

Aktueller Stand der Behandlung

Transkatheter-Therapie der Mitralklappeninsuffizienz

Bei älteren Menschen ist die Mitralklappeninsuffizienz das häufigste Klappenitium – mit schlechter Prognose im fortgeschrittenen Stadium, wenn sie unbehandelt bleibt. Wie sieht aktuell die Behandlung der Mitralklappeninsuffizienz aus, speziell mit Hilfe von katheterbasierten Verfahren?

PD Dr. med. Julia Stehli, Dr. med. (GBR) Jonathan Michel, Prof. Dr. med. Barbara Stähli, Prof. Dr. Dr. med. Christian Templin, PD Dr. med. Markus Kasel

Universitäres Herzzentrum Zürich, Universitätsspital Zürich, Zürich

Einführung

Mit einer Inzidenz von fast 10% bei Menschen über 75 Jahre ist die mittelschwere bis schwere Mitralklappeninsuffizienz (MI) das weltweit häufigste Klappenitium [1], das unbehandelt die Lebensqualität der Patientin oder des Patienten deutlich beeinträchtigt und häufig eine schlechte Prognose besitzt.

Grundsätzlich gibt es wegen der zugrunde liegenden Pathophysiologie zwei Formen der MI: Es wird die primäre (auch degenerative) von der sekundären (auch funktionellen) Form unterschieden. Bei der primären MI sind Veränderungen der Mitralklappe oder des Klappenapparats ursächlich für die MI, wie zum Beispiel beim Mitralklappenprolaps (Abb. 1A) oder bei einem gerissenen Sehnenfaden («flail leaflet», Abb. 1B). Die sekundäre MI hingegen kommt durch eine Dilatation und/oder Geometriestörung des linken Ventrikels (Abb. 1C) und/oder des linken Vorhofs (Abb. 1D) zustande und manifestiert sich daher häufig bei

Betroffenen mit vorbestehender Herzinsuffizienz (HI) oder nach einem Myokardinfarkt. Die sekundäre MI ist daher Ausdruck einer Erkrankung des linken Ventrikels.

Der Zeitpunkt und die Indikation zur Intervention sind je nach Ursache grundlegend verschieden. Im Hinblick auf die Therapieoptionen konzentriert sich der vorliegende Artikel auf die kathetergestützte Therapie der MI, die derzeit bei Betroffenen mit hohem operativem Risiko oder bei Inoperabilität zum Einsatz kommt. Diese Therapieansätze gleichen den in der Herzchirurgie bereits seit langer Zeit etablierten Prinzipien. Grundsätzlich unterscheidet man zwischen «transcatheter edge-to-edge repair»-(TEER-)Systemen, «transcatheter mitral valve repair»-(TMVR-)Verfahren sowie Annuloplastie- und «chordae-replacement»-Systemen. Als Zugangswege sind der transvenös-transseptale Zugang und der transapikale Zugang etabliert. Aufgrund der besseren Resultate werden zunehmend Systeme entwickelt,

die über den weniger invasiven, den transseptalen Zugangsweg implantierbar sind.

«Transcatheter edge-to-edge repair»-Systeme

Das Verfahren, das als «transcatheter edge-to-edge repair» (TEER) bezeichnet wird, beruht auf einer älteren chirurgischen Methode bei MI, der sogenannten Alfieri-Naht. Mit über 100 000 weltweit behandelten Patientinnen und Patienten sind für das TEER mittels MitraClip™ (Abbott Vascular, Santa Clara, CA, USA) weitreichende Erfahrungen vorhanden. Die TEER mit dem MitraClip™ funktioniert folgendermassen: In Vollnarkose unter echokardiographischer Führung und unter Röntgenkontrolle wird das System über einen venösen Zugang in der Leiste und über das intraatriale Septum nach vorheriger transseptaler Punktion im linken Vorhof positioniert, von wo aus die Mitralsegel an der Stelle der Undichtigkeit mit dem MitraClip™-

