

Trattamento transcateretere dell'insufficienza mitralica per i pazienti non eleggibili all'intervento chirurgico: epidemiologia, diagnosi, equità di accesso ed impatto economico

Francesco Bedogni¹, Sergio Berti², Giovanni Esposito³, Caterina Maria Gandolfo⁴, Alessio Gaetano La Manna⁵, Ugo Limbruno⁶, Alfredo Marchese⁷, Ciro Mauro⁸, Alessandro Salvi⁹, Gennaro Santoro¹⁰, Giuseppe Tarantini¹¹, Fabio Tarantino¹², Ferdinando Varbella¹³, Roberto Violini¹⁴, Giuseppe Musumeci¹⁵

¹Cardiologia Interventistica, IRCCS Policlinico San Donato, San Donato Milanese (MI)

²U.O. Cardiologia Diagnostica ed Interventistica, Fondazione CNR Regione Toscana G. Monasterio - Ospedale del Cuore, Massa

³Dipartimento di Scienze Biomediche Avanzate, Università degli Studi "Federico II", Napoli

⁴Cardiologia Interventistica, Ospedale Civico, Palermo

⁵Dipartimento Cardiovascolare, Ospedale Ferrarotto, Università degli Studi, Catania

⁶U.O.C. Cardiologia, Azienda USL Toscana Sudest, Grosseto

⁷U.O.C. Cardiologia Interventistica, Anthea Hospital, GVM Care & Research, Bari

⁸Dipartimento Cardiovascolare, Ospedale Cardarelli, Napoli

⁹Dipartimento Cardiovascolare, Ospedali Riuniti, Università degli Studi, Trieste

¹⁰Cardiologia Interventistica, AOU Careggi, Firenze

¹¹Dipartimento di Scienze Cardiologiche, Toraciche e Vascolari, Policlinico Universitario, Padova

¹²Laboratorio di Emodinamica, U.O. Cardiologia, Ospedale G.B. Morgagni-L. Pierantoni, Forlì

¹³Dipartimento di Cardiologia, Ospedale degli Infermi, Rivoli (TO)

¹⁴Cardiologia Interventistica, Ospedale San Camillo-Forlanini, Roma

¹⁵S.C. Cardiologia, Ospedale Santa Croce e Carle, Cuneo

Mitral regurgitation is the most common valvular heart disease in western world, with moderate to severe mitral regurgitation having a deep impact on prognosis, mortality and rehospitalizations. Advanced congestive heart failure is frequently complicated by mitral regurgitation, a pathologic condition that is often under-diagnosed. A significant proportion of patients with severe mitral regurgitation is not eligible for surgery (mitral valve repair or replacement) because of contraindications or excessive surgical risk. Therefore, the need for a less invasive treatment has led to the development of endovascular techniques; among them the MitraClip system, which mimics Alfieri's edge-to-edge surgical technique introduced in 2003, has gained widespread acceptance. More than 35 000 patients have been treated using this technique. Evidence from clinical studies suggests that the MitraClip system is effective in improving survival and quality of life in patients with severe mitral regurgitation, also reducing rehospitalization rates with substantial social and economic advantages. At present, in Italy, undertreatment of patients with severe mitral regurgitation not amenable to surgical correction is still significantly high, and remarkable inhomogeneity among regions is observed in the availability of the MitraClip procedure.

Key words. MitraClip; Mitral regurgitation; Transcatheter mitral valve repair.

G Ital Cardiol 2017;18(2 Suppl 1):35-85

L'insufficienza mitralica è la valvulopatia più comune nei paesi occidentali e la sua prevalenza cresce fortemente con l'età. Si calcola che al di sopra dei 75 anni circa il 10-15% dei pazienti presenta una insufficienza mitralica di grado moderato-severo.

Lo studio Framingham¹ mostra che la prevalenza di una insufficienza mitralica almeno moderata negli individui al di sotto di 50 anni è inferiore all'1%, mentre diventa pari all'11% al di sopra dei 70 anni. Questi dati sono stati confermati da Nkomo et al.² e dall'update 2017 dell'Heart Disease and Stroke Statistics³. L'insufficienza mitralica di grado moderato-severo è frequentemente associata a scompenso cardiaco. L'indagine EuroHeart Failure Survey II del 2006⁴ ha dimostrato che l'insufficienza mitralica era presente nell'80% dei pazienti con scompenso cardiaco. Tale dato è stato confermato anche dal registro

© 2017 Il Pensiero Scientifico Editore

Gli autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

Per la corrispondenza:

Dr. Francesco Bedogni Cardiologia Interventistica, IRCCS Policlinico San Donato, Piazza E. Malan, 20097 San Donato Milanese (MI)
e-mail: francesco.bedogni@grupposandonato.it

italiano IN-HF Outcome del 2012, che ha arruolato 3755 pazienti, in cui la prevalenza era dell'82%⁵.

