

LA CARDIOLOGIA INTERVENTISTICA STA CAMBIANDO: CONSIDERAZIONI DEMOGRAFICHE, CLINICHE ED ECONOMICHE

S. Grotti, L. Bolognese

Dipartimento Cardiovascolare, Ospedale San Donato, Arezzo.

Un sistema sanitario di successo dovrebbe soddisfare tre requisiti: assicurare il massimo livello possibile di salute alla popolazione; garantire cure efficaci ed efficienti; fornire trattamenti senza alcuna discriminazione o disparità a tutti gli individui e le famiglie. Un sistema sanitario sostenibile è caratterizzato inoltre da tre attributi chiave: accessibilità (da parte dei pazienti e dello stato); accettabilità (da parte di pazienti e medici); capacità di adattarsi prontamente a nuove malattie, cambiamenti demografici e sviluppo scientifico¹.

Nel campo dell'innovazione medica, c'è e ci sarà sempre una domanda di nuove innovazioni da introdurre¹. Tuttavia, in questo scenario di cambiamenti dovremmo prendere atto di alcune lezioni che abbiamo imparato negli ultimi anni. In primo luogo, nuove tecnologie e dispositivi devono soddisfare un bisogno clinico, come un imperativo clinico specifico e ben definito orientato alla cura del paziente. In secondo luogo, la tecnologia può essere anche avanzata, ma deve essere semplice da spiegare e facile da usare.

In terzo luogo, in quest'epoca regnano sovrani i dati clinici basati su prove e, pertanto, dovremmo dimenticarci dei classici concetti di marketing. In quarto luogo, qualsiasi nuova tecnologia deve essere efficace sotto il profilo dei costi e tener conto del contesto economico problematico che caratterizza la crisi finanziaria globale.

Gli ultimi decenni hanno visto una significativa evoluzione della scienza, della tecnologia e del controllo dei fattori di rischio. La cardiologia interventistica si è sviluppata in modo significativo nei suoi primi 25 anni, un periodo dominato dai progressi tecnologici. I cambiamenti osservati negli ultimi 10 anni sono stati invece più sottili, ma meritano in ogni caso una riflessione approfondita per capire dove siamo e dove stiamo andando.

Il progresso e la tecnologia normalmente traggono vantaggio dagli sforzi collettivi e dalle forze sociali, politiche ed economiche che collaborano in concerto tra loro per creare un ecosistema, piuttosto che dal genio individuale. Il

processo di creazione della tecnologia è il risultato di interazioni complesse tra diverse forze di cambiamento in relazione a condizioni epidemiologiche, cliniche ed economiche.

Invecchiamento

La durata media della vita sta crescendo costantemente in tutto il mondo grazie alla riduzione dei tassi di mortalità in tutti i gruppi di età e alla sempre crescente capacità della medicina di salvare la vita delle persone, aumentando pertanto la quota di anziani nella popolazione totale. Tuttavia, questo aumento della durata media della vita si produce solitamente a detrimento della salute o della qualità della vita. Per quanto il progresso medico sia in grado di salvare le persone da un certo numero di malattie, in molti casi la conseguenza a lungo termine di tutto ciò non saranno persone sane ma pazienti cronici.

Le Nazioni Unite hanno calcolato che entro il 2050 la popolazione mondiale oltre i 65 anni di età sarà più che raddoppiata². Oggi, nei paesi industrializzati gli anziani rappresentano più di un quinto della popolazione³. Le malattie cardiovascolari (CVD) incidono maggiormente sui pazienti anziani, con tassi di ospedalizzazione e morte più elevati⁴, e la spesa sanitaria cresce generalmente con l'avanzare dell'età delle persone, principalmente a causa della maggiore prevalenza di morbidità e disabilità⁵. L'invecchiamento e la crescita della popolazione hanno comportato un aumento dei decessi cardiovascolari globali tra il 1990 e il 2013, nonostante una riduzione dei tassi di mortalità specifici per età nella maggior parte delle regioni. Secondo rapporti precedenti, Stati Uniti ed Europa hanno registrato miglioramenti nella salute cardiovascolare sufficienti a tagliare il numero di decessi dovuti a malattie cardiovascolari^{6,7}. Come conseguenza di abitudini di vita non sane, con un aumento dell'obesità e del diabete di tipo 2⁷, si prevede un aumento della prevalenza della coronaropatia (CAD) del 7.5% nel prossimo decennio e del 16% nei prossimi 20 anni⁸.

