Perkutánní intervence u chronické mitrální regurgitace

Vladimír Pořízka, Michael Želízko, Radka Kočková

Klinika kardiologie IKEM, Praha

Významná mitrální regurgitace (MR) je závažným onemocněním postihujícím kolem 10 % populace nad 75 let, a/nebo s dysfunkcí levé komory srdeční, často s těžkými projevy srdeční insuficience a zhoršenou životní prognózou. Zatímco chirurgie zůstává metodou volby u nízkorizikových pacientů s degenerativním typem onemocnění, u vysoce rizikových pacientů s funkční mitrální regurgitací se katetrizační řešení pomocí MitraClipu stává bezpečnou a účinnou léčebnou alternativou. Vedle toho se vyvíjí další katetrizační metody zaměřené dle přítomnosti abnormalit cíleně na určité struktury mitrální chlopně.

Klíčová slova: mitrální regurgitace, mitrální chlopeň, MitraClip, katetrizační výkon.

Percutaneous intervention in chronic mitral regurgitation

Significant mitral regurgitation (MR) is a severe disease affecting around 10 % of people above the age of 75 years, and/or with left ventricular dysfunction, often associated with severe symptoms of heart failure and reduced survival. While surgery remains the treatment method of choice in low-risk patients with degenerative type of disease, in high-risk patients with functional MR transcatheter procedure with the MitraClip System is emerging as a safe and effective alternative therapeutic option. Besides this, several devices, addressing many different anatomical structures of the mitral valve, are under development.

Key words: mitral regurgitation, mitral valve, MitraClip, transcatheter procedure.

Mitrální regurgitace – obecné poznámky

Mitrální chlopeň je komplexní aparát, který se skládá ze čtyř základních částí, jejichž intaktnost je zcela nezbytná pro správnou funkci celku. Jedná se o papilární svaly, šlašinky – chordae tendinae, mitrální cípy a anulus (obrázky 1 a 2). Abnormality kterékoliv z nich mohou vést k poruše koaptace mitrálních cípů a vzniku mitrální regurgitace.

MR je nejčastějším chlopenním onemocněním lidské populace. Její prevalence se zvyšuje s rostoucím věkem, postihuje 10 % populace nad 75 let a s přítomností srdečního selhání (1). Mechanismus MR je v souvislosti se složitou morfologií mitrálního aparátu různý a závisí na etiologii a rozsahu poškození jednotlivých chlopenních struktur, případně jejich okolí (koronární tepny, myokard, srdeční skelet...).

Je-li přítomna organická léze, hovoříme o degenerativní mitrální regurgitaci (DMR), při její nepřítomnosti a intaktním chlopenním aparátu pak o funkční mitrální regurgitaci (FMR).

U FMR dochází k deformaci anulu nebo subvalvulárního aparátu na podkladě remodelace a dysfunkce levé komory srdeční (LKS) (obrázek 5).

DMR vzniká na podkladě organické léze, způsobuje lokální nebo difúzní poškození pojivové tkáně mitrálního aparátu vedoucí k prolapsu nebo flailu a změnám anulu (obrázky 3 a 4). Příčinou může být onemocnění zánětlivé (revmatická choroba srdeční, systémový lupus erythematosus, sclerodermie...), degenerativní (myxomatózní degenerace, Marfanův sy, Ehlers-Danlosův sy...), infekční (endokarditida nativní nebo umělé chlopně) nebo strukturální (ruptura šlašinky nebo palipárního svalu). U FMR dochází

k deformaci anulu nebo subvalvulárního aparátu na podkladě remodelace a dysfunkce levé komory srdeční (LKS) (obrázek 5).

Průběh onemocnění a závažnost symptomů u pacientů s chronickou MR závisí na kombinaci a vzájemném působení mnoha faktorů zahrnujících významnost MR a rychlost její progresy, výši plicních tlaků LKS, přítomnost síňových tachyarytmií a výskyt přidruženého chlopenního, myokardiálního a/nebo koronárního poškození.

Symptomy se mohou vyskytnout jak u pacientů se zachovalou myokardiální kontraktilitou (při přítomné elevaci tlaku v levé síni a/nebo fibrilaci síní), tak u dysfunkce LKS v rámci chronické srdeční insuficience.