L'insufficienza mitralica di grado severo ha un importante impatto sulla prognosi, sia in termini di mortalità, che in termini di riospedalizzazione. Numerosi studi hanno dimostrato che i pazienti con insufficienza mitralica di grado 3/4+ hanno una mortalità statisticamente più elevata rispetto ai pazienti con grado lieve o assente⁶⁻⁹ e un'incidenza di riospedalizzazione dell'80% superiore rispetto a pazienti con gradi minori di insufficienza mitralica¹⁰.

Va inoltre osservato che l'insufficienza mitralica è frequentemente sotto-diagnosticata. In un recente studio del 2016 in cui era stato eseguito uno screening ecocardiografico su larga scala in pazienti >65 anni, asintomatici e in assenza di cardiopatia nota, si è evidenziato che il 51% era portatore di una valvulopatia non nota, il 6.4% dell'intera popolazione presentava una patologia valvolare importante, e tra questi l'insufficienza mitralica aveva una prevalenza pari a 3 volte quella della stenosi valvolare aortica¹¹. Si tratta pertanto di un problema con un impatto sociale e sanitario di vasta portata.

L'insufficienza mitralica può essere legata a diversi meccanismi anatomico-funzionali. L'identificazione dei meccanismi responsabili di tale patologia costituisce un punto cruciale nel processo decisionale per il trattamento dei pazienti portatori di questa valvulopatia. La classificazione principale differenzia le forme organiche e le forme funzionali. Nelle forme organiche, l'insufficienza mitralica è secondaria a modificazioni anatomiche dell'apparato mitralico, la più frequente tra queste è il prolasso dei lembi valvolari. Le forme funzionali sono caratterizzate da disfunzione valvolare in assenza di lesioni anatomiche e sono secondarie al rimodellamento ventricolare, che può essere globale o regionale; tale rimodellamento causa cambiamenti funzionali e geometrici che coinvolgono i muscoli papillari e/o l'anello mitralico condizionando la coaptazione dei lembi. L'insufficienza mitralica funzionale è in genere secondaria a cardiopatie ischemiche e/o dilatative^{12,13}.

Qualunque sia la sua eziologia, l'insufficienza mitralica è un predittore indipendente di mortalità. Per tale motivo le linee guida delle società americane ACC/AHA¹⁴ e le linee guida europee¹⁵ pongono in classe IA il trattamento chirurgico delle forme severe, nei pazienti sintomatici in classe funzionale NYHA III/IV, o nei pazienti asintomatici con disfunzione ventricolare sinistra. Nonostante queste indicazioni delle linee guida, un'importante percentuale di pazienti sintomatici, portatori di insufficienza mitralica severa non viene sottoposto a chirurgia riparativa o sostitutiva.

Nella Euro Heart Survey del 2007¹⁶, il 49% dei pazienti sintomatici con insufficienza mitralica severa non era trattato perché considerato ad elevato rischio, a causa dell'anzianità, della presenza di severa disfunzione ventricolare sinistra, o di importanti comorbidità quali insufficienza renale o broncopneumopatia cronica ostruttiva^{17,18}. Sono stati elaborati score di rischio in grado di predire la mortalità operatoria^{19,20}. L'età, la funzione ventricolare sinistra e la presenza di comorbidità sono predittori prognostici negativi per l'intervento chirurgico. Nella maggioranza dei casi sono soprattutto le insufficienze mitraliche funzionali a non essere sottoposte a terapia chirurgica, perché minore è il consenso sull'efficacia del trattamento e peggiori sono i risultati immediati e a distanza^{21,22}.

Dal database della Cleveland Clinic di 5737 pazienti seguiti dal 2000 al 2008²³, con insufficienza mitralica severa, si evidenzia che, mentre la stragrande maggioranza dei pazienti con

patologia degenerativa veniva operata, i pazienti con insufficienza mitralica funzionale venivano trattati nella maggioranza dei casi con terapia medica. In questo ampio sottogruppo di popolazione, che costituiva il 47.5% di tutti i pazienti con insufficienza mitralica severa, la mortalità a 5 anni era del 50%, mentre il tasso di riospedalizzazione nei sopravvissuti era del 90%. Pertanto, il destino dei pazienti non trattati è caratterizzato da una cattiva prognosi e una pessima qualità di vita.