Limitazioni finanziarie

In quest'epoca di crisi mondiale, le risorse sono limitate e le limitazioni finanziarie possono incidere sugli stipendi dei medici, i rimborsi ospedalieri e i profitti del settore. Dall'altro lato, l'aumento della popolazione anziana continuerà a far crescere la domanda di dispositivi medici. In particolare, si prevede che i costi per il trattamento della CVD aumenteranno passando dai \$ 273 miliardi del 2010 ai \$ 818 miliardi del 2030⁸. Tuttavia, nel corso degli ultimi anni, i costi sanitari mondiali hanno raggiunto un plateau di spesa⁹. Nell'Eurozona sono state adottate misure di austerità che hanno inciso in modo non trascurabile sul sistema sanitario¹⁰. Nel nostro caso, il Governo Italiano ha approvato nuove riforme per arrivare ad un pareggio di bilancio nel settore pubblico entro il 2013 e sono state apportate significative riduzioni nei prezzi dei prodotti generici e non protetti da brevetto per incoraggiare un maggiore utilizzo dei generici e ridurre i costi del sistema sanitario. Inoltre agli italiani sono stati addebitati più ticket per i farmaci forniti dalla sanità pubblica¹¹. Tutte queste misure stanno facendo aumentare il denaro speso di tasca propria dai

cittadini e riducendo la spesa sanitaria e le vendite di farmaci. L'aumento accelerato dei costi dovuto all'invecchiamento della popolazione, all'aumentata morbilità e alla lenta ripresa economica determineranno probabilmente una richiesta non soddisfatta di cure sanitarie nel prossimo futuro, con una significativa perdita di investimenti pubblici e privati. Gli economisti prevedono che nei prossimi 25 anni il costo del mancato investimento nella prevenzione e nel trattamento della CVD potrebbe ammontare a \$ 47 mila miliardi in tutto il mondo. Questa perdita potrebbe essere evitata dal momento che gli interventi "best buy" prescritti dall'Organizzazione Mondiale della Sanità costano soltanto da \$ 11 a \$ 13 miliardi ogni anno¹².

"Appiattimento" delle procedure coronariche interventiste e dei proventi

Uno dei fattori chiave per favorire una tecnologia è l'esigenza della stessa. I medici sono ben consapevoli che il volume delle rivascolarizzazioni coronariche diminuirà o che ne è prevista una crescita minima nel prossimo futuro^{13,14}. Questa tendenza potrebbe essere spiegata in parte dal miglioramento della tecnologia di prevenzione e cura primaria e secondaria⁷. La maggiore riduzione è stata osservata nelle procedure di by-pass aortocoronarico (CABG) a favore degli interventi coronarici percutanei (PCI)¹⁵. Soltanto i pazienti con CAD più complesse sono sottoposti a CABG. Tuttavia, la tendenza delle procedure PCI è piatta^{13,14,16} a causa di cambiamenti complessi. Se da un lato la prevalenza dell'infarto del miocardio è diminuita⁷, il numero di pazienti con sindrome coronarica acuta trattati con rivascolarizzazione percutanea sta crescendo in qualche misura a causa dell'aumento del tasso di casi urgenti ed emergenti sottoposti a PCI¹⁷⁻¹⁹. Dall'altro lato, si è osservata una significativa riduzione del volume di PCI tra i pazienti con angina stabile²⁰. Tale declino è stato temporaneamente correlato alla pubblicazione del trial COURAGE, che sosteneva una strategia conservatrice con una terapia medica ottimale in questa popolazione²¹. Tuttavia, bisogna tener conto che l'utilizzo di dispositivi perfezionati (ovvero, stent a rilascio di farmaco di nuova generazione) ha contribuito efficacemente alla riduzione del fenomeno della restenosi²².

Tutti questi cambiamenti hanno portato ad uno spostamento dalla domanda "cosa possiamo fare" verso quella "cosa dovremmo fare"²³. I medici basano le loro decisioni sulle Linee Guida cliniche ma anche su considerazioni di tipo economico ed evitare test e procedure non necessarie è una tendenza promossa a livello universale²⁴.

