective parameters for patients excluded from the MITRA-FR analysis. Although limited by the absence of individual dosage

	COAPT Analysis			MITRA-FR Analysis		
	COAPT-Eligible (n = 353)	COAPT-Ineligible (n = 669)	P Value	MITRA-FR-Eligible (n = 408)	MITRA-FR-Ineligible (n = 437)	P Value
TABLE 1 Baseline Characteristics According to Adapted COAPT and MITRA-FR Status						
Sociodemographic						
Age, y	75.4 (68.0-80.0)	74.0 (68.0-79.3)	0.24 ^a	74.0 (67.0-79.0)	75.0 (68.0-80.0)	0.059 ^a
Male	234 (66.5)	485 (72.5)	0.54	295 (72.3)	289 (66.3)	0.69
Body mass index, kg/m ²	25.6 (23.4-28.6)	25.6 (23.2-28.7)	0.92 ^a	25.1 (22.9-28.0)	25.6 (23.3-28.4)	0.059 ^a
EuroSCORE II	6.0 (3.8-11.1)	7.7 (4.4-13.6)	0.0016 ^a	7.3 (4.3-13.1)	7.1 (4.0-12.4)	0.37 ^a
Cardiovascular risk factors						
Hypertension	240 (72.7)	428 (70.6)	0.55	251 (67.3)	300 (77.7)	0.0017
Diabetes	106 (30.1)	228 (36.1)	0.66	124 (31.4)	147 (35.7)	0.22
Cardiac comorbidities						
Previous myocardial infarction	110 (31.5)	216 (32.5)	0.81	134 (33.3)	119 (27.4)	0.78
Previous PCI	113 (40.8)	219 (43.5)	0.51	142 (41.6)	139 (42.8)	0.83
Previous CABG	59 (17.4)	137 (21.6)	0.13	68 (17.5)	87 (21.4)	0.19
History of atrial fibrillation	181 (51.3)	427 (63.8)	<0.001	228 (55.9)	280 (64.1)	0.18
Noncardiac comorbidities						
COPD	59 (16.8)	101 (15.2)	0.62	58 (14.3)	72 (16.6)	0.39
Previous stroke	27 (7.7)	65 (9.7)	0.33	34 (8.4)	41 (9.4)	0.69
Laboratory results						
NT-proBNP, pg/mL	2,638.0 (1,209.7-6,613.7)	3,817.0 (1,631.5-8,422.5)	0.015 ^a	3,500.0 (1,781.3-8,330.2)	3,125.5 (1,323.4-6,877.7)	0.17 ^a
eGFR, mL/min	46.0 (32.8-61.9)	45.0 (31.0-59.9)	0.54 ^a	44.9 (32.8-61.0)	46.0 (31.3-60.0)	0.92 ^a
eGFR ≤60, mL/min/1.73 m ²	239 (72.0)	480 (75.2)	0.31	287 (74.0)	297 (72.4)	0.68
Clinical presentation						
MLHFQ score, %	37.0 (24.7-52.0)	36.0 (25.7-55.0)	0.73 ^a	42.5 (31.0-57.0)	35.0 (25.0-54.0)	0.022 ^a
6-min walking distance, m	247.0 (140.0-372.9)	224.0 (133.3-340.0)	0.20 ^a	260.0 (150.0-360.0)	221.0 (133.2-330.0)	0.079 ^a
NYHA functional class						
II	61 (17.3)	70 (10.5)	0.003	54 (13.2)	51 (11.7)	0.57
III	235 (66.6)	405 (60.9)	0.87	260 (63.7)	272 (62.4)	0.74
IV	57 (16.1)	188 (28.3)	<0.001	94 (23.0)	111 (25.5)	0.46
Device therapy						
Previous CRT	87 (24.8)	182 (28.1)	0.29	104 (26.1)	99 (23.3)	0.41
Previous ICD	47 (27.5)	123 (30.2)	0.58	72 (31.9)	71 (26.6)	0.24

Continued on the next page

information, a high proportion of all patients received applicable guideline-directed medical therapy (Table 1). In particular, no information on the use of sodium-glucose transporter protein 2 inhibitors was available.

In a further analysis, 153 patients (37.2%) were identified as MITRA-FR and COAPT-eligible (Figure 2). Detailed characteristics and outcomes according to only MITRA-FR-eligible and both MITRA-FR and COAPT-eligible are provided (Supplemental Tables 5 and 6, Supplemental Figure 3).

BASELINE CHARACTERISTICS. Despite a higher prevalence of atrial fibrillation in COAPT-ineligible patients, no significant differences were found between the 2 groups regarding baseline demographic factors and cardiovascular risk factors (Table 1).

The retrospective application of adapted COAPT criteria resulted in a higher proportion of NYHA functional class IV in the COAPT-ineligible group (28.3% vs 16.1%; $P < 0.001$) as well as higher levels of

N-terminal pro-brain natriuretic peptide in the COAPT-ineligible group (3,817 pg/mL [IQR: 1,631-8,422 pg/mL] vs 2,638 pg/mL [IQR: 1,209-6,613 pg/mL]; $P = 0.015$). No significant differences were found for quality of life as assessed by MLHFQ or 6-minute walk distance.

In the MITRA-FR analysis, MITRA-FR-ineligible patients showed a significantly higher percentage of hypertension. In other respects, no significant differences were found regarding baseline demographic factors and cardiovascular risk factors.

Echocardiographic parameters are reported in Table 1. Despite the absence of MR severity grade 2+ because of the applied criteria in the COAPT analysis, no significant differences were noted at baseline for MR severity grade 3+ or grade 4+ or for EROA in both groups. Conversely, the application of adapted MITRA-FR exclusion criteria resulted in significant differences in the severity of MR between MITRA-FR-ineligible and MITRA-FR-eligible patients

TABLE 1 Continued

	COAPT Analysis			MITRA-FR Analysis		
	COAPT-Eligible (n = 353)	COAPT-Ineligible (n = 669)	P Value	MITRA-FR-Eligible (n = 408)	MITRA-FR-Ineligible (n = 437)	P Value
Medication						
Beta-blockers	277 (90.5)	497 (91.2)	0.84	311 (88.6)	309 (93.4)	0.43
ACE inhibitors, ARBs, or ARNIs	325 (92.1)	610 (91.2)	0.71	362 (88.7)	414 (94.7)	0.0022
MRAs	184 (70.5)	327 (75.2)	0.21	204 (69.2)	188 (74.6)	0.19
Loop diuretic agents	292 (97.7)	522 (97.9)	0.99	324 (98.5)	325 (97.9)	0.78
Echocardiographic parameters						
Severity of baseline mitral regurgitation						
Moderate to severe, grade 3+	168 (47.6)	301 (45.1)	0.16	174 (42.6)	245 (56.1)	<0.001
Severe, grade 4+	185 (52.4)	318 (47.6)	0.16	228 (55.9)	157 (35.9)	<0.001
Effective regurgitant orifice area, mm ²	31.6 ± 19.5	33.5 ± 28.9	0.89 ^a	41.3 ± 31.8	24.1 ± 14.2	<0.001 ^a
Regurgitant volume, mL/beat	41.9 ± 19.5	41.1 ± 23.1	0.19 ^a	53.5 ± 19.2	31.8 ± 19.2	<0.001 ^a
Left ventricular parameters						
Left ventricular end-systolic dimension, mm	63.0 (55.0-69.0)	63.0 (56.0-72.0)	0.063 ^a	66.0 (58.0-73.0)	60.0 (51.0-67.0)	<0.001 ^a
Left ventricular end-diastolic dimension, mm	51.0 (43.0-58.0)	53.0 (43.0-61.3)	0.015 ^a	54.0 (46.0-61.0)	48.0 (39.0-56.0)	<0.001 ^a
Left ventricular end-systolic volume, mL	120.0 (84.7-154.0)	133.0 (90.9-180.0)	<0.001 ^a	138.0 (104.1-179.0)	108.0 (72.0-155.3)	<0.001 ^a
Left ventricular end-diastolic volume, mL	186.0 (142.2-220.0)	186.5 (141.5-240.0)	0.16 ^a	196.9 (157.6-247.3)	170.5 (125.0-217.6)	<0.001 ^a
Left ventricular ejection fraction						
LVEF, %	34.0 (27.8-39.5)	30.0 (21.0-36.2)	<0.001 ^a	30.0 (24.0-34.9)	35.5 (25.0-44.0)	<0.001 ^a
LVEF ≥30%	241 (68.3)	334 (50.4)	<0.001 ^a	216 (52.9)	279 (63.8)	0.0017
Severity of baseline tricuspid regurgitation						
None to moderate	353 (100)	420 (63.5)	<0.001	317 (78.5)	323 (74.4)	0.20
Severe	0 (0)	241 (36.5)	<0.001	87 (21.5)	111 (25.6)	0.20
Vena contracta biplane, mm	4.0 (3.0-5.3)	6.0 (4.0-8.0)	<0.001 ^a	5.0 (3.5-7.0)	5.3 (4.0-7.5)	0.060 ^a
Right ventricular parameters						
Pulmonary artery systolic pressure, mm Hg	45.0 (37.2-55.0)	49.1 (39.0-60.0)	<0.001 ^a	48.0 (39.0-58.0)	48.0 (37.9-58.0)	0.49 ^a
TAPSE, mm	18.0 (16.6-21.0)	14.0 (12.0-17.0)	<0.001 ^a	16.0 (13.0-19.0)	16.0 (13.0-19.0)	0.84 ^a
RV-PA coupling, mm/mm Hg	0.4 (0.3-0.5)	0.3 (0.2-0.4)	<0.001 ^a	0.3 (0.3-0.4)	0.3 (0.3-0.5)	0.73 ^a

Values are median (interquartile range), n (%), or mean ± SD. ^aThe Wilcoxon rank test was used for skewed continuous variables.
ACE = angiotensin-converting enzyme; ARB = angiotensin receptor blocker; ARNI = angiotensin receptor-neprilysin inhibitor; CABG = coronary artery bypass graft; COAPT = Cardiovascular Outcomes Assessment of the MitraClip Percutaneous Therapy for Heart Failure Patients With Functional Mitral Regurgitation; COPD = chronic obstructive pulmonary disease; CRT = cardiac resynchronization therapy; eGFR = estimated glomerular filtration rate; EuroSCORE = European System for Cardiac Operative Risk Evaluation; ICD = implantable cardioverter-defibrillator; LVEF = left ventricular ejection fraction; MITRA-FR = Percutaneous Repair or Medical Treatment for Secondary Mitral Regurgitation; MLHFQ = Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire; MRA = mineralocorticoid receptor antagonists; NT-proBNP = N-terminal pro-brain natriuretic peptide; NYHA = New York Heart Association; PA = pulmonary arterial; PCI = percutaneous coronary intervention; RV = right ventricular; TAPSE = tricuspid annular plane systolic excursion.

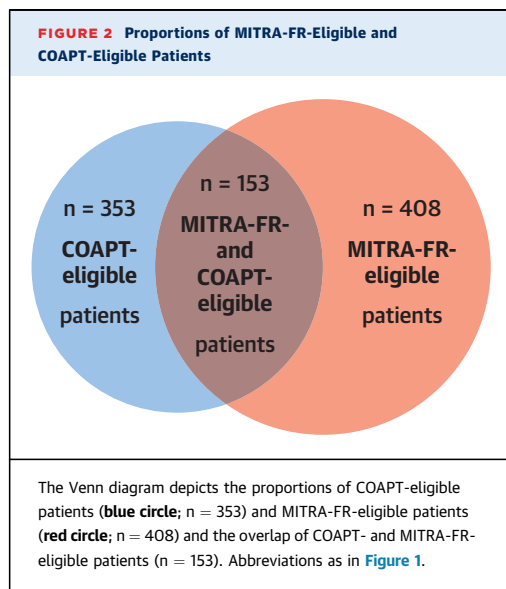
(EROA: 24.1 ± 14.2 mm² for MITRA-FR-ineligible patients vs 41.3 ± 31.8 mm² for MITRA-FR-eligible patients [*P* < 0.001]; regurgitant volume: 31.8 ± 19.2 mL/beat for MITRA-FR-ineligible patients vs 53.5 ± 19.2 mL/beat for MITRA-FR-eligible patients [*P* < 0.001]).

The median LV ejection fraction was 31% (IQR: 24%-38%), with significant differences between the groups (30% [IQR: 21%-36%] for COAPT-ineligible patients vs 34% [IQR: 28%-40%] for COAPT-eligible patients [*P* < 0.001]; 36% [IQR: 25%-44%] for MITRA-FR-ineligible patients vs 30% [IQR: 24%-35%] for MITRA-FR-eligible patients [*P* < 0.001]).

Regarding end-diastolic LV parameters, the COAPT analysis did not result in any significant differences between both groups. However, in the MITRA-FR analysis LV diameters and volumes differed significantly. MITRA-FR-eligible patients showed greater LV

diameters and volumes (LV end-systolic volume: 171 mL [IQR: 125-218 mL] for MITRA-FR-ineligible patients vs 197 mL [IQR: 158-247 mL] for MITRA-FR-eligible patients; *P* < 0.001).

Although the application of adapted COAPT criteria caused significant differences regarding tricuspid regurgitation severity and RV function, the MITRA-FR analysis revealed no such differences. Considering the adapted COAPT criteria of tricuspid regurgitation ≤2+, pulmonary artery systolic pressure ≤70 mm Hg, and tricuspid annular plane systolic excursion ≥15 mm, COAPT-eligible patients consequently had smaller tricuspid regurgitation vena contracta (4.0 mm [IQR: 3.0-5.3 mm] for COAPT-eligible patients vs 6.0 mm [IQR: 4.0-8.0 mm] for COAPT-ineligible patients; *P* < 0.001), lower pulmonary artery systolic pressure (45.0 mm Hg [IQR: 37.2-55.0 mm Hg] for COAPT-eligible patients vs 49.1 mm Hg [IQR: 39.0-



60.0 mm Hg] for COAPT-ineligible patients; $P < 0.001$) and higher tricuspid annular plane systolic excursion (18 mm [IQR: 16.6-21.0 mm] for COAPT-eligible patients vs 14 mm [IQR: 12-17 mm] for COAPT-ineligible patients; $P < 0.001$). Analyzing RV dysfunction defined by impaired RV-PA coupling (15), COAPT-ineligible patients showed a significant impairment of RV-PA coupling (0.3 mm/mm Hg [IQR: 0.2-0.4 mm/mm Hg] for COAPT-ineligible patients vs 0.4 mm/mm Hg [IQR: 0.3-0.5 mm/mm Hg] for COAPT-eligible patients; $P < 0.001$). In contrast, no significant differences regarding RV function and tricuspid regurgitation severity were found after applying the adapted MITRA-FR criteria.

COMPARABILITY WITH THE ORIGINAL TRIALS.

Supplemental Table 7 shows clinical and echocardiographic parameters at baseline for COAPT-eligible and MITRA-FR-eligible patients compared with the respective “device group” of the original trials (5,16).

Patients included in the COAPT trial showed higher rates of previous myocardial infarction and previous strokes in comparison with patients classified as COAPT-eligible. Although LV and RV parameters were comparable, patients in the original trial had higher mean EROA values ($0.41 \pm 0.15 \text{ cm}^2$ vs $0.32 \pm 0.20 \text{ cm}^2$ in COAPT-eligible patients).

In contrast, patients in the MITRA-FR trial showed higher median N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels (3,407 pg/mL vs 2,484 pg/mL for MITRA-FR-eligible patients) and greater mean LV end-diastolic volumes (136.2 mL/m^2 vs 114.1 mL/m^2 for MITRA-FR-eligible patients), while MR severity,

as assessed by EROA and regurgitant volume, was more severe in MITRA-FR-eligible patients ($0.41 \pm 0.32 \text{ cm}^2$ vs $0.31 \pm 0.10 \text{ cm}^2$ in the “intervention group”).

FOLLOW-UP, MORTALITY, AND COMBINED ENDPOINT RATES.

The median follow-up time was 2.2 years (IQR: 2.09-2.44 years), with a maximum follow-up duration of 10.49 years. Outcome was censored at 2-year follow-up. Supplemental Figure 2 shows steady censoring across the whole follow-up period, with a greater amount at 1 year. Survival analyses were conducted, including the censored cases; thus sensitivity analysis (Supplemental Figure 4) showed that the assumption of independent censoring was likely to be met because of low variation of the logarithmic hazard ratio (HR) after gamma imputation. Procedural and overall outcomes are reported in Table 2. Overall, 359 patients (35.2%) died during the 2-year follow-up period, with 1-year and 2-year mortality rates of 21.8% and 34.1%, respectively. Kaplan-Meier curves for all-cause mortality within 2 years revealed significant differences between COAPT-eligible and COAPT-ineligible patients (log-rank $P < 0.001$), in contrast to MITRA-FR-eligible versus MITRA-FR-ineligible patients (log-rank $P = 0.19$) (Central Illustration).

Univariable Cox regression analysis for all-cause mortality indicated a significant association of COAPT-eligible status with improved survival (HR: 0.60; 95% CI: 0.45-0.81; $P < 0.001$). Multivariable Cox regression analysis identified NYHA functional class IV (HR: 2.29; 95% CI: 1.53-3.42; $P < 0.001$), logarithmic N-terminal pro-brain natriuretic peptide (HR: 1.47; 95% CI: 1.24-1.75; $P < 0.001$), and RV-PA coupling as independent predictors of outcome (HR: 0.10; 95% CI: 0.02-0.57; $P = 0.009$) (Table 3).

QUALITY OF LIFE AND FUNCTIONAL OUTCOMES.