In questo panorama è pertanto cresciuta la necessità di un trattamento meno invasivo per questi pazienti rispetto alla chirurgia tradizionale, che potesse essere in grado, riducendo i rischi perioperatori, di riparare efficacemente la valvola mitrale. Sono quindi state sviluppate tecniche di riparazione endovascolare dell'insufficienza mitralica. Solo tre dispositivi hanno finora ottenuto il marchio CE per l'utilizzo clinico: due per l'anuloplastica mitralica (Carillon e Cardioband), che hanno peraltro un'esperienza estremamente limitata, e la tecnica transcateretere con MitraClip, che simula l'intervento "edge to edge" di Alfieri et al.²⁴, introdotta nel 2003, che vanta a tutt'oggi oltre 35 000 pazienti trattati.

Rispetto all'intervento chirurgico, la MitraClip offre il vantaggio di una minima invasività e consente una valutazione immediata degli effetti emodinamici ed ecocardiografici dell'impianto; in caso di risultato subottimale, la clip può essere riposizionata o se ne possono applicare altre.

La MitraClip è efficace sia nel trattamento dell'insufficienza mitralica degenerativa che funzionale, ma nel mondo reale è utilizzata nella maggioranza dei casi nelle forme funzionali ad alto rischio chirurgico. Il trial EVEREST II ha confrontato i risultati immediati e a distanza della MitraClip e della chirurgia riparativa principalmente nelle forme degenerative (circa due terzi dei pazienti arruolati)²⁵. Lo studio, molto criticato poiché randomizzava pazienti che erano a basso rischio chirurgico, ha peraltro consentito di evidenziare la sicurezza in termini di bassa incidenza di complicanze della procedura endovascolare. La chirurgia è invece superiore alla MitraClip in termini di efficacia nella riduzione dell'insufficienza mitralica. Lo studio EVEREST II, così come svariati registri prospettici successivi²⁶⁻²⁹ e una recente metanalisi³⁰, sono univoci nel dimostrare che la procedura MitraClip consente la riduzione in acuto dell'insufficienza mitralica a grado minore di 2+ in più dell'80% dei pazienti, con una mortalità a 30 giorni inferiore al 3%, e che questi risultati sostanzialmente persistono a distanza³¹. I pazienti in cui la MitraClip risulta inefficace seguono, invece, purtroppo la storia naturale della malattia, con una mortalità significativamente più elevata ad 1 anno³².

Questo beneficio clinico è ampiamente giustificato dagli effetti emodinamici che si ottengono con la riduzione dell'insufficienza mitralica. Infatti, i pazienti in cui si ottiene una riduzione del rigurgito mitralico a un grado inferiore a 2+ presentano un miglioramento della classe funzionale (ad 1 anno l'81% è in classe NYHA I o II), un miglioramento del 60% della distanza percorsa al test del cammino di 6 min³³, una riduzione dei volumi sistolici e diastolici ventricolari sinistri e soprattutto una significativa riduzione delle ospedalizzazioni pari a -57%^{34,35}.

Non sono ancora a disposizione trial randomizzati di confronto sulla mortalità tra i pazienti trattati con MitraClip e con terapia medica ottimale. Lo studio COAPT (Cardiovascular Outcomes Assessment of the mitralclip Percutaneous Therapy for heart failure patients with functional mitral regurgitation) è al termine dell'arruolamento e tali dati saranno disponibili a breve, ma al momento molti indizi fanno pensare

che la riduzione dell'insufficienza mitralica ottenuta con la terapia transcateretere abbia un importante impatto anche sulla mortalità rispetto alla terapia tradizionale. Esistono, infatti, numerosi studi col metodo del "propensity score matching" che dimostrano che pazienti sottoposti ad intervento con MitraClip hanno una sopravvivenza a 1 anno nettamente migliore di pazienti trattati con terapia medica ottimale. Lo studio della Duke University³⁶ dimostra una differenza di mortalità statisticamente significativa tra i pazienti trattati con MitraClip rispetto alla terapia medica.

Il gruppo di ricerca dell'Università di Pisa³⁷ ha confrontato 60 pazienti trattati con MitraClip con un gruppo analogo di pazienti che avevano indicazione clinica, ma erano stati esclusi perché non presentavano adeguati requisiti anatomici. Nei pazienti trattati con MitraClip la sopravvivenza a 3 anni era del 61.4%, contro il 34.9% dei pazienti non trattati. Questi dati vengono confermati anche dallo studio di Swaans et al., che confronta tre popolazioni: MitraClip, chirurgia ad alto rischio e trattamento conservativo, con netto vantaggio delle prime due popolazioni, considerando anche che i pazienti sottoposti a MitraClip avevano un profilo di rischio notevolmente superiore a quelli chirurgici³⁸.