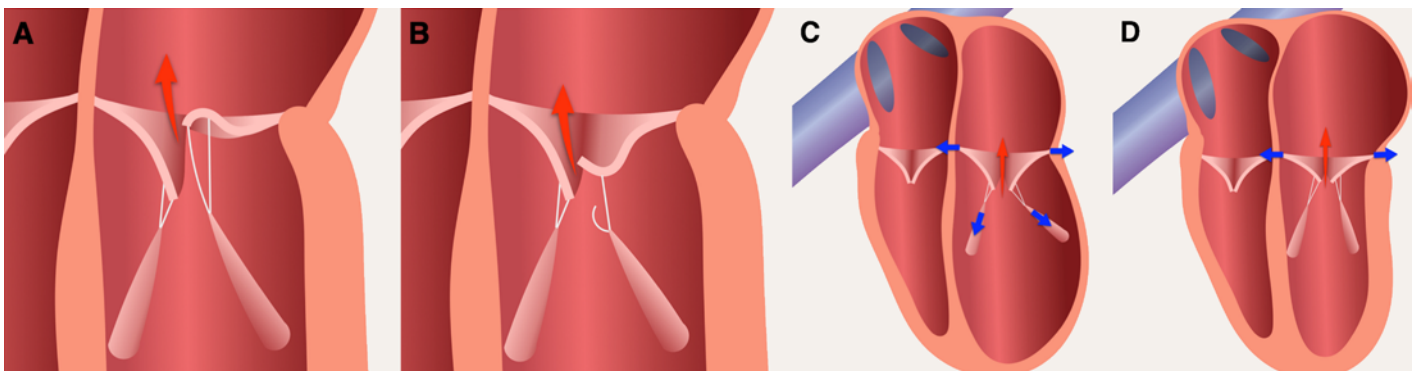


Abbildung 1: Pathomechanismen der Mitralklappeninsuffizienz (MI). **A)** degenerative MI: Prolaps; **B)** degenerative MI: «flail leaflet»; **C)** funktionelle MI: linksventrikuläre Geometriestörung mit Annulusdilatation; **D)** funktionelle MI: Annulusdilatation bei Vorhofdilatation.

System gegriffen und zusammengefügt werden. Durch die Implantation von ein bis zwei Clips lässt sich die MI in den meisten Fällen wirkungsvoll verringern. In der Regel ist für den Eingriff ein stationärer Aufenthalt von ein bis zwei Tagen nötig. Die medikamentöse Nachbehandlung besteht aus einer dualen plättchenhemmenden Therapie («dual antiplatelet therapy» [DAPT]) für vier Wochen, gefolgt von einer dauerhaften niedrig dosierten Gabe von Acetylsalicylsäure. Bei Betroffenen mit einer bereits bestehenden Indikation zur oralen Antikoagulation wird die Therapie unverändert fortgesetzt. Echokardiographische Nachkontrollen sollten drei Monate nach der Intervention und anschliessend alle sechs bis zwölf Monate erfolgen. Gemäss Guidelines der «European Society of Cardiology» (ESC) ist eine lebenslange antibiotische Endokarditisprophylaxe vor zahnärztlichen Eingriffen mit 2 mg Amoxicillin or Ampicillin 30 bis 60 Minuten vor dem Eingriff empfohlen [2]. Dies gilt für alle Patientinnen und Patienten, bei denen ein Eingriff an der Mitralklappe erfolgte (sowohl operativ wie auch kathetergestützt).

Sowohl eine primäre als auch eine sekundäre MI kann mit einer TEER behandelt werden. Die Herangehensweise unterscheidet sich aber je nach Ätiologie: Den Goldstandard in der Therapie der schweren primären MI stellt weiterhin die chirurgische Mitralklappenrekonstruktion respektive der chirurgischer Klappenersatz dar. Bei erhöhtem Operationsrisiko

und für ältere Personen hat sich die TEER als weniger invasive Therapiealternative etabliert. Gemäss den neuen Guidelines des «American College of Cardiology» (ACC) und der «American Heart Association» (AHA) ist für die Festlegung des Therapiezeitpunktes primär das Auftreten von Symptomen (in der Regel Dyspnoe und Leistungsminderung) entscheidend [3]. Liegen keine Beschwerden vor, ist der echokardiographische Nachweis einer linksventrikulären Dysfunktion entscheidend, also einer linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) von <60% und/oder einer Zunahme des linksventrikulären endsystolischen Diameters (LVESD) von ≥ 40 mm [3]. Die Indikation stützt sich auf die Ergebnisse der 2011 veröffentlichten Studie EVEREST II («Endovascular Valve Edge-to-Edge Repair Study») [4, 5]. Dabei wurden Patientinnen und Patienten mit schwerer MI randomisiert in zwei Gruppen aufgeteilt, wobei die eine konventionell chirurgisch, die andere mittels MitraClip™-Verfahren behandelt wurde. Vor allem bei Personen mit hohem chirurgischem Risiko zeigten sich ein exzellentes Sicherheitsprofil, günstige Langzeitdaten sowie eine deutlich gesteigerte Lebensqualität nach einer Therapie mit dem MitraClip™-System [3, 6]. Die nun bereits jahrelange Erfahrung mit dem MitraClip™-System führte zu kontinuierlich verbesserten Ergebnissen. In der kürzlich vorgestellten «MitraClip EXPAND Study» («a contemporary, prospective study evaluating real-world