Asymptomatictí pacienti s lehkou MR zpravidla zůstávají po dlouhá léta ve stabilizovaném stavu. K rozvoji závažné MR naštěstí dochází

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Vladimír Pořízka, vladimir.porizka@ikem.cz

Klinika kardiologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Vídeňská 1958/9, 140 21 Praha 4

Cit. zkr: Interv Akut Kardiol 2016; 15(1): 26–32

Článek přijat redakcí: 11. 1. 2016

Článek přijat k publikaci: 2. 3. 2016

Obr. 1. Mitrální aparát: 1. Přední anulus. 2. Přední cíp (Cuspis anterior). 3. Zadní cíp (Cuspis posterior). 4. Zadní anulus. 5, 6. Šlašinky (Chordae tendinae). 7. Přední papilární sval. 8. Zadní papilární sval (Se svolením fy Abbott Vasc.)

Obr. 2. Mitrální cípy jsou normálně asymetrické: přední má větší povrch, ale zaujímá menší část anulárního obvodu. Postižení lokalizujeme do tzv. „scallopů“, které značíme počátečním písmenem příslušného cípu a číslicí 1–3 v latero-mediálním směru (přední cíp A1–3, zadní pak P1–3). (Se svolením fy Abbott Vasc.)

v nevelkém procentu. Objemové přetížení LKS zde vede k dysfunkci a dilataci LKS, dysfunkci levé síně s fibrilací síní a těžké kardiální dekompenzaci. Vzhledem k již zavedenému chirurgickému řešení je stanovení přirozeného vývoje onemocnění obtížné. Lingem a spol. byla popsána roční mortalita u těžké DMR 6,3 %, přičemž v této práci během 10 let 90 % těchto nemocných bylo operováno nebo zemřelo (2).

Obr. 3. Degenerativní MR – prolapse (Se svolením fy Abbott Vasc.)

Obr. 4. Degenerativní MR – flail (Se svolením fy Abbott Vasc.)

Terapie závažné MR

Zlatým standardem v léčbě významné MR je chirurgické řešení. U DMR je velmi efektivní a bezpečné, u relativně mladších pacientů s nízkým výskytem komorbidit je hospitalizační mortalita pod 1,4 % (3). Současné kardiokirurgické metody zajišťují pacientům prognózu a životní kvalitu srovnatelnou se zdravou populací. Na druhou stranu chirurgická léčba FMR je minimálně kontro-

verzní. Pro velkou závislost na hemodynamických podmínkách je velmi obtížné stanovit správné načasování operace, obzvláště pokud je pacient medikamentózně kompenzován a vyšetřován za klidových podmínek (4). Další limitací chirurgického řešení jsou vysoce riziková pacienta. Recentní evropské analýzy poukázaly na to, že kolem 50 % pacientů s těžkou symptomatickou mitrální regurgitací bylo kontraindikováno pro vysoké operační riziko, většinou pro stáří (>70 let), dysfunkci LKS, přítomnost komorbidit a předchozí kardiokirurgický zákrok (5, 6, 7).

Výše uvedená fakta poskytují prostor pro rozvoj minimálně invazivních katetizačních technik jako alternativu konvenční chirurgie v léčbě závažné MR.