I dati della letteratura sono pertanto concordi nell'assegnare un importante ruolo della MitraClip, nel ridurre la mortalità, e soprattutto, nel migliorare la qualità di vita dei pazienti affetti da insufficienza mitralica, riducendo anche i ricoveri ospedalieri ripetuti che hanno comunque una rilevanza sociale ed economica rilevante. Questi concetti sono stati chiaramente esplicitati in un documento di posizione multisocietario italiano³⁹.

Per valutare però l'impatto economico di questa procedura, come di tutte le altre terapie innovative a lungo termine, è necessario ragionare non solo dal punto di vista dell'elevato costo procedurale immediato, ma anche da quello di costo-efficacia in anni e qualità di vita guadagnata.

In due recenti studi si evince che l'impiego di MitraClip, in associazione alla terapia medica, è costo-efficace rispetto alla sola terapia medica. Armeni et al.⁴⁰ fanno un'analisi di queste due alternative terapeutiche nell'ottica del Servizio Sanitario Nazionale (SSN), in pazienti con rigurgito mitralico moderato e severo. Facendo riferimento ai costi complessivi, il rapporto incrementale di costo-efficacia (ICER) dell'impiego di MitraClip vs la sola terapia medica, considerando i costi diretti delle terapie e la propensione all'ospedalizzazione e agli altri costi indiretti sanitari, è pari a 7226€ per anno di vita guadagnato, o di 7908 per anno di vita aggiustato per la qualità (QALY). La procedura con MitraClip associata alla terapia medica risulta pertanto più costo-efficace della sola terapia medica.

Uno studio canadese⁴¹ analizza l'impatto economico dell'impiego di MitraClip e, pur trattandosi di un sistema sanitario differente in cui i costi legati all'erogazione delle prestazioni sanitarie differiscono da quello italiano, l'opzione MitraClip risulta comunque costo-efficace rispetto all'alternativa terapeutica che prevede il solo trattamento farmacologico. L'ICER per QALY incrementale è pari a 32 300\$. Anche questo valore può essere considerato sotto la soglia massima di accettabilità, e anche in un sistema sanitario differente da quello italiano, con costi procedurali ben più elevati di quelli registrati nello studio di Armeni et al. Tali dati sono sostanzialmente confermati da Guerin et al.⁴².

Risulta fondamentale, a questo punto, stabilire quale può essere il ruolo di questa metodica in termini di economia sa-

nitaria nel ridurre la morbilità e mortalità dello scompenso cardiaco, che rappresenta una vera pandemia nel mondo occidentale. Dai dati del Ministero della Salute risulta, infatti, che lo scompenso cardiaco è la seconda causa di ricovero ospedaliero dopo il parto, con una prevalenza di circa 600 000 persone in Italia (2013). Tali dati sono confermati dal Centro Studi ANMCO⁴³ che stima la prevalenza dello scompenso cardiaco nell'intera popolazione pari all'1-2%, con circa 80 000 nuovi casi annui. Ritornando ai dati del registro IN-HF Outcome⁵, l'82% dei pazienti presentava insufficienza mitralica di vario grado. La prevalenza dell'insufficienza mitralica severa è molto variabile nelle diverse casistiche da un minimo di 13% (IN-HF Outcome) ad un massimo del 50% (Euro Heart Survey) con prevalenza intermedia del 29%⁴⁴ e del 42%⁴⁵ in altri due studi. A fronte quindi, di una prevalenza simile tra Euro Heart Survey e il registro italiano IN-HF Outcome nella prevalenza del rigurgito mitralico nella popolazione con scompenso cardiaco (rispettivamente l'80% e l'82%), esiste invece una differenza significativa nel grado di insufficienza severa (50 vs 13%). Traslando questi dati per valutare quale potrebbe essere la popolazione meritevole di trattamento, possiamo formulare un'ipotesi più conservativa, sulla base dei dati del registro IN-HF Outcome, ed una più estesa assumendo anche per l'Italia i dati della Euro Heart Survey. Nella prima ipotesi, possiamo stimare 65 600 nuovi pazienti all'anno con insufficienza mitralica (l'82% dei pazienti con scompenso cardiaco) e 8528 (13%) con rigurgito mitralico severo, mentre nella seconda ipotesi si arriverebbe ad una popolazione di soggetti con rigurgito mitralico severo pari a 32 000 per anno (50%). Se si considera poi che il 50% degli stessi non è eleggibile all'intervento chirurgico, e di questi circa il 30% è ineleggibile anche al trattamento con MitraClip per motivi anatomici, otteniamo una stima di pazienti che annualmente dovrebbero essere trattati con MitraClip che varia da 2975 (ipotesi più conservativa) a 11 200 (ipotesi più estesa). Inoltre, considerando il rapporto tra incidenza e prevalenza nello scompenso cardiaco in Italia (prevalenza 600 000 e 80 000 nuovi casi per anno, con un rapporto di coesistenza di 1 nuovo caso per 7.5 esistenti), ed assumendo lo stesso rapporto per i pazienti eleggibili all'intervento con MitraClip, si può desumere che ad oggi esistano da 22 312 a 84 000 pazienti eleggibili. Se si considera che, nel corso dell'anno 2015, gli interventi con MitraClip in Italia sono stati 689, e che dal 2009 al 2015 gli interventi totali ammontano a 2259, si può facilmente desumere che, nonostante l'impiego di MitraClip sia in costante aumento (Figura 1), esiste un importante sotto-trattamento della popolazione con rigurgito mitralico severo e non eleggibile al trattamento chirurgico.

