

Health Technology Assessment (HTA)

Endovaskulär klaffbehandling vid uttalad mitralisinsufficiens

[Endovascular valve repair in severe mitral insufficiency]

TITEL

ENDOVASKULÄR KLAFFBEHANDLING VID UTTALAD MITRALISINSUFFICIENS
[Endovascular repair of the mitral valve in severe insufficiency]

HTA syd

Region Skåne

Sakkunniggrupp

Göran Olivecrona, överläkare, med dr, kardiologi (medicinsk projektledare).

Verksamhetsområde Hjärt- och lungmedicin, Sus-Lund

Oscar Braun, överläkare, docent, kardiologi. Verksamhetsområde Hjärt- och lungmedicin, Sus-Lund

Anders Roijer, överläkare, med dr, kardiologi. Verksamhetsområde Hjärt- och lungmedicin, Sus-Lund

Eva Velebova, överläkare kardiologi. Verksamhetsområde 1, Hallands sjukhus, Halmstad

Shahab Nozohoor överläkare, docent, thoraxkirurgi. Verksamhetsområde Hjärt- och kärlkirurgi, Sus-Lund

Projektorganisation, se appendix A

Citera denna rapport enligt följande:

HTA Syd. Endovaskulär klaffbehandling vid uttalad mitralisinsufficiens.

[Endovascular repair of the mitral valve due to severe insufficiency].

Lund: Region Skåne. 2022: 87 s. [hämtad dd-mm-åååå]

HTA syd: Rapport 2022:7

ISBN: 978-91-987655-1-9

Publiceringsdatum: 2022-09-09

Innehållsförteckning

Sammanfattning	5
Summary	7
Rapportens innehåll	9
Förkortningar och förklaringar.....	9
1 Bakgrund	11
2 Motiv för aktuell HTA-analys	16
3 Frågeställning, PICO och avgränsningar.....	16
4 Metoder och material	17
4.1 Principer för HTA-analys	17
4.2 Litteratursökning och urvalsprocess	18
4.3 Praxisundersökning.....	19
4.4 Organisatoriska aspekter	19
4.5 Hälsoekonomiska aspekter	20
4.6 Etiska aspekter.....	20
5 Resultat och samlad klinisk evidens.....	21
5.1 Litteratursökning och urvalsprocess	21
5.2 Inkluderade artiklar.....	22
5.2.1 Beskrivning av inkluderade originalartiklar.....	24
5.3 Resultat grupperade utifrån patientkategori, (funktionell och strukturell MI) samt effektått, O ₁₋₇)	28
5.3.1 Funktionell MI, total- respektive kardiovaskulär mortalitet, O _{1a,b}	28
5.3.2 Funktionell MI, postoperativt MI mätt ekokardiografiskt, O ₂	30
5.3.3 Funktionell MI, postop NYHA-grad, O ₃	31
5.3.4 Funktionell MI, återinläggning för hjärtsvikt, O ₄	32
5.3.5 Funktionell MI, komplikationer: procedurrelaterade och andra, O ₅	33
5.3.6 Funktionell MI, reintervention på klaffen, O ₆	33
5.3.7 Funktionell MI, hälsorelaterad livskvalitet, O ₇	34
5.3.8 Strukturell MI	34
5.4 Tillförlitlighetsbedömning enligt GRADE	35
5.5 Sammanställning av utvärderat kunskapsläge och tillförlitlighetsbedömning enligt GRADE.	35
5.6 Beskrivning av inkluderade systematiska översikter och HTA-rapporter.....	36
5.7 Riktlinjer och rekommendationer i urval.....	36
5.8 Praxisundersökning.....	37
5.9 Organisation.....	38
5.10 Hälsoekonomi	39
5.10.1 Hälsoekonomiska utvärderingar	39
5.10.2 Kostnadskalkyl utifrån regionala data	40
6 Identifierade kunskapsluckor.....	41
7 Diskussion	43
7.1 Kliniska aspekter	43

7.2	Etiska aspekter.....	46
7.3	Organisatoriska och hälsoekonomiska aspekter.....	47
8	Referenser.....	49
	Appendix A: Projektorganisation	53
	Appendix B: Sökstrategier och databaser	55
	Appendix C: Inkluderade artiklar	59
	Appendix D: Exkluderade artiklar	61
	Appendix E: Använd relevansbedömningsmall, sammanfattningar av risken för sned- vridning och sammanfattande resultattabell för inkluderade originalartiklar....	69
	Appendix F: Sammanfattningar av risken för snedvridning och sammanfattande resultattabell för systematiska översikter	74
	Appendix G: Total- och kardiovaskulär mortalitet med riskskillnad istället för riskkvot som effektskattning	76
	Appendix H: Vetenskaplig tillförlitlighetsbedömning enligt GRADE.....	77
	Appendix I: Nomenklatur och definitioner för ESC/EACTS och ACC/AHA/HFSA riktlinjer och rekommendationer	81
	Appendix J: Inkluderade studier med hälsoekonomiska utvärderingar	82
	Appendix K: Sjukdomens svårighetsgradering enligt projektgruppen utifrån SoS matris	83
	Appendix L: Relevanta pågående studier utifrån föreliggande rapports PICO	84
	Appendix M: Medelkostnad för endovaskulär teknik med TEER och öppen kirurgi.....	85
	Appendix N: Sakkunniggruppens konsekvensanalys av slutsatser.....	86