MitraClip – výsledky studií

V současné době nejrozšířenější a nejvíce prozkoumaným je tzv. MitraClip® (Abbott Vascular, Menlo Park, CA, USA). Princip této metody spočívá v přímém „edge-to-edge“ stažení obou nedomykavých cípů mitrální chlopně k sobě navzájem pomocí jedné nebo více speciálních svorek (klipů), vytvoření většinou dvou neooriificí a snížení MR. Vychází a je katetizační obdobou chirurgické techniky sutury cípů, která byla poprvé popsána Alfierim (8) (obrázek 6). První úspěšné implantace prasečímu modelu (9) a poté i lidskému pacientovi (10) byly publikovány již v roce 2003. Studie EVEREST I (Endovascular Valve Edge-to-Edge Repair Study I) prokázala v roce 2009 bezpečnost a proveditelnost metody na 55 pacientech (11). EVEREST II byla první randomizovanou multicentrickou studií, která srovnávala implantaci MitraClipu s chirurgickým řešením vesměs u operabilních pacientů se závažnou symptomatickou mitrální regurgitací $\geq 3+$ (12). Katetizační řešení zde bylo bezpečnější a s obdobným klinickým efektem, avšak během 12měsíčního sledování pacienti s MitraClipem častěji vyžadovali následné chirurgické řešení pro reziduální MR (20 vs. 2,2 %, $P < 0,001$). Po 4 letech (13) nebyl u obou skupin přítomen významný rozdíl v mortalitě (17 vs. 18 %, $P = 0,9$) ani ve výskytu významné MR $\geq 3+$ (22 vs. 25 %, $P = 0,745$). Následné chirurgické řešení bylo zapotřebí u 25 % nemocných s MitraClipem vs. 5,5 % nemocných po operaci, což jasně poukazuje na to, že jen malé množství pacientů s MitraClipem bylo nutno dále operovat po prvním dokončeném roce sledování. Výsledky pětiletého sledování byly prezentovány

Tab. 1. Srovnání základní charakteristiky u studie EVEREST II a velkých registrů

	EVEREST II (n = 184)	ACCESS-EU (n = 567)	Transcatheter Valve Treatment Sentinel Pilot Registry (n = 628)	TRAMI (n = 749)
Věk	67,3 ± 12,8	73,7 ± 9,6	74,2 ± 9,7	76,0
Ženy %	37,5 %	36,2 %	36,9 %	38,6 %
NYHA III/IV %	51,1 %	84,9 %	85,5 %	89,0 %
Sekundární MR	26,6 %	77,1 %	72,0 %	71,3 %
Primární MR	73,4 %	22,9 %	28,0 %	27,8 %
Závažnost MR %				
3+/4+	95,7 %	97,7 %	NA	NA
Závažná	NA	NA	86,1 %	93,8 %
LVEF (%)	60,0 ± 10,1	NA	42,6 ± 15,9	NA
LVEF, <30 %	NA	34,3 %	32,8 %	33,7 %
LVEF, 30–50 %	NA	NA	NA	35,3 %
LVEF >50 %	NA	NA	NA	31,0 %
Odhad chirurgického rizika				
Log. EuroSCORE (%)	NA	23,0 ± 18,3	20,4 ± 16,7	20,0
STS score (%)	5,0 ± 4,0	NA	NA	6,0 (4,0–11,0)

Obr. 7. Závažnost mitrální regurgitace po roce a 5 letech – Mitraclip a kardiochirurgie. EVEREST II (Feldman ACC 2014)

Feldmanem na ACC 2014. Výrazný klinický efekt MitraClipu a kardiochirurgie trvá i po 5 letech, dochází k významnému poklesu závažnosti mitrální regurgitace a zlepšení dušnosti v klasifikaci NYHA (obrázky 7 a 8), snížení velikosti a objemu LKS. Byl prokázán nízký výskyt závažných kardiologických příhod a po 6 měsících po implantaci MitraClipu minimální potřeba kardiochirurgie.

Studie EVEREST II byla jistě významným krokem pro srovnání s chirurgickou léčbou. Byli zde však zařazeni pouze operabilní pacienti, z nichž 74 % mělo DMR a jen 26 % FMR.

Jak prokázaly další rozsáhlé registry (14–17), v „reálném životě“ se charakter pacientů indi-

kovaných k MitraClipu zásadně liší od kohorty ve studii EVEREST II (tabulka 1).

MitraClip byl v těchto registrech implantován rizikovým pacientům s hodnotou EuroSCORE 20–23 %, tedy vysoce rizikových ke konvenčnímu chirurgickému řešení.

V naprosté většině se jednalo o FMR (71–77 %), v 33–34 % byla EF <30 % a byl přítomen velký počet komorbidit. Jednoleté klinické výsledky byly velmi pozitivní, 79–96 % pacientů mělo jen lehkou nebo střední mitrální regurgitaci, funkčně pak byli ve třídě NYHA I a II 63–74 % (tabulka 2).