Oltre al sotto-trattamento, si assiste anche, in Italia, a una forte disparità tra le regioni nell'accesso al trattamento con MitraClip (Figura 2). Infatti, se consideriamo la diffusione regionale, osserviamo che la Lombardia, l'Umbria, la Basilicata, la Campania e la Sicilia sono le regioni maggiormente attive, mentre altre mostrano un dato molto basso o, addirittura, pari a zero. Questi dati non sono affrancati dalla mobilità interregionale, in particolare verso la Lombardia che ha i numeri assoluti maggiori. Nonostante ciò, il SSN non soddisfa largamente la domanda potenziale della popolazione nazionale configurando un sotto-trattamento discriminatorio nell'accesso alle cure. Ciò può essere ricondotto alla modalità di gestione della spesa sanitaria, il cui controllo è organizzato con un sistema compartimentalizzato, a silos, che prevede budget specifici per voci di spesa, che si riflettono dal livello nazionale a quello regionale

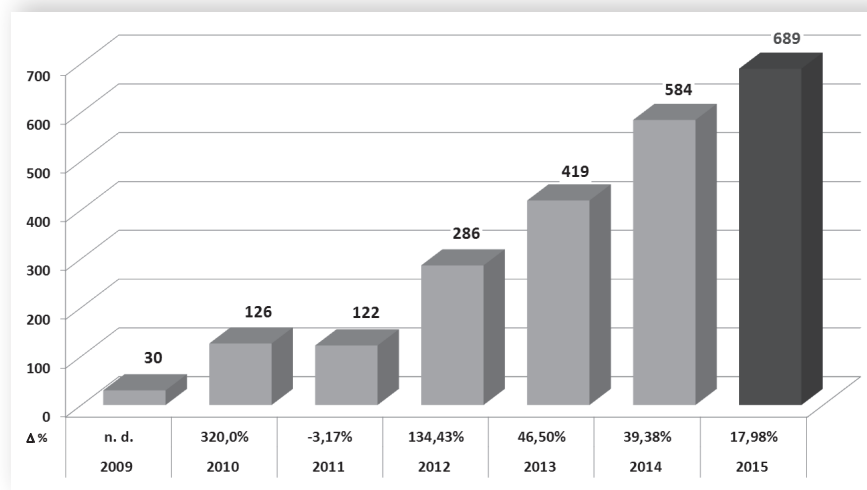


Figura 1. Interventi con MitraClip nel 2015 in Italia.

Fonte: GISE Dati di attività dei Laboratori di Emodinamica 2015.

