虚血性僧帽弁閉鎖不全症に対するカテーテル治療の現況

久保 俊介

Shunsuke Kubo: Current status of transcatheter treatment for ischemic mitral regurgitation.

J Jpn Coron Assoc 2018; 24: 47-54

I. はじめに

虚血性僧帽弁閉鎖不全症 (ischemic mitral regurgitation: IMR) は心筋梗塞患者の重要な合併症の1つであり、その予後を悪化させることが知られている^{1,2)}。僧帽弁閉鎖不全症 (MR) に対する標準治療は外科手術であるが、高齢、低心機能、その他の併存疾患により手術リスクが高く、必ずしも外科手術を受けられない患者群が存在する³⁾。加えて、IMRを含む機能性MRに対する外科手術の臨床予後改善効果はいまだ確立されていない。そんな“unmet needs”に対する治療オプションとして、より非侵襲的なカテーテル治療が登場してきた。経カテーテル大動脈弁置換術とくらべ、経カテーテル僧帽弁治療デバイスは進歩著しく、いまだ発展途上である。本稿では、IMRに対するカテーテル治療として、経カテーテル僧帽弁形成術と経カテーテル僧帽弁置換術 (transcatheter mitral valve replacement: TMVR) の現況について概説する。

II. 経カテーテル僧帽弁形成術

1. MitraClip (Abbott Vascular)

① MitraClip のコンセプトと歴史

現在、世界で最も治療期間が長く、治療患者数も豊富で、エビデンスも蓄積しつつあるのが、MitraClipを用いた経カテーテル僧帽弁形成術 (transcatheter mitral valve edge-to-edge repair) である。1991年に心臓外科医である Alfieri らが変性MRの患者に対し2つの弁尖を縫い合わせるシンプルな外科的手法を報告した⁴⁾。これがMitraClipのコンセプトとなっており、MitraClipはこの“edge-to-edge repair”を経大腿静脈・経心房中隔アプローチで行う経カテーテルデバイスである。2003年にfirst-in-manが行われ、2008年にCEマークを取得した。米国においては2013年に変性MRの手術不能・ハイリスク患者にFDAの承認が下りた。世界で5万人以上の患者の治療実績があり、わが国では2017年10月31日に厚生労働省の認可が下り、現在(2018年1月)保険償還待ちの

状態である。

② MitraClip のデバイスと手技

MitraClip システムは、先端にクリップが搭載されている clip delivery system (CDS) と 24Fr. の steerable guide catheter (SGC) から構成される (Fig. 1)。クリップはコバルトクロムの金属にポリプロピレン素材が覆った構造になっている。現在はMitraClip NTシステムが使用できるようになり、わが国でも本システムが導入予定である (Fig. 1)。

まず大腿静脈アプローチから心房中隔穿刺を行う。心房中隔穿刺はMitraClip手技を成功させる上で最も重要なステップである。経食道心エコーガイドに、一般的には心房中隔の後ろ側、そして真ん中から上側を穿刺する (Fig. 2)。そしてデバイスの構造上、僧帽弁の接合部より4.0~4.5 mm、弁輪部より3.5~4.0 mm上で穿刺する必要がある (Fig. 2)。この穿刺がうまくいかないと、左房内でデバイスの操作がうまくいかず苦勞するため、症例ごとに十分に検討するべきである。

心房中隔穿刺後、SGCを左房内に挿入し、ついでCDSを挿入する。クリップが左房内に入れば、CDSとSGCを操作することでクリップを僧帽弁に向かわせる。クリップが逆流ジェットの直上に位置すれば、armを開いて左室内に挿入する。左室内から少しずつクリップを引き上げ、前尖と後尖がクリップのarmの中に納まるように調整し、gripperを下ろすことにより弁尖をarmとgripperの間に捕捉し、クリップを閉じる。クリップ内に両弁尖が十分に収納されていれば、MRの軽減が確認できる (Fig. 3)。もしMR減少の程度が十分でなければ、一旦クリップを開き留置しなおすことが可能である。追加のクリップ留置によりMRの制御が可能と考えられる場合は、追加のクリップを留置することができる。この際には、医原性僧帽弁狭窄症をきたさないように経僧帽弁圧較差が5 mmHgを超えないようにする必要がある。