Il mercato degli interventi coronarici

Questa è un'epoca di limitazioni economiche, le risorse sono limitate e se usate in un campo non sono disponibili per altri ambiti di applicazione. Il mercato degli interventi coronarici sta diventando ovunque significativamente sensibile a costi e prezzi. L'onere del costo di investire in un "sostegno" iterativo alle tecnologie mediche è salito alle stelle. Si prevede che entro il 2016 il settore degli stent coronarici arrivi a US \$ 9.5 miliardi, anche se i prezzi di vendita si stanno riducendo a livello globale²⁵. Questo è ragionevolmente il risultato della maggiore concorrenza del mercato e delle strategie di risparmio

dei singoli Paesi. L'asta per migliorare questi prodotti altamente efficaci è molto alta e il costo dei nuovi prodotti è spinto principalmente dalla maggiore complessità dei dispositivi, l'alta domanda di prestazioni ed evidenze cliniche e, da ultimo, requisiti di regolamentazione divergenti e in aumento. Tutti questi fattori possono spingere le industrie dei dispositivi a ridurre i loro sforzi di innovazione e gli investimenti in un settore (quello degli stent coronarici) che è previsto rimanere piatto.

Nuove importanti aree di opportunità

Per quanto la crescita "generale" degli interventi coronarici si sia attenuata, ci sono importanti aree di opportunità ed eccitazione. L'espansione degli interventi non coronarici, compresi gli interventi per malattie arteriose periferiche e cardiache strutturali, sta caratterizzando il presente e il futuro della cardiologia interventistica.

Nello scorso decennio, la prevalenza globale della malattia arteriosa periferica (PAD) è aumentata del 24%, passando da 164 milioni a 202 milioni di individui²⁶, e gli interventi periferici stanno crescendo in termini di frequenza²⁷. Come osservato nel settore coronarico, nell'ultimo decennio la scelta del trattamento è cambiata in modo drastico: l'analisi di più di 2 milioni di ricoveri in ospedale per PAD tra il 2001 e il 2007 mostra un aumento del 78% delle procedure endovascolari, con una concomitante riduzione dei by-pass aperti e delle amputazioni²⁸. Questa tendenza è stata associata ad un cambiamento nella distribuzione dei casi tra diverse specializzazioni: tra il 1998 e il 2005 c'è stata una riduzione di 6 volte nelle procedure per radiologi interventisti, un aumento di 3 volte in quelle per cardiologi interventisti e di 2 volte in quelle per chirurghi vascolari²⁹. Il numero di laboratori di cateterizzazione in grado di effettuare interventi periferici sta aumentando rapidamente, come anche i progressi tecnologici (per esempio, i dispositivi a rilascio di farmaco) e l'imaging intravascolare si sta diffondendo rapidamente. Inoltre, si prevede che gli interventi periferici aumenteranno in media dell'8% all'anno nei prossimi 4 anni³⁰. Da un semplice punto di vista costi-benefici, un trattamento endovascolare esteso della PAD è efficace, mentre l'amputazione è due volte più costosa della strategia di salvataggio dell'arto³¹. In questo contesto, l'impiego di nuove tecnologie ha mostrato risultati clinici promettenti, con un impatto economico accettabile. I dispositivi più interessanti, i palloni e gli stent a rilascio di farmaco, hanno mostrato un costo prospettico a lungo termine più basso rispetto alla sola angioplastica o agli stent metallici³², con esiti favorevoli anche in termini di anni di vita in qualità normalizzata³³.

La rivoluzione strutturale

Nell'area della cardiologia interventistica, la malattia cardiaca strutturale rappresenta probabilmente il campo destinato alla maggiore crescita nel prossimo futuro. L'incidenza della malattia valvolare aumenterà significativamente in termini di prevalenza a causa dell'invecchiamento della popolazione³⁴. Si prevede che le due tecniche principali, ovvero l'Impianto di Valvole Aortiche Transcatetere (TAVI) e i nuovi interventi per via transcattetere per gestire il ri-