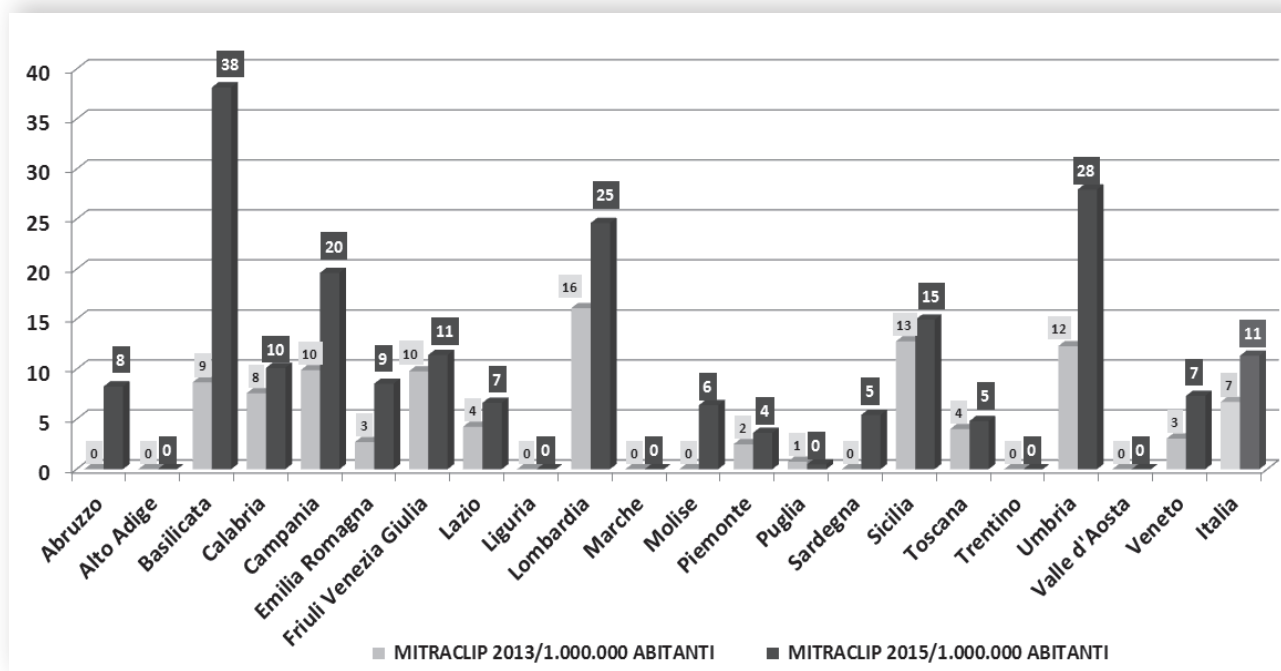


Figura 2. Accesso al trattamento con MitraClip nelle diverse regioni.

Fonte: GISE Dati di attività dei Laboratori di Emodinamica 2015.

e locale. Tali tetti di spesa sono rigidi e non consentono di remunerare l'innovazione, e il paradosso che si verifica, come nel caso della MitraClip, è che il SSN non eroga una prestazione maggiormente costo-efficace dell'attuale. Per superare questo paradosso, l'Health Technology Assessment (HTA), strumento cardine per la valutazione degli impatti clinici, economici ed organizzativi dell'innovazione in Sanità, deve divenire un modello valutativo uniforme per tutti gli operatori del SSN, e creare un sistema di vasi comunicanti tra i diversi silos di spesa tale da permettere una diversa allocazione delle risorse in base alle evidenze scientifiche e alle necessità della popolazione.

In conclusione, i dati della letteratura scientifica dimostrano che la MitraClip determina un chiaro miglioramento

prognostico nei pazienti con scompenso cardiaco e insufficienza mitralica severa sottoposti a tale procedura. Tali pazienti presentano elevati rischi chirurgici e frequentemente molteplici comorbidità. La procedura con MitraClip ha un importante impatto socio-economico e di costo-efficacia. Persiste ancora oggi in Italia un netto sotto-trattamento dei pazienti che sarebbero candidabili alla procedura con MitraClip, oltre a una notevole disomogeneità inter-regionale nell'accesso a questo tipo di trattamento transcateretere. Tali elementi dovrebbero indurre il decisore pubblico a rivedere le allocazioni di budget di spesa, favorendo dunque l'accesso alle cure a un numero sempre crescente di pazienti in assenza di disomogeneità interregionali.

RIASSUNTO

L'insufficienza mitralica è la valvulopatia di più frequente riscontro nei paesi occidentali e nella sua forma di grado moderato-severo è associata a un importante impatto sulla prognosi, sia in termini di mortalità che di ripetute ospedalizzazioni. Lo scompenso cardiaco, nelle sue forme più avanzate, è frequentemente associato all'insufficienza mitralica. Tale patologia è frequentemente sotto-diagnosticata e, sia per questo motivo, che per gli elevati rischi procedurali connessi, una percentuale non irrisoria di pazienti sintomatici, portatori di insufficienza mitralica severa, non è sottoposta a chirurgia riparativa o sostitutiva. È pertanto cresciuta la necessità di un trattamento meno invasivo per questi pazienti rispetto alla chirurgia tradizionale. Sono quindi state sviluppate tecniche di riparazione endovascolare dell'insufficienza mitralica, tra le quali ha ottenuto

maggiori risultati la tecnica transcateretere con MitraClip, che simula l'intervento "edge-to-edge" di Alfieri, introdotta nel 2003, e che vanta a tutt'oggi oltre 35 000 pazienti trattati. I dati della letteratura sembrano evidenziare che la MitraClip possa essere in grado di ridurre la mortalità e, soprattutto, migliorare la qualità della vita dei pazienti affetti da insufficienza mitralica severa, riducendo anche il numero di ricoveri ospedalieri ripetuti che hanno comunque una rilevanza sociale ed economica. Persiste, anche in Italia, un importante sotto-trattamento della popolazione con rigurgito mitralico severo e non candidabile al trattamento chirurgico. Si assiste inoltre, ancora oggi, a una forte disparità tra le regioni nell'accesso al trattamento con MitraClip.