Irrespective of COAPT status, significant changes were found for 6-minute walk distance and MLHFQ score after M-TEER, with a significant increase in 6-minute walk distance after 6 weeks or latest follow-up for both subgroups (COAPT-eligible [n = 78]: median $\Delta +14 \text{ m}$ [$P = 0.0047$]; COAPT-ineligible [n = 120]: median $\Delta +57 \text{ m}$ [$P < 0.001$]) and a significant reduction for MLHFQ score (COAPT-eligible [n = 116]: median $\Delta -19.0$ [$P < 0.001$]; COAPT-ineligible [n = 157]: median $\Delta -11.0$ [$P < 0.001$]) (Figure 3). Changes in NYHA functional class are given in Supplemental Figure 5.

DISCUSSION

The aim of this study was to investigate the impact of the inclusion and exclusion criteria of the

TABLE 2 Overall Outcome and Postprocedural Parameters

	COAPT Analysis			MITRA-FR Analysis		
	COAPT-Eligible (n = 353)	COAPT-Ineligible (n = 669)	P Value	MITRA-FR-Eligible (n = 408)	MITRA-FR-Ineligible (n = 437)	P Value
Overall outcome						
All-cause death within 2 y	100 (25.2 ^a)	259 (38.2 ^a)	<0.001	155 (31.8 ^a)	154 (36.8 ^a)	0.19
Postprocedural outcome						
Severity of residual mitral regurgitation						
None to mild	236 (66.9)	441 (65.9)	0.82	257 (63.0)	305 (69.8)	0.043
Moderate	95 (26.9)	182 (27.2)	0.98	118 (28.9)	108 (24.7)	0.19
Moderate to severe	18 (5.1)	34 (5.1)	1.00	25 (6.1)	21 (4.8)	0.49
Severe	4 (1.1)	11 (1.6)	0.71	8 (2.0)	3 (0.7)	0.18
Latest follow-up (6 or 12 mo)						
Severity of mitral regurgitation						
None to mild	201 (56.9)	360 (53.8)	0.65	194 (47.5)	235 (53.7)	0.13
Moderate	57 (17.2)	70 (11.3)	0.70	69 (18.0)	36 (9.2)	<0.001
Moderate to severe	17 (5.1)	19 (3.1)	0.95	19 (4.9)	6 (1.5)	0.013
Severe	2 (0.6)	1 (0.2)	0.58	2 (0.5)	0 (0)	0.47
Clinical presentation						
MLHFQ score, %	21.0 (12.0-37.0)	25.0 (14.0-45.0)	0.070 ^b	30.0 (16.2-41.8)	22.5 (11.0-37.1)	0.033 ^b
6-min walking distance, m	293.5 (174.3-416.7)	285.0 (169.7-392.7)	0.63 ^b	281.0 (167.4-420.0)	284.0 (170.8-389.7)	0.85 ^b
NYHA functional class						
I	30 (16.7)	49 (14.1)	0.51	36 (18.0)	29 (12.4)	0.14
II	93 (51.7)	168 (48.3)	0.52	105 (52.5)	117 (50.2)	0.71
III	50 (27.8)	102 (29.3)	0.79	50 (25.0)	71 (30.5)	0.25
IV	7 (3.9)	29 (8.3)	0.82	9 (4.5)	16 (6.9)	0.40
Laboratory results						
NT-proBNP, pg/mL	1,917.0 (740.7-4,538.2)	2,228.5 (855.8-5,930.4)	0.35 ^b	2,484.0 (1,084.4-9,209.2)	1,824.0 (819.1-4,918.7)	0.054 ^b

Values are n (%) or median (interquartile range). ^aCumulative event rates were calculated using Kaplan-Meier estimator. ^bThe Wilcoxon rank test was used for skewed continuous variables.
Abbreviations as in Table 1.

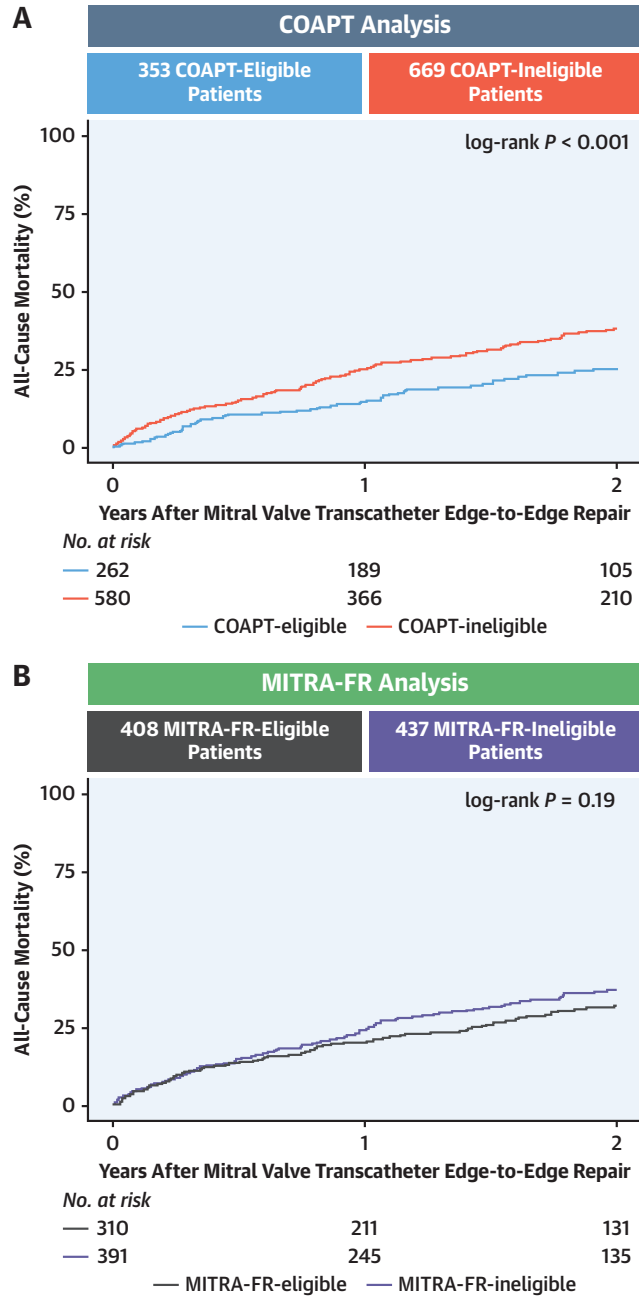
randomized controlled COAPT and MITRA-FR trials on outcomes among patients with relevant SMR undergoing M-TEER. Therefore, the respectively adapted inclusion and exclusion criteria of both trials were applied to a large European registry. The main findings are as follows: 1) in contrast to the inclusion and exclusion criteria used for the MITRA-FR trial, those used for the COAPT trial seem to adequately identify patients with superior survival after M-TEER; and 2) intraindividual significant symptomatic benefit was found in a subset of patients with available information regarding NYHA functional class, quality of life, and 6-minute walk distance, irrespective of COAPT eligibility status.

This is the largest study applying adapted COAPT and the first simultaneously applying MITRA-FR inclusion and exclusion criteria to a real-world M-TEER cohort. Regarding the COAPT analysis, in comparison with previously published analysis from a single-center retrospective study (Cologne, Germany) and a multicenter analysis (Italian/Portuguese), the lowest proportion of COAPT-eligible patients was found in our registry (n = 353 of 1,022 [34.5%] vs n = 62 of 122

[50.8%] in the Cologne study vs n = 197 of 304 [64.8%] in the Italian/Portuguese study) (17,19). All centers also participate in the EuroSMR registry, and at least a subset of previously analyzed patients were included in the present analysis. The discrepancy in the proportion of COAPT-eligible patients in all 3 cohorts is presumably attributable to the application of varying key inclusion and exclusion criteria of the COAPT trial, resulting in different approximations of the true percentage of patients eligible for the COAPT trial.

Despite a carefully executed translational application of the respective trial enrollment criteria on a real-world cohort of patients with SMR, noteworthy differences in baseline characteristics compared with the intervention arm of the original trials were present (Supplemental Table 7). It is essential to highlight that COAPT-eligible patients had smaller LV dimensions compared with patients in the original trial. MITRA-FR-eligible patients likewise had smaller LV end-diastolic volumes than patients in the original trial (114.1 ± 41.0 mL/m² among MITRA-FR-eligible patients vs 136.2 ± 37.4 mL/m² in the original trial).

CENTRAL ILLUSTRATION Outcomes Stratified by Adapted Inclusion Criteria



Koell, B. *et al.* J Am Coll Cardiol. 2021;78(24):2408-2421.

Outcomes were examined in 2 independent analyses: COAPT (Cardiovascular Outcomes Assessment of the MitraClip Percutaneous Therapy for Heart Failure Patients With Functional Mitral Regurgitation) analysis (**left**) and MITRA-FR (Percutaneous Repair or Medical Treatment for Secondary Mitral Regurgitation) analysis (**right**). Although the application of adapted COAPT criteria resulted in successful identification of patients with lower mortality rates (Kaplan-Meier analysis for all-cause mortality within 2 years; **A**), stratification according to adapted MITRA-FR criteria determined groups with comparable outcomes (**B**).

TABLE 3 Univariable and Multivariable Cox Regression Analysis of All-Cause Mortality in 2 Years for the COAPT-Analysis

	n	Univariable Cox Regression		Multivariable Cox Regression	
		HR (95% CI)	P Value	Multivariable HR (95% CI)	P Value
COAPT status					
COAPT-eligible	842	0.60 (0.45-0.81)	<0.001		
COAPT inclusion criteria					
TAPSE \geq 15 mm	786	0.62 (0.48-0.81)	<0.001	0.95 (0.61-1.48)	0.82
Baseline TR \leq 2+	834	0.81 (0.61-1.08)	0.16		
PASP \leq 70 mm Hg	756	1.67 (0.88-3.14)	0.11		
LVEF 20%-50%	838	0.71 (0.51-0.98)	0.039	0.57 (0.34-0.98)	0.041
LVEDS \leq 70 mm	731	0.90 (0.56-1.44)	0.66		
Sociodemographic					
Age, y	841	1.02 (1.00-1.03)	0.018	1.01 (0.99-1.03)	0.26
Male	841	0.97 (0.74-1.27)	0.81		
Comorbidities					
eGFR \leq 60 mL/min/1.73 m ²	791	1.63 (1.18-2.25)	0.003	1.27 (0.77-2.09)	0.36
History of atrial fibrillation	842	1.38 (1.05-1.81)	0.019	1.34 (0.87-2.06)	0.18
Clinical presentation					
NYHA functional class IV	838	1.85 (1.43-2.40)	<0.001	2.29 (1.53-3.42)	<0.001
Log NT-proBNP, pg/mL	488	1.44 (1.26-1.66)	<0.001	1.47 (1.24-1.75)	<0.001
Echocardiographic parameters					
RV-PA coupling, mm/mm Hg	708	0.21 (0.08-0.52)	<0.001	0.10 (0.02-0.57)	0.009
Effective regurgitant orifice area \geq 40 mm ²	679	0.94 (0.68-1.31)	0.71		
LVEDVi, mL/m ²	795	1.00 (1.00-1.00)	0.63		
LVEF, %	838	0.99 (0.98-1.00)	0.13		

Variables with P values <0.05 in univariable logistic regression for all-cause mortality were chosen for further multivariable analysis. COAPT-eligible patients were excluded for the multivariable analysis.

CI = confidence interval; HR = hazard ratio; LVEDVi = left ventricular end-diastolic volume index; LVEDS = left ventricular end-systolic diameter; MR = mitral regurgitation; PASP = pulmonary artery systolic pressure; TR = tricuspid regurgitation; other abbreviations as in Table 1.

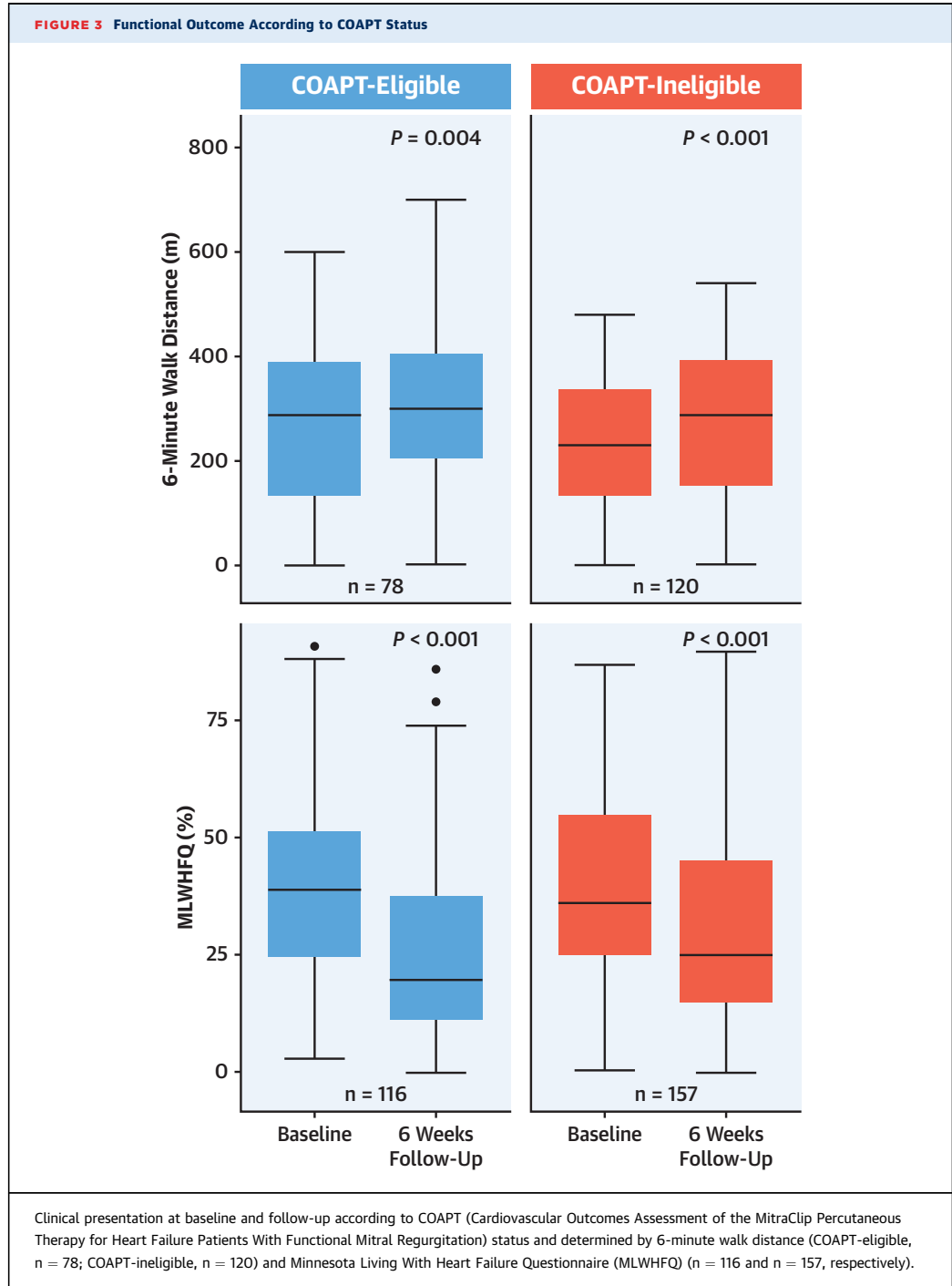
Even more crucially, the retrospective application of adapted enrollment criteria conversely resulted in diametrically opposing EROA values (median EROA 0.32 ± 0.20 cm² among COAPT-eligible patients vs 0.41 ± 0.15 cm² in the original COAPT trial; 0.41 ± 0.32 cm² among MITRA-FR-eligible patients vs 0.31 ± 0.10 cm² in the original MITRA-FR trial).

COAPT VERSUS MITRA-FR AND TRANSLATIONAL PERSPECTIVES TO THIS COHORT. The randomized controlled COAPT trial demonstrated superiority of M-TEER and guideline-directed medical therapy for relevant SMR compared with guideline-directed medical therapy alone (5), whereas the MITRA-FR trial failed to show significant benefits (6). Hence, it could conceivably be hypothesized that these differences may partly be explained by divergent inclusion and exclusion criteria used in both studies.

Both studies represent highly selected patient cohorts: during the 1,640 days of enrollment for the COAPT trial, merely 614 of 1,576 screened patients (38.9%) at 78 Canadian and U.S. centers were

randomized (1.75 patients per center and year); in MITRA-FR, 304 of 452 screened patients (67.2%) were randomized during an enrollment period of 1,217 days at 37 sites in France (2.46 patients per center and year). There is ongoing discussion about the applicability of the divergent results of the MITRA-FR and COAPT trials with respect to advocating that patients undergo M-TEER for relevant SMR (20,21).

To reconcile the divergent findings, the concept of disproportionate MR was introduced by Grayburn et al (22), distinguishing between proportionate and disproportionate MR on the basis of whether MR is greater than expected by end-diastolic volumes. In addition, no convincing explanation was found after regurgitant volume-based patient stratification in an analysis comparing the mean echocardiographic results in both the MITRA-FR and COAPT trials, questioning the concept of EROA/LV end-diastolic volume-based proportionality (23). A subsequent analysis of this particular concept in the EuroSMR registry could not confirm the EROA/LV end-diastolic volume ratio as a predictor of patient outcomes (24). In line with this, a subanalysis of the MITRA-FR trial



was not able to identify a subset of patients with superior outcomes after M-TEER, irrespective of echocardiographic MR or LV parameters or the combination thereof (25).