gurgito mitralico, faranno aumentare il volume delle procedure strutturali del 30% nei prossimi dieci anni^{30,35,36}. L'avvento del TAVI ha cambiato il panorama della cardiologia interventistica, con più di 200.000 procedure eseguite in tutto il mondo e una crescita di 4 volte del numero previsto di pazienti trattati nel prossimo decennio³⁷. Il TAVI rappresenta oggi lo standard nella cura dei pazienti non operabili con stenosi aortica e un'importante alternativa alla chirurgia nei pazienti ad alto rischio^{38,39}. Valvole e sistemi di rilascio avanzati stanno migliorando i risultati ed un approccio minimalista che riduce il tempo in ospedale sta diventando più comune. Un'analisi costo-utilità ha mostrato che il TAVI è probabilmente per i pazienti ad alto rischio un trattamento più efficace in termini di costi rispetto alla chirurgia⁴⁰. Tuttavia, permane l'incertezza sugli esiti a lungo termine nei pazienti sottoposti a TAVI e questo potrebbe avere un impatto significativo sulle stime di efficacia in termini di costi.

Per contro, non è stato ancora trovato un trattamento efficace del rigurgito mitralico, per quanto stiano crescendo significativamente le tecniche innovative per la riparazione transcateretere della valvola mitralica⁴¹. Questi nuovi dispositivi sono basati principalmente su tecniche chirurgiche ben note, successivamente evolute in approcci meno invasivi. Tra tutte le terapie mitraliche basate su catetere, il sistema di riparazione della valvola mitralica MitraClip è quello ad oggi con la più vasta esperienza clinica in tutto il mondo, un profilo di sicurezza consolidato e riproducibile e una riduzione efficace del rigurgito mitralico, con un miglioramento dei sintomi e una migliore qualità di vita nei pazienti chirurgici ad alto rischio^{42,43}. Sono in corso due studi randomizzati su MitraClip rispetto alla terapia medica standard in pazienti ad alto rischio con grave rigurgito mitralico^{44,45}. Attualmente, la procedura MitraClip è molto costosa e non conveniente in termini di costi (come riportato da diverse agenzie di regolamentazione), ma potrebbe diventare un'opzione economicamente ragionevole se il costo delle attrezzature si ridurrà nel corso del tempo. Gli approcci all'annuloplastica indiretta o diretta sono promettenti e si attendono ulteriori indagini al riguardo⁴¹. Finanziare società start-up che producono questi nuovi dispositivi resta una sfida molto intrigante, principalmente a causa del grande potenziale che queste tecniche potrebbero rivelare in futuro.

Case mix e tendenze di complessità

Occorre sottolineare che gli interventi coronarici e strutturali sono caratterizzati da case mix e tendenze di complessità diverse. Dalla prima angioplastica coronarica del 1977, questa tecnica ha progressivamente ampliato le sue indicazioni ed è attualmente in grado di trattare le lesioni coronariche multivasali ad alto rischio più impegnative. Dall'altro lato, gli interventi cardiaci strutturali sono stati eseguiti inizialmente in pazienti senza altre opzioni e attualmente sono limitati ai pazienti ad alto rischio, ma potrebbero progressivamente svolgere un ruolo importante in pazienti "più semplici", dal momento che ci sarà uno sviluppo di tecniche meno invasive e più efficaci in termini di costi.

Conclusioni

Nello scenario sopra descritto, l'utilizzo meno invasivo di terapie basate su catetere per trattare remotamente obiettivi distanti ha trasformato la medicina. Un importante sforzo attuale è quello di reindirizzare le terapie interventistiche intravascolari per affrontare la malattia cardiovascolare "mainstream". Ciò impone che l'interventista diventi un componente integrato di un team multidisciplinare e acquisisca nuove competenze, oltre che la trasformazione da proceduralista isolato a terapeuta integrato.