Parole chiave. Insufficienza mitralica; MitraClip; Riparazione transcateretere della valvola mitrale.

BIBLIOGRAFIA

1. Singh JP, Evans JC, Levy D, et al. Prevalence and clinical determinants of mitral, tricuspid, and aortic regurgitation (The Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 1999;83:897-902.
2. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet* 2006;368:1005-11.
3. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, et al. Heart disease and stroke statistics - 2017 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2017 Jan 25 [Epub ahead of print].
4. Nieminen MS, Brutsaert D, Dickstein K, et al.; EuroHeart Failure Survey Investigators; Heart Failure Association, European Society of Cardiology. EuroHeart Failure Survey II (EHFS II): a survey on hospitalized acute heart failure patients: description of population. *Eur Heart J* 2006;27:2725-36.
5. Misuraca G, Di Tano G, Camerini A, Cloro C, Gorini M; Ricercatori IN-HF Outcome. I dati del registro IN-HF Outcome. *G Ital Cardiol* 2012;13(5 Suppl 1):235-305.
6. Robbins JD, Maniar PB, Cotts W, Parker MA, Bonow RO, Ghoerghiade M. Prevalence and severity of mitral regurgitation in chronic systolic heart failure. *Am J Cardiol* 2003;91:360-2.
7. Bursi F, Barbieri A, Grigioni F, et al. Prognostic implications of functional mitral regurgitation according to the severity of the underlying chronic heart failure: a longterm outcome study. *Eur J Heart Fail* 2010;12:382-8.
8. Amiya E, Tanabe K, Ikari Y, Nakajima Y, Hara K. Prolonged QRS duration and severity of mitral regurgitation are unfavorable prognostic markers of heart failure in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *Circ J* 2006;70:57-62.
9. Agricola E, Ielasi A, Oppizzi M, et al. Longterm prognosis of medically treated patients with functional mitral regurgitation and left ventricular dysfunction. *Eur J Heart Fail* 2009;11:581-7.
10. Markwick A, Horsfall M, Sinhal A, Chew D. Prognostic implications of mod-

erate and severe mitral regurgitation in contemporary clinical care. *J Am Coll Cardiol* 2012;60(17 Suppl).

11. d'Arcy JL, Coffey S, Loudon MA, et al. Large-scale unselected community echocardiographic screening reveals a major burden of undiagnosed valvular heart disease in older people: OxVALVE Population Cohort Study. *Eur Heart J* 2016;37:3515-22.

12. Agricola E, Oppizzi M, Maisano F, et al. Echocardiographic classification of chronic ischemic mitral regurgitation caused by restricted motion according to tethering pattern. *Eur J Echocardiogr* 2004;5:326-34.

13. Kwan J, Shiota T, Agler DA, et al. Geometric differences of the mitral apparatus between ischemic and dilated cardiomyopathy with significant mitral regurgitation: real-time three-dimensional echocardiography study. *Circulation* 2003;107:1135-40.

14. Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, et al. 2008 focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease) Endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:e1-142.

15. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, et al.; Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC), European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J* 2012;33:2451-96.

16. Mirabel M, Iung B, Baron G, et al. What are the characteristics of patients with severe, symptomatic, mitral regurgitation who are denied surgery? *Eur Heart J* 2007;28:1358-65.

17. Jamieson WR, Edwards FH, Schwartz M, Bero JW, Clark RE, Grover FL. Risk stratification for cardiac valve replacement. National Cardiac Surgery Database. *Ann Thorac Surg* 1999;67:943-51.

18. Ambler G, Omar RZ, Royston P, Kinsman R, Keogh BE, Taylor KM. Generic, simple risk stratification model for heart valve surgery. *Circulation* 2005;112:224-31.

19. Nashef SA, Roques F, Hammill BG, et al.; EuroSCORE Project Group. Validation of European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (EuroSCORE) in North American cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002;22:101-5.

20. Shroyer AL, Coombs LP, Peterson ED, et al. The Society of Thoracic Surgeons: 30-day operative mortality and morbidity risk models. *Ann Thorac Surg* 2003;75:1856-64.

21. Gillinov AM, Wierup PN, Blackstone EH, et al. Is repair preferable to replacement for ischemic mitral regurgitation? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;122:1125-41.

22. Glower DD, Tuttle RH, Shaw LK, Orozco RE, Rankin JS. Patient survival characteristics after routine mitral valve repair for ischemic mitral regurgitation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;129:860-8.