③ MitraClip の臨床成績とガイドライン

米国で行われたEVEREST (Endovascular Valve Edge-to-Edge Repair) II試験は重症MR患者に対するMitraClipと僧帽弁手術のランダム化比較試験であり、MitraClipの最も大きな特徴である手技の安全性は外科手術群より有意に少ないことが示された。有効性については、5年フォローの結果に

において MitraClip 群は外科手術群と比較して僧帽弁に対する再手術は有意に多かったが、生存率、NYHA (New York Heart Association) 機能分類の改善、左室機能の改善は同等であることが報告された⁵⁾。MitraClip 群の再手術についても、手技後6ヵ月以降は両群で同等であり、MitraClip で治療した患者において持続したMRの軽減が得られることが示された。この EVEREST II 試験では登録された患者の約75%

が変性MRであり、米国では変性MRにのみMitraClipが認可されている状況である。2017年にアップデートされたACC (American College of Cardiology) /AHA (American Heart Association) のガイドラインにおいても、MitraClipは手術不能の解剖学的に施行可能な変性MR患者に対して、Class IIB (level B) の位置づけである (Table 1)⁶⁾。

それに対しIMRを含む機能性MRの患者に対するMitraClipは、外科的ハイリスク患者をMitraClipの治療対象としたregistryで有効性が示されつつある。EVEREST II High Registry やヨーロッパを中心に行われたACCESS-EU (A Two-Phase Observational Study of the MitraClip System in Europe) registry, ドイツで行われたTRAMI (transcatheter mitral valve interventions) registryでは機能性MR患者が70%以上占められており、治療後1年の生存率は70~80%であり、NYHA 機能分類の改善、運動耐用能の改善、年間心不全入院回数の減少などが報告されている⁷⁻⁹⁾。その有効性はおもにヨーロッパから報告されており、2017年に改訂されたESC (European Society of Cardiology) のガイドラインにおいて、手術不能またはハイリスクの変性MR患者にClass IIB (level C) の推奨であるに加え、血行再建適応ではなく手術リスクの低くない患者に対しClass IIB (level C) で推奨されている (Table 1)¹⁰⁾。機能性MRを伴う心不全患者については、現在心不全入院を一次評価項目とする薬物治療と薬物治療+MitraClipの無作為割り付け比較試験であるCOAPT (Cardiovascular Outcomes Assessment of the MitraClip Percutaneous Therapy for Heart Failure Patients with Functional Mitral Regurgitation) 試験が米国で行われており、その結果が待たれる。

④ IMR に対する MitraClip

機能性MRに対するMitraClipのメタアナリシスにおいてIMRの占める割合は62%であり、実臨床でMitraClipが必要

Fig. 1 MitraClip システム.

MitraClip システムは steerable guide catheter と clip delivery system から構成される。先端のクリップには arm と gripper があり、その間に弁尖を挟むことで弁尖を把持する。現在使用されている MitraClip NT システムは gripper をより深く下ろすことができるため、弁尖の捕捉がより容易にできる。

Fig. 2 心房中隔穿刺時の経食道エコー像。

a: bicaudal 像と short axis 像で穿刺針による tenting を描出する。

b: 僧帽弁輪・僧帽弁接合部から tenting までの距離を計測する。本症例では弁輪から 3.8 mm、接合部より 4.5 mm であり、適した部位と考え心房中隔穿刺を行った。

Fig. 3 MitraClip 手技前後の経食道心エコー像。

重症のIMR患者にMitralClipを施行した。2つのクリップを留置し軽度のMRまで改善した。3D像では、2つのクリップにより、僧帽弁がdouble orificeになっていることが分かる。