In the context of a retrospective analysis and in the absence of a control cohort, it seems crucial for all analyses and subsequent interpretations that our data cannot prove an overall survival benefit of M-TEER.

Accordingly, the survival benefit of COAPT-eligible compared with COAPT-ineligible patients is not to be equated with the results of the original COAPT trial. In contrast to those used in MITRA-FR, the application of adapted COAPT criteria in this cohort allowed simple and reliable prognostic stratification and, therefore, is in line with the current recommendations of the joint position European statement (12).

Comparing the respective inclusion and exclusion criteria used in both trials, noteworthy differences are present. Apart from LV ejection fraction and NYHA functional class, MITRA-FR criteria focused on the severity of MR by using EROA and regurgitant volume cutoffs for inclusion. In contrast, the COAPT criteria took RV dysfunction, pulmonary artery systolic pressure, and tricuspid regurgitation severity into account. Apart from NYHA functional class IV and logarithmic N-terminal pro-brain natriuretic peptide, our multivariable Cox regression analysis emphasizes the prognostic importance of RV function and the absence of pulmonary hypertension by identifying RV-PA coupling as an independent predictor of outcome. In a direct comparison, the COAPT trial considered even physical evidence of right-sided congestive heart failure with echocardiographic evidence of moderate or severe RV dysfunction as an exclusion criterion. In MITRA-FR, no RV functional parameter was regarded for trial enrollment, and only pulmonary artery systolic pressure and tricuspid regurgitation grade were collected within the course of the study. It is warranted that RV function and associated parameters might deserve more attention in future M-TEER outcome studies.

Long-standing relevant SMR drives adverse remodeling and is associated with an increase in left atrial size, a decrease in RV function, and the development of tricuspid regurgitation (26). By applying adapted COAPT criteria, a subset of patients with smaller LV diameters, preserved RV function, and absence of relevant tricuspid regurgitation were successfully identified. Subsequently, these COAPT-eligible patients are characterized by lower values of N-terminal pro-brain natriuretic peptide and superior NYHA functional class (27). Whether adapted COAPT criteria identify a subset of patients in an earlier stage of MR or a specific phenotype remains uncertain. Taking the natural history of SMR with its potential risk for subsequent RV dysfunction into account, the question of the optimal timing for M-TEER prevails.

SYMPTOMATIC BENEFITS. As demonstrated before, M-TEER holds the potential to significantly improve functional status as assessed by 6-minute walk distance (28,29) and symptom burden as assessed by

NYHA functional class (2), even in critically ill, decompensated patients (30). Considering the safety profile of M-TEER, our data are in line with a recent European position paper on SMR emphasizing that this therapeutic approach should not be offered solely on the basis of COAPT eligibility criteria, but heart team adjudication may also focus on symptomatic relief in selected patients (12). Previously published registry data indicate that symptomatic benefit can be expected in a large proportion of patients undergoing M-TEER (2,31). For the subset of patients with the respective data on functional status, this analysis demonstrated symptomatic alleviation, irrespective of COAPT eligibility status. Therefore, it seems justified not to withhold M-TEER in symptomatic candidates identified as suitable and appropriate for interventional treatment by heart team consensus.

STUDY LIMITATIONS. By applying adapted inclusion and exclusion criteria to a retrospective real-life cohort, important inherent limitations must be taken into account, and findings should be interpreted with caution and can only be hypothesis generating. Of the criteria published in the COAPT trial, sufficient data in the registry are available only for a limited number of items. It seems to be particularly worth emphasizing that a control group for COAPT-ineligible patients is lacking, and their potential prognostic benefit after M-TEER cannot be judged on the basis of the available data. In addition, corrected N-terminal pro-brain natriuretic peptide was not used to stratify patients in the present analysis, as it was a combined criterion in the original COAPT trial: rehospitalization for heart failure within the previous 12 months and/or corrected N-terminal pro-brain natriuretic peptide $\geq 1,500$ pg/mL. Furthermore, the comparability with the original trials may be biased, as COAPT included only patients in whom medical therapy had already failed, as adjudicated by an eligibility committee. In our analysis, no information about the duration of guideline-directed medical therapy or the daily dose was available. As this patient population has not been examined in randomized controlled trials, further data are warranted. Diametrical EROA and LV diameters of the COAPT and MITRA-FR analysis compared with the respective original trials may restrict comparability. However, neither EROA nor LV diameters were identified as independent predictors of outcomes in the performed Cox regression analysis. Data on functional outcome (ie, 6-minute walk distance and MLHFQ score) were available in only a modest proportion of patients. Therefore all results on functional outcome must be interpreted with caution.

CONCLUSIONS

In contrast to those used in MITRA-FR, adapted COAPT enrollment criteria appear to adequately identify a specific phenotype of patients with SMR with lower mortality rates following M-TEER. The retrospective application of adapted COAPT enrollment criteria in this real-world cohort enabled adequate prognostic stratification and, thus, conceivably contributes to future patient selection for M-TEER.

FUNDING SUPPORT AND AUTHOR DISCLOSURES

Dr Orban has received speaker honoraria from Abbott Medical. Dr Kalbacher has received speaker honoraria from Abbott Medical and Edwards Lifesciences; has received travel expenses from Abbott Medical and Edwards Lifesciences; and has received proctor fees from Edwards Lifesciences. Dr Hausleiter has received speaker honoraria from Abbott Medical. Dr Pfister has received speaker honoraria and travel expenses from Abbott Medical. Dr Baldus has received speaker honoraria from Abbott Medical and Edwards Lifesciences; and has received research grants from Abbott Medical. Dr Lubos has received speaker honoraria, travel expenses, and research grants from Abbott Medical. Dr Lurz has received speaker honoraria from Abbott Medical; and has received consultant fees from Abbott Medical and Edwards Lifesciences. Dr Karam has received consultant fees from Abbott Medical. Dr Iliadis has received consultant fees from Abbott Medical and Edwards Lifesciences; and has received travel expenses from Abbott Medical. Dr Petrescu has received consultant fees and research grants from Abbott Medical. Dr Metra has received consultant fees from Abbott Medical; and has received speaker honoraria from

Edwards Lifesciences. Dr Windecker has received research grants from Abbott Medical and Edwards Lifesciences. Dr Ludwig has received travel expenses from Edwards Lifesciences. All other authors have reported that they have no relationships relevant to the contents of this paper to disclose.

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE: Dr Daniel Kalbacher, University Heart and Vascular Centre, Martinistrasse 52, 20246 Hamburg, Germany. E-mail: d.kalbacher@uke.de. Twitter: [@BenediktKoell](https://twitter.com/BenediktKoell), [@DanielKalbacher](https://twitter.com/DanielKalbacher).

PERSPECTIVES

COMPETENCY IN PATIENT CARE AND

PROCEDURAL SKILLS: The criteria for inclusion of participants in the COAPT and MITRA-FR trials differed, which may explain the disparate outcomes of these studies. The available data support the use of M-TEER in a substantial proportion of patients with symptomatic SMR.

TRANSLATIONAL OUTLOOK: The association of indexes of RV function with clinical outcomes warrants further study in patients undergoing catheter-based interventions for MR.

REFERENCES

- Nickenig G, Estevez-Loureiro R, Franzen O, et al. Percutaneous mitral valve edge-to-edge repair in-hospital results and 1-year follow-up of 628 patients of the 2011-2012 Pilot European Sentinel Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(9):875-884.
- Puls M, Lubos E, Boekstegers P, et al. One-year outcomes and predictors of mortality after MitraClip therapy in contemporary clinical practice: results from the German transcatheter mitral valve interventions registry. *Eur Heart J*. 2016;37(8):703-712.
- Neuss M, Schau T, Schoepp M, et al. Patient selection criteria and midterm clinical outcome for MitraClip therapy in patients with severe mitral regurgitation and severe congestive heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2013;15(7):786-795.
- Sorajja P, Vemulapalli S, Feldman T, et al. Outcomes with transcatheter mitral valve repair in the United States: an STS/ACC TVT Registry report. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(19):2315-2327.
- Stone GW, Lindenfeld J, Abraham WT, et al. Transcatheter mitral-valve repair in patients with heart failure. *N Engl J Med*. 2018;379(24):2307-2318.
- Obadia J-F, Messika-Zeitoun D, Leurent G, et al. Percutaneous repair or medical treatment for secondary mitral regurgitation. *N Engl J Med*. 2018;379(24):2297-2306.
- lung B, Armoiry X, Vahanian A, et al. Percutaneous repair or medical treatment for secondary mitral regurgitation: outcomes at 2 years. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(12):1619-1627.
- Pibarot P, Delgado V, Bax JJ. MITRA-FR vs. COAPT: lessons from two trials with diametrically opposed results. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2019;20(6):620-624.
- Praz F, Grasso C, Taramasso M, et al. Mitral regurgitation in heart failure: time for a rethink. *Eur Heart J*. 2019;40(27):2189-2193.
- 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. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(4):e25-e197.
- Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, et al. 2021 ESC/EACTS guidelines for the management of valvular heart disease developed by the Task Force for the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. Published online August 28, 2021. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab395>
- Coats AJS, Anker SD, Baumbach A, et al. The management of secondary mitral regurgitation in patients with heart failure: a joint position statement from the Heart Failure Association (HFA), European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI), European Heart Rhythm Association (EHRA), and European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021;42(13):1254-1269.
- 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. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2014;84(4):591-598.
- Lancellotti P, Tribouilloy C, Hagendorff A, et al. Recommendations for the echocardiographic assessment of native valvular regurgitation: an executive summary from the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2013;14(7):611-644.
- Tello K, Wan J, Dalmer A, et al. Validation of the tricuspid annular plane systolic excursion/systolic pulmonary artery pressure ratio for the assessment of right ventricular-arterial coupling in severe pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2019;12(9):e009047.
- Mack MJ, Abraham WT, Lindenfeld J, et al. Cardiovascular outcomes assessment of the MitraClip in patients with heart failure and

secondary mitral regurgitation: design and rationale of the COAPT trial. *Am Heart J.* 2018;205:1–11.

17. Adamo M, Fiorelli F, Melica B, et al. COAPT-like profile predicts long-term outcomes in patients with secondary mitral regurgitation undergoing MitraClip implantation. *J Am Coll Cardiol Interv.* 2021;14(1):15–25.
18. Asch FM, Grayburn PA, Siegel RJ, et al. Echocardiographic outcomes after transcatheter leaflet approximation in patients with secondary mitral regurgitation: the COAPT trial. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(24):2969–2979.
19. Iliadis C, Metzke C, Körber MJ, Baldus S, Pfister R. Impact of COAPT trial exclusion criteria in real-world patients undergoing transcatheter mitral valve repair. *Int J Cardiol.* 2020;316:189–194.
20. Mauricio R, Kumbhani DJ. MitraClip: how do we reconcile the inconsistent findings of MITRA-FR and COAPT? *Curr Cardiol Rep.* 2019;21(12):150.
21. Atianzar K, Zhang M, Newhart Z, Gafoor S. Why did COAPT win while MITRA-FR failed? Defining the appropriate patient population for MitraClip. *Interv Cardiol.* 2019;14(1):45–47.
22. 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. *J Am Coll Cardiol Img.* 2018;12(2):353–362.
23. Gaasch WH, Aurigemma GP, Meyer TE. An appraisal of the association of clinical outcomes with the severity of regurgitant volume relative to end-diastolic volume in patients with secondary mitral regurgitation. *JAMA Cardiol.* 2020;5(4):476–481.
24. Orban M, Karam N, Lubos E, et al. Impact of proportionality of secondary mitral regurgitation on outcome after transcatheter mitral valve repair. *J Am Coll Cardiol Img.* 2021;14(4):715–725.
25. Messika-Zeitoun D, lung B, Armoiry X, et al. Impact of mitral regurgitation severity and left ventricular remodeling on outcome after MitraClip implantation: results from the Mitra-FR trial. *J Am Coll Cardiol Img.* 2021;14(4):742–752.
26. Bartko PE, Pavo N, Pérez-Serradilla A, et al. Evolution of secondary mitral regurgitation. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2018;19(6):622–629.
27. Bartko PE, Arfsten H, Frey MK, et al. Natural history of functional tricuspid regurgitation: implications of quantitative Doppler assessment. *J Am Coll Cardiol Img.* 2019;12(3):389–397.
28. Ledwoch J, Franke J, Lubos E, et al. Prognostic value of preprocedural 6-min walk test in patients undergoing transcatheter mitral valve repair—insights from the German transcatheter mitral valve interventions registry. *Clin Res Cardiol.* 2018;107(3):241–248.
29. Lindenfeld J, Abraham WT, Grayburn PA, et al. Association of effective regurgitation orifice area to left ventricular end-diastolic volume ratio with transcatheter mitral valve repair outcomes. *JAMA Cardiol.* 2021;6(4):427–436.
30. Rudolph V, Huntgeburth M, Bardeleben RS von, et al. Clinical outcome of critically ill, not fully recompensated, patients undergoing MitraClip therapy. *Eur J Heart Fail.* 2014;16(11):1223–1229.
31. 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, Non-randomized Post-Approval Study of the MitraClip Therapy in Europe. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(12):1052–1061.

KEY WORDS edge-to-edge repair, secondary mitral regurgitation, transcatheter mitral valve repair

APPENDIX For supplemental figures and tables, please see the online version of this paper.

II. Kontext der Publikation und weitere Ergebnisse

1. Einleitung

Entsprechend ihrer Ätiologie wird die Mitralklappeninsuffizienz (eng. mitral regurgitation; MR) in eine primäre (bzw. degenerative) sowie sekundäre (bzw. funktionelle) Form unterteilt. Dabei handelt es sich um zwei elementar divergierende Erkrankungen, die sich anatomisch, in ihrer Prognose und ihrer Therapie grundlegend unterscheiden. Während bei der primären MR ein anatomischer Defekt der Mitralklappe bzw. des subvalvulären Mitralklappenhalteapparates an sich vorliegt, wird die sekundäre MR (SMR) durch eine erhaltene Mitralklappenanatomie bei gleichzeitigem Vorliegen geometrischer Veränderungen des linken Atriums bzw. des linken Ventrikels definiert. Diese Veränderungen basieren auf ischämische sowie nicht ischämische Ursachen (z.B. Vorhofflimmern, Hypertonie, genetische Ursachen, abgelaufene Myokarditiden) und führen meist durch eine Dislokation der Papillarmuskeln und Chordae Tendineae zu einem Koaptationsdefekt und konsekutiver MR (1). Die sekundäre MR ist mit einer deutlich eingeschränkten Lebensqualität, erhöhten Rehospitalisierungsraten und einem verkürzten Überleben vergesellschaftet (2).

Während die europäischen sowie amerikanischen Leitlinien bei einer therapierelevanten primären MR eine operative Mitralklappenrekonstruktion empfehlen (3,4), beinhaltet die Therapieempfehlung einer SMR eine leitliniengerechte medizinische Therapie (eng. guideline-directed medical therapy; GDMT) und falls möglich eine kardiale Resynchronisationstherapie. Diese Therapieoptionen können zu einer Verbesserung der linksventrikulären Auswurffraktion (eng. left ventricular ejection fraction; LVEF), einer Verbesserung der Symptomatik sowie einer Reduktion der SMR führen (5–11). Sollte trotz ausgeschöpfter konservativer Therapie weiterhin eine hochgradige SMR mit entsprechender Symptomatik bestehen, wird aktuell eine interdisziplinäre Besprechung im sogenannten Heart Team zur Evaluation einer interventionellen bzw. operativen Versorgung empfohlen (3,4).

Die operative Mitralklappenrekonstruktion konnte jedoch in diesem speziellen Patient:innenkollektiv bisher keine überzeugenden Daten für einen prognostischen Vorteil liefern und ist weiterhin mit einem hohen perioperativen Risiko vergesellschaftet (5,12–15). Lediglich bei Patient:innen mit therapierelevanter SMR

und zusätzlich bestehender Indikation zur operativen Myokardrevaskularisation wird aktuell eine operative Versorgung als Kombinationseingriff empfohlen (3,4).

Seit mehr als einer Dekade wird die kathetergestützte Edge-to-Edge-Reparatur der Mitralklappe (eng. mitral valve transcatheter edge-to-edge repair; M-TEER) zunehmend zur Behandlung einer relevanten SMR bei symptomatischen hochrisiko Patient:innen eingesetzt (16,17). Neben einem hohen periprozeduralen Sicherheitsprofil und guten Erfolgsraten, kann bei einem Großteil der Patient:innen eine Verbesserung der Symptomatik sowie der Lebensqualität erreicht werden (18,19).

Für die interventionelle Therapie einer relevante SMR mittels M-TEER liegen jedoch aktuell kontroverse Daten vor (20–22). Im Jahr 2018 konnte die randomisiert kontrollierte Studie *Cardiovascular Outcomes Assessment of the MitraClip Percutaneous Therapy for Heart Failure Patients with Functional Mitral Regurgitation* (COAPT) einen Überlebensvorteil bei Patient:innen mit relevanter SMR nachweisen, die zusätzlich zur GDMT mittels M-TEER therapiert wurden (20). In der gleichzeitig veröffentlichten MITRA-FR-Studie (*Percutaneous Repair with the MitraClip Device for Severe Functional/Secondary Mitral Regurgitation*) mit fast identem Studiendesigne konnte dieser Effekt allerdings nicht nachgewiesen werden (21). Auf Basis dieser divergierenden Ergebnisse beider randomisiert-kontrollierten Studien folgte eine intensive wissenschaftliche Debatte, um die möglichen Unterschiede beider Studien zu identifizieren und ihre klinische Relevanz für die interventionelle Versorgung der einer relevanten SMR zu definieren (23,24). Aufgrund der unterschiedlichen Ergebnisse der COAPT- und MITRA-FR-Studie empfehlen die aktuellen amerikanischen und europäischen Leitlinien sowie eine gemeinsame europäische Stellungnahme zur Therapie einer relevanten SMR die interventionelle Versorgung mittels M-TEER insbesondere bei Patient:innen, die basierend ihrer anatomischen Charakteristika die COAPT-Einschluss Kriterien erfüllen würden (3,4,25).