experience of performance and safety for the next generation of MitraClip devices») wurden mehr als 1000 konsekutive von mit primärer MI Betroffene mit dem MitraClip™-System behandelt. In 96% der Fälle konnte die schwere MI signifikant und nachhaltig reduziert werden [7]. Diese Daten haben sich mit einer Klasse-IIa- respektive -IIb-Indikation für eine TEER bei Patientinnen und Patienten mit hohem chirurgischem Risiko und primärer MI in den kürzlich publizierten ACC/AHA- und ESC-Guidelines niedergeschlagen [3, 8].

Die vorrangige Therapie der sekundären MI basiert auf einer optimalen medikamentösen HI-Therapie mit «angiotensin-converting-enzyme»-(ACE-)Hemmern, Angiotensin-Rezeptor-Blockern, Angiotensin-Rezeptor-Nepriylsin-Inhibitoren (ARNI), Beta-Blockern oder Mineralokortikoidrezeptor-Antagonisten und Diuretika, gegebenenfalls mit Unterstützung einer kardialen Resynchronisationstherapie («cardiac resynchronization therapy» [CRT]). In zahlreichen Fällen reicht diese Therapie aber nicht aus, um die Symptome der Betroffenen zu reduzieren und die MI ausreichend zu kontrollieren. Für diese Personen ist eine TEER eine sichere und wirkungsvolle zusätzliche Behandlungsoption. Eine chirurgische Behandlung ist nach aktueller Datenlage aufgrund der hohen Mortalität und wegen schlechter Langzeitresultate von untergeordneter Bedeutung [9]. Die Indikation der TEER-Therapie basiert auf zwei 2018 nahezu zeitgleich publizierten

Tabelle 1: Kriterien für eine TEER bei primärer und sekundärer Mitralklappeninsuffizienz (MI)

	Primäre MI	Sekundäre MI
Schweregrad der MI	Schwer	Mittelschwer bis schwer oder schwer
Ischämische Kardiopathie	✓	✓
Nicht ischämische Kardiopathie	✓	✓
Linksventrikuläre EF	Kein Kriterium	20–50%
Linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser	Kein Kriterium	≤ 70 mm
Pulmonalarterieller Druck	Kein Kriterium	<70 mm Hg
Zeitpunkt der Intervention	Sobald symptomatisch bei schwerer MI	Symptomatik und mehr als mittelschwere MI trotz optimaler HI-Therapie
NYHA-Klasse	III–IV	II–IV
Hohes operatives Risiko	✓	Kein Kriterium
Klappenanatomie geeignet für TEER	✓	✓

EF: Ejektionsfraktion; HI: Herzinsuffizienz; NYHA: «New York Heart Association»; TEER: «transcatheter edge-to-edge repair».

Tabelle 2: Klinische und anatomische Kriterien für ein TEER-Verfahren bei primärer und sekundärer Mitralklappeninsuffizienz (MI)

Eher geeignet für TEER	Eher ungeeignet für TEER
Pathologie in A2/P2-Segel	Mitralklappenprolaps (Barlow-Klappe)
Sekundäre MI mit <ul style="list-style-type: none"> • linksventrikulärer EF >20% • linksventrikulärem endsystolischem Durchmesser ≤70 mm 	Stark verkalkte Mitralsegel
Lebenserwartung >1 Jahr	Vorbestehende Mitralstenose
	Paravalvuläre MI bei Status nach Mitralklappenoperation
	Schwere MI aufgrund eines Status nach Endokarditis
	Segeleinriss («cleft»)

EF: Ejektionsfraktion; TEER: «transcatheter edge-to-edge repair».