Table 1 MR に対する MitralClip の米国とヨーロッパのガイドライン

適応	推奨クラス	エビデンスレベル
2017 ACC/AHA 弁膜症治療に関するガイドライン MitralClip は症候性 (NYHA III か IV) の重症慢性変性 MR の手術不能患者で、十分な生命予後があり、解剖学的に適した弁の形態を持つ場合に考慮される。	Class IIb	Level B
2017 ESC/EACTS 弁膜症治療に関するガイドライン MitralClip は症候性の重症変性 MR を持つハートチームで手術不能もしくは手術ハイリスクと判断された患者で、エコーの解剖学的基準を満たした場合に MitralClip は考慮される。	Class IIb	Level C
血行再建の適応がなく、手術リスクは低くない左室駆出率 > 30% の重症機能性 MR 患者で、両室ペーシングを含めた内科的治療下にも症候性であり、解剖学的に適した弁の形態を持つ場合に MitralClip は考慮される。	Class IIb	Level C
両室ペーシングを含めた内科的治療下に症候性である左室駆出率 < 30% の重症機能性 MR で血行再建の適応がない患者では、左室補助デバイスや心臓移植の評価の上、ハートチームで MitralClip か僧帽弁手術を考慮する。	Class IIb	Level C

な機能性 MR 患者の原因疾患として虚血性が最も多くを占めている¹¹⁾。非虚血性 MR が僧帽弁尖の真ん中を中心に対称性の逆流になることが多いのに対し、IMR では内側優位の非対称性の逆流になる傾向があり、原因疾患によって MR を生じる機序は異なる¹²⁾。ヨーロッパの registry の検討では、IMR と非虚血性 MR に対する MitralClip の手技成功率や手技時間については IMR 群と非虚血性群で同等であったが、2つ以上のクリップを必要とした症例が IMR 群で多い傾向にあった (41% vs. 32%, $p=0.08$) (Table 2)¹³⁾。これは IMR の非対称性により、中央からとやや内側からの逆流の二峰性の MR になる症例があることに起因すると考えられる。しかし、手技後の 1 年死亡率、1 年フォロー時の NYHA 機能分類、MR の重症度は両群ともに改善が得られており、虚血性・非虚血

性の原因疾患に関わらず MitralClip の有用性が示唆された。IMR に対する MitralClip については機能性 MR に対する registry から有用性が明らかになってきつつあるが、確立されるためには IMR 単独の registry やランダム化比較試験などのさらなる研究が必要である。

2. Cardioband (Edwards Lifesciences)

① デバイスと手技

弁輪拡大を伴う機能性 MR に対するカテーテル治療として広がりつつあるのが、Cardioband を用いた経カテーテル僧帽弁輪形成術である。外科的リングによる弁輪形成術を模したデバイスで、直接弁輪部に Cardioband を植え込み縫縮することで MR を減少させる。2013 年に First-in-man が行われ、2015 年に CE マークを取得した。

Table 2 IMR と非虚血性 MR の MitraClip で治療後の予後の比較

	IMR n=235	非虚血性 MR n=217	p value
手技成績			
手技成功	97%	95%	0.48
手技時間 (分)	138 ± 76	136 ± 60	0.37
2 個以上のクリップ	41%	32%	0.08
1 年予後			
死亡	18%	12%	0.15
心不全入院	29%	22%	0.15
NYHA 機能分類			
NYHA III/IV at baseline	86%	83%	
NYHA III/IV at 1 year	28%	39%	
P value (baseline vs. 1 year)	p<0.001	p<0.001	
MR 重症度			
中等度以下の MR at baseline	9%	20%	
中等度以下の MR at 1 year	93%	95%	
P value (baseline vs. 1 year)	p<0.001	p<0.001	

IMR: ischemic mitral regurgitation, MR: mitral regurgitation,
 NYHA: New York Heart Association.
 (文献 13 より作成).