Um den möglichen Effekt der unterschiedlichen Ein- und Ausschluss Kriterien beider Studien auf die Selektion und das Outcome von Patient:innen mit SMR zu untersuchen, wurden daher in dieser Studie die jeweils adaptierten Ein- und Ausschlusskriterien der COAPT- und MITRA-FR-Studie auf ein großes europäisches retrospektives Register für SMR-Patient:innen angewendet.

2. Material und Methoden

2.1. Studienpopulation

Diese retrospektive Analyse beinhaltet prä-, intra- und postprozedurale Daten anonymisierter Patient:innen mit relevanter SMR des EuroSMR-Registers (Deutsches Register für klinische Studien, DRKS00017428). Die inkludierten Patient:innen wurden zwischen 11/2008 und 09/2019 an 11 europäischen Zentren mittels M-TEER behandelt. Alle Patient:innen erhielten gemäß der geltenden Leitlinienempfehlungen ein GDMT und wurden vor der Prozedur durch interdisziplinäres Heart Team als inoperabel eingestuft. Die Studie wurde von den Ethikkommissionen der teilnehmenden Zentren genehmigt.

Das Follow-Up erfolgte in den entsprechenden Institutionen durch ambulante Kontrollen bzw. nach telefonischer Abfrage. Als primärer Studienendpunkt wurde die Gesamtmortalität definiert (zensiert nach einer Nachbeobachtungszeit von zwei Jahren).

2.2. Prozedur und echokardiographische Beurteilung

Die interventionelle Therapie wurde unter Vollnarkose und nach etablierten Protokollen durchgeführt (26). Die echokardiographischen Untersuchungen wurden von erfahrenen Ärzt:innen in jeder teilnehmenden Institution durchgeführt und umfassten die Beurteilung des linksventrikulären Volumens (enddiastolisch und endsystolisch), der Durchmesser und der LVEF. Der Schweregrad der SMR wurde anhand eines umfassenden, multiparametrischen Ansatzes gemäß den europäischen Empfehlungen bewertet (27). Dieser umfasst die Vena contracta, die effektive Regurgitationsöffnung (eng. effective regurgitation orifice area; EROA) und das Regurgitationsvolumen. Die SMR wurde auf einer vierstufigen Skala eingestuft. Die Funktion des rechten Ventrikels (RV) wurde anhand der systolischen Exkursion der Trikuspidalebene (eng. tricuspid annular plane systolic excursion; TAPSE) ermittelt. Der systolische Pulmonalarterielle Druck (eng. pulmonary arterial systolic pressure; PASP) wurde aus der Geschwindigkeit des Trikuspidalklappeninsuffizienz und dem geschätzten Druck des rechten Vorhofs berechnet. Die Kopplung zwischen RV und Pulmonalarterie (eng. RV-PA Coupling) wurde anhand des TAPSE/PASP-Verhältnisses berechnet, das als nichtinvasiver Index für die RV-Funktion dient (28).

2.3. Anwendung der adaptierten Ein- und Ausschlusskriterien

Die aus den COAPT- und MITRA-FR-Studien adaptierten Einschlusskriterien wurden in zwei separaten Analysen angewendet (20,21):

1. COAPT Analyse:

Patient:innen wurden als *COAPT-eligible* eingestuft, wenn sie alle folgenden Kriterien erfüllten: SMR $\geq 3+$, NYHA-Klasse $\geq II$, LVEF zwischen 20% und 50%, LV-endsystolischer Durchmesser ≤ 70 mm, Trikuspidalinsuffizienz $\leq 2+$, PASP ≤ 70 mmHg und erhaltene RV-Funktion (TAPSE ≥ 15 mm). Patient:innen mit unvollständigen Daten für diese Variablen wurden ausgeschlossen. Patient:innen, die eines oder mehrere dieser Kriterien nicht erfüllten, wurden als *COAPT-ineligible* eingestuft.

Aufgrund der begrenzten Datenverfügbarkeit konnten einige ursprüngliche COAPT-Kriterien nicht in diese Analyse inkludiert werden, darunter frühere Krankenhausaufenthalte aufgrund einer dekompenzierten Herzinsuffizienz, Mitralklappenanatomie, Mitralklappenöffnung, Kreatinkinase-MB-Spiegel, chronisch obstruktive Lungenerkrankung, und eine modifizierte Rankin-Skala. Darüber hinaus wurde die RV-Dysfunktion in der ursprünglichen COAPT-Studie nicht explizit definiert; daher wurde in Übereinstimmung mit früheren Veröffentlichungen ein TAPSE von < 15 mm definiert.

2. MITRA-FR Analyse:

Patient:innen wurden als *MITRA-FR-eligible* eingestuft, wenn sie alle folgenden Kriterien erfüllten: NYHA-Klasse $\geq II$, LVEF zwischen 15% und 40% und entweder ein Regurgitationsvolumen > 30 ml oder eine EROA > 20 mm². Wie bei der COAPT-Analyse wurden Patient:innen mit fehlenden Daten ausgeschlossen und diejenigen, die mindestens ein Kriterium nicht erfüllten, als *MITRA-FR-ineligible* eingestuft.

Die ursprünglichen MITRA-FR-Studienparameter, die für diese Analyse nicht verfügbar waren, umfassten Daten zu früheren Krankenhausaufenthalten aufgrund einer dekompenzierten Herzinsuffizienz.

Die entsprechende Anwendung der adaptierten Ein- und Ausschlusskriterien ist in der **Abbildung 1** zusammengefasst.

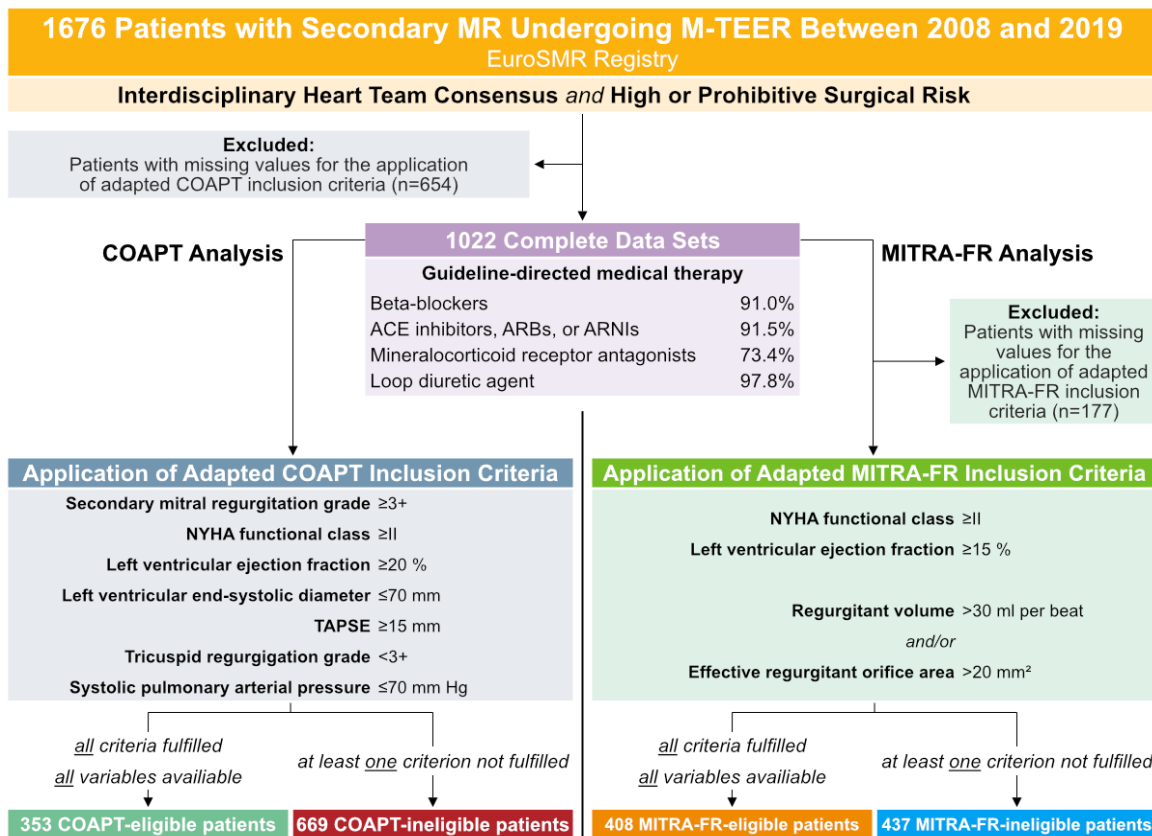


Abbildung 1. Die Applikation der adaptierten COAPT und MITRA-FR-Einschlusskriterien auf ein retrospektives Register erfolgte, um den Einfluss der entsprechenden Kriterien auf die Überlebenswahrscheinlichkeit zu untersuchen. 1022 Patient*innen mit sekundärer Mitralklappeninsuffizienz und leitliniengerechter medikamentöser Therapie, die mittels transkatheter Edge-to-Edge-Reparatur der Mitralklappe (M-TEER) behandelt wurden. Alle Patient:innen wurden in zwei unabhängigen Analysen untersucht: COAPT-Analyse (links) und MITRA-FR-Analyse (rechts).

ACE=angiotensin-converting enzyme; ARB=angiotensin receptor blocker; ARNI=angiotensin receptor-neprilysin inhibitor; EuroSMR=European Registry of Transcatheter Repair for Secondary Mitral Regurgitation; NYHA=New York Heart Association; TAPSE=tricuspid annular plane systolic excursion.

2.4. Statistische Analyse

Kontinuierliche Variablen werden als Mediane mit Interquartilbereichen (IQR: 25. bis 75. Perzentil) dargestellt und mit dem Mann-Whitney-U-Test verglichen. Für ausgewählte kontinuierliche Variablen werden Mittelwerte \pm Standardabweichungen angegeben. Kategoriale Variablen werden als Anzahlen und Prozentsätze dargestellt und mit dem χ^2 -Test verglichen.

Boxplots der 6-Minuten Gehstrecke (eng. 6-minute walking distance; 6MWD) und der Lebensqualität (Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire; MLHFQ) spiegeln den Median und IQR der Veränderungswerte über die Zeitpunkte wider. Die Whisker zeigen den gesamten Bereich ohne Ausreißer an. Die Unterschiede wurden mit dem gepaarten Mann-Whitney-U-Test bewertet. Fälle mit fehlenden Werten zu einem beliebigen Zeitpunkt wurden ausgeschlossen.

Der primäre Endpunkt (Gesamtmortalität) wurde über einen Nachbeobachtungszeitraum von zwei Jahren analysiert. Die mediane Nachbeobachtungsdauer wurde mit der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Die Überlebenswahrscheinlichkeiten wurden mit der Kaplan-Meier-Analyse berechnet und zwischen den Gruppen mit dem Log-Rank-Test verglichen. Alle Überlebensanalysen wurden nach zwei Jahren zensiert.

Zur Identifizierung von Prädiktoren für die Gesamtmortalität wurden univariate und multivariate Cox-Regressionsmodelle verwendet. Variablen mit $p < 0,05$ in der univariaten Analyse wurden für die multivariate Modellierung berücksichtigt. Die Variable „COAPT-eligible“ wurde aus der multivariaten Analyse ausgeschlossen, um Kollinearität zu vermeiden. Ein zweiseitiger p-Wert $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant angesehen. Die angegebenen p-Werte und 95 %-Konfidenzintervalle wurden nicht für multiple Vergleiche angepasst und sollten mit Vorsicht interpretiert werden.

Alle Analysen wurden mit der Statistiksoftware R Version 4.0.3 (R Foundation for Statistical Computing, Wien, Österreich) durchgeführt.

3. Ergebnisse

3.1. Zusammenfassung der Ergebnisse

Von den 1.676 Patient:innen, die im EuroSMR-Register inkludiert wurden, bildeten 1.022 Patient:innen mit vollständigen Datensätzen die Grundlage für die Stratifizierung anhand der adaptierten COAPT-Kriterien für die COAPT Analyse. Diese Patient:innen hatten ein medianes Alter von 74 Jahren (IQR 68,0–79,7), waren überwiegend männlich (70,4 %) und hatten einen medianen EuroSCORE II von 7,0 % (IQR 4,1–12,5). Von ihnen erfüllten 353 Patient:innen (34,5%) alle adaptierten COAPT-Einschlusskriterien und wurden als *COAPT-eligible* eingestuft, während 669 Patient:innen (65,5%) als *COAPT-ineligible* eingestuft wurden.

Die MITRA-FR Analyse wurde an derselben Kohorte von 1.022 Patient:innen durchgeführt. Nach Ausschluss von 177 Patient:innen aufgrund fehlender Variablen, die für die Anwendung der adaptierten MITRA-FR Kriterien erforderlich waren, wurden 408 Patient:innen (48,3%) als MITRA-FR-eligible und 438 (51,7%) als MITRA-FR-ineligible eingestuft. Eine weitere Subgruppenanalyse identifizierte 153 Patient:innen (37,2%), die sowohl die adaptierten COAPT- als auch MITRA-FR-Kriterien erfüllten. Die nach diesen Klassifikationen stratifizierten Charakteristika

sind in **Tabelle 1 der Originalpublikation** dargestellt. Es gab keine wesentlichen Unterschiede hinsichtlich der demografischen oder kardiovaskulären Risikofaktoren zwischen der *COAPT-eligible* und der *-ineligible* Gruppe, obwohl Vorhofflimmern in der *COAPT-ineligible* Gruppe häufiger auftrat. *COAPT-ineligible* Patient:innen waren zu Studienbeginn symptomatischer, mit signifikant höheren Raten an NYHA-Klasse IV (28,3% vs. 16,1%; $p < 0,001$) und erhöhten NT-proBNP-Werten (Median 3817pg/ml vs. 2638pg/ml; $p = 0,015$). Die Lebensqualität (MLHFQ) und die 6MWD-Werte unterschieden sich bei Baseline nicht signifikant. In der MITRA-FR Analyse wies die *MITRA-FR-ineligible* Gruppe eine höhere Prävalenz von Arterieller Hypertonie auf, zeigte aber ansonsten ähnliche Charakteristika. Die Unterschiede im Schweregrad der MR waren jedoch ausgeprägt. *MITRA-FR-eligible* Patient:innen wiesen eine signifikant größere EROA (41,3mm² vs. 24,1mm²; $p < 0,001$) und ein größeres Regurgitationsvolumen (53,5ml vs. 31,8ml; $p < 0,001$) auf, was eine MR-zentrierte Definition der MITRA-FR Kriterien widerspiegelt.

3.2. Echokardiographische Merkmale

In der COAPT Analyse zeigten sich signifikante Unterschiede in der LV-Funktion, wobei *COAPT-eligible* Patient:innen eine höhere LVEF aufwiesen (34% vs. 30%; $p < 0,001$). Es wurden keine Unterschiede in den LV-enddiastolischen Dimensionen festgestellt. Die MITRA-FR Analyse ergab insgesamt signifikant größere LV-Volumina und -Durchmesser bei *MITRA-FR-eligible* Patient:innen.

COAPT-ineligible Patient:innen wiesen schlechtere Rechtsherzparameter auf, darunter eine größere Trikuspidalklappeninsuffizienz (Vena Contracta 6,0mm vs. 4,0mm; $p < 0,001$), einen höheren PASP (49,1mmHg vs. 45,0mmHg; $p < 0,001$) und einen niedrigeren TAPSE (14mm vs. 18mm; $p < 0,001$). Das RV/PA-Coupling war in der *COAPT-ineligible* Gruppe ebenfalls signifikant reduziert. Im Gegensatz dazu wurden keine signifikanten Unterschiede in der Rechtsherzfunktion zwischen *MITRA-FR-eligible* und *MITRA-FR-ineligible* Patient:innen beobachtet. Eine Übersicht der echokardiographischen Parameter ist der **Tabelle 1 der Originalpublikation** zu entnehmen.

3.3. Vergleich mit den Originalstudien

In der hier gezeigten **Tabelle 1** werden die klinischen und echokardiographischen Parameter für *COAPT-eligible* und *MITRA-FR-eligible* Patient:innen im Vergleich zu den jeweiligen Interventionsgruppen der randomisiert-kontrollierten Originalstudien angegeben (20,21). Patienten, die in der EuroSMR-Analyse als *COAPT-eligible*

eingestuft wurden, hatten im Vergleich zur Interventionsgruppe der COAPT Studie weniger vorangegangene Myokardinfarkte und Schlaganfälle, jedoch eine ähnliche LV- und RV-Funktion. Die COAPT-Studienkohorte wies insgesamt eine höhere durchschnittliche EROA auf, was auf eine disproportional schwerere SMR hindeutet.

Im Gegensatz dazu wiesen die Patient:innen der Interventionsgruppe der MITRA-FR Studie im Median höhere NT-proBNP-Werte und größere mittlere enddiastolische LV-Volumina auf. Der Schweregrad der MR, gemessen anhand der EROA und des Regurgitationsvolumens, war in der aktuellen Analyse bei MITRA-FR-eligible Patient:innen schwerer als in der Interventionsgruppe der original MITRA-FR Studie ($0,41 \pm 0,32 \text{cm}^2$ vs. $0,31 \pm 0,10 \text{cm}^2$).