BIBLIOGRAFIA

- 1) *Fineberg HV*. Shattuck Lecture. A successful and sustainable health system-how to get there from here. *N Engl J Med* 2012; 366:1020-7
- 2) UN Population Division, *World Population Prospects, 2010 Revision*. United Nations, 2011
- 3) *Laslett LJ, Alagona P, Clark BA et al*. The Worldwide Environment of Cardiovascular Disease: Prevalence, Diagnosis, Therapy, and Policy Issues. A Report From the American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60:S1-S49
- 4) *Go AS, Mozaffarian D, Roger VL et al*. Heart disease and stroke statistics-2013 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2013; 127:e6-e245
- 5) The 2009 Ageing Report: economic and budgetary projections for the EU-27 Member States (2008-2060). The European Commission (DG ECFIN) and the Economic Policy Committee (AWG) ISBN 978-92-79-11363-9. DOI 10.2765/80301.© European Communities, 2009
- 6) *Roth GA, Forouzanfar MH, Moran AE et al*. Demographic and Epidemiologic Drivers of Global Cardiovascular Mortality. *New Eng J Med* 2015; 372:1333-41
- 7) *Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM et al*. Heart Disease and Stroke Statistics-2012 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* 2011; 125:e2-e220
- 8) *Heidenreich PA, Trogdon JG, Khavjou OA et al*. Forecasting the Future of Cardiovascular Disease in the United States: A Policy Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2011; 123:933-944
- 9) *World Health Organization Global Health Expenditure database*. <http://data.worldbank.org/> Accessed December 2015
- 10) European Parliament: The Impact of the Crisis on Fundamental Rights across Member States of the EU (2015). <http://www.europarl.europa.eu/thinktank/> Accessed December 2015
- 11) Information Handling Services <http://www.ihs.com/> accessed December 2015
- 12) *Smith SC, Collins A, Ferrari R et al*. Our Time: A Call to Save Preventable Death From Cardiovascular Disease (Heart Disease and Stroke). *Circulation* 2012; 126:2769-75
- 13) *Epstein AJ*. Coronary Revascularization Trends in the United States, 2001-2008. *JAMA* 2011; 305:1769
- 14) *Jones WS, Patel MR, Holleran SA, Harrison JK, O'Connor CM, Phillips HR*. Trends in the use of diagnostic coronary angiography, percutaneous coronary intervention, and coronary artery bypass graft surgery across North Carolina. *Am Heart J* 2011; 162:932-937
- 15) *Riley RF, Don CW, Powell W, Maynard C, Dean LS*. Trends in Coronary Revascularization in the United States From 2001 to 2009: Recent Declines in Percutaneous Coronary Intervention Volumes. *Circulation: Cardiovascular Quality and*