Cardioband の植え込みシステムは 25Fr. の transseptal steerable sheath (TSS) と implant delivery system (IDS) からなり、IDS は steerable guide catheter とポリエステル性のスリーブでできている cardioband implant が先端についた implant catheter からなる (Fig. 4). Cardioband implant は 6 種類のサイズがあり、僧帽弁輪の大きさによって最適のデバイスを選択する。手技は経食道エコーガイド下に行い、経心房中隔アプローチで TSS を左房に挿入し、IDS からサイズによって 12~17 個のアンカーを前交連部から後弁輪を通して後交連部まで植え込み、cardioband implant を弁輪に装着する。そして size adjustment tool を用いてデバイスを縮めることで、弁輪を縮小させ MR を減少させる (Fig. 4)。弁輪の左房側に植え込むため、弁下組織損傷のリスクもなく、MitraClip と比較してもより僧帽弁の解剖にあったデバイスといえるかもしれない。

② 臨床成績と今後の展望

Cardioband は機能性 MR の患者に施行されているが、臨床成績の報告は多くない。ヨーロッパの 5 施設で 31 人の機能性 MR 患者に対して行われた前向き試験で、全患者でデバイスの装着に成功し、93.6% の患者で中隔-外側方向の弁輪の縮小 (36.8 ± 4.8 mm から 29.0 ± 5.5 mm, $p < 0.001$) と、それによる MR 減少が得られたと報告された¹⁴⁾。デバイス関連の合併症もなく、安全性と有効性が示唆される結果であった。6 ヶ月後も II 度以下の MR が 86.3% であり、NYHA

Fig. 4 Cardioband システム。

Cardioband システムはアンカーを用いて cardioband implant を弁輪に装着し、size adjustment tool で弁輪を縮小することにより MR を減少させる (文献 15 より作成)。

Fig. 5 Carrillon システムと Mitralign システム。

a: Carrillon はデバイスを冠静脈洞に留置することで、間接的に僧帽弁輪を縮小させ MR を減少させる。

b: Mitralign は経カテーテル的にプレジレットを弁輪に縫着し、それを接合させることで MR を減少させる。

機能分類や 6 分間歩行の改善も得られていた¹⁵⁾。機能性 MR 患者のなかで IMR は 58.1% (18 人) 含まれており、IMR と非虚血性 MR でその有効性に差はなかったと報告されている。

現在、最も多く行われているのは MitraClip であるが、MitraClip 後の残存 MR は 20% 程度の患者で認められる。また、弁輪形成術なしの外科的 edge-to-edge repair の長期成績は 12 年で III 度以上の MR 再発率が 57% と、決して良好ではないことが報告されている¹⁶⁾。そのため、より複雑な僧帽弁を持つ MR の患者では MitraClip や Cardioband といった弁尖形成術と弁輪形成術を組み合わせる方法を取れば予後改善につながる可能性がある。

3. その他のデバイス

① Carillon Mitral Contour System (Cardiac Dimensions)

Carillon は冠静脈洞の遠位部と近位部にナイチノールワイヤーでつながった 2 つの自己拡張型のアンカーを留置することで、僧帽弁輪径を縮小させ MR を減少させるデバイスである (Fig. 5)。冠静脈洞にデバイスを留置するだけなので、非常に簡便である。ヨーロッパで行われた TITAN II 試験では、1 ヶ月後フォローで症状や運動耐用量の改善が報告されたものの、40% 以上の患者で III 度以上の MR が残存していた¹⁷⁾。また、冠静脈洞と僧帽弁輪の間には左回旋枝があるため、17% の患者でデバイスの回旋枝への干渉で、デバイス留置不成功であったと報告されている。

② Mitralign (Mitralign)