Na výsledky probíhajících randomizovaných studií RESHAPE – HF a COAPT srovnávajících

Obr. 5. Funkční MR – dilatace anulu (Se svolením fy Abbott Vasc.)

Obr. 6. Sutura v oblasti A2–P2 s vytvořením dvou neoorificií (Ann. Thorac. Surg. 2006)

MitraClip s optimální medikamentózní terapií si ještě budeme muset počkat.

Implantace MitraClipu

Implantace MitraClipu je multidisciplinární výkon, prováděný intervenčními kardiologgy zpravidla za celkové anestezie, s jícnovou echokardiografií (včetně 3D zobrazení) a rtg kontrolou. Instrumentarium MitraClipRSystem se skládá ze 3 částí: dlouhého distálně ovladatelného pouzdra, zaváděcího říditelného katétru (obrázek 9) a vlastního klipu (obrázek 10).

Aby výkon mohl být proveden, musí být splněna anatomická kritéria MR umožňující zachycení obou mitrálních cípů a implantaci klipu (obrázek 11).

Celý výkon je poměrně složitý a zahrnuje řadu po sobě následujících kroků s cílem minimalizace výskytu komplikací implantace.

Tab. 2. Jednoleté výsledky u studie EVEREST II a velkých registrů

	EVEREST II (n = 184)	ACCESS-EU (n = 567)	Transcatheter Valve Treatment Sentinel Pilot Registry (n = 628)	TRAMI (n = 749)
MACCE				
Úmrtí	6,1 %	17,3 %	15,3 %	20,3 %
IM	0,5 %	1,4 %	NA	40,9 %
CMP	1,1 %	1,1 %	NA	2,1 %
Non MACCE				
TIA	0,5 %	NA	NA	3,8 %
Krvácivé komplikace	2,7 %	4,8 %	NA	12,6 %
KPCR	1,1 %	2,1 %	NA	2,1 %
Rehospitalizace	NA	NA	NA	64,3 %
Srdeční nedostatečnost	NA	NA	22,8 %	14,1 %
Jiná kardiální příčina	NA	NA	NA	17,8 %
Nekardiální příčina	NA	NA	NA	25,8 %
Další výkon na mitrální chlopni	21 %	9,7	3,8 %	8,5 %
Chirurgický	21 %	6,3 %	0,9 %	2,3 %
Perkutánní	0 %	3,4 %	2,9 %	5,2 %
Třída NYHA				
I–II	97,8 %	71,4 %	74,2 %	63,3 %
III–IV	2,2 %	28,6 %	25,8 %	36,7 %
Mitrální regurgitace %				
Žádná/lehká	NA	NA	58,6 %	NA
Střední	NA	NA	35,4 %	NA
Těžká	NA	NA	6,0 %	NA
0+/1+	54,9 %	30,6 %	NA	NA
2+	26,8 %	48,3 %	NA	NA
3+/4+	18,3 %	21,1 %	NA	NA

Nejprve je cestou femorální žíly provedena transseptální punkce z pravé do levé síně, kam je následně zaváděno pouzdo a poté zaváděcí katétr s klipem. Instrumentárium je dobře navigovatelné, v levé síni se rotuje proti mitrální

chlopni a za přísných echokardiografických a rtg kautel se klip otevírá a zavádí do LKS pod mitrální chlopeň. Nyní se provádí tzv. „grasping“, tj. zachycení obou mitrálních cípů raménky rozvinutého klipu. Po zachycení je klip uzavřen a před