Studien, in der Betroffene mit schwerer MI prospektiv entweder zu optimaler medikamentöser HI-Therapie oder zu einer HI-Therapie mittels TEER-Verfahren randomisiert wurden: die COAPT- («cardiovascular outcomes assessment of the MitraClip percutaneous therapy for heart failure patients

with functional mitral regurgitation»-) Studie [10] und die Mitra-FR- («percutaneous repair with the MitraClip device for severe functional/secondary mitral regurgitation»-) Studie [11]. In der COAPT-Studie konnte bei Personen, die mit dem MitraClip™-Verfahren behandelt worden waren, eine signifikant

niedrigere Mortalität und HI-Hospitalisationsrate im Vergleich zu den nur medikamentös therapierten Betroffenen gezeigt werden. Um einen Todesfall verhindern zu können, mussten in der COAPT-Studie sechs Personen mit dem MitraClip™-Verfahren behandelt werden und zur Verhinderung einer Rehospitalisation aufgrund einer HI lediglich drei Personen. Diese in der COAPT-Studie nachgewiesene «number needed to treat» (NNT) ist für das MitraClip™-Verfahren somit deutlich niedriger als für alle in den letzten Jahrzehnten in den Markt eingeführten HI-Therapien, was die Möglichkeiten einer TEER in dieser Hochrisikopopulation klar verdeutlicht [12]. Die exzellenten Resultate konnten auch im 3-Jahres-Follow-up nachgewiesen werden. Interessanterweise konnte die Mitra-FR-Studie keinen Benefit einer MitraClip™-Therapie bei dieser Patientengruppe zeigen. Im Vergleich zur COAPT-Studie wurden die Betroffenen jedoch später sowie mit einer bereits deutlich fortgeschrittenen linksventrikulären Dilatation, mit schwerer reduzierter Pumpfunktion und dafür mit weniger schwer ausgeprägter MI in die Mitra-FR-Studie eingeschlossen. Auch konnte mit der MitraClip™-Therapie weniger häufig eine signifikante