3.3. Klinische Ergebnisse und Mortalität

Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 2,2 Jahre (IQR 2,09–2,44), wobei die maximale Nachbeobachtungszeit über 10 Jahre lag. Während der zweijährigen Nachbeobachtungszeit verstarben 359 Patient:innen (35,2%). Die Ein- und Zweijahres-Mortalitätsraten betrugen 21,8% bzw. 34,1% für die Gesamtkohorte. Die Kaplan-Meier-Überlebensanalyse ergab eine signifikant bessere Überlebensrate bei Patient:innen der *COAPT-eligible* Gruppe im Vergleich zu *COAPT-ineligible* Patient:innen (Log-Rank $p < 0,001$). Hingegen konnte in der MITRA-FR Analyse kein signifikanter Unterschied in der Überlebensrate zwischen *MITRA-FR-eligible* und *MITRA-FR-ineligible* Patient:innen nachgewiesen werden (Log-Rank $p = 0,19$; siehe **Abbildung Central Illustration der Originalpublikation**).

Die univariate Cox-Regression ergab, dass eine COAPT-Eignung anhand der adaptierten Ein- und Ausschlusskriterien mit einer 40-prozentigen Verringerung des gesamt Mortalitätsrisikos verbunden war (HR=0,60; 95%KI: 0,45–0,81; $p < 0,001$). In der multivariablen Analyse waren unabhängige Prädiktoren für die Mortalität eine NYHA-Klasse IV bei Einschluss (HR=2,29; $p < 0,001$), ein höherer NT-proBNP-Wert (HR=1,47; $p < 0,001$) und ein reduziertes RV/PA-Coupling (HR=0,10; $p = 0,009$).

Tabelle 3 der Originalpublikation zeigt die Ergebnisse der Uni- und Multivariaten Cox-Regressionsanalyse der COAPT-Analyse.

Nach der M-TEER zeigten sowohl die *COAPT-eligible* als auch die *COAPT-ineligible* Gruppen signifikante Verbesserungen der 6MWD und der Lebensqualität. Bei den COAPT-eligible Patient:innen verbesserte sich die 6MWD um median 14 Meter ($p = 0,0047$) und der MLHFQ um 19 Punkte ($p < 0,001$). COAPT-ineligible

Patient:innen zeigten jedoch ebenfalls eine Zunahme der 6MWD (+57m; $p < 0,001$) und eine Verbesserung des MLHFQ um 11 Punkte ($p < 0,001$). Die NYHA-Funktionsklasse verbesserte sich signifikant in beiden Gruppen. **Abbildung 3 der Originalpublikation** bildet die Änderungen im funktionellen Outcome gemäß der COPAT-Analyse ab.

	COAPT		MITRA-FR	
	COAPT-eligible (N=353)	Interventions- Gruppe (20) (N=302)	MITRA-FR-eligible (N= 408)	Interventions- Gruppe (21) (N=152)
- Demographische Parameter				
Alter (Jahre)	72.9 ± 10.7	71.7 ± 11.8	71.8 ± 10.3	70.1 ± 10.1
Männliches Geschlecht (%)	234 (66.5)	201 (66.6)	295 (72.3)	120 (78.9)
Body-mass index (kg/m ²)	26.1 ± 4.4	27.0 ± 5.8	--	--
EUROSCORE II	--	--	7.3 (4.3, 13.1)	6.6 (3.5–11.9)
- Kardiovaskuläre Risikofaktoren				
Arterielle Hypertonie (%)	240 (72.7)	243 (80.5)	--	--
Diabetes Mellitus (%)	106 (30.1)	106 (35.1)	124 (31.4)	50 (32.9)
Vorhofflimmern (%)	181 (51.3)	173 (57.3)	228 (55.9)	49 (34.5)
- Laborchemische Parameter				
NT-proBNP (pg/ml)	5441.2 ± 7896.3	5174.3 ± 6566.6	2484.0 (1084.4, 9209.2)	3407 (1948; 6790)
eGFR (ml/min)	48.2 ± 22.0	50.9 ± 28.5	48.3 ± 23.3	48.8 ± 19.7
eGFR ≤60 ml/min/1,73 m ² (%)	239 (72.0)	299 (71.6)	--	--
- NYHA Klasse (%)				
II	61 (17.3)	129 (42.7)	54 (13.2)	56 (36.8)
III	235 (66.6)	152 (51.0)	260 (63.7)	82 (53.9)
IV	57 (16.1)	18 (6.0)	94 (23.0)	14 (9.2)
- Echokardiographische Parameter				
Schweregrad der Mitralklappeninsuffizienz				
Mittel- bis hochgradig, Grad 3	168 (47.6)	148 (49.0)	--	--
Hochgradig, Grad 4	185 (52.4)	154 (51.0)	--	--
EROA (mm ²)	0.31 ± 0.19	0.41 ± 0.15	0.41 ± 0.23	0.31 ± 0.10
Linksventrikuläre Parameter				
LV enddiastolische Dimension (cm)	5.8 ± 0.2	6.2 ± 0.7	--	--
LV enddiastolisches Volumen (ml)	198.2 ± 75.8	194.4 ± 69.2	--	--
LV enddiastolischer Volumen Index (ml/m ²)	--	--	114.1 ± 41.0	136.2 ± 37.4
LVEF (%)	33.7 ± 7.9	31.3 ± 9.1	28.8 ± 6.9	33.3 ± 6.5

Tabelle 1: Vergleich der klinischen und echokardiographischen Variablen im Vergleich zu den jeweiligen Interventionsgruppen der Originalstudien. Die Parameter werden als n (%), median (mit 25. und 75. Perzentile) oder als Mittelwert ± Standardabweichung angegeben.

eGFR=estimated glomerular filtration rate; EROA=effective regurgitation orifice area; LV=linksventrikulär; LVEF=linksventrikuläre Ejektionsfraktion; NT-proBNP=N-terminal pro-brain natriuretic peptide; NYHA=New York Heart Association.

4. Diskussion

Die vorliegende Analyse retrospektiver, multizentrischer Daten liefert wertvolle Erkenntnisse zu den prognostischen und funktionellen Ergebnissen von Patient:innen mit SMR, die sich einer M-TEER unterzogen haben. Die gezeigten Ergebnisse deuten darauf hin, dass die aus COAPT abgeleiteten Auswahlkriterien eine bessere prognostische Stratifizierung in dieser heterogenen Population ermöglichen, während eine Einteilung anhand der adaptierten MITRA-FR-Kriterien keine Vorhersage über das langfristige Überleben zulassen. Dennoch traten sowohl bei COAPT-eligible als auch bei COAPT-ineligible Patient:innen funktionelle Verbesserungen auf, was den symptomatischen Nutzen von M-TEER auch in fortgeschrittenen Krankheitsstadien unterstreicht.

Die randomisierte kontrollierte COAPT Studie, hat die Überlegenheit der M-TEER in Kombination mit einer GDMT gegenüber einer alleinigen GDMT bei Patient:innen mit signifikanter SMR nachgewiesen (20). Im Gegensatz dazu konnte die MITRA-FR Studie keinen signifikanten klinischen Nutzen von M-TEER bei einer vergleichbaren Kohorte nachweisen (21). Diese divergierenden Ergebnisse haben zu einer breiten wissenschaftlichen Diskussionen geführt, wobei eine plausible Erklärung in den unterschiedlichen Einschluss- und Ausschlusskriterien der beiden Studien liegt. Beide Studien umfassten hochselektierte Kohorten. Während der 1.640-tägigen Rekrutierungsphase der COAPT-Studie wurden nur 614 von 1.576 gescreenten Patienten (38,9%) an 78 Standorten in Kanada und den Vereinigten Staaten randomisiert – was einer durchschnittlichen Rekrutierungsrate von nur 1,75 Patienten pro Zentrum und Jahr entspricht. Im Vergleich dazu wurden in der MITRA-FR-Studie 304 von 452 untersuchten Patienten (67,2%) über einen Zeitraum von 1.217 Tagen in 37 französischen Zentren randomisiert, was 2,46 Patienten pro Zentrum und Jahr entspricht. Die niedrigen Einschussraten und unterschiedlichen Strategien zur Patientenauswahl werfen Fragen hinsichtlich der Verallgemeinerbarkeit der Ergebnisse auf.

Um die widersprüchlichen Ergebnisse von COAPT und MITRA-FR in Einklang zu bringen, schlugen Grayburn et al. das Konzept der proportionalen versus disproportionalen MR vor. Nach dieser Hypothese werden Patient:innen, deren MR-Schweregrad über dem aufgrund des linksventrikulären enddiastolischen Volumens (LVEDV) zu erwartenden Wert liegt, als Patient:innen mit disproportionaler MR klassifiziert und könnten einen größeren Nutzen aus M-TEER ziehen (29). In

Registerarbeiten konnte diese Therapie jedoch keine ausreichende Erklärung für die divergierenden Ergebnisse liefern (30). Auch eine Analyse des EuroSMR-Registers bestätigte das EROA/LVEDV-Verhältnis nicht als Prädiktor für klinische Ergebnisse nach M-TEER (31).

4.1. Prognostische Stratifizierung unter Verwendung der adaptierten COAPT- und MITRA-FR-Kriterien

Unter Anwendung der adaptierten COAPT-Eignungskriterien erfüllten lediglich 34,5% der Patienten alle Einschluss- und keine der Ausschlusskriterien. Diese Patient:innen hatten nach zwei Jahren eine signifikant niedrigere Gesamtmortalität als COAPT-ineligible Patient:innen (HR 0,60, 95% KI 0,45–0,81; $p < 0,001$), was die prognostische Validität dieser Kriterien in einer realen retrospektiven Kohorte bestätigt. Im Gegensatz dazu konnte eine Stratifizierung nach MITRA-FR keine Unterschiede in der Überlebensrate feststellen, wobei die Kaplan-Meier-Schätzungen zwischen MITRA-FR-eligible und MITRA-FR-ineligible Patient:innen keinen signifikanten Unterschied zeigten (Log-Rank $p = 0,19$). Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit früheren registerbasierten Analysen, die eine günstigere Prognose in COAPT-ähnlichen Populationen zeigten. Adamo et al. berichteten beispielsweise, dass COAPT-geeignete Patienten eine signifikant höhere 2-Jahres-Überlebens- und eine geringere Rehospitalisierungsrate aufwiesen. Das Risiko für höhere Rehospitalisierungsraten stieg in dieser Analyse proportional zur Anzahl der erfüllten COAPT-Ausschlusskriterien (32). Unsere Daten erweitern diese Ergebnisse, indem sie sowohl adaptierte COAPT- als auch MITRA-FR-Definitionen an derselben Kohorte anwenden und so einen direkten Vergleich ermöglichen. Der Unterschied in den Ergebnissen lässt sich möglicherweise auf die umfassendere und hämodynamisch integrative Natur der COAPT-Kriterien zurückführen, die nicht nur die LV-Dimensionen und den Schweregrad der MR, sondern auch Marker der Rechtsherzfunktion berücksichtigen. In unserer Kohorte wiesen COAPT-ineligible Patient:innen signifikant höhere Raten an hochgradigen Trikuspidalklappeninsuffizienzen, erhöhte PASP- und eine reduzierte TAPSE-Werte auf. Dies deutet zum einen auf eine biventrikuläre Dysfunktion bzw. zum anderen auf einen fortgeschrittenen Krankheitsverlauf hin. Eine Beeinträchtigung des RV/PA-Coupling wurde als unabhängiger Prädiktor für die Mortalität identifiziert (HR 0,10, 95% CI 0,02–0,57; $p = 0,009$). Dieser Befund stützt die zunehmenden Hinweise darauf, dass die Rechtsherzfunktion eine entscheidende Rolle für die Prognose nach M-TEER

spielt (28). Im Gegensatz zur COAPT Studie berücksichtigen die Einschlusskriterien der MITRA-FR Studie keine rechtsventrikulären Parameter, was ihren geringeren prognostischen Wert in unserer Analyse erklären könnte.

Darüber hinaus wiesen COAPT-eligible Patient:innen zu Studienbeginn signifikant niedrigere NT-proBNP Spiegel auf. Zudem präsentierten sich weniger Patient:innen hochsymptomatisch (entsprechend NYHA-Klasse IV). Die multivariable Cox-Regression bestätigte beide Variablen als unabhängige Prädiktoren für die Gesamtmortalität, was ihre klinische Relevanz für die Risikostratifizierung unterstreicht. Diese Ergebnisse stützen die Hypothese, dass sich COAPT-ähnliche Patient:innen in einem früheren Krankheitsstadium ohne irreversiblen rechtsventrikulären Remodellierung befinden.

4.2. Funktionelle und symptomatische Verbesserung in allen Gruppen

Unabhängig der adaptierten COAPT-Eignung zeigten ein Großteil aller Patient:innen unserer Analyse nach M-TEER signifikante funktionelle Verbesserungen und einen positiven Effekt auf die Lebensqualität. Sowohl COAPT-eligible als auch COAPT-ineligible Patient:innen wiesen beim Follow-up erhöhte 6MWD und verbesserte MLHFQ-Werte auf. Diese Verbesserungen gingen mit einer Verringerung der Symptomlast einher, was sich in den NYHA-Klassenänderungen widerspiegelte. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit früheren Studien, die zeigen, dass M-TEER selbst bei Hochrisikopatienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz zu einer Linderung der Symptome und einer Steigerung der körperlichen Leistungsfähigkeit führt (33). In einer COAPT Substudie konnte zudem nachgewiesen werden, dass fast zwei Drittel der Patient:innen der COAPT-Studie, die sich einer M-TEER unterzogen hatten, nach 24 Monaten eine signifikante Verbesserung ihres Gesundheitszustands aufwiesen, gegenüber nur 28% der Patienten, die lediglich eine GDMT erhielten (34). Die in unserer Analyse beobachteten funktionellen Verbesserungen deuten darauf hin, dass M-TEER auch bei COAPT- bzw. MITRA-FR ineligible Patient:innen als symptomlindernde Intervention dienen kann. Daher können die adaptierten COAPT-Kriterien zwar einer prognostischen Aussagekraft dienen, jedoch nicht als ausschließliche Determinanten für die Eignung für M-TEER angesehen werden - insbesondere wenn eine symptomatische Verbesserung das primäre Therapieziel ist.

4.3. Vergleich zu den Originalstudien

Trotz adaptierten Einschlusskriterien blieben zwischen unserer Registerkohorte und den ursprünglichen COAPT- und MITRA-FR-Studienpopulationen bemerkenswerte Unterschiede bestehen. Im Vergleich zur ursprünglichen COAPT-Interventionsgruppe wiesen unsere COAPT-eligible Patient:innen etwas kleinere linksventrikuläre Volumina und niedrigere EROA-Werte auf. Umgekehrt wiesen unsere MITRA-FR-eligible Patient:innen im Vergleich zur ursprünglichen Studie eine größere EROA sowie höhere Regurgitationsvolumina, aber kleinere linksventrikuläre Volumina auf. Diese Diskrepanzen spiegeln möglicherweise die Versorgungsrealität sowie die Variationen einer retrospektiven Datenerfassung, beeinträchtigen jedoch nicht die Konsistenz der gezeigten Ergebnisse. Weder die EROA noch linksventrikuläre Dimensionen waren in der multivariablen Analyse mit der Gesamtmortalität assoziiert.

4.4. Limitationen

Bei der retrospektiven Anwendung modifizierter Einschluss- und Ausschlusskriterien aus vorangegangenen randomisiert-kontrollierter Studien auf eine retrospektive Kohorte müssen mehrere inhärente Limitationen berücksichtigt werden. Die aus einem solchen Ansatz gewonnenen Erkenntnisse sind explorativer Natur und sollten mit Vorsicht interpretiert werden. Sie dienen in erster Linie der Generierung von Hypothesen und nicht der Ableitung endgültiger Schlussfolgerungen. Insbesondere lieferte der Registerdatensatz nur für einen Teil der ursprünglichen COAPT-Kriterien vollständige Informationen.

Darüber hinaus konnte eine der wichtigsten Eignungskomponenten der COAPT-Studie – entweder eine kürzliche Herzinsuffizienz-Hospitalisierung innerhalb der letzten 12 Monate oder ein NT-proBNP-Spiegel ≥ 1.500 pg/ml – in der aktuellen Analyse nicht vollständig repliziert werden. Eine weitere Einschränkung betrifft die Definition des Versagens der konservativen Therapie. In der COAPT-Studie wurde die medikamentöse Therapie von einem unabhängigen Zulassungsausschuss beurteilt, der sicherstellte, dass Patient:innen erst nach Ausschöpfung aller GDMT-Optionen in die Studie aufgenommen wurden. Im Gegensatz dazu fehlten in der vorliegenden Analyse Daten sowohl zur Dauer als auch Dosierung der medikamentösen Therapie.

Die diametralen Werte für die EROA und linksventrikulären Dimensionen im aktuellen Datensatz stimmten nicht genau mit denen überein, die in COAPT oder

MITRA-FR berichtet wurden. Allerdings erwiesen sich weder die EROA noch die LV-Dimensionen in der multivariablen Cox-Regressionsanalyse als unabhängige Prädiktoren für das klinische Ergebnis.