Tab. 3. MitraClip v IKEM: základní charakteristika pacientů a 3měsíční výsledky

	Před výko- nem	3 měsíce po výkonu
n	14	14
Věk	58 (25–80)	
Ženy	3	
Etiologie MR		
Primární	9 (64,3 %)	
Sekundární	5 (35,7 %)	
NYHA – průměr	3,25	1,92
I	0	2 (14,3 %)
II	2 (14,3 %)	11 (78,6 %)
III	8 (57,2 %)	1 (7,1 %)
IV	4 (28,6 %)	0
LVEDD – průměr	69	67
LVEF % – průměr	29	32
≤ 30 %	10 (71,4 %)	10 (71,4 %)
31–50 %	3 (21,4 %)	3 (21,4 %)
> 50 %	1 (7,2 %)	1 (7,2 %)
Závažnost MR – průměr	3,85	1,75
I	0	4 (28,6 %)
II	0	9 (64,2 %)
III	2 (14,3 %)	1 (7,2 %)
IV	12 (85,7 %)	0
Střední tlak v AP – průměr	62,8 mmHg	49,9 mmHg

jeho uvolněním (obrázek 12) je hemodynamický i morfolický nález opět pečlivě echokardiograficky zhodnocen (obrázek 13). Pokud není příznivý, je celý proces ještě reverzibilní, klip lze otevřít, případně dle potřeby stáhnout do levé síně a celý proces opakovat. Teprve pokud je vše v pořádku, klip může být zafixován a odpoután. Během jednoho výkonu lze dle potřeby implantovat jeden i více klipů (obrázek 14).

Obr. 8. Dušnost dle klasifikace NYHA po roce a 5 letech, MitraClip a kardiochirurgie. EVEREST II (Feldman ACC 2014)

Vlastní zkušenosti

Indikace k výkonu náleží multidisciplinárnímu týmu sestávajícího z intervečního kardiologa, kardiochirurga, echokardiografisty, kardiologa-specialisty na srdeční selhání a anesteziologa, kde je společně zváženo operační riziko nemocného na jedné straně a potencionální profit z MitraClipu u těžkých dysfunkcí LKS na straně druhé. To vše až po vyčerpání konvenčních možností léčby, kam patří vyloučení možnosti kardiologického řešení, nedostatečná účinnost optimální medikamentózní a případně resynchronizační terapie (CRT), pokud je indikována.

Tímto protokolem prošlo v IKEM od září 2014 do listopadu 2015 35 pacientů, z toho bylo jen 18 posouzeno pro MitraClip vhodných. Výkony jsme zahájili v říjnu 2014 a dosud jich bylo provedeno 16 u 15 pacientů. U 14 jsme dokončili

Obr. 9. Dlouhé, distálně ovladatelné pouzdro (vlevo), říditelný zaváděcí katétr s klipem na konci (vpravo) (Se svolením fy Abbott Vasc.)

Obr. 10. Detail klipu v uzavřeném a otevřeném tvaru (Se svolením fy Abbott Vasc.)

Obr. 11. Anatomická kritéria: MR 3–4, preference postižení segmentů (scallop) A2–P2; FMR: 1. Délka koaptace >2 mm, hloubka koaptace <11 mm; DMR: „Flail gap“ – prostor mezi cípy <10 mm, „Flail width“ – šíře vřezání cípu <15 mm, plocha mitrálního ústí >4 cm², délka mobilního cípu >10 mm. (Se svolením fy Abbott Vasc.)

tříměsíční sledování. Charakteristika před výkonem i po něm je uvedena v tabulce (tabulka 3).

Technická úspěšnost výkonu byla 100%, průměrně byly jednomu pacientovi implantovány 2 klipy (1–3). U jedné pacientky došlo druhý den po výkonu k uvolnění předního cípu mitrální chlopně z klipu a k rekurenci střední až významné mitrální regurgitace. Elektivně (symptomy pacientky se vůči stavu před výkonem nezměnily) byl

daný stav vyřešen úspěšnou implantací druhého klipu. Jeden pacient zemřel s odstupem více jak 3 měsíců na CMP v místě bydliště. Souvislost s MitraClipem byla velmi nepravděpodobná. Další pacient měl po výkonu dyspepsie, gastroscopicky byla zjištěna lacerace jícnu, která byla vyřešena dočasnou implantací stentgraftu.