Mitralign は経大腿動脈アプローチで先端にラジオ波効果の

あるガイドワイヤーを左室側の弁輪部から左房側に通過させて、そのガイドワイヤーからプレジレットを左房側と左室側に固定し、そのプレジレットを 2 ヶ所に置いて折り畳むことによって弁輪を形成するデバイスである (Fig. 5)。ヨーロッパで行われた feasibility 試験では手技成功は 70% と比較的低率であり、6 ヶ月後フォローで症状改善も認めしたが、MR は 50% の患者で平均 1.3 度の改善と報告された¹⁸⁾。

III. 経カテーテル僧帽弁置換術 (TMVR)

1. TMVR のコンセプト

前述の経カテーテル僧帽弁形成術にくらべ、TMVR はより確実な MR 消失効果が得られるが、侵襲度は高くなる。また、僧帽弁は弁尖・弁輪・腱索・乳頭筋・左室からなる“僧帽弁構造体”であり、大動脈弁より複雑な構造である分デバイスの開発も困難である。第 1 に解剖学的な点である。弁輪は大動脈弁にくらべ大きく楕円で鞍形であり、弁尖の形態も原因疾患により多彩である。また、弁の留置により容易に左室流出路の狭小化をきたすため、TMVR デバイスの形態や位置固定、留置方法に工夫を要する。第 2 に僧帽弁にかかる血行動態である。僧帽弁閉鎖時である収縮期に高い圧が弁にかかるため、耐久性に懸念が残る。また、血栓弁の頻度についても大動脈弁より高い可能性が示唆されている。第 3 に弁の挿入方法とアクセス部位である。経大腿動脈アプローチのため、現在開発されているデバイスのほとんどが経心尖アプローチである。

Table 3 Feasibility 試験が行われている TMVR デバイス

デバイス	ステントフレーム	アンカー機序	シースサイズ	アプローチ	サイズ
CardiaQ	自己拡張型ナイチノール	左房・左室アンカーにより弁輪部と自己弁尖を保持	33 Fr.	経心尖と 経心房中隔	左房で 30 mm 弁輪部で 40 mm
Tiara	自己拡張型ナイチノール	前方の 2 つ・後方の 1 つのタブが線維骨格・自己弁尖へアンカー	32 Fr.	経心尖	35, 40, 45 mm
Tendyne	自己拡張型ナイチノールと心尖部アンカー	心房側のへりを心尖パッドで心尖方向へ引っ張ることでアンカー	34 Fr.	経心尖	Multiple
Intrepid	柔らかいアウターリングを持つ自己拡張型ナイチノール	アウターリングが radial force で弁輪に固定され外側のアンカーが弁尖をロックする	33 Fr.	経心尖	43, 46, 50 mm

Fig. 6 Feasibility 試験が行われた TMVR デバイス .
a: CardiaQ valve system.
b: Tiara valve.
c: Tendyne valve.
d: Intrepid valve.

2. TMVR デバイス

これまで多くのデバイスが First-in-man を終えているものの、その後の feasibility 試験の結果は満足いくものではない。以下に現在 feasibility 試験が進行中の TMVR デバイスを示す。

① CardiaQ valve system (Edwards Lifesciences)

CardiaQ は経心尖アプローチ・経心房中隔アプローチが可能な supra-annular の TMVR デバイスである (Table 3, Fig. 6)。弁は三尖で自己拡張型、円形のステントフレームであり、左

房側と左室側の弁輪・自己弁尖にアンカリングすることで留置位置を安定させる。2015 年に 12 例の重症 MR 患者に留置された結果が報告され、手技成功は 82% の患者で得られたが 2 例の手技死亡があり、30 日死亡率は合わせて 5 例と高率であった¹⁹⁾。

② Tiara (Neovasc)

Tiara は経心尖アプローチで留置する自己拡張型で D-shape のステントフレームを持つ三尖の人工弁である (Table 3,

Fig. 6). 僧帽弁の線維性 trigone と後弁輪にアンカーするように前側に2つ、後側に1つのタブがついており位置を保持する。19人に留置された臨床成績が報告されており、30日後フォローでMRはまったく認めなかったが、3人で開胸手術への移行が必要であり、30日死亡率は16%であった²⁰⁾。