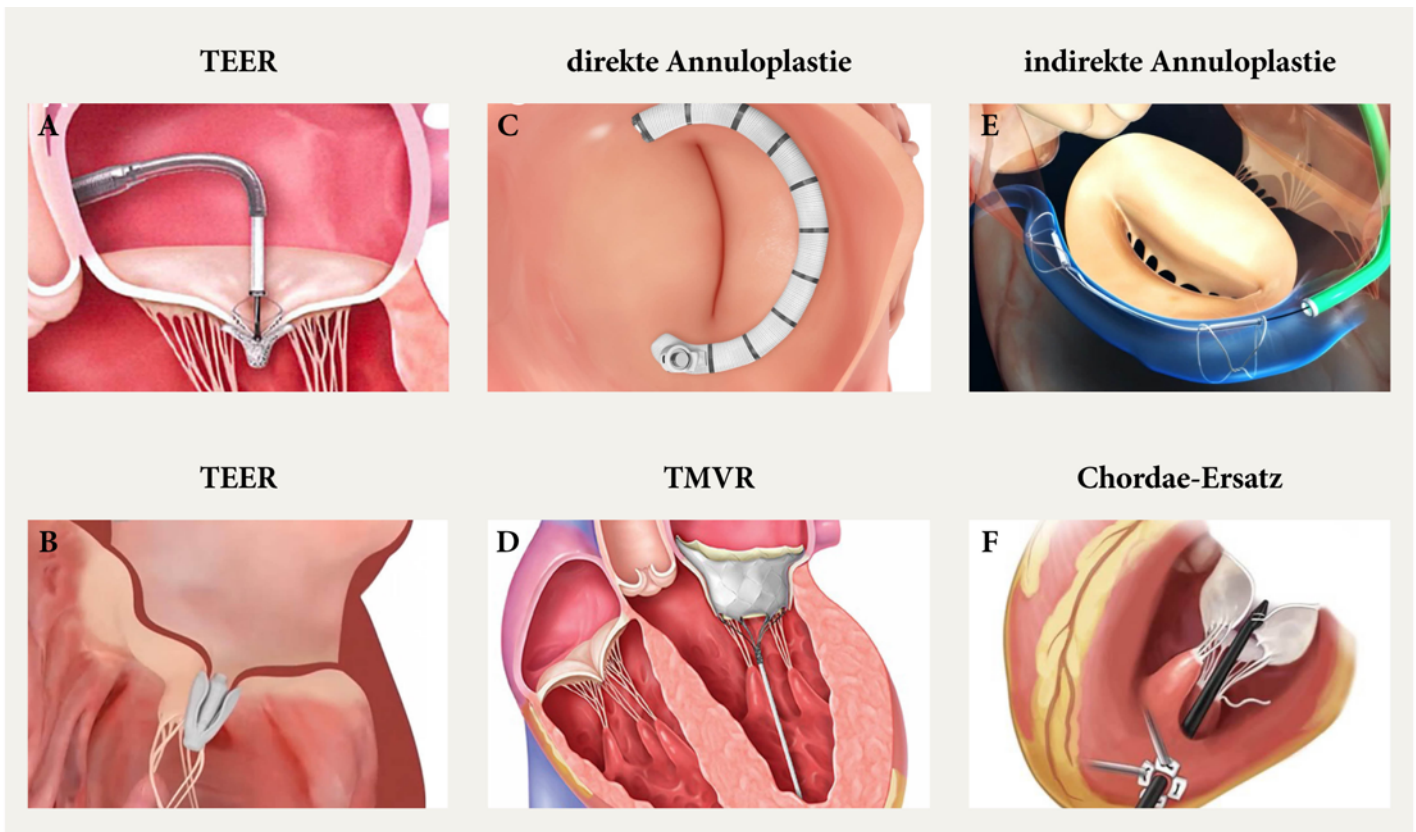


Abbildung 2: Transkatheter-Systeme mit CE-Zulassung. **A)** Abbott: MitraClip™ G4 Clip Delivery System; **B)** Edwards Lifesciences: PASCAL Reparatursystem; **C)** Edwards Lifesciences: Edwards Cardioband Mitral Reconstruction System®; **D)** Abbott: Tendyne™ Mitral Valve with Apical Pad; **E)** Cardiac Dimensions: Carillon Mitral Contour System®; **F)** NeoChord, Inc: NeoChord DS 1000. (Quellen: Abbot; Edwards Lifesciences LLC, Irvine, CA; Cardiac Dimensions; NeoChord, Inc. Nachdruck mit freundlicher Genehmigung).

TEER: «transcatheter edge-to-edge repair»; TMVR: Transkatheter-Mitralklappenimplantation.

Reduktion der MI erreicht werden, was durch die Teilnahme weniger erfahrener Zentren an der Mitra-FR-Studie erklärbar ist. Dennoch bleiben Fragen offen; weitere Studien werden möglicherweise mehr Klarheit bringen. Aufgrund der derzeitigen Studienlage haben die 2021 publizierten Guidelines [8, 13] eine Klasse-IIa-Indikation für eine TEER bei Betroffenen mit sekundärer MI herausgegeben. Zu beachten ist, dass die Indikation für eine TEER insbesondere bei denjenigen gestellt werden sollte, die trotz optimaler HI-Therapie symptomatisch sind und bei denen die LVEF zwischen 20 und 50% liegt, der LVESD nicht grösser als 70 mm ist und der pulmonalarterielle Druck nicht mehr als 70 mm Hg beträgt [3]. Aufgrund der Komplexität dieses Krankheitsbildes sollte die Behandlung der sekundären MI immer im interdisziplinären Team erfolgen, zusammengesetzt aus HI- und Echokardiographie-Fachleuten sowie interventionellen Kardiologinnen und Kardiologen.

Tabelle 1 fasst die Kriterien für eine TEER bei primärer und sekundärer MI zusammen. Tabelle 2 listet klinische und anatomische Kriterien für eine TEER auf.

2020 wurden in der Schweiz zwei neue Systeme zugelassen: die komplett überarbeitete, jetzt vierte Generation des MitraClip™-Systems (Abb. 2A) sowie ein neues, auf ähnliche Weise funktionierendes TEER-System, das PASCAL Reparatursystem (Edwards Lifesciences, Irvine, CA, USA; Abb. 2B). Beide Systeme bieten deutliche Vorteile, welche die TEER-Eingriffe noch sicherer und effektiver machen. Die Ergebnisse einer Vergleichsstudie werden

in Kürze erwartet (CLASP IID/IIF Pivotal Clinical Trial, NCT03706833).