Je zřejmé, že soubor je příliš malý na velké závěry. V souhlasu s výše uvedenými publika-

cemi však jistě lze souhlasit s tím, že MitraClip je bezpečným instrumentáři, zvláště pokud si uvědomíme rizikovost pacientů, kterým je implantován. Těž v našem souboru jsme zaznamenali jednoznačný pokles stupně mitrální regurgitace spojený se zlepšením symptomatologie srdeční insuficience v třídě NYHA (obrázek 15). Tomu odpovídal i pokles středního tlaku v plicnici. Hodnotit lehký trend ve vzestupu EF LKS a redukcí end-diastolického diametru LKS (LVEDD) vyžaduje dlouhodobější sledování.

Diskuze

Vedle MitraClipu existují další, zatím méně prozkoumané katetrizační metody léčby MR, využívající perkutánního nebo transapikálního přístupu. Patří zde mitrální anuloplastiky (např. Cardioband, PTMA, Accucinch), výkony přímo na chlopně (např. MitraFlex, V-Chordal, Percu-Pro), implantace celé chlopní náhrady (např. CardiAQ, LutterProsthesis, Tiara) a celá řada dalších, v současnosti spíše experimentálních metod. Pro představu uvádím dále krátký popis alespoň některých zástupců jednotlivých skupin.

Cardioband System (Valtech Cardio Ltd, Or-Yehuda, Israel) je katérem implantabilní prstenec, který je zaváděn podobně jako MitraClip femorální žilou a transseptálním přístupem do oblasti mitrálního anulu. Je to polyesterová trubička, která je sekvenčně uchycena na několika místech drobnými spirálovitými kotvičkami z anterolaterálního do posteromediálního trigonu. Po implantaci je pomocí spojovacího kabelu pod echo kontrolou zkrácena na potřebnou délku tak, aby došlo ke stažení anulu a snížení MR. Výsledky zvířecích i prvních humánních studií se zdají být slibné (18, 19).

PTMA (Viacor, Inc., Wilmington, MA, USA). Cestou pravé nebo levé podklíčkové žíly se zavádí multiluminální PTMA katétr do koronárního sinu až do oblasti vena interventricularis anterior a poté jsou za echokardiografické, hemodynamické i EKG monitorace do tohoto katétru postupně zaváděny 1–3 nitinolové různě silné pruty tak, aby vyztužily a stáhly dorzální část mitrálního prstence a zredukovaly FMR. Největší studie s tímto instrumentáři byla PTOLEMI 2 (20). Výsledek byl nepřesvědčivý, u nezanedbatelné části pacientů musel být systém explantován, byly zaznamenány závažné komplikace, klinický efekt byl jen mírný.

MitraFlex (TransCardiac Therapeutics, Atlanta, GA, USA). Thorakoskopickým transapi-

Obr. 12. „Grasping“ obou cípů mitrální chlopně, jejich sevření a poté uvolnění klipu z instrumentária (Se svolením fy Abbott Vasc.)

Obr. 13. Jícnová echokardiografie je dominantní zobrazovací technikou při implantaci MitraClipu. Nálezy jsou během výkonu pečlivě hodnoceny. Levé dvě projekce představují nálezy před implantací, vpravo je pak nálezy po implantaci dvou klipů

Obr. 14. Skiagrafický obraz implantace a uvolnění 1. a 2. klipu u stejného pacienta jako na obr. 9

Obr. 15. Dušnost (klasifikace NYHA) a významnost mitrální regurgitace (stupeň 1–4) v IKEM před výkonem a 3 měsíce po výkonu

kálním přístupem se zavádí umělá šlašinka tak, že jedna strana je ukotvená v myokardu LKS, druhá v chlopni a současně jsou též „edge-to-edge“ spojeny oba chlopnenní cípy.

Vzhledem ke komplikovaným anatomickým poměrům jednotlivých struktur je katetrizační implantace mitrální chlopně podstatně složitější problematikou, než je tomu u chlopně aortální. Proto tento výkon v současné době ještě není rutinně prováděn, i když řada instrumentárií se intenzivně vyvíjí. Jsou implantovány transseptálním nebo transapikálním přístupem.

Závěr

Katetrizační řešení mitrální regurgitace prochází nyní bouřlivým rozvojem. Byla prokázána vysoká bezpečnost a klinický efekt implantace MitraClipu u vysoce rizikových pacientů kontraindikovaných k chirurgickému řešení. Jedná se většinou o pacienty s FMR s významnou dysfunkcí LKS. Pokud jsou splněna anatomická indikační kritéria, je však vhodný též pro léčbu DMR.