③ Tendyne TMVR (Abbott Vascular)

Tendyne は経心尖アプローチの2つの自己拡張型ステントフレームを持つデバイスである (Table 3, Fig. 6)。インナーフレームは円形で三尖の弁尖を持ち、D-shape のアウターフレームにカフが付属し弁輪上で留置位置を固定する。加えて、心外膜に留置する心外膜パッドが弁から心尖方向に延びており、これにより心尖方向からも位置を保持できる。昨年報告された feasibility 試験では、93.3% でデバイス留置が可能であり、1例で左室流出路の狭小化を認めたものの、全例でMRはI度以下まで改善した²¹⁾。30日死亡率は3.3%と低率であり、MRの重症度も全例でI度以下であった。

④ Intrepid (Medtronic)

Intrepid は経心尖アプローチの自己拡張型デバイスで、三尖の弁尖を持つ円形のインナーステントと柔らかい固定用のアウターリングから構成される (Table 3, Fig. 6)。特徴的な弾性に富んだアウターリングで radial force により弁輪に固定され (シャンパンコルク様)、その外側のアンカーで僧帽弁尖をロックすることで位置を保持する。欧米を中心に50人の重症MR患者を対象に行われた feasibility 試験では、48人で手技成功が得られ、30日死亡率は14%で30日フォローのMRは全例でI度以下であった²²⁾。

3. IMR への可能性と今後の展望

TMVR は変性 MR・機能性 MR 両者への施行が可能であるが、約75%の患者が機能性MRである。それぞれのTMVRデバイスで弁輪径や弁輪の石灰化の程度など、いくつかの解剖学的な制限はあるが、IMRにも施行可能である。では、IMRに対してTMVRが一般的に行われるためには何が必要だろうか。重症IMRに対し僧帽弁形成術と弁下組織温存僧帽弁置換術のランダム化比較試験において、2年生存率で2群に有意差はなく、逆に形成術群で有意にMR再発や心血管再入院が多いと報告されており、不十分な僧帽弁形成術を比較し、弁下組織温存僧帽弁置換術が優れている可能性が示された²³⁾。そのため、TMVRによる利益を得ようとした場合、MRの改善度や侵襲度を考慮すると、弁下組織温存僧帽弁置換術や経カテーテル僧帽弁形成術と同等の成績が得られる必要があると考えられる。しかし、最適な患者選択や術前精査の方法、術後の抗凝固療法など、いまだ明らかになっていない。また、デバイスの改良によりシステムの小型化が実現できれば、より低侵襲な経心房中隔アプローチが可能になるだろう。これらの発展を通して、安全性、有効性、そしてデバイス耐用性を改善することがTMVRデバイスの確立に重要である。

IV. おわりに

経カテーテル僧帽弁形成術・置換術は、手術リスクの高い

IMRに対するこれまでのアプローチを変えうる可能性がある。僧帽弁の複雑な解剖を克服し、よりよい手技・予後を目指して多くのデバイスやテクノロジーが開発されている。しかし、最適な患者に最適な治療をするためには“Heart Team”によるアプローチが不可欠である。将来的には多くの特徴をもった僧帽弁治療デバイスが登場し、1人ひとりのMR患者にあったテーラーメイドの低侵襲治療ができるようになることが期待される。

