

MEDITSIINILISE TÕENDUSPÕHISUSE HINNANG

Teenuse nimetus	Mitraalklapi perkutaanne plastika
Taotluse number	1376
Kuupäev	16.08.2019

1. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

Näidustused on õiged ja asjakohased. Kirjanduses on ära toodud fakt, et vanuses üle 75a. esineb 1-l patsiendil 10-st sümptomaatiline kuni raske mitraalklapi regurgitatsioon, mis otseselt mõjutab prognoosi ja elukvaliteeti (1).

Näidustused hetkel on järgmised;

- Mitraalklapi keskmine/raske või raske sekundaarne puudulikkus optimaalsel medikamentoosel ravil (vähemalt 3 kuud) sümptomaatilistel (NYHA II-IV) südamepuudulikkusega patsientidel, kellel kardiokirurgiline operatsioon on konsiiliumi otsusel kõrge operatsiooniriski tõttu vastunäidustatud ja kelle eeldatav protseduurijärgne elulemus on vähemalt 2 aastat;
- Patsientide täpsed kriteeriumid vastavad COAPT(2) uuringu kaasamise ja väljajätmise tingimustele (isheemiline või mitteisheemiline kardiomüopaatia, LVEF 20-50%, keskmine/raske või raske sekundaarne mitraalregurgitatsioon, LV ESD kuni 70 mm, PASP kuni 70 mmHg, sümptomaatiline (NYHA II-IV) vaatamata stabiilsele eesmärkannuses medikamentoossele ravile ja (näidustuse olemasolul) resünkroniseerivale ravile, vähemalt üks SP hospitaliseerimine viimase 12 kuu jooksul).

Primaarne e. degeneratiivne MR on põhjustatud mitraalklapi enda ehituslikest haigusestest (kordade ja papilaarlihaste primaarsed haigused, klapihõlmade primaarsed degeneratiivsed haigused).

Funktsionaalne e. sekundaarne MR tekib vasaku vatsakese düsfunktsiooni tõttu, mida põhjustab tavaliselt isheemiline südamehaigus või dilatatiivne kardiomüopaatia. Vasaku vatsakese laienemus ja düsfunktsiooni põhjustavad papilaarlihaste düssünkroonsuse, mille tulemuseks on klapihõlmade koapatsiooni häire. Mitraalklapp ise on tavaliselt struktuuriliselt normaalne.

Primaarne (degeneratiivne) MR on sagedasem kui funktsionaalne MR (58,8% vs 23,5%). Segavorme kirjeldatakse 17,8% juhtudest (3).

Antud hetkel puudub sümptomaatilistel patsientidel, kes on optimaalse kardiaalse medikamentoosse toetusega ja kellele kardiokirurgiline operatiivne tegevus on kõrge riski tõttu vastunäidustatud, muu alternatiivne ravimeetod. Seetõttu ongi vajalik uus tõhus ravimeetod, mis parandab patsientide elukvaliteeti, parandab prognoosi ja vähendab edasisi ravikuluseid, mis on seotud antud patsientide südamepuudulikkusega.

2. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi tulemuslikkuse kohta kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel.

Hetkel turul olev ainuke aktsepteeritav toode mitraalklapi perkutaanseks plastikaks on MitraClip (ABBOT). Antud toodet on üle maailma turustatud üle 10a. Ravitud on rohkem kui 70000 patsienti. Kirjanduses leidub üle 1000 juhendi antud toote kasutamiseks ja kliinilisi uuringuid on avaldatud 15a. jooksul. Antud toode sai Euroopas CE märgise 2008a ja FDA kinnitas toote 2013a.

Antud hetkel on rahvusvahelised soovitused mitraalklapi perkutaanseks plastikaks funktsionaalse MR korral järgmised.

1. ESC/EACTS - Klapihaiguste käsitusjuhend (2017a.). (4)

Kui revaskulariseerimine ei ole näidustatud ja kirurgiline risk ei ole madal, võib perkutaanset MV plastikat kaaluda patsientidel, kellel on kuni raske funktsionaalne MR ja EF üle 30%, kellel esineb südamepuudulikkuse sümptomaatika vaatamata optimaalsele medikamentoossele ravile ja kelle klapimorfoloogia näib EHHO alusel sobivat antud protseduuriks (IIb C).