Sammanfattning

Mitralisinsufficiens (MI) innebär att klaffen mellan hjärtats vänstra förmak och vänstra kammare inte fungerar normalt. Funktionell MI orsakas av en sjukligt förändrad vänsterkammare som leder till en vidgning av mitralisringen med en påföljande otillräcklig adaptation mellan de två mitralisseglerna varvid ett läckage uppstår, strukturell MI orsakas å andra av förändringar i själva mitralisklaffen eller dess upphängning. MI är den näst vanligaste klaffsjukdomen i västvärlden efter aortastenosis.

Svårighetsgraden varierar, från att i det närmaste vara helt asymtomatisk till att ge uttalade symtom. Mitralisinsufficiens kan även vara en dödsorsak, såväl i ett akut skede som i ett mer utdraget och kroniskt förlopp. Obehandlad leder betydande MI till en >5% årlig dödlighet och därmed kan sjukdomen, enligt sakkunniggruppen, bedömas ha en hög svårighetsgrad.

De kliniska frågeställningar som belystes i rapporten var; a) blir patienter med uttalad funktionell MI på kort och/eller lång sikt bättre hjälpta av den minimalinvasiva endovaskulära klaffbehandlingen (TEER, Transcatheter Edge-to-Edge Repair) som tillägg till bästa medicinska behandling (BMT) jämfört den gängse behandlingen endast BMT. b) Blir patienter med måttlig isolerad strukturell MI på kort och/eller lång sikt bättre hjälpta av TEER jämfört med nu gängse behandling (öppen kirurgi).

Nedan sammanvägda kliniska resultat och vetenskaplig tillförlitlighetsbedömning bygger på narrativ syntes och evidensgradering enligt GRADE.

Funktionell MI:

- Totalmortalitet (1 mån och 1 år); ingen säkerställd skillnad förelåg mellan TEER+BMT (intervention) jämfört med BMT (komparator), måttlig vetenskaplig tillförlitlighet (⊕⊕⊕○).
- Totalmortalitet (2 och 3-5 år); ingen säkerställd skillnad förelåg mellan TEER+BMT jämfört med BMT, begränsad tillförlitlighet (⊕⊕○○).
- Kardiovaskulär mortalitet (1 mån); ingen säkerställd skillnad förelåg mellan TEER+BMT jämfört med BMT, måttlig tillförlitlighet (⊕⊕⊕○).
- Kardiovaskulär mortalitet (1, 2 och 3 år); ingen säkerställd skillnad förelåg mellan TEER+BMT jämfört med BMT, begränsad tillförlitlighet (⊕⊕○○).
- Ekokardiografisk klass (1 och 2 år); en säkerställd skillnad förelåg till fördel för TEER+BMT jämfört med BMT, begränsad tillförlitlighet (⊕⊕○○).
- Klinisk hjärtsviktsbedömning (1 och 2 år) enligt NYHA- (New York Heart Association) klassifikation; en säkerställd skillnad förelåg till fördel för TEER+BMT jämfört med BMT, begränsad tillförlitlighet (⊕⊕○○).

- Procedurrelaterade komplikationer: studiernas risk för patientselektion och olika definitioner av effektmåttet samt risk för möjligt jäv ledde sammantaget till bedömningen otillräcklig tillförlitlighet (⊕○○○).
- Hälsorelaterad livskvalitet (1 och 6 mån); en säkerställd skillnad förelåg till fördel för TEER+BMT jämfört med BMT, begränsad tillförlitlighet (⊕⊕○○).

Strukturell MI

- För samtliga i PICO ingående effektmått är den publicerade vetenskapen så begränsad att någon sammanfattande klinisk värdering eller någon tillförlitlighetsbedömning inte är möjlig att genomföra.

Hälsoekonomi

- Den samlade patientnyttan av TEER som tillägg till BMT vid funktionell MI är osäker eftersom de två stora kliniska studierna visar olika resultat. Det innebär att även bedömningen av kostnadseffektivitet blir osäker. Två modellbaserade utvärderingar av kostnadseffektivitet använder effektdata från den ena studien (COAPT) och visar en måttlig kostnad per kvalitetsjusterat levnadsår. Detta innebär att TEER som tilläggsbehandling till BMT skulle kunna vara kostnadseffektivt. En förutsättning är dock att behandlingen erbjuds till de selekterade patientgrupper där studierna visat tillräckligt stor reduktion för patientnära effektmått såsom mortalitet och hjärtsviktsbetingad återinläggning samt förbättrad livskvalitet.
- En analys av vårdkonsumtionsdata från Skånes universitetssjukhus i en mycket begränsad patientkohort, som genomgått TEER sedan 2019 pekar på att sjukhuskostnaderna är 19% högre för endovaskulär behandling med TEER än för öppen kirurgi i denna population med blandad orsak till MI. Den största enskilda kostnaden för endovaskulär TEER-behandling bestod av kostnaden för TEER-materialet (225000 kronor av den genomsnittliga totalkostnaden om 335000 kronor per patient).