本論文において開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) Bursi F, Enriquez-Sarano M, Nkomo VT, et al: Heart failure and death after myocardial infarction in the community: the emerging role of mitral regurgitation. *Circulation* 2005; **111**: 295-301
- 2) Enriquez-Sarano M, Akins CW, Vahanian A: Mitral regurgitation. *Lancet* 2009; **373**: 1382-1394
- 3) 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**: 1358-1365
- 4) 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
- 5) Feldman T, Kar S, Elmariah S; 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**: 2844-2854
- 6) Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al: 2017 AHA/ACC focused update of the 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2017; **70**: 252-289
- 7) 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**: 172-181
- 8) 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
- 9) Puls M, Lubos E, Boekstegers P, et al: One-year outcomes and predictors of mortality after MitraClip therapy in contemporary clinical practice: results from the German transcatheter mitral valve interventions registry. *Eur Heart J* 2016; **37**: 703-712
- 10) Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, et al; ESC Scientific Document Group: 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2017; **38**: 2739-2791
- 11) Mendirichaga R, Singh V, Blumer V, et al: Transcatheter mitral valve repair with MitraClip for symptomatic functional mitral valve regurgitation. *Am J Cardiol* 2017; **120**: 708-715
- 12) Kwan J, Shiota T, Agler DA, et al: Real-time three-dimensional echocardiography study. Geometric differences of the mitral apparatus between ischemic and dilated cardiomyopathy with significant mitral regurgitation: real-time three-dimensional echocardiography study. *Circulation* 2003; **107**: 1135-1140

- 13) Pighi M, Estevez-Loureiro R, Maisano F, et al; Transcatheter Valve Treatment Sentinel Registry (TCVT) Investigators of the EURObservational Research Programme (EORP) of the European Society of Cardiology. Immediate and 12-month outcomes of ischemic versus nonischemic functional mitral regurgitation in patients treated with MitraClip (from the 2011 to 2012 pilot sentinel registry of percutaneous edge-to-edge mitral valve repair of the European Society of Cardiology). *Am J Cardiol* 2017; **119**: 630–637
- 14) Maisano F, Taramasso M, Nickenig G, et al; Cardioband, a transcatheter surgical-like direct mitral valve annuloplasty system: early results of the feasibility trial. *Eur Heart J* 2016; **37**: 817–825
- 15) Nickenig G, Hammerstingl C, Schueler R, et al; Transcatheter mitral annuloplasty in chronic functional mitral regurgitation: 6-month results with the cardioband percutaneous mitral repair system. *JACC Cardiovasc Interv* 2016; **9**: 2039–2047
- 16) De Bonis M, Lapenna E, Maisano F, et al; Long-term results (≤ 18 years) of the edge-to-edge mitral valve repair without annuloplasty in degenerative mitral regurgitation: implications for the percutaneous approach. *Circulation* 2014; **130** (11 Suppl 1): S19–24
- 17) Lipiecki J, Siminiak T, Sievert H, et al; Coronary sinus-based percutaneous annuloplasty as treatment for functional mitral regurgitation: the TITAN II trial. *Open Heart* 2016; **3**: e000411
- 18) Nickenig G, Schueler R, Dager A, et al; Treatment of chronic functional mitral valve regurgitation with a percutaneous annuloplasty system. *J Am Coll Cardiol* 2016; **67**: 2927–2936
- 19) Barbanti M, Tamburino C; Transcatheter mitral valve implantation: CardiAQ. *EuroIntervention* 2016; **12**: Y73–74
- 20) Verheye S, Cheung A, Leon M, et al; The tiara transcatheter mitral valve implantation system. *EuroIntervention* 2015; **11** Suppl W: W71–72
- 21) Muller DW, Farivar RS, Jansz P, et al; Tendyne Global Feasibility Trial Investigators; Transcatheter mitral valve replacement for patients with symptomatic mitral regurgitation: a global feasibility trial. *J Am Coll Cardiol* 2017; **69**: 381–391
- 22) Bapat V, Rajagopal V, Meduri C, et al; Intrepid Global Pilot Study Investigators; Early experience with new transcatheter mitral valve replacement. *J Am Coll Cardiol* 2017; pii: S0735–1097 (17) 41362–3 [Epub ahead of print]
- 23) Goldstein D, Moskowitz AJ, Gelijns AC, et al; CTSN; Two-year outcomes of surgical treatment of severe ischemic mitral regurgitation. *N Engl J Med* 2016; **374**: 344–353