5. Zusammenfassung

Diese multizentrische, retrospektive Analyse aus dem EuroSMR-Register evaluierte 1.022 Patient:innen mit sekundärer Mitralklappeninsuffizienz (SMR), die mittels kathetergestützter Edge-to-Edge-Reparatur (M-TEER) behandelt wurden, wobei adaptierte Ein- und Ausschlusskriterien aus der COAPT- sowie MITRA-FR-Studie angewendet wurden. Nur 34,5% erfüllten die COAPT-Kriterien und zeigten eine signifikant geringere Zweijahressterblichkeit (HR 0,60, $p < 0,001$), während die adaptierten MITRA-FR-Kriterien die Überlebensprognose nicht erfolgreich stratifizierten. Die rechtsventrikuläre Funktion in Relation zum pulmonalarteriellen Druck (RV-PA Coupling) und eine NYHA-Klasse IV bei Studieneinschluss konnten unabhängig die Gesamtmortalität voraussagen. Jedoch erfuhren sowohl COAPT-eligible als auch COAPT-ineligible Patient:innen signifikante funktionelle Verbesserungen. Die Studie unterstreicht somit den Wert der COAPT-Kriterien für die prognostische Stratifizierung. Trotzdem erstrecken sich symptomatische Vorteile von M-TEER auch auf eine breitere SMR-Population. Somit wird die Wichtigkeit einer patientenzentrierte Entscheidungsfindung durch multidisziplinäre Herzteams unterstützt.

This multicentre, retrospective analysis from the EuroSMR registry evaluated 1,022 patients with secondary mitral regurgitation (SMR) treated by transcatheter edge-to-edge repair (M-TEER), applying adapted inclusion and exclusion criteria from the COAPT and MITRA-FR trials. Only 34.5% met COAPT criteria and showed significantly lower two-year mortality (HR 0.60, $p < 0.001$), while MITRA-FR criteria did not stratify survival outcomes. Right ventricular-pulmonary artery (RV-PA) coupling and NYHA class IV independently predicted mortality. Importantly, both COAPT-eligible and ineligible patients experienced significant functional improvement, including gains in 6-minute walk distance and reductions in symptom burden. The study highlights the value of COAPT criteria for prognostic stratification, while reinforcing that symptomatic benefits of M-TEER extend to broader SMR populations, supporting patient-centered decision-making by multidisciplinary heart teams.

6. Abkürzungsverzeichnis

6MWD	eng. 6-minute walk distance
COAPT	Cardiovascular Outcomes Assessment of the MitraClip Percutaneous Therapy for Heart Failure Patients with Functional Mitral Regurgitation
EROA	eng. effective regurgitation orifice area
GDMT	eng. guideline-directed medical therapy
LV	linker Ventrikel/linksventrikulär
LVEF	eng. left ventricular ejection fraction
M-TEER	eng. mitral valve transcatheter edge-to-edge repair
MITRA-FR	Percutaneous Repair with the MitraClip Device for Severe Functional/Secondary Mitral Regurgitation
MLHFQ	Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire
MR	eng. mitral regurgitation
NYHA	New York Heart Association
PASP	eng. pulmonary arterial systolic pressure
RV	rechter Ventrikel/rechtsventrikulär
SMR	sekundäre MR
TAPSE	eng. tricuspid annular plane systolic excursion
TR	eng. tricuspid regurgitation

7. Literaturverzeichnis

1. Sabbagh AE, Reddy YNV, Nishimura RA. Mitral Valve Regurgitation in the Contemporary Era Insights Into Diagnosis, Management, and Future Directions. *JACC: Cardiovasc Imaging*. 2018;11(4):628-643. doi:10.1016/j.jcmg.2018.01.009.
2. Goliash G, Bartko PE, Pavo N, et al. Refining the prognostic impact of functional mitral regurgitation in chronic heart failure. *Eur Hear J*. 2018;39(1):39-46. doi:10.1093/eurheartj/ehx402.
3. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease Developed by the Task Force for the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Hear J*. 2021;43(7):ehab395-. doi:10.1093/eurheartj/ehab395.
4. 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. *Circulation*. 2021;143(5):e72-e227. doi:10.1161/cir.0000000000000923.
5. Stone GW, Vahanian AS, Adams DH, et al. Clinical Trial Design Principles and Endpoint Definitions for Transcatheter Mitral Valve Repair and Replacement: Part 1: Clinical Trial Design Principles A Consensus Document From the Mitral Valve Academic Research Consortium. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(3):278-307. doi:10.1016/j.jacc.2015.05.046.
6. Kang D-H, Park S-J, Shin S-H, et al. Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibitor for Functional Mitral Regurgitation. *Circulation*. 2019;139(11):1354-1365. doi:10.1161/circulationaha.118.037077.
7. Bommel RJ van, Marsan NA, Delgado V, et al. Cardiac Resynchronization Therapy as a Therapeutic Option in Patients With Moderate-Severe Functional Mitral Regurgitation and High Operative Risk. *Circulation*. 2011;124(8):912-919. doi:10.1161/circulationaha.110.009803.
8. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The Effect of Spironolactone on Morbidity and Mortality in Patients with Severe Heart Failure. *N Engl J Med*. 1999;341(10):709-717. doi:10.1056/nejm199909023411001.
9. Yusuf S, Pitt B, Davis CE, Hood WB, Cohn JN. Effect of Enalapril on Mortality and the Development of Heart Failure in Asymptomatic Patients with Reduced Left

Ventricular Ejection Fractions. *N Engl J Med.* 1992;327(10):685-691. doi:10.1056/nejm199209033271003.

10. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet.* 2003;362(9386):772-776. doi:10.1016/s0140-6736(03)14284-5.

11. Krum H, Roecker EB, Mohacsi P, et al. Effects of Initiating Carvedilol in Patients With Severe Chronic Heart Failure: Results From the COPERNICUS Study. *JAMA.* 2003;289(6):712-718. doi:10.1001/jama.289.6.712.

12. Swaans MJ, Bakker ALM, Alipour A, et al. Survival of Transcatheter Mitral Valve Repair Compared With Surgical and Conservative Treatment in High-Surgical-Risk Patients. *JACC: Cardiovasc Interv.* 2014;7(8):875-881. doi:10.1016/j.jcin.2014.01.171.

13. Deja MA, Grayburn PA, Sun B, et al. Influence of Mitral Regurgitation Repair on Survival in the Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure Trial. *Circulation.* 2012;125(21):2639-2648. doi:10.1161/circulationaha.111.072256.

14. Bax JJ, Braun J, Somer ST, et al. Restrictive Annuloplasty and Coronary Revascularization in Ischemic Mitral Regurgitation Results in Reverse Left Ventricular Remodeling. *Circulation.* 2004;110(11_suppl_1):II-103-II-108. doi:10.1161/01.cir.0000138196.06772.4e.

15. Rankin JS, Grau-Sepulveda M, Shahian DM, et al. The Impact of Mitral Disease Etiology on Operative Mortality After Mitral Valve Operations. *Ann Thorac Surg.* 2018;106(5):1406-1413. doi:10.1016/j.athoracsur.2018.04.053.

16. Nickenig G, Estevez-Loureiro R, Franzen O, et al. Percutaneous Mitral Valve Edge-to-Edge Repair In-Hospital Results and 1-Year Follow-Up of 628 Patients of the 2011–2012 Pilot European Sentinel Registry. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(9):875-884. doi:10.1016/j.jacc.2014.06.1166.

17. Puls M, Lubos E, Boekstegers P, et al. One-year outcomes and predictors of mortality after MitraClip therapy in contemporary clinical practice: results from the German transcatheter mitral valve interventions registry. *Eur Hear J.* 2016;37(8):703-712. doi:10.1093/eurheartj/ehv627.

18. Neuss M, Schau T, Schoepp M, et al. Patient selection criteria and midterm clinical outcome for MitraClip therapy in patients with severe mitral regurgitation and

severe congestive heart failure. *Eur J Hear Fail.* 2013;15(7):786-795. doi:10.1093/eurjhf/hfs214.

19. Sorajja P, Vemulapalli S, Feldman T, et al. Outcomes With Transcatheter Mitral Valve Repair in the United States An STS/ACC TVT Registry Report. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(19):2315-2327. doi:10.1016/j.jacc.2017.09.015.

20. Stone GW, Lindenfeld J, Abraham WT, et al. Transcatheter Mitral-Valve Repair in Patients with Heart Failure. *N Engl J Med.* 2018;379(24):2307-2318. doi:10.1056/nejmoa1806640.

21. Obadia J-F, Messika-Zeitoun D, Leurent G, et al. Percutaneous Repair or Medical Treatment for Secondary Mitral Regurgitation. *N Engl J Med.* 2018;379(24):2297-2306. doi:10.1056/nejmoa1805374.

22. Iung B, Armoiry X, Vahanian A, et al. Percutaneous repair or medical treatment for secondary mitral regurgitation: outcomes at 2 years. *Eur J Hear Fail.* 2019;21(12):1619-1627. doi:10.1002/ejhf.1616.

23. Pibarot P, Delgado V, Bax JJ. MITRA-FR vs. COAPT: lessons from two trials with diametrically opposed results. *Eur Hear J - Cardiovasc Imaging.* 2019;20(6):620-624. doi:10.1093/ehjci/jez073.

24. Praz F, Grasso C, Taramasso M, et al. Mitral regurgitation in heart failure: time for a rethink. *Eur Hear J.* 2019;40(27):2189-2193. doi:10.1093/eurheartj/ehz222.

25. Coats AJS, Anker SD, Baumbach A, et al. The management of secondary mitral regurgitation in patients with heart failure: a joint position statement from the Heart Failure Association (HFA), European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI), European Heart Rhythm Association (EHRA), and European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) of the ESC. *Eur Hear J.* 2021;42(13):1254-1269. doi:10.1093/eurheartj/ehab086.

26. Hausleiter J, Stocker TJ, Adamo M, Karam N, Swaans MJ, Praz F. Mitral valve transcatheter edge-to-edge repair. *EuroIntervention.* 2023;18(12):957-976. doi:10.4244/eij-d-22-00725.

27. Lancellotti P, Tribouilloy C, Hagendorff A, et al. Recommendations for the echocardiographic assessment of native valvular regurgitation: an executive summary from the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Hear J Cardiovasc Imaging.* 2013;14(7):611-644. doi:10.1093/ehjci/jet105.

28. Karam N, Stolz L, Orban M, et al. Impact of Right Ventricular Dysfunction on Outcomes After Transcatheter Edge-to-Edge Repair for Secondary Mitral Regurgitation. *JACC: Cardiovasc Imaging*. 2021;14(4):768-778. doi:10.1016/j.jcmg.2020.12.015.
29. 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: Cardiovasc Imaging*. 2019;12(2):353-362. doi:10.1016/j.jcmg.2018.11.006.
30. Gaasch WH, Aurigemma GP, Meyer TE. An Appraisal of the Association of Clinical Outcomes With the Severity of Regurgitant Volume Relative to End-Diastolic Volume in Patients With Secondary Mitral Regurgitation. *JAMA Cardiol*. 2020;5(4):476-481. doi:10.1001/jamacardio.2019.5980.
31. Orban M, Karam N, Lubos E, et al. Impact of Proportionality of Secondary Mitral Regurgitation on Outcome After Transcatheter Mitral Valve Repair. *JACC: Cardiovasc Imaging*. 2021;14(4):715-725. doi:10.1016/j.jcmg.2020.05.042.
32. Adamo M, Fiorelli F, Melica B, et al. COAPT-Like Profile Predicts Long-Term Outcomes in Patients With Secondary Mitral Regurgitation Undergoing MitraClip Implantation. *JACC: Cardiovasc Interv*. 2021;14(1):15-25. doi:10.1016/j.jcin.2020.09.050.
33. Arnold SV, Stone GW, Jain SS, et al. Prognostic Importance of Health Status Versus Functional Status in Heart Failure and Secondary Mitral Regurgitation. *JACC: Hear Fail*. 2021;9(9):684-692. doi:10.1016/j.jchf.2021.04.012.
34. Arnold SV, Chinnakondapalli KM, Spertus JA, et al. Health Status After Transcatheter Mitral-Valve Repair in Heart Failure and Secondary Mitral Regurgitation COAPT Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(17):2123-2132. doi:10.1016/j.jacc.2019.02.010.

III. Erklärung des Eigenanteils an der Publikation

Die EuroSMR Kohorte umfasst als internationales retrospektives Register unter der Leitung von Prof. Dr. med. Jörg Hausleiter an der Ludwig-Maximilians-Universität München Patient*innen mit sekundärer Mitralklappeninsuffizienz nach interventioneller Therapie mittels Mitral Valve Edge-to-Edge Repair. Im Rahmen unserer Kooperation war ich an der Eingabe ausgewählter klinischer Variablen in die bestehende Datenbank beteiligt.

Das Konzept dieser Analyse erstellte ich gemeinsam mit Herrn Priv. Doz. Dr. med. Daniel Kalbacher. Die statistische Planung der Analyse erfolgte durch mich gemeinsam mit Herrn Priv. Doz. Dr. med. Daniel Kalbacher. Die statistische Auswertung wurde gemäß internem Standard durch Frau Jessica Weimann, MA durchgeführt. Die sich daraus ergebende weitere Interpretation und Planung der zusätzlichen Analysen erfolgte durch mich in enger Abstimmung mit Herrn Priv. Doz. Dr. med. Daniel Kalbacher.

Die Verfassung der Publikation sowie aller Revisionen erfolgte durch mich. Die Formulierung, Darstellung und Interpretation aller Ergebnisse wurden durch mich mit alle Co-Autoren der Publikation und insb. mit Herrn Priv. Doz. Dr. med. Daniel Kalbacher abgestimmt.

IV. Danksagung

Mein erster und besonders herzlicher Dank gilt Frau Priv.-Doz. Dr. med. Edith Lubos und für die freundliche Überlassung des hochinteressanten Themas. Ich möchte mich für ihr Vertrauen sowie die Unterstützung auf dem Weg zur Ausarbeitung dieser Arbeit herzlich bedanken. Insbesondere danke ich für die wissenschaftliche Freiheit, die sie mir während des gesamten Forschungsprojektes gewährten und die Förderung meiner wissenschaftlichen Laufbahn über das Selbstverständliche hinaus. Hervorzuheben ist dabei ihr Engagement für die Veröffentlichung der Forschungsergebnisse.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Daniel Kalbacher. Jederzeit gewährte er mir bei der Planung, Durchführung und Auswertung der vorliegenden Arbeit wertvolle Unterstützung. Sein Einsatz hat wesentlich zum Erstellen der Arbeit beigetragen. Dankbar anerkennen will ich auch seine immer freundliche, uneingeschränkte und geduldige Bereitschaft mir anfallende Fragen zu beantworten, die angenehme Arbeitsatmosphäre sowie die daraus erwachsene Freundschaft.

Mein Dank gilt ebenso Herrn Prof. Dr. med. Stefan Blankenberg sowie Prof. Dr. med. Paulus Kirchhof als Direktoren der Abteilung für Kardiologie. Die Durchführung solcher Studien erfordert die Bereitstellung und Erhaltung einer gesamten wissenschaftlichen Infrastruktur. Nur durch diese Infrastruktur sind solche Projekte zu realisieren.

Mein besonderer Dank gilt Dr. med. Sebastian Ludwig und Dr. med. Lara Waldschmidt aus unserer Arbeitsgruppe. Der ständige wissenschaftliche, klinische und freundschaftliche Austausch hat wesentlich zu meiner beruflichen und privaten Entwicklung beigetragen. Ich bin dankbar für das Privileg täglich mit engen Freunden wissenschaftlich und klinisch arbeiten zu dürfen und erachte dies keinesfalls als selbstverständlich.

Diese Arbeit widme ich meinen Eltern, Doris und Günther Köll und meiner Schwester Anna Trenkwalder. Ich danke Ihnen herzlich für ihre jahrelange Unterstützung auf meinem bisherigen beruflichen und privaten Lebensweg.

V. Lebenslauf

Auf eine Veröffentlichung des Lebenslaufes wird aus Datenschutzrechtlichen Gründen verzichtet.

VI. Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe, insbesondere ohne entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- und Beratungsdiensten, verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe. Das gilt insbesondere auch für alle Informationen aus Internetquellen.