Abbildung 3 veranschaulicht die Schritte der Implantation des PASCAL Reparatursystems mittels transösophagealer Echokardiographie-Bilder.

Transkatheter-Mitralkappenimplantation

Trotz grosser klinischer Erfahrung und stetig verbesserter Systeme können nicht alle Patientinnen und Patienten mit den TEER-Systemen erfolgreich behandelt werden. Hauptlimitationen sind eine zusätzlich bestehende Mitralstenosekomponente, stark verkalkte oder verkürzte Mitralklappensegel und eine grosse Koaptationslücke mit breitem Regurgitationsjet. Als Alternative zur TEER wurden in den letzten Jahren verschiedene Systeme zur Transkatheter-Mitralkappenimplantation («transcatheter mitral valve repair» [TMVR]) entwickelt, die sich derzeit in der klinischen Erprobung befinden [10]. Anfang 2020 wurde das erste System, die Tendyne™-Klappe (Abbott Vascular, Santa Clara, CA, USA; Abb. 2D) in Europa zugelassen, das für einen transapikalen Zugang entwickelt wurde. Zur Therapieplanung benötigt man zusätzlich eine Herz-Computertomographie; aufgrund von besonderen anatomischen Voraussetzungen für eine Behandlung können derzeit jedoch nur wenige Betroffene mit diesem neuen System behandelt werden. In diesem Jahr ist die Teilnahme des Herzzentrums des Universitätsspitals Zürich an einer grossen internationalen Zulassungsstudie der «U.S. Food and Drug Administration» (FDA) für das

erste transvenöse transseptale System, die Edwards SAPIEN M3 Transkatheter-Herzklappe (Edwards Lifesciences, Irvine, CA, USA) geplant. Dieses System konnte in ersten Studien bereits vielversprechende Ergebnisse zeigen und weist insbesondere aufgrund des weniger invasiven Zugangswegs ein hohes Sicherheitsprofil auf.

Annuloplastie- und Chordae-Ersatz-Systeme

Ähnlich den chirurgischen Mitralkappen-Rekonstruktionstechniken wurden in den letzten Jahren verschiedene Systeme zur Mitralkappen-Annuloplastie (derzeit CE-zugelassen sind das Edwards Cardioband Mitral Reconstruction System® und das Carillon Mitral Contour System®, Abb. 2C und Abb. 2E) und zum Ersatz der Mitralklappen-Chordae (CE-zugelassen ist das NeoChord-DS-1000-System, Abb. 2F) entwickelt. Das Carillon-System ist relativ einfach anzuwenden und bewies eine klinische Wirkung in einer «sham»-kontrollierten Studie [14]. Die Komplexität der Prozeduren, anatomische Hindernisse und oft limitierte Bildgebungsmöglichkeiten lassen die Annuloplastie- und Chordae-Ersatz-Systeme nur für ausgewählte Patientinnen und Patienten sinnvoll erscheinen und verhindern derzeit den breiten klinischen Einsatz.

Konklusion

Eine frühzeitige Diagnosestellung und die Wahl der individuell optimalen Therapiemo-