- Outcomes 2011; 4:193-197
- 16) *Ko DT, Tu JV, Samadashvili Z et al.* Temporal Trends in the Use of Percutaneous Coronary Intervention and Coronary Artery Bypass Surgery in New York State and Ontario. *Circulation* 2010; 121:2635-44
 - 17) *Venkitachalam L, Kip KE, Selzer F et al.* Twenty-Year Evolution of Percutaneous Coronary Intervention and Its Impact on Clinical Outcomes: A Report From the National Heart, Lung, and Blood Institute-Sponsored, Multicenter 1985-1986 PT-CA and 1997-2006 Dynamic Registries. *Circulation: Cardiovascular Interventions* 2008; 2:6-13
 - 18) *McManus DD, Gore J, Yarzebski J, Spencer F, Lessard D, Goldberg RJ.* Recent Trends in the Incidence, Treatment, and Outcomes of Patients with STEMI and NSTEMI. *Am J Med* 2011; 124:40-47
 - 19) *Zahger D, Hod H, Gottlieb S et al.* Influence of the new definition of acute myocardial infarction on coronary care unit admission, discharge diagnosis, management and outcome in patients with non-ST elevation acute coronary syndromes: A national survey. *Int J Cardiol* 2006; 106:164-169
 - 20) *Ahmed B, Dauerman HL, Piper WD et al.* Recent Changes in Practice of Elective Percutaneous Coronary Intervention for Stable Angina. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes* 2011; 4:300-305
 - 21) *Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK et al.* Optimal Medical Therapy with or without PCI for Stable Coronary Disease. *N Eng J Med* 2007; 356:1503-16
 - 22) *Bainey KR, Selzer F, Cohen HA et al.* Comparison of Three Age Groups Regarding Safety and Efficacy of Drug-Eluting Stents (from the National Heart, Lung, and Blood Institute Dynamic Registry). *Am J Cardiol* 2012; 109:195-201
 - 23) *Faxon DP, Williams DO.* The Changing Face of Interventional Cardiology. *Circulation: Cardiovascular Interventions* 2012; 5:325-327
 - 24) *American College of Cardiology.* Choosing Wisely. Accessed December 2015. <http://www.choosingwisely.org/societies/american-college-of-cardiology/>
 - 25) Axis Research Mind. Coronary Stents - Global Trends, Estimates and Forecasts, 2012-2018. <http://www.axisresearchmind.com/> Accessed December 2015
 - 26) *Fowkes FGR, Rudan D, Rudan I et al.* Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. *Lancet* 2013; 382:1329-40
 - 27) *Goodney PP, Tarulli M, Faerber AE, Schanzer A, Zwolak RM.* Fifteen-year trends in lower limb amputation, revascularization, and preventive measures among medicare patients. *JAMA Surgery* 2015; 150:84-86
 - 28) *Hong MS, Beck AW, Nelson PR.* Emerging National Trends in the Management and Outcomes of Lower Extremity Peripheral Arterial Disease. *Annals of Vascular Surgery* 2011; 25:44-54
 - 29) *Eslami MH, Csiksz N, Schanzer A, Messina LM.* Peripheral arterial interventions: Trends in market share and outcomes by specialty, 1998-2005. *J Vasc Surg* 2009; 50:1071-78
 - 30) *Leon M.* Sweeping changes in the dynamic interventional global landscape: TCT 2011. San Francisco, CA, November 10, 2011. <http://www.tctmd.com>.
 - 31) *Singh S, Evans L, Datta D, Gaines P, Beard JD.* The costs of managing lower limb-threatening ischaemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1996; 12:359-62
 - 32) *Pietzsch JB, Geisler BP, Garner AM, Zeller T, Jaff MR.* Economic analysis of endovascular interventions for femoropopliteal arterial disease: A systematic review and budget impact model for the United States and Germany. *Catheterization and Cardiovascular Interventions* 2014; 84:546-554
 - 33) *Kearns BC, Michaels JA, Stevenson MD, Thomas SM.* Cost-effectiveness analysis of enhancements to angioplasty for infrainguinal arterial disease. *Br J Surg* 2013; 100:1180-88
 - 34) *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
- 35) *d'Arcy JL, Prendergast BD, Chambers JB, Ray SG, Bridgewater B.* Valvular heart disease: the next cardiac epidemic. *Heart* 2010; 97:91-93
 - 36) *Iung B, Vahanian A.* Epidemiology of valvular heart disease in the adult. *Nat Rev Cardiol* 2011; 8:162-172
 - 37) Credit Suisse TAVI Comment - January 8, 2015
 - 38) *Kapadia SR, Leon MB, Makkar RR et al.* 5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement compared with standard treatment for patients with inoperable aortic stenosis (PARTNER 1): a randomised controlled trial. *Lancet* 2015; 385:2485-91
 - 39) *Mack MJ, Leon MB, Smith CR et al.* 5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement or surgical aortic valve replacement for high surgical risk patients with aortic stenosis (PARTNER 1): a randomised controlled trial. *Lancet* 2015; 385:2477-84
 - 40) *Fairbairn TA, Meads DM, Hulme C et al.* The cost-effectiveness of transcatheter aortic valve implantation versus surgical aortic valve replacement in patients with severe aortic stenosis at high operative risk. *Heart* 2013; 99:914-920
 - 41) *Feldman T, Young A.* Percutaneous Approaches to Valve Repair for Mitral Regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63:2057-68
 - 42) *Feldman T, Wasserman HS, Herrmann HC et al.* Percutaneous Mitral Valve Repair Using the Edge-to-Edge Technique: Six-Month Results of the EVEREST Phase I Clinical Trial. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46:2134-40
 - 43) *Feldman T, Foster E, Glower DD et al.* Percutaneous Repair or Surgery for Mitral Regurgitation. *N Engl J Med* 2011; 364:1395-1406
 - 44) Clinical Outcomes Assessment of the MitraClip Percutaneous Therapy for Extremely High-Surgical-Risk Patients: The COAPT trial. Clinicaltrials.gov identifier: NCT01626079
 - 45) A Randomized Study of the MitraClip Device in Heart Failure Patients With Clinically Significant Functional Mitral Regurgitation (RESHAPE-HF). Clinicaltrials.gov identifier: NCT01772108