Summary

Mitral valve regurgitation (MR) defines that there is a leakage in the heart-valve between the left atrium and the left ventricle. Structural MR is caused by degenerative changes in the mitral valve itself or in the chordae or muscles that tethers the valve to the left ventricle. Functional MR is caused by an underlying disease in the left ventricle leading to a stretching or widening of the mitral ring which in turn causes incomplete adaptation between the two mitral leaflets resulting in a leakage. Following aortic stenosis, Mitral regurgitation is the most common heart valve disease, world-wide. Depending on the severity of the MR there is a large variation of symptoms from completely asymptomatic to severe symptoms. Mitral regurgitation can also be a direct cause of death both in the acute setting as well as the result of a long chronic duration. If untreated, considerable MR leads to >5% mortality per year and therefore the condition has a high degree of morbidity.

The clinical issue evaluated in the report was; do patients with severe functional and structural MR, respectively, improve in the short term as well in the long term through treatment with transcatheter edge to edge repair (TEER) compared to current best medical treatment (BMT) and open heart surgery respectively?

The below listed clinical results and certainty in the evidence is sum collective results from the narrative analysis and evidence grading according to GRADE.

Functional MR:

- All-cause mortality (1 month and 1 year); No difference found between TEER + BMT (intervention) compared to BMT alone (comparison), the certainty in the evidence is moderate (⊕⊕⊕○).
- All-cause mortality (2 years and 3-5 years); No difference found between TEER + BMT compared to BMT alone, the certainty in the evidence is low (⊕⊕○○).
- Cardiovascular mortality (1 month); No difference found between TEER + BMT compared to BMT alone, certainty in the evidence is moderate (⊕⊕⊕○).
- Cardiovascular mortality (1, 2 and 3 years); No difference found between TEER + BMT compared to BMT alone, the certainty in the evidence is low (⊕⊕○○).
- Severity of MR assessed by echocardiography (1 and 2 years); there was a difference in favor of TEER + BMT compared to BMT alone, the certainty in the evidence is low (⊕⊕○○).

- Clinical assessment of heart failure (1 and 2 years) according to NYHA class (New York Heart Association); there was a difference in favor TEER + BMT compared to BMT, the certainty in the evidence is low (⊕⊕○○).
- Procedure related complications: the inherent risk of patient selection and differing definitions of measurement of outcomes in addition to a possible conflict of interest risk led the certainty in the evidence is very low (⊕○○○).
- Health related quality of life (1 and 6 months); there was a difference in favor of TEER + BMT compared to BMT alone, the certainty in the evidence is low (⊕⊕○○).

Structural MR:

- For all estimates of the outcomes listed in the PICO, the published scientific evidence is judged to be below the threshold and estimate of certainty in the evidence.

Health Economics:

- Patient benefits from TEER as add-on to BMT for individuals with functional MR are uncertain based on two clinical trials with divergent results. This implies that the assessment of the cost-effectiveness of TEER is uncertain. Two health economic modelling studies used efficacy data from the COAPT trial and reported a moderate cost per quality-adjusted life-year for TEER as add-on to BMT compared to BMT alone. The available data indicate that add-on treatment with TEER may be cost-effective. Only, though, if offered to the selected groups of patients where the studies have shown sufficient effectiveness, such as a reduction of mortality, heartfailure rehospitalization and increased health related quality of life.
- An analysis of healthcare utilization at the Skåne University Hospital in a limited group of patients with mixed etiology to MR shows that TEER costs 19% more than open heart surgery for structural MR. The single most costly component of the treatment was the TEER device cost (about SEK 225000 of SEK 335000 in total for the average patient).

Rapportens innehåll

- | | |
|--|--|
| <input checked="" type="checkbox"/> Frågeställning, PICO och avgränsningar | <input checked="" type="checkbox"/> Diskussion |
| <input checked="" type="checkbox"/> Metodbeskrivning | <input checked="" type="checkbox"/> Sammanfattning med slutsatser |
| <input checked="" type="checkbox"/> Litteratursökning | <input checked="" type="checkbox"/> Hälsoekonomi |
| <input checked="" type="checkbox"/> sonderande | <input checked="" type="checkbox"/> Praxisundersökning |
| <input checked="" type="checkbox"/> uttömmande | <input checked="" type="checkbox"/> Organisation |
| <input