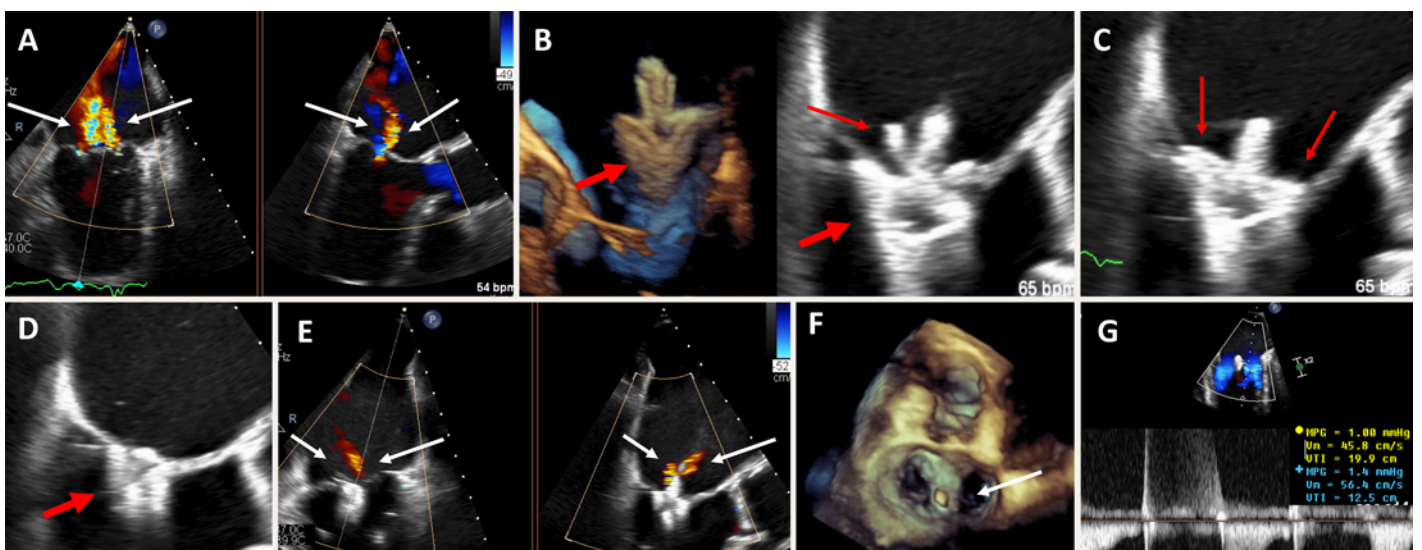


Abbildung 3: Transösophageale Echokardiographie während der Implantation eines PASCAL Reparatursystems bei schwerer funktioneller Mitralklappeninsuffizienz (MI). **A)** Schwere funktionelle MI, dargestellt im Farbdoppler (weisse Pfeile); **B)** zuerst Positionierung des PASCAL Reparatursystems im Bereich der MI (dünner Pfeil: «clasps», dicker Pfeil: «paddles»); **C)** Ergreifung des anterioren und posterioren Mitralklappensegels mit den «clasps» (rote dünne Pfeile); **D)** Schliessen der «paddles» (Pfeil); **E)** Ergebnis nach Absetzen des PASCAL Reparatursystems, zu sehen ist nur noch leichtgradige MI (weisser Pfeil); **F)** Darstellung der guten Position des PASCAL Reparatursystems in der 3D-Echographie (weisser Pfeil: PASCAL Reparatursystem, vom Vorhof aus gesehen); **G)** Gradient über der Mitralklappe nach der Intervention (1,4 mm Hg).

alität sind für die Prognose der schweren symptomatischen MI entscheidend. Bis zu 50% der von symptomatischer schwerer MI Betroffenen können aufgrund eines hohen chirurgischen Risikos nicht operiert werden [15]. Für die meisten dieser Personen stellen Transkatheter-Verfahren sichere und effektive Therapiealternativen dar. Die TEER ist mittlerweile eine etablierte Standardtherapie bei primärer oder sekundärer MI und bestehendem allgemeinem hohem chirurgischem Risiko. Sicherheit und Effektivität konnten in grossen randomisierten Studien belegt werden. Während die direkte Mitralklappen-Anuloplastie und das Chordae-Ersatz-Verfahren derzeit nur für ausgewählte Personen Anwendung finden, zeigen die ersten Transkatheter-Mitralklappen-Systeme bereits vielversprechende Ergebnisse, sind aber ebenfalls primär für selektionierte Patientinnen und Patienten verfügbar. Somit stehen heutzutage ergänzend zur optimalen HI-Therapie Transkatheter-Therapiemodalitäten zur Verfügung, um Menschen mit relevanter MI und erhöhtem chirurgischem Risiko individuell optimal behandeln zu können.