Komplexní struktura mitrální chlopně s různým charakterem postižení umožňuje vývoj celé řady dalších katetrizačních instrumentárií, dedikovaných příslušným abnormalitám. Tyto zatím nejsou určeny k rutinnímu použití, jsou předmětem intenzivního vývoje a zkoumání v rámci klinických studií. Je velmi pravděpodobné, že brzy budou v některých případech alternativou chirurgického řešení.

LITERATURA

1. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet*. 2006; 368: 1005–1011.
2. Ling LH, Enriquez-Sarano M. Long-term outcomes of patients with flail mitral valve leaflets. *Coron Artery Dis* 2000; 11: 3.
3. Gammie JS, Sheng S, Griffith BP, et al. Trends in mitral valve surgery in the United States: results from the Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac Surgery Database. *Ann Thorac Surg*. 2009; 87(5): 1431–1437.
4. Lancellotti P, Magne J. Stress testing for the evaluation of patients with mitral regurgitation. *Curr Opin Cardiol*. 2012; 27: 492–498.
5. Mirabel M, lung B, Baron G, Messika-Zeitoun D, et al. What are the characteristics of patients with severe, symptoma-

tic, mitral regurgitation who are denied surgery? *Eur Heart J*. 2007; 28: 1358–1365.

6. Badhwar V, Peterson ED, Jacobs JP, et al. Longitudinal outcome of isolated mitral repair in older patients: results from 14,604 procedures performed from 1991 to 2007. *Ann Thorac Surg*. 2012; 94: 1870–1877.
7. Mehta RH, Eagle KA, Coombs LP, et al. Influence of age on

outcomes in patients undergoing mitral valve replacement. *Ann Thorac Surg.* 2002; 74: 1459–1467.

8. Alfieri O, Maisano F, De Bonis M, et al. The double-orifice technique in mitral valve repair: a simple solution for complex problems. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2001; 122: 674–681.

9. St Goar FG, Fann JJ, Komtebedde J, et al. Endovascular edge-to-edge mitral valve repair: short-term results in a porcine model. *Circulation* 2003; 108: 1990–1993.

10. Condado JA, Acquatella H, Rodriguez L, et al. Percutaneous edge-to-edge mitral valve repair: 2-year follow-up in the first human case. *Catheter Cardiovasc Interv* 2006; 67: 323–325.

11. Feldman T, Wasserman HS, Herrmann HC, et al. Percutaneous mitral valve repair using the edge-to-edge technique: six-month results of the EVEREST Phase I Clinical Trial. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 2134–2140.

12. Feldman T, Foster E, Glower DD, A, Skipper ER, et al. Percutaneous repair or surgery for mitral regurgitation. *N Engl J Med* 2011; 364: 1395–1406.

13. Mauri L, Foster E, Glower DD, et al. 4-year results of a randomized controlled trial of percutaneous repair versus surgery for mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 317–328.

14. Baldus S, Schillinger W, Franzen O, et al. MitraClip therapy in daily clinical practice: initial results from the German transcatheter mitral valve interventions (TRAMI) registry. *Eur J Heart Fail* 2012; 14: 1050–1055.

15. Maisano F, Franzen O, Baldus S, et al. Percutaneous mitral valve interventions in the real world: early and 1-year results from the ACCESS-EU, a prospective, multicenter, nonrandomized post-approval study of the MitraClip therapy in Europe. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 1052–1061.

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: 875–884.

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 Heart J.* 2015 Nov 27; pii: ehv627. [Epub ahead of print].

18. Jimmy MacHaalany, MD, a Luc Bilodeau, MD, b Rainer Hofmann, MD, et al. Treatment of functional mitral valve regurgitation with the permanent percutaneous transvenous mitral annuloplasty system: Results of the multicenter international Percutaneous Transvenous Mitral Annuloplasty System to Reduce Mitral Valve Regurgitation in Patients with Heart Failure trial. *Am Heart J.* May 2013; 165(5): 761–769.