Soweit beim Verfassen der Dissertation KI-basierte Tools („Chatbots“) verwendet wurden, versichere ich ausdrücklich, den daraus generierten Anteil deutlich kenntlich gemacht zu haben. Die „Stellungnahme des Präsidiums der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) zum Einfluss generativer Modelle für die Text- und Bilderstellung auf die Wissenschaften und das Förderhandeln der DFG“ aus September 2023 wurde dabei beachtet.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

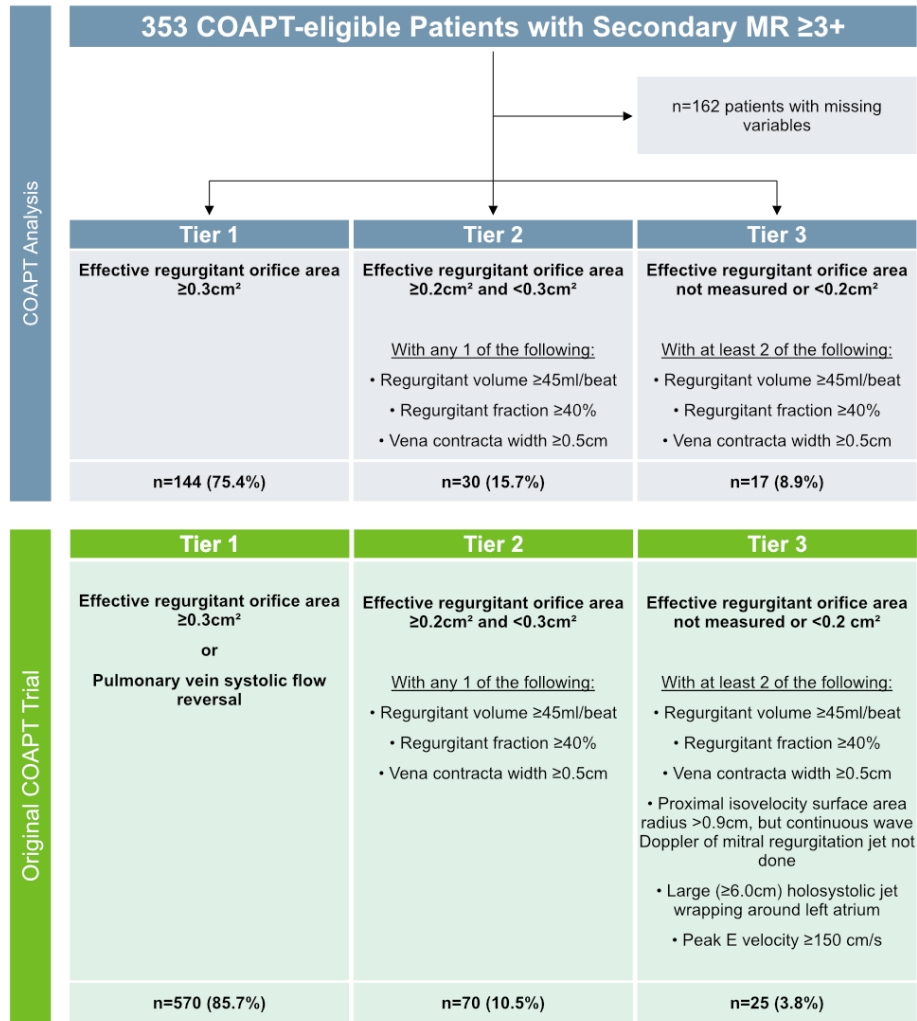
Ich erkläre mich damit einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Datum

Unterschrift

VI. Ergänzendes Material

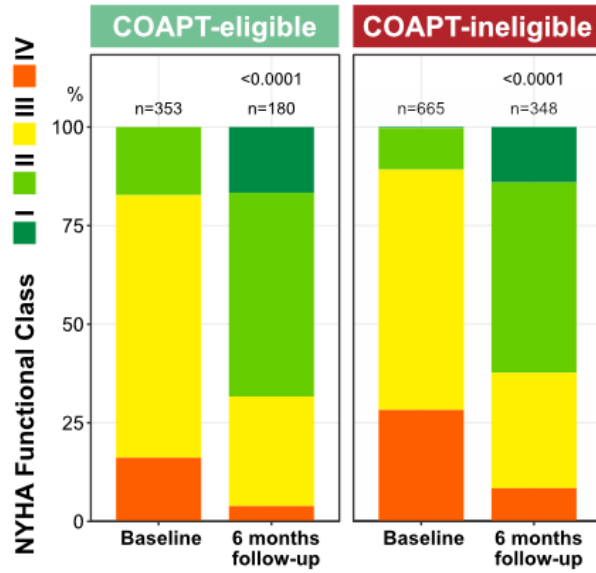
Supplemental Figure 1: Stratification of COAPT-eligible Patients Compared to the Echocardiographic Algorithm Used in the Original COAPT Trial.



The upper part depicts the adapted echocardiographic algorithm used for validation of the COAPT-eligible cohort. After exclusion of n=162 due to missing data, n=191 datasets had complete echocardiographic data. The lower part shows the echocardiographic algorithm used in the original COAPT-trial and published by Asch et. al (18). Despite limited by the missing information on “pulmonary vein systolic flow reversal”, “proximal isovelocity surface area radius”, “holosystolic jet diameter” and “peak E velocity”, the proportion in the COAPT analysis seem comparable to the original trial.

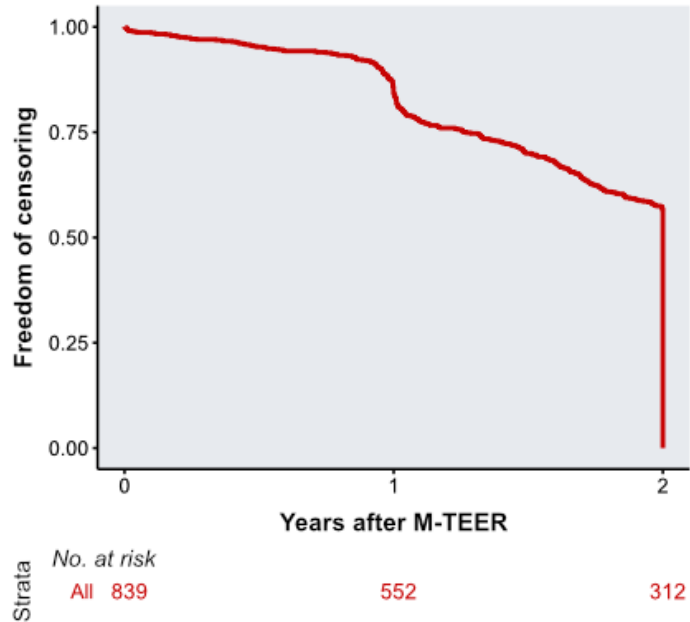
MR = mitral regurgitation.

Supplemental Figure 2: NYHA Functional Class Through 6-Months Follow-Up.



Irrespective of COAPT-status, all patients improved in NYHA functional class at 6 months. The p values indicate significance from McNemar's test. NYHA=New York Heart Association; MR=mitral regurgitation.

Supplemental Figure 3: Censoring Curve.

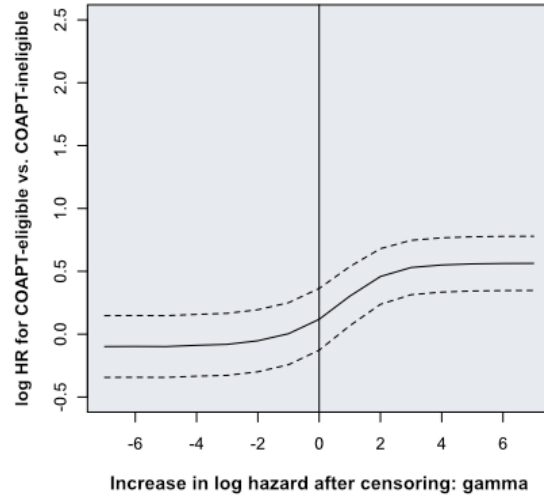


Censoring Curve is generated by calculating Kaplan-Meier estimator for the event of censoring (reversed event). Survival analysis consider censored observations correctly if the assumption of independent censoring is met. To check this condition a sensitivity analysis with gamma imputation within the R package InformativeCensoring is done [David Ruau, Nikolas Burkoff, Jonathan Bartlett, Dan Jackson, Edmund Jones, Martin Law and Paul Metcalfe (2020). InformativeCensoring: Multiple Imputation for Informative Censoring. R package version 0.3.5. <https://CRAN.R-project.org/package=InformativeCensoring>].

A range of gamma values are tested which relax the assumption. Corresponding variation of the log HR reveals the plausibility of the condition.”

M-TEER = mitral valve transcatheter edge-to-edge repair

Supplemental Figure 4: Sensitivity Analysis.



Sensitivity analysis with gamma imputation of the time to event of the censored with the R package InformativeCensoring. Testing different gamma values, which relaxes the assumption of independent censoring, reveals a small variation in the log HR. The assumption is likely to be met.

Supplemental Table 1: Comparison of Baseline Characteristics according to the Intervention Groups of the Original Trials.

	COAPT-eligible (N=353)	COAPT Device Group (original study) (N=302)	MITRA-FR- eligible (N= 408)	MITRA-FR Intervention Group (original study) (N=152)
- Sociodemographic				
Age (years)	72.9 ± 10.7	71.7 ± 11.8	71.8 ± 10.3	70.1 ± 10.1
Male sex (%)	234 (66.5)	201 (66.6)	295 (72.3)	120 (78.9)
Body-mass index (kg/m ²)	26.1 ± 4.4	27.0 ± 5.8	--	--
EUROSCORE II	--	--	7.3 (4.3, 13.1)	6.6 (3.5–11.9)
- Cardiovascular risk factors				
Hypertension (%)	240 (72.7)	243 (80.5)	--	--
Diabetes (%)	106 (30.1)	106 (35.1)	124 (31.4)	50 (32.9)
- Cardiac co-morbidities				
Previous myocardial infarction (%)	110 (31.5)	156 (51.7)	134 (33.3)	75 (49.3)
Previous PCI (%)	113 (40.8)	130 (43.0)	142 (41.6)	71 (46.7)
Previous CABG (%)	59 (17.4)	121 (40.1)	--	--
History of atrial fibrillation (%)	181 (51.3)	173 (57.3)	228 (55.9)	49 (34.5)
- Non-cardiac co-morbidities				
COPD (%)	59 (16.8)	71 (23.5)	--	--
Previous stroke (%)	27 (7.7)	56 (18.5)	--	--
- Laboratory results				
NT-proBNP (pg/ml)	5441.2 ± 7896.3	5174.3 ± 6566.6	2484.0 (1084.4, 9209.2)	3407 (1948; 6790)
eGFR (ml/min)	48.2 ± 22.0	50.9 ± 28.5	48.3 ± 23.3	48.8 ± 19.7
eGFR ≤60 ml/min/1.73 m ² (%)	239 (72.0)	299 (71.6)	--	--
- NYHA class (%)				
II	61 (17.3)	129 (42.7)	54 (13.2)	56 (36.8)
III	235 (66.6)	152 (51.0)	260 (63.7)	82 (53.9)
IV	57 (16.1)	18 (6.0)	94 (23.0)	14 (9.2)
- Device Therapy				
Previous CRT (%)	87 (24.8)	115 (38.1)	--	--
Previous ICD (%)	47 (27.5)	91 (30.1)	--	--
- Echocardiographic parameters				
Severity of baseline mitral regurgitation				
Moderate-to-severe, grade 3+	168 (47.6)	148 (49.0)	--	--
Severe, grade 4+	185 (52.4)	154 (51.0)	--	--
Effective regurgitant orifice area (mm ²)	0.31 ± 0.19	0.41 ± 0.15	0.41 ± 0.23	0.31 ± 0.10
Regurgitant volume (ml/beat)	--	--	53 ± 19	45 ± 13
Left ventricular parameters				

Left ventricular endsystolic dimension (cm)	4.8 ± 0.1	5.3 ± 0.9	--	--
Left ventricular enddiastolic dimension (cm)	5.8 ± 0.2	6.2 ± 0.7	--	--
Left ventricular endsystolic volume (ml)	123.7 ± 52.1	135.5 ± 56.1	--	--
Left ventricular enddiastolic volume (ml)	198.2 ± 75.8	194.4 ± 69.2	--	--
Left ventricular enddiastolic volume index (ml/m ²)	--	--	114.1 ± 41.0	136.2 ± 37.4
Left ventricular ejection fraction				
LVEF (%)	33.7 ± 7.9	31.3 ± 9.1	28.8 ± 6.9	33.3 ± 6.5
Right ventricular parameters				
Pulmonary artery systolic pressure (mmHg)	46.4 ± 11.2	44.0 ± 13.4 (253)	--	--

Values are n (%) or median (interquartile range) or mean ± SD or n (%).

CRT=cardiac resynchronization therapy; eGFR=estimated glomerular filtration rate;

ICD=implantable cardioverter-defibrillator; NT-proBNP=N-terminal pro-brain natriuretic peptide;

NYHA=New York Heart Association.

Supplemental Table 2: Baseline Characteristics According to In- and Excluded Patients in the Overall Cohort.

	Included (N=1022)	Excluded (N=654)	P-value
- Sociodemographic			
Age (years)	74.0 (68.0, 79.7)	77.0 (71.0, 81.0)	<0.001
Male sex (%)	719 (70.4)	345 (57.2)	<0.001
Body-mass index (kg/m ²)	25.6 (23.3, 28.6)	25.9 (23.4, 29.0)	0.33
EUROScore II	7.0 (4.1, 12.5)	5.4 (3.3, 9.6)	<0.001
- Cardiovascular risk factors			
Hypertension (%)	668 (71.4)	388 (72.5)	0.68
Diabetes (%)	334 (34.0)	157 (29.1)	0.60
- Cardiac co-morbidities			
Previous myocardial infarction (%)	326 (32.1)	180 (30.2)	0.45
Previous PCI (%)	332 (42.6)	193 (40.0)	0.41
Previous CABG (%)	196 (20.1)	117 (20.0)	1.00
History of atrial fibrillation (%)	608 (59.5)	373 (62.1)	0.33
- Non-cardiac co-morbidities			
COPD (%)	160 (15.7)	122 (20.3)	0.50
Previous stroke (%)	92 (9.0)	51 (8.5)	0.78
- Laboratory results			
NT-proBNP (pg/ml)	3418.5 (1441.0, 7328.3)	2711.0 (889.0, 5486.2)	<0.001
eGFR (ml/min)	45.0 (31.1, 60.0)	47.7 (34.0, 62.0)	0.39
eGFR ≤60 ml/min (%)	719 (74.1)	376 (68.1)	0.14
- Clinical presentation			
MLHFQ (%)	36.0 (25.0, 54.0)	36.5 (25.0, 52.0)	0.36
6-minute walking distance (m)	232.0 (138.0, 352.0)	230.0 (133.7, 322.3)	0.80
- NYHA class (%)			
II	131 (12.9)	75 (12.6)	0.92
III	640 (62.9)	412 (69.0)	14
IV	245 (24.1)	109 (18.3)	0.0078
- Device Therapy			
Previous CRT (%)	269 (27.0)	98 (17.5)	<0.001
Previous ICD (%)	170 (29.4)	52 (14.4)	<0.001
- Medication			
Beta-blockers	774 (91.0)	471 (90.9)	1.00
ACE inhibitors, ARBs, or ARNIs	935 (91.5)	603 (92.2)	0.67
MRA	511 (73.4)	229 (62.1)	<0.001
Loop diuretic agent	814 (97.8)	495 (95.7)	0.42
Echocardiographic parameters			

- Severity of baseline mitral regurgitation			
Moderate-to-severe, grade 3+	469 (45.9)	339 (56.2)	<0.001
Severe, grade 4+	503 (49.3)	252 (41.8)	0.0042
Effective regurgitant orifice area (mm ²)	30.0 (20.0, 40.0)	30.0 (20.0, 40.0)	0.54
Regurgitant volume (ml/beat)	36.7 (26.0, 51.8)	44.3 (29.0, 60.0)	<0.001
- Left ventricular parameters			
Left ventricular endsystolic dimension (mm)	63.0 (55.0, 70.0)	58.9 (49.0, 66.0)	<0.001
Left ventricular enddiastolic dimension (mm)	52.0 (43.0, 59.0)	47.0 (34.4, 55.6)	<0.001
Left ventricular endsystolic volume (ml)	127.0 (89.0, 171.1)	83.1 (49.3, 131.0)	<0.001
Left ventricular enddiastolic volume (ml)	186.0 (142.0, 232.0)	145.0 (104.0, 197.2)	<0.001
- Left ventricular ejection fraction			
LVEF % median (%)	30.5 (24.4, 38.0)	40.0 (30.0, 55.0)	<0.001
LVEF ≥ 30 % (%)	575 (56.6)	468 (79.1)	<0.001
- Severity of baseline tricuspid regurgitation			
none to moderate (%)	773 (76.2)	521 (93.9)	<0.001
severe (%)	241 (23.8)	34 (6.1)	<0.001
Vena contracta biplane (mm)	5.1 (3.8, 7.0)	4.7 (3.0, 5.9)	<0.001
- Right ventricular parameters			
Pulmonary artery systolic pressure (mmHg)	48.0 (38.2, 58.0)	43.4 (35.0, 53.0)	<0.001
TAPSE (mm)	16.0 (13.0, 19.0)	19.0 (16.5, 22.0)	<0.001
RV-PA coupling (mm/mmHg)	0.3 (0.3, 0.4)	0.4 (0.3, 0.6)	<0.001

Values are n (%) or median (interquartile range).

ACE=angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB=angiotensin receptor blocker; ARNI=angiotensin receptor-neprilysin inhibitor; CRT=cardiac resynchronization therapy; eGFR=estimated glomerular filtration rate; EuroSCORE II=European System for Cardiac Operative Risk Evaluation II; ICD=implantable cardioverter-defibrillator; LVEF=left ventricular ejection fraction; MLHFQ=Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire; MRA=mineralocorticoid receptor antagonists; NT-proBNP=N-terminal pro-brain natriuretic peptide; NYHA=New York Heart Association; RV-PA coupling=right ventricular-to-pulmonary artery coupling; TAPSE=tricuspid annular plane systolic excursion.

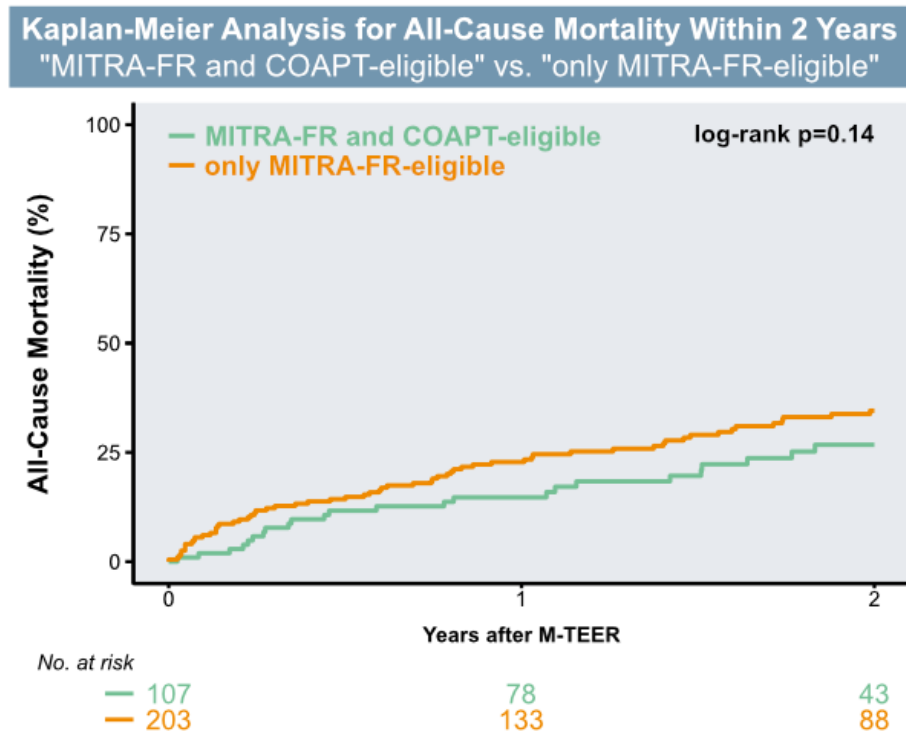
Supplemental Table 3: Overall Outcome and Postprocedural Parameters According to In- and Excluded Patients in the Overall Cohort.