23. Goel SS, Bajaj N, Aggarwal B, et al. Prevalence and outcomes of unoperated patients with severe symptomatic mitral regurgitation and heart failure: comprehensive analysis to determine the potential role of MitraClip for this unmet need. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:185-6.

24. 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;122:674-81.

25. Feldman T, Foster E, Glower DD, et al.; EVEREST II Investigators. Percutaneous repair or surgery for mitral regurgitation. *N Engl J Med* 2011;364:1395-406.

26. Attizzani GF, Ohno Y, Capodanno D, et al. Extended use of percutaneous edge-to-edge mitral valve repair beyond EVEREST (Endovascular Valve Edge-to-Edge Repair) criteria: 30-day and 12-month clinical and echocardiographic outcomes from

the GRASP (Getting Reduction of Mitral Insufficiency by Percutaneous Clip Implantation) registry." *JACC Cardiovasc Interv* 2015;8(1 Pt A):74-82.

27. 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;62:1052-61.

28. Schillinger W, Senges J. TRAMI (Transcatheter Mitral Valve Interventions) register. The German mitral register. *Herz* 2013;38:453-9.

29. Capodanno D, Adamo M, Barbanti M, et al.; GRASP-IT Investigators. Predictors of clinical outcomes after edge-to-edge percutaneous mitral valve repair. *Am Heart J* 2015;170:187-95.

30. Bail DH. (Meta)analysis of safety and efficacy following edgetoedge mitral valve repair using the MitraClip system. *J Interv Cardiol* 2015;28:69-75.

31. Feldman T, Kar S, Elmariah S, et al.; EVEREST II Investigators. Randomized comparison of percutaneous repair and surgery for mitral regurgitation: 5-year results of EVEREST II. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:2844-54.

32. Lim DS, Reynolds MR, Feldman T, et al. Improved functional status and quality of life in prohibitive surgical risk patients with degenerative mitral regurgitation after transcatheter mitral valve repair. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:182-92.

33. Reichenspurner H, Schillinger W, Baldus S, et al.; ACCESS-EU Phase I Investigators. Clinical outcomes through 12 months in patients with degenerative mitral regurgitation treated with the MitraClip® device in the ACCESS-Europe Phase I trial. *Eur J Cardiothorac Surg* 2013;44:e280-8.

34. Glower DD, Kar S, Trento A, et al. Percutaneous mitral valve repair for mitral regurgitation in high-risk patients: results of the EVEREST II study. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:172-81.

35. Auricchio A, Schillinger W, Meyer S, et al.; PERMIT-CARE Investigators. Correction of mitral regurgitation in nonresponders to cardiac resynchronization therapy by MitraClip improves symptoms and promotes reverse remodeling. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:2183-9.

36. Velazquez EJ, Samad Z, Al-Khalidi HR, et al. The MitraClip and survival in patients with mitral regurgitation at high risk for surgery: a propensity-matched comparison. *Am Heart J* 2015;170:1050-9.

37. Giannini C, Fiorelli F, De Carlo M, et al. Comparison of percutaneous mitral valve repair versus conservative treatment in severe functional mitral regurgitation. *Am J Cardiol* 2016;117:271-7.

38. Swaans MJ, Bakker AL, 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;7:875-81.

39. Maisano F, Alamanni F, Alfieri O,

et al. Transcatheter treatment of chronic mitral regurgitation with the MitraClip system: an Italian consensus statement. *J Cardiovasc Med* 2014;15:173-88.

40. Armeni P, Boscolo PR, Tarricone R, et al. Real-world cost effectiveness of MitraClip combined with medical therapy versus medical therapy alone in patients with moderate or severe mitral regurgitation. *Int J Cardiol* 2016;209:153-60.

41. Asgar AW, Khairy P, Guertin MC, et al. Clinical outcomes and economic impact of transcatheter mitral leaflet repair in heart failure patients. *J Med Econ* 2017;20:82-90.

42. Guerin P, Bourguignon S, Jamet N, Marque S. MitraClip therapy in mitral regurgitation: a Markov model for the cost-effectiveness of a new therapeutic option. *J Med Econ* 2016;19:696-701.

43. Maggioni A, Spandonaro F. Lo scompenso cardiaco acuto in Italia. *G Ital Cardiol* 2014;15(2 Suppl 2):3S-4S.

44. Varadarajan P, Sharma S, Heywood JT, Pai RG. High prevalence of clinically silent severe mitral regurgitation in patients with heart failure: role for echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2006;19:1458-61.

45. Cioffi G, Tarantini L, De Feo S, et al. Functional mitral regurgitation predicts 1-year mortality in elderly patients with systolic chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2005;7:1112-7.