2. ESC Ägeda ja kroonilise südamepuudulikkuse käsitusjuhend (2016a.).(5)

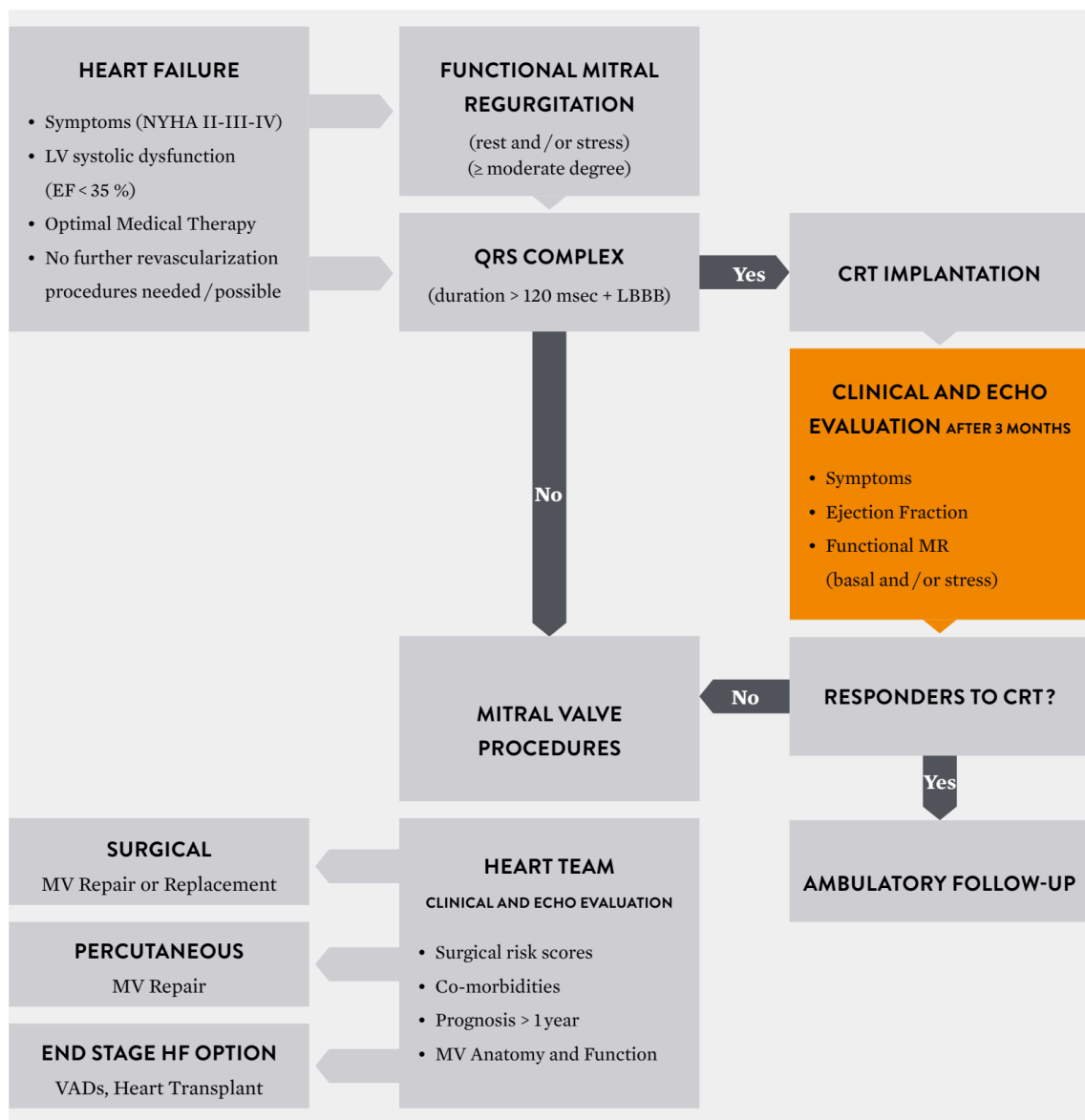
Patsiendid südamepuudulikkusega, kellel esineb keskmine-raske funktsionaalne MR, kes on hinnatud mitteopereeritavateks või on kõrge operatiivse riskiga, võib kaaluda

perkutaanset MV plastikat, et vähendada sümptomaatikat ja parandada elukvaliteeti/sotsiaalsel võimekust.

3. ACC/AHA-Klapihaiguste käsitlemisjuhend (2017a.). (12)

Rasked sümptomaatilised patsiendid vaatamata optimaalsele medikamentoossele ravile (NYHA klass III/IV), kuni raske mitraalklapi regurgitatsiooniga, kes ei sobi kirurgiliseks raviks ja kelle klapi anatoomia on sobiv perkutaanseks mitraalklapi plastikaks ja kellel on mõistlik oodatav eluiga. (IIbB).

Funktsionaalse MR perkutaanse MV plastika tegevusjuhend 2016a. skemaatiliselt.(6)



Hetke probleemid MR haigete käsitluses maailmapraktikas.

1. Vaatamata optimaalsele medikamentoossele ravile on antud patsientide prognoos halb, samas kui 40% antud patsientidest on potentsiaalsed kandidaadid perkutaanseks MV plastikaks.

2. Kuigi MV operatiivne ravi on kuldne standard, on vaja tõhusat ja ohutumat sekkumist ligi 50% patsientidest, kes ei sobi kirurgiliseks raviks.

3. Hiljutine Euroopa Kardioloogide Seltsi uuring rõhutab, et primaarse MR medikamentoosne ravi on üle kasutatud ja samas funktsionaalse MR haiged on alakäsitletud, mis näitab vajadust täiendavate koolituste ja tegevusjuhendite koostamise järele, et parandada antud haigete käsitlemist (8)

Andmed MitraClip efektiivsuse ja ohutuse kohta on saadud mitmetest kliinilistest uuringutest ja registritest, antud haigete jälgimisperiood on üle 5a. Mitmed uuringud veel pooleli. Andmed on ära toodud järgnevas tabelis;

RCTS	REGISTRIES	SINGLE-ARM STUDIES
<p>EVEREST II (AVSS[†])</p> <p>Patients who were suitable candidates for surgery were randomised to receive MitraClip or conventional surgery</p> <p>COAPT (AVSS[†])</p> <p>614 HF patients with FMR (≥3+) unsuitable for MV surgery were randomised to receive GDMT alone or MitraClip + GDMT.</p>	<p>ACCESS EU (AVSS[†])</p> <p>Two-phase prospective, observational, multicentre, study of patients receiving MitraClip across 14 sites</p> <p>TRAMI (ISS[‡])</p> <p>Established in 2010, open to all sites performing MitraClip in Germany, 5-year follow-up planned</p> <p>GRASP (ISS[‡])</p> <p>Enrolled high surgical risk patients who received MitraClip therapy in Italy</p> <p>MITRASWISS (ISS[‡])</p> <p>Enrolled the first 100 consecutive Swiss patients receiving MitraClip between Feb 2009 and April 2011</p> <p>FRENCH REGISTRY (ISS[‡])</p> <p>Included all inoperable/high surgical risk patients who received MitraClip in France from Dec 2010 to Sept 2012</p> <p>EUROPEAN SENTINEL (ISS[‡])</p> <p>Enrolled 628 patients undergoing MitraClip therapy from Jan 2011 – Dec 2012 across 8 European countries</p> <p>MULTI-CENTER EXPERIENCE, 2015 (ISS[‡])</p> <p>Enrolled 173 patients treated with MitraClip between 2009 and 2012 across 3 centres and countries</p>	<p>EVEREST II HIGH RISK STUDY (AVSS[†])</p> <p>Prospective, multicentre, study which assessed the efficacy and safety of MitraClip in patients with significant MR (≥3+) at high risk for mitral valve surgery</p> <p>REALISM (AVSS[†])</p> <p>Prospective, multicentre, continued Access study to investigate the real world use of MitraClip in high and non-high surgical risk patients;</p>
<p>RESHAPE – HF2 (ISS[‡])</p> <p>380 patients + 40 from RESHAPE-HF with FMR to be randomised to receive MitraClip + OMT or optimal medical therapy alone</p> <p>MATTERHORN (ISS[‡])</p> <p>210 patients DMR or FMR with LV dysfunction to be randomised to MitraClip or surgery</p> <p>MITRA-FR (ISS[‡])</p> <p>304 patients with severe FMR to be randomised to receive MitraClip or optimal medical therapy – enrolment completed</p> <p>MITRA CRT (ISS[‡])</p> <p>30 FMR CRT Non-responders to be randomised to MitraClip or optimal medical therapy</p> <p>MITRA-HR (ISS[‡])</p> <p>330 patients with severe DMR to be randomised to receive MitraClip or cardiac surgery</p>		<p>■ COMPLETED STUDIES</p> <p>■ ONGOING STUDIES</p> <p>†AVSS: Abbott Vascular sponsored studies</p> <p>‡ISS: investigator sponsored studies</p>

*This schematic does not provide a comprehensive list of all MitraClip registries, but focuses on those which are multicentric.

Publitseeritud on kaks randomiseeritud kliinilist uuringut MitraClip versus optimaalne medikamentoosne ravi funktsionaalse MR haigetega, MITRA-FR (7) ja COAPT. Mõlemad uuringud on presenteeritud 2018a. Euroopa Kardioloogide Seltsi kongressil.

MITRA-FR uuringus kaasati 304 patsienti 37 Prantsusmaa elektrofüsioloogia keskusest. Antud uuringu esmases tulemusnäitajas (surm ja mitteplaneeritud hospitaliseerimine südamepuudulikkuse tõttu) ei näidanud kliiniliselt olulist erinevust 1a. jälgimisperioodi jooksul.

COAPT uuringus kaastati 614 patsienti 78 Põhja-Ameerika elektrofüsioloogia keskustest. Antud uuringu esmased tulemusnäitajad näitasid kliiniliselt olulist surmade ja planeerimata hospitaliseerimise vähenemist MitraClipi grupis.

COAPT uuringusse olid kaastatud patsiendid raskema MR raskusastmega ja nende südame struktuurne haigus oli kaugemale arenenud.

MitraClip uuringus osalenud patsientide alljärgnevas tabelis:

	RCT					
	EVEREST II ⁶		MITRA-FR		COAPT	
	M	S	M	OMT	M	OMT
PATIENTS, N	184	95	152	152	302	312
AGE, MEAN (SD)	67 (13)	66 (13)			71.7 ±11.8	72.8 ±10.5
MALES, N (%)	115 (62)	63 (66)	120 (78.9)	107 (70.4)	201 (66.6)	192 (61.5)
DMR, N (%)	135 (73)	69 (73)				
FMR, N (%)	49 (27)	26 (27)	152 (100)	152 (100)	302 (100)	312 (100)
NYHA CLASS III, N (%)	82 (47)	41 (43)	82 (53.9)	96 (63.2)	154 (51)	168 (54)
NYHA CLASS IV, N (%)	12 (7)	4 (4)	14 (9.2)	12 (7.9)	18 (36)	33 (10.6)
MR 3+, N (%)	130 (71)	67 (71)	N/A		148 (49)	172 (55.3)
MR 4+, N (%)	46 (25)	21 (22)	N/A		154 (51)	139 (45)

Abbreviations: DMR: degenerative mitral regurgitation, FMR: functional mitral regurgitation, M: MitraClip group
MR: mitral regurgitation, NR: not reported, NYHA: New York Heart Association, S: surgery group,
SD: standard deviation, ¹Non-high surgical risk cohort

Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed MitraClip ravi efektiivsuse ja ohutuse kohta

Edukus. Efektiivsus. Ohutus.

	RCT		REGISTRIES								SINGLE-ARM
	MITRA-FR ¹⁵⁶	COAPT ¹⁵⁷	ACCESS EU ¹⁵	TRAMI ¹¹⁹	GRASP ¹²⁰	FRENCH ¹²¹	MITRA SWISS ¹¹⁴	EUROPEAN SENTINEL ¹²²	TVT ¹³¹	ESTÉVEZ-LOUREIRO ¹²³	REALISM ¹⁶
ACUTE PROCEDURAL SUCCESS, %	95.8	95	91.2	97	100	95.2	85	95.4	93	98	90

TRAMI puhul oli protseduuri edukus eriti kõrge (97%). Valdavalt on edukuse kriteeriumitena ära toodud MR vähenemine alla 2+ EHHO alusel protseduuri järgselt. Selgelt eristub edukuse määra paranemine kronoloogilises avaldamise järjekorras (ajavahemikus 2009 – 2014): 74% EVEREST I, 77% EVEREST II, 80% EVEREST II (13) kõrge riskiga kohort, 80% PREMIT-CARE uuringus, 85% SWISS registris (17) kuni 97% TRAMI registris (9). Ehk siis kogemuse kasvades edukuse määr on oluliselt paranenud (10).

COAPT uuringu interpretatsioon:

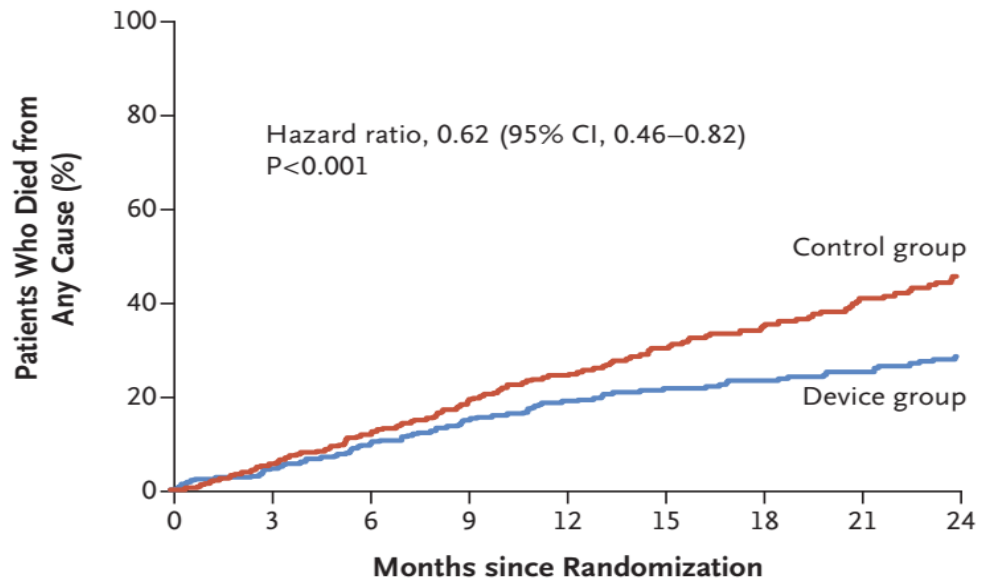
Paneel A näitab kõigi hospitaliseerimise kumulatiivset esinemissagedust 24 kuu jooksul pärast järelkontrolli. MitraClip koos optimaalse med.raviga võrreldes ainult optimaalse med.ravi vähendas hospitaliseerimist 47% ni (67,9% vs. 35,8%; $p < 0,001$)).

Paneel B näitab seadme tulenevate komplikatsioonide esinemissagedust.

Paneel C näitab surmade esinemist nii kontrollgrupis kui ka seadme grupis.

COAPT'i uuringus hinnati perkutaanse mitraalklapi plastika ohutust ja efektiivsust südamepuudulikkusega patsientidel, kellel esines keskmine-raske või raske sekundaarse mitraalklapi regurgitatsioon, kes olid sümptomaatilised vaatamata optimaalsele med. ravile. Uuringus järeldus, et MitraClipi grupis esines väiksem hospitaliseerimise määr, madalam suremus ja parem elukvaliteet ja funktsionaalne suutlikkus 24 kuulise jälgimisperioodi jooksul.

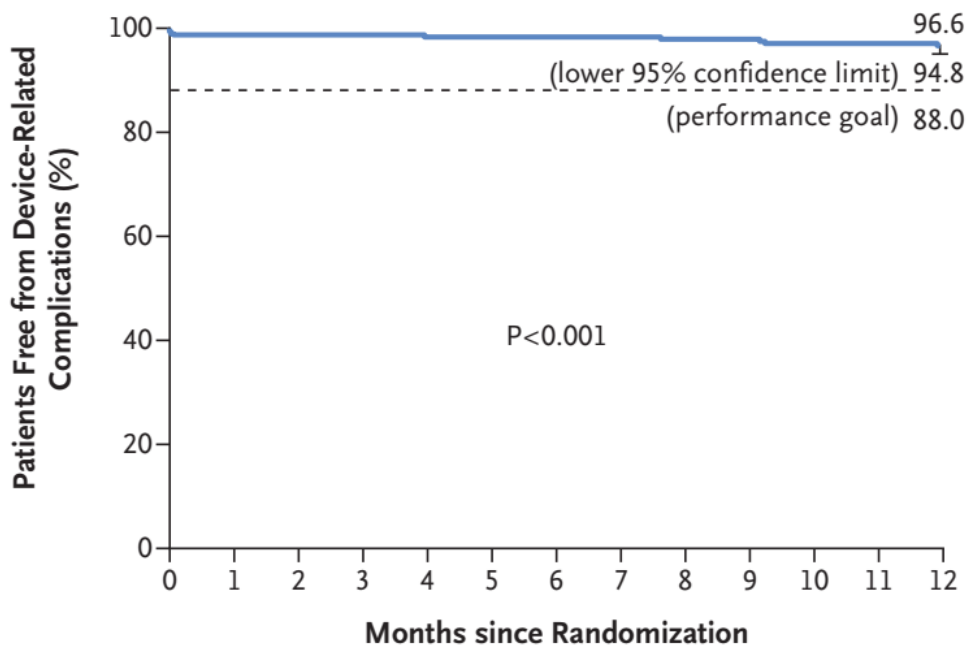
C Death from Any Cause



No. at Risk

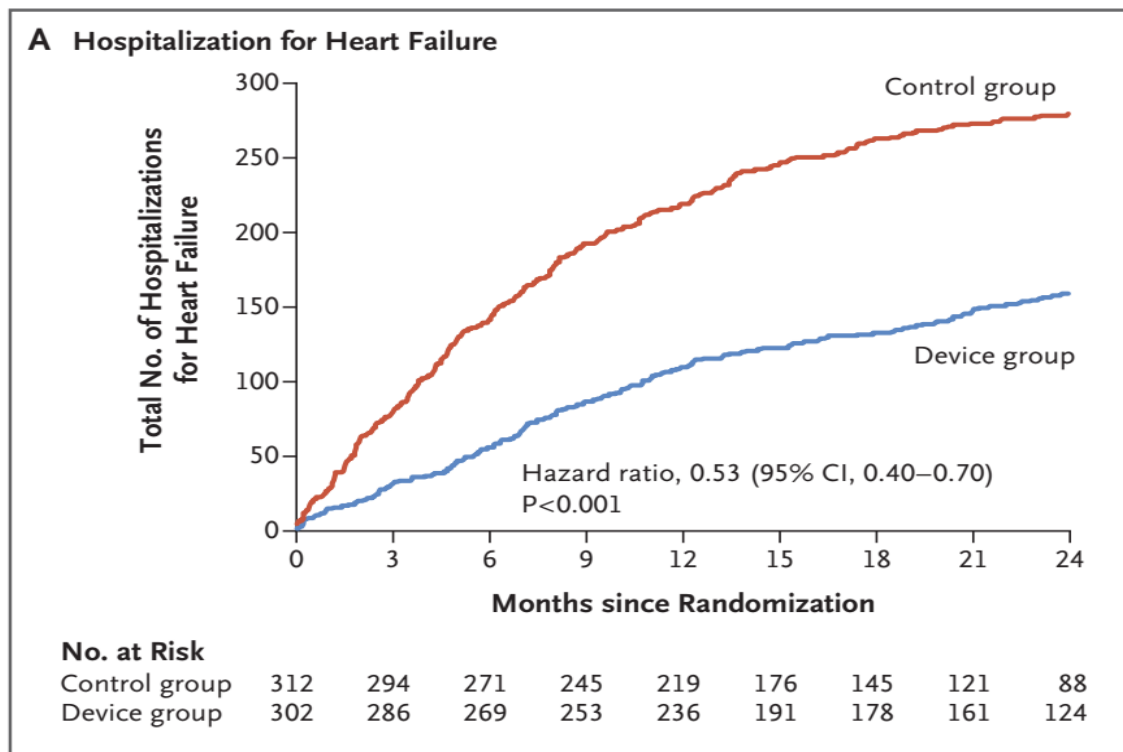
Control group	312	294	271	245	219	176	145	121	88
Device group	302	286	269	253	236	191	178	161	124

B Freedom from Device-Related Complications



No. at Risk

Device group	293	283	282	277	272	269	261	258	251	245	241	236	221
--------------	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----



4. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

Hetkel turul olev ainuke aktsepteeritav toode mitraalklapi perkutaanseks plastikas on MitraClip (ABBOT). Antud toodet on üle maailma turustatud üle 10a. Ravitud on rohkem kui 70000 patsienti. Kirjanduses leidub üle 1000 juhendi antud toote kasutamiseks ja kliinilisi uuringuid on avaldatud 15a. jooksul. Patsiendikeskne käsitus, mis järjest rohkem juurdub ka Eestis, peab oluliseks patsiendi enda toimetulemist! Mitraalklapi regurgitatsioon põhjustab patsiendile olulise füüsilise, emotsionaalse ja sotsiaalne koormuse (15). Sümptomaatilisus vähendab igapäevast toimetulekut lihtsate ülesannete teostamisel, vähendab patsiendi sõltumatust, süvendab depressiooni. Suurendab sotsiaalset koormust lähedastele. Oluliseks peetakse ka materiaalseid kulutusi, mis tuleb teostada, et parandada patsiendi liikumist (kodu renoveerimine, liftid jne...)

5. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

Antud raviprotseduurile hetkel alternatiivid maailmas puuduvad.

6. Taotletava teenuse ja alternatiivse raviviisi sisaldumine Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes

Eestis ongi kasutusel rahvusvaheliselt aktsepteeritav Euroopa vastav ravijuhend.

7. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

Protseduuri saab teostada haiglates, kus hetkel on võimekus teostada TAVI ja LAA sulgemisprotseduure. Protseduur teostatakse üldanesteesias ehk kardioograafia kontrolli alla (TEE), et visualiseerida klapp. Juurdepääs luuakse transfemoraalselt. Teostatakse kodade vaheseina punktsioon ja positsioneeritakse Steauas Guide kateeter (SGC) MV positsiooni. Mitraclip positsioneeritakse vena contracta piirkonda, tavaliselt läheb vaja 1-2 klippi (16). Protseduur ei nõua südame seiskamist. Hilisemal vajadusel ei sega Mitraclip süsteem klapi edasist kirurgilist käsitlemist (14).

8. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

- a. Tervishoiuteenuse osutaja saab hetkel olla SA PERH või TÜK.
- b. Tegevus on statsionaarne, invasiivkardioloogia osakonnas
- c. Raviarve eriala on kardioloogia
- d. Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks on ~10 protseduuri aastas
- e. Personali (täiendava) väljaõppe vajadus on kindel.
- f. Teenuse osutaja valmisolek on olemas koheselt peale õppekurvi läbimist.

9. Teenuse osutamise kogemus Eestis

Eestis antud teenuse osutamise kogemus puudub, kuid üldjoontes võib siia tuua sarnasuse LAA (koja kõrvakese) sulgur-protseduuriga ja TAVI protseduuriga.

Eestis tervishoiuteenust vajavate isikute ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes

Järgneva nelja aasta jooksul kindlasti patsientide hulk ei suurene üle 10 juhu aastas.

10. Tervishoiuteenuse seos kehtiva loeteluga, ravimite loeteluga või meditsiiniseadmete loeteluga ning mõju töövõimetusle

- a. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule.
Laias plaanis lisandub Mitraclip süsteemi koguhind. Selle süsteemi paigaldamiseks vajalikud tervishoiuteenused on hetkel olemas.
- b. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule.

Alternatiivi maailmas hetkel ei ole.

- c. Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult?

Ei. Tõenäoliselt ei vähene kardiokirurgiline käsitlus sellest, kuna antud haiged ei sobi kirurgiliseks tegevuseks.

- d. Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega? **Kuni 10 juhtu aastas.**

- e. Taotletava tervishoiuteenusega kaasnevad samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid ja meditsiiniseadmed patsiendi kohta ühel aastal.

Üldjoontes võib siia tuua sarnasuse LAA (koja kõrvakese) sulgur- protseduuri ja TAVI protseduuriga.

- f. Alternatiivse raviviisiga kaasnevad (samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt) vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid ja meditsiiniseadmed patsiendi kohta ühel aastal. Alternatiivi ei ole.

Tervishoiuteenuse mõju töövõimetusele on praktiliselt olematu, kuna tegu on valdavalt pensionieas olevate patsientidega.

11. Hinnang patsiendi omaosaluse põhjendatusele ja patsientide valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult

Antud teenust ei ole võimalik patsiendil katta ei osaliselt ega täielikult.

12. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus

Tervishoiuteenuse väär- või liigkasutus on ebatõenäoline.

13. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele

Uuringutes on ära toodud selgelt objektiivsed näitajad, mida saab hinnata ravitulemuste analüüsimisel. Antud tervishoiuteenus on samas oluline ka subjektiivne patsiendi enesetunde paranemine, lisaks sotsiaalse võimekuse/elukvaliteedi paranemine.

14. Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused

Pigem ei ole vaja.

15. Kokkuvõte

- Mitraclip MV plastika on efektiivne ja ohutu ravimeetod, madala kõrvaltoimete riskiga valitud haigete grupis, kellel on hemodünaamiliselt oluline funktsionaalne MR ja kes on kõrge operatiivse riskiga.
- Lisaks parandas Mitraclip oluliselt patsientide elukvaliteeti ja funktsionaalset suutlikkust juba 30 päevase jälgimisperioodi jooksul.
- EVEREST II randomiseeritud uuring näitas küll kirurgilise ravi efektiivsust, kuid Mitraclip grupis oli vähem kõrvaltoimeid ja kiirem funktsionaalse võimekuse paranemine.
- Kaks randomiseeritud ja publitseeritud uuringut (MITRA-FR ja COAPT) kinnitasid, et Mitraclip MV plastika on ohutu ja vähendas oluliselt MR regurgitatsiooni sümptomaatilistel patsientidel.

COAPT uuring näitas järgnevat;

- **47 % südamepuudulikkuse tõttu hospitaliseerimise relatiivse riski vähenemine südamepuudulikkuse tõttu 24 kuu jooksul (35.8 % vs 67.9 %, $p < 0.001$)**
- **38 % kõigu surmajuhtude vähenemine 24 kuu jooksul (29.1 % vs 46.1 %, $p < 0.001$)**
- **Elukvaliteedi märgatav paranemine on KCCQ score (12.5 punkti tõus vs. -3.6 punkti langus, $p < 0.001$).**

Kasutatud kirjandus

1. Goel SS, Bajaj N, Aggarwal B, Gupta S, Poddar KL, Ige M, 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. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014 Jan 21;63(2):185-6. PubMed PMID: 24036029
2. Stone GW, Lindenfeld JA, Abraham WT, Kar S, Scott Lim D, Mishell JM, Whisenant B, Grayburn PA, Rinaldi M, Kapadia SR, Rajagopal V, Srembock IJ et al for the COAPT Investigators. Transcatheter Mitral-Valve repair in patients with Heart Failure. *N Engl J Med* 2018; DOI: 10.1056/NEJMoa1806640
3. Mirabel M, Lung B, Baron G, Messika-Zeitoun D, Detaint D, Vanoverschelde JL, et al. What are the characteristics of patients with severe, symptomatic, mitral regurgitation who are denied surgery? *European heart journal*. 2007 Jun;28(11):1358-65. PubMed PMID: 17350971

4. Baumgartner H, Falk V, Bax J, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. The Task Force for the management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2017;00:1-49
5. Ponikowski PV, AA. Anker, SD. et al. . 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Journal Heart Failure*. 2016;18(8):891-975
6. Spartera M, Galderisi M, Mele D, et al. e. Role of cardiac dyssynchrony and resynchronization therapy in functional mitral regurgitation. *European heart journal cardiovascular Imaging*. 2016;17:471-81
7. Obadia JF, Messika-Zeitoun D, Leurent G, Lung B, Piriou N, Lefevre T, Piot C, Rouleau F, Carrie D, Nejjari M, Ohlmann P, Leclercq F, SaintEtienne C, Teiger E, Leroux L, Karam N, Michel N, Gilard M, Donal E, Trochu JN, Cormier B, Armoiry X, Boutitie F, Maucourt-Boulch D, Bamel C, Samson G, Guerin P, Vahanian A, and Mewton M, for the MITRA-FR Investigators. Percutaneous Repair or Medical Treatment for Secondary Mitral Regurgitation. *N Engl J Med* 2018; DOI: 10.1056/NEJMoa1805374
8. Lung B, Delgado V, Lazure P, et al. e. Educational needs and application of guidelines in the management of patients with mitral regurgitation. A European mixed-methods study. *European heart journal*. 2018;0:1-9
9. Von Bardeleben RS, Hink U, Boekstegers P, Schillinger W, Lubos E, Ouarrak T, et al. Percutaneous mitral valve repair: mitra clip in functional versus degenerative disease - initial results in a prospective cohort of the German transcatheter mitral valve interventions (TRAMI) registry.: *European Heart Journal* 2014. p. 182
10. Puls M, Lubos E, Boekstegers P, et al. e. One-year outcomes and predictors of mortality after MitraClip therapy in contemporary clinical practice: results from the German transcatheter mitral valve interventions registry. *European heart journal*. 2016;37(8):703-12
11. Feldman T, Foster E, Glower DD, Kar S, Rinaldi MJ, Fail PS, et al. Percutaneous repair or surgery for mitral regurgitation. *The New England journal of medicine*. 2011 Apr 14;364(15):1395-406. PubMed PMID: 2146315
12. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. e. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;70(2):252-89
13. Cameron HL, Bernard LM, Garmo VS, Hernandez JB, Asgar AW. A Canadian cost-effectiveness analysis of transcatheter mitral valve repair with the MitraClip system in high surgical risk patients with significant mitral regurgitation. *Journal of medical economics*. 2014 May 30:1-17. PubMed PMID: 24826880
14. Argenziano M, Skipper E, Heimansohn D, Letsou GV, Woo YJ, Kron I, et al. Surgical revision after percutaneous mitral repair with the MitraClip device. *The Annals of thoracic surgery*. 2010 Jan;89(1):72-80; discussion p PubMed PMID: 20103209
15. Abbott Vascular. MitraClip percutaneous mitral valve repair: A clinically and economically beneficial solution in a 72-year old female high-risk patient with heart failure. Case overview. 2011;Data on file
16. Mahmoud H, Al-Ameen A, Hassan M, et al. e. The value of three-dimensional color Doppler trans-esophageal echocardiography in predicting the number of MitraClip devices needed during the procedure. *The Egyptian Heart Journal*. 2017
17. Wang A, Sangli C, Lim S, Ailawadi G, Kar S, Herrmann HC, et al. Evaluation of renal function before and after percutaneous mitral valve repair. *Circulation Cardiovascular interventions*. 2015 Jan;8(1). PubMed PMID: 25593120