	Included (N= 1022)	Excluded (N= 654)	P-value
Overall outcome			
All-cause death within 2 years (%)	359 (35.2)	189 (31.3)	0.13
Postprocedural outcome			
- severity of residual mitral regurgitation			
<i>None to mild (%)</i>	677 (66.2)	382 (63.5)	0.28
<i>Moderate (%)</i>	277 (27.1)	180 (29.9)	0.25
<i>Moderate to severe (%)</i>	52 (5.1)	27 (4.5)	0.67
<i>Severe (%)</i>	15 (1.5)	13 (2.2)	0.40
Latest follow up (6 or 12 months)			
- severity of mitral regurgitation			
<i>None to mild (%)</i>	561 (54.8)	329 (50.3)	0.21
<i>Moderate (%)</i>	127 (13.3)	48 (7.8)	<0.001
<i>Moderate to severe (%)</i>	36 (3.8)	15 (2.4)	0.19
<i>Severe (%)</i>	3 (0.3)	8 (1.3)	0.049
- clinical presentation			
MLHFQ (%)	24.0 (13.0, 41.0)	29.0 (16.0, 45.3)	0.072
6-minute walking distance (m)	285.0 (170.7, 405.3)	300.0 (180.0, 360.0)	0.38
- NYHA class (%)			
I	79 (15.0)	63 (19.3)	0.12
II	261 (49.4)	144 (44.0)	0.14
III	152 (28.8)	102 (31.2)	0.50
IV	36 (6.8)	18 (5.5)	0.53
- laboratory results			
NT-proBNP (pg/ml)	2133.5 (819.1, 5389.4)	1685.0 (539.6, 3614.0)	0.0043

Values are n (%), or median (interquartile range).

MLHFQ=Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire; NT-proBNP=N-terminal pro-brain natriuretic peptide; NYHA=New York Heart Association.

Supplemental Figure 5: Kaplan Meier Analysis for All-Cause Mortality in MITRA-FR-eligible Patients.



Kaplan-Meier curve for all-cause mortality within 2 years according to the groups “MITRA-FR and COAPT-eligible” vs. “only MITRA-FR-eligible”.

M-TEER=mitral valve transcatheter edge-to-edge repair

Supplemental Table 4: Baseline Characteristics According to “COAPT and MITRA-FR-eligible” and “only MITRA-FR-eligible”.

	COAPT and MITRA- FR eligible (N=153)	only MITRA-FR- eligible (N=255)	P- value
- Sociodemographic			
Age (years)	75.0 (67.1, 79.0)	73.0 (67.0, 78.0)	0.39
Male sex (%)	110 (71.9)	185 (72.5)	0.98
Body-mass index (kg/m ²)	25.2 (23.3, 29.1)	25.1 (22.8, 27.3)	0.31
EUROScore II	6.4 (4.0, 11.7)	7.7 (4.7, 14.6)	0.042
- Cardiovascular risk factors			
Hypertension (%)	98 (69.5)	153 (65.9)	0.55
Diabetes (%)	43 (28.1)	81 (33.5)	0.31
- Cardiac co-morbidities			
Previous myocardial infarction (%)	46 (30.5)	88 (34.9)	0.42
Previous PCI (%)	49 (38.3)	93 (43.7)	0.39
Previous CABG (%)	19 (12.7)	49 (20.5)	0.065
History of atrial fibrillation (%)	82 (53.6)	146 (57.3)	0.54
- Non-cardiac co-morbidities			
COPD (%)	21 (13.8)	37 (14.6)	0.72
Previous stroke (%)	10 (6.6)	24 (9.4)	0.42
- Laboratory results			
NT-proBNP (pg/ml)	2931.0 (1337.3, 6681.2)	4062.5 (1963.7, 9098.7)	0.10
eGFR (ml/min)	48.0 (34.0, 69.1)	43.1 (30.2, 58.5)	0.037
eGFR ≤60 ml/min (%)	100 (68.5)	187 (77.3)	0.073
- Clinical presentation			
MLHFQ (%)	42.0 (29.4, 55.0)	43.5 (31.9, 58.1)	0.64
6-minute walking distance (m)	298.0 (191.7, 382.1)	224.0 (131.7, 348.3)	0.18
- NYHA class (%)			
II	27 (17.6)	27 (10.6)	0.059
III	102 (66.7)	158 (62.0)	0.39
IV	24 (15.7)	70 (27.5)	0.0090
- Device Therapy			
Previous CRT (%)	36 (23.5)	68 (27.6)	0.43
Previous ICD (%)	23 (30.3)	49 (32.7)	0.83
- Medication			
Beta-blockers	119 (88.1)	192 (88.9)	0.97
ACE inhibitors, ARBs, or ARNIs	140 (91.5)	222 (87.1)	0.23
MRA	82 (68.3)	122 (69.7)	0.90
Loop diuretic agent	127 (99.2)	197 (98.0)	0.68
Echocardiographic parameters			

- Severity of baseline mitral regurgitation			
Moderate-to-severe, grade 3+	62 (40.5)	112 (43.9)	0.57
Severe, grade 4+	91 (59.5)	137 (53.7)	0.30
Effective regurgitant orifice area (mm ²)	38.4 ± 20.7	43.1 ± 36.7	0.51
Regurgitant volume (ml/beat)	51.8 ± 16.4	54.5 ± 20.5	0.41
- Left ventricular parameters			
Left ventricular endsystolic dimension (mm)	65.0 (58.0, 71.0)	66.0 (58.0, 75.0)	0.37
Left ventricular enddiastolic dimension (mm)	53.0 (46.0, 59.0)	55.0 (46.0, 65.8)	0.055
Left ventricular endsystolic volume (ml)	196.9 (166.3, 240.0)	197.0 (152.7, 257.1)	0.79
Left ventricular enddiastolic volume (ml)	133.0 (102.4, 168.2)	140.0 (105.0, 186.8)	0.11
- Left ventricular ejection fraction			
LVEF % median (%)	32.0 (26.9, 35.0)	27.8 (20.1, 33.9)	<0.001
LVEF ≥ 30 % (%)	100 (65.4)	116 (45.5)	<0.001
- Severity of baseline tricuspid regurgitation			
none to moderate (%)	153 (100)	164 (65.3)	<0.001
severe (%)	0 (0)	87 (34.7)	<0.001
Vena contracta biplane (mm)	4.3 (2.4, 5.4)	6.0 (4.0, 8.0)	<0.001
- Right ventricular parameters			
Pulmonary artery systolic pressure (mmHg)	46.0 (38.0, 55.0)	50.0 (40.0, 60.0)	0.010
TAPSE (mm)	18.0 (16.0, 21.0)	13.0 (12.0, 17.0)	<0.001
RV-PA coupling (mm/mmHg)	0.4 (0.3, 0.5)	0.3 (0.2, 0.4)	<0.001

Values are n (%) or median (interquartile range).

ACE=angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB=angiotensin receptor blocker; ARNI=angiotensin receptor-neprilysin inhibitor; CRT=cardiac resynchronization therapy; eGFR=estimated glomerular filtration rate; EuroSCORE II=European System for Cardiac Operative Risk Evaluation II; ICD=implantable cardioverter-defibrillator; LVEF=left ventricular ejection fraction; MLHFQ=Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire; MRA=mineralocorticoid receptor antagonists; NT-proBNP=N-terminal pro-brain natriuretic peptide; NYHA=New York Heart Association; RV-PA coupling=Right ventricular-to-pulmonary artery coupling; TAPSE=tricuspid annular plane systolic excursion.

Supplemental Table 5: Overall Outcome and Postprocedural Parameters According to “COAPT and MITRA-FR-eligible” and “only MITRA-FR-eligible”.

	COAPT and MITRA- FR eligible (N= 153)	only MITRA-FR-eligible (N= 255)	P-value
Overall outcome			
All-cause death within 2 years (%)	51 (33.3)	104 (40.8)	0.16
Postprocedural outcome			
- severity of residual mitral regurgitation			
<i>None to mild (%)</i>	99 (64.7)	158 (62.0)	0.65
<i>Moderate (%)</i>	43 (28.1)	75 (29.4)	0.87
<i>Moderate to severe (%)</i>	8 (5.2)	17 (6.7)	0.71
<i>Severe (%)</i>	3 (2.0)	5 (2.0)	1.00
Latest follow up (6 or 12 months)			
- severity of mitral regurgitation			
<i>None to mild (%)</i>	72 (47.0)	122 (47.8)	0.85
<i>Moderate (%)</i>	34 (23.4)	35 (14.6)	0.041
<i>Moderate to severe (%)</i>	8 (5.5)	11 (4.6)	0.87
<i>Severe (%)</i>	2 (1.4)	0 (0)	0.28
- clinical presentation			
MLHFQ (%)	23.0 (13.3, 36.3)	33.0 (18.0, 46.1)	0.024
6-minute walking distance (m)	288.5 (123.7, 422.2)	280.0 (167.4, 405.1)	0.67
- NYHA class (%)			
I	14 (18.9)	22 (17.5)	0.95
II	39 (52.7)	66 (52.4)	1.00
III	18 (24.3)	32 (25.4)	1.00
IV	3 (4.1)	6 (4.8)	1.00
- laboratory results			
NT-proBNP (pg/ml)	2475.0 (1183.0, 7388.7)	2493.0 (1081.2, 10062.0)	0.72

Values are n (%), or median (interquartile range).

MLHFQ=Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire; NT-proBNP=N-terminal pro-brain natriuretic peptide; NYHA=New York Heart Association.

Supplemental Table 6: Baseline Characteristics According to In- and Excluded Patients in the MITRA-FR Analysis.

	Included (N=845)	Excluded (N=831)	P- value
- Sociodemographic			
Age (years)	74.2 (68.0, 79.8)	76.0 (70.0, 81.0)	<0.001
Male sex (%)	584 (69.2)	480 (61.5)	0.0014
Body-mass index (kg/m ²)	25.4 (23.1, 28.4)	26.0 (23.5, 29.1)	0.0048
EUROScore II	7.2 (4.2, 12.5)	5.5 (3.3, 10.2)	<0.001
- Cardiovascular risk factors			
Hypertension (%)	551 (72.6)	505 (70.9)	0.51
Diabetes (%)	271 (33.6)	220 (30.8)	0.26
- Cardiac co-morbidities			
Previous myocardial infarction (%)	253 (30.2)	253 (32.7)	0.30
Previous PCI (%)	281 (42.2)	244 (40.9)	0.69
Previous CABG (%)	155 (19.5)	158 (20.7)	0.58
History of atrial fibrillation (%)	508 (60.1)	473 (60.8)	0.82
- Non-cardiac co-morbidities			
COPD (%)	130 (15.5)	152 (19.5)	0.64
Previous stroke (%)	75 (8.9)	68 (8.7)	0.98
- Laboratory results			
NT-proBNP (pg/ml)	3395.0 (1410.5, 7402.3)	2877.0 (1038.1, 6218.3)	0.0044
eGFR (ml/min)	45.3 (32.0, 60.0)	47.0 (32.4, 61.0)	0.52
eGFR ≤60 ml/min (%)	584 (73.2)	511 (70.6)	0.28
- Clinical presentation			
MLHFQ (%)	37.0 (25.0, 55.0)	35.5 (25.0, 51.0)	0.15
6-minute walking distance (m)	231.0 (140.0, 350.0)	230.0 (130.0, 346.7)	0.97
- NYHA class (%)			
II	105 (12.4)	101 (13.1)	0.75
III	532 (63.0)	520 (67.4)	0.71
IV	205 (24.3)	149 (19.3)	0.19
- Device Therapy			
Previous CRT (%)	203 (24.7)	164 (22.3)	0.29
Previous ICD (%)	143 (29.0)	79 (17.7)	<0.001
- Medication			
Beta-blockers	620 (90.9)	625 (91.0)	1.00
ACE inhibitors, ARBs, or ARNIs	776 (91.8)	762 (91.7)	0.99
MRA	392 (71.7)	348 (67.2)	0.13
Loop diuretic agent	649 (98.2)	660 (95.9)	0.23
Echocardiographic parameters			

- Severity of baseline mitral regurgitation			
Moderate-to-severe, grade 3+	419 (49.6)	389 (49.9)	0.93
Severe, grade 4+	385 (45.6)	370 (47.5)	0.46
Effective regurgitant orifice area (mm ²)	30.0 (20.0, 40.0)	30.0 (20.0, 40.0)	0.42
Regurgitant volume (ml/beat)	36.2 (26.0, 51.8)	44.7 (29.4, 60.0)	<0.001
- Left ventricular parameters			
Left ventricular endsystolic dimension (mm)	63.0 (55.0, 70.0)	61.0 (51.0, 68.0)	<0.001
Left ventricular enddiastolic dimension (mm)	51.0 (42.0, 59.0)	49.0 (37.0, 58.0)	0.0013
Left ventricular endsystolic volume (ml)	125.0 (86.9, 171.0)	97.0 (56.0, 144.1)	<0.001
Left ventricular enddiastolic volume (ml)	185.0 (140.0, 232.0)	155.5 (111.7, 208.1)	<0.001
- Left ventricular ejection fraction			
LVEF % median (%)	31.6 (24.7, 39.5)	36.0 (28.6, 52.0)	<0.001
LVEF ≥ 30 % (%)	495 (58.6)	548 (71.8)	<0.001
- Severity of baseline tricuspid regurgitation			
none to moderate (%)	640 (76.4)	654 (89.5)	<0.001
severe (%)	198 (23.6)	77 (10.5)	<0.001
Vena contracta biplane (mm)	5.2 (3.8, 7.2)	4.8 (3.3, 6.0)	<0.001
- Right ventricular parameters			
Pulmonary artery systolic pressure (mmHg)	48.0 (38.2, 58.0)	45.0 (35.0, 55.0)	<0.001
TAPSE (mm)	16.0 (13.0, 19.0)	18.0 (16.0, 21.0)	<0.001
RV-PA coupling (mm/mmHg)	0.3 (0.3, 0.4)	0.4 (0.3, 0.5)	<0.001

Values are n (%) or median (interquartile range).

ACE=angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB=angiotensin receptor blocker; ARNI: angiotensin receptor-neprilysin inhibitor; CRT=cardiac resynchronization therapy; eGFR=estimated glomerular filtration rate; EuroSCORE II=European System for Cardiac Operative Risk Evaluation II; ICD=implantable cardioverter-defibrillator; LVEF=left ventricular ejection fraction; MLHFQ=Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire; MRA=mineralocorticoid receptor antagonists; NT-proBNP=N-terminal pro-brain natriuretic peptide; NYHA=New York Heart Association; RV-PA coupling=Right ventricular-to-pulmonary artery coupling; TAPSE=tricuspid annular plane systolic excursion.

Supplemental Table 7: Overall Outcome and Postprocedural Parameters According to In- and Excluded Patients in the MITRA-FR Analysis.

	Included (N=845)	Excluded (N=831)	P-value
Overall outcome			
All-cause death within 2 years (%)	309 (36.6)	239 (30.7)	0.014
Postprocedural outcome			
- severity of residual mitral regurgitation			
<i>None to mild (%)</i>	562 (66.5)	497 (63.8)	0.27
<i>Moderate (%)</i>	226 (26.7)	231 (29.7)	0.21
<i>Moderate to severe (%)</i>	46 (5.4)	33 (4.2)	0.31
<i>Severe (%)</i>	11 (1.3)	17 (2.2)	0.24
Latest follow up (6 or 12 months)			
- severity of mitral regurgitation			
<i>None to mild (%)</i>	429 (50.7)	461 (55.4)	0.065
<i>Moderate (%)</i>	105 (13.5)	70 (8.8)	0.0040
<i>Moderate to severe (%)</i>	25 (3.2)	26 (3.3)	1.00
<i>Severe (%)</i>	2 (0.3)	9 (1.1)	0.075
- clinical presentation			
MLHFQ (%)	25.0 (13.0, 40.0)	26.0 (15.0, 45.0)	0.25
6-minute walking distance (m)	284.0 (169.7, 405.3)	300.0 (180.0, 370.0)	0.59
- NYHA class (%)			
I	65 (15.0)	77 (18.2)	0.24
II	222 (51.3)	183 (43.4)	0.025
III	121 (27.9)	133 (31.5)	0.29
IV	25 (5.8)	29 (6.9)	0.60
- laboratory results			
NT-proBNP (pg/ml)	2181.5 (969.6, 5588.1)	1568.5 (500.0, 3514.6)	<0.001

Values are n (%), or median (interquartile range).

MLHFQ=Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire; NT-proBNP=N-terminal pro-brain natriuretic peptide; NYHA=New York Heart Association.