Das Wichtigste für die Praxis

- Mit einer Inzidenz von fast 10% bei Betroffenen über 75 Jahre ist die mittelschwere bis schwere Mitralklappeninsuffizienz (MI) das weltweit häufigste Klappenvitium, unbehandelt mit oft schlechter Prognose.
- Bis zu 50% der Personen mit symptomatischer schwerer MI können aufgrund eines hohen chirurgischen Risikos nicht operiert werden.
- Für die «transcatheter edge-to-edge repair»-(TEER-)Systeme (MitraClip™ und PASCAL Reparatursystem) bestehen weltweit die meisten Erfahrungen. Sie kommen sowohl bei den primären als auch bei den sekundären MI zum Einsatz.
- Die Transkatheter-Mitralklappenimplantation sowie die Anuloplastie- und Chordae-Ersatz-Verfahren kommen meist bei Betroffenen zum Einsatz, die mit den TEER-Systemen nicht erfolgreich behandelt werden können. Erste Ergebnisse sind vielversprechend, jedoch sind die Verfahren derzeit nur für ausgesuchte Personen verfügbar.



PD Dr. med. Julia Stehli
Universitäres Herzzentrum Zürich,
Universitätsspital Zürich, Zürich

Korrespondenz

PD Dr. med. Markus Kasel
Bereichsleiter strukturelle Herzinterventionen
Universitäres Herzzentrum Zürich
Universitätsspital Zürich
CH-8091 Zürich
Markus.Kasel[at]usz.ch

Disclosure Statement

JS und JM haben deklariert, keine potentiellen Interessenskonflikte zu haben. BS hat Forschungszuschüsse von Boston Scientific, Edwards Lifesciences, der OPO-Stiftung und dem Deutschen Zentrum für Herz-Kreislauf-Forschung erhalten, zudem Vortrags- und Beratungshonorare von Boston Scientific. CT hat angegeben, Beraterhonorare von Amgen, Biotronik, Microport und Schnell Medical erhalten zu haben. MK ist Berater und Prokurist von Edwards Lifesciences.

Literatur

- 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(9540):1005–11.
- 2 Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta JP, Del Zotti F, et al. ESCSD. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the management of infective endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J*. 2015;36(44):3075–3128.
- 3 Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, 3rd, Gentile F, 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):e35–e71.
- 4 Feldman T, Kar S, Elmariah S, Smart SC, Trento A, Siegel RJ, et al. Randomized comparison of percutaneous repair and surgery for mitral regurgitation: 5-year results of EVEREST II. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(25):2844–54.
- 5 Feldman T, Foster E, Glower DD, Kar S, Rinaldi MJ, Fail PS, et al. Percutaneous repair or surgery for mitral regurgitation. *N Engl J Med*. 2011;364(15):1395–406.
- 6 Lim DS, Reynolds MR, Feldman T, Kar S, Herrmann HC, Wang A, 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(2):182–92.
- 7 Lim DS. Contemporary outcomes with MitraClip (NTR/XTR) System in primary mitral regurgitation: Results from the global EXPAND study. Paper presented at: Proceedings from the 2020 Scientific Sessions of the American College of Cardiology. 2020.
- 8 Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J, 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*. 2022;43(7):561–632.
- 9 Goldstein D, Moskowitz AJ, Gelijs AC, Ailawadi G, Parides MK, Perrault LP, et al. Two-year outcomes of surgical treatment of severe ischemic mitral regurgitation. *N Engl J Med*. 2016;374(4):344–53.
- 10 Stone GW, Lindenfeld J, Abraham WT, Kar S, Lim DS, Mishell JM, et al. Transcatheter mitral-valve repair in patients with heart failure. *N Engl J Med*. 2018;379(24):2307–18.
- 11 Obadia JF, Messika-Zeitoun D, Leurent G, Iung B, Bonnet G, Piriou N, et al. Percutaneous repair or medical treatment for secondary mitral regurgitation. *N Engl J Med*. 2018;379(24):2297–2306.
- 12 Goliash G, Bartko PE, Pavo N, Neuhold S, Wurm R, Mascherbauer J, et al. Refining the prognostic impact of functional mitral regurgitation in chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2018;39(1):39–46.

- 13 McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599–3726.
- 14 Witte KK, Lipiecki J, Siminiak T, Meredith IT, Malkin CJ, Goldberg SL, et al. The REDUCE FMR Trial: A randomized sham-controlled study of percutaneous mitral annuloplasty in functional mitral regurgitation. *JACC Heart Failure*. 2019;7(11):945–55.
- 15 Mirabel M, Iung B, Baron G, Messika-Zeitoun D, Détaint D, Vanoverschelde JL, et al. What are the characteristics of patients with severe, symptomatic, mitral regurgitation who are denied surgery? *Eur Heart J*. 2007;28(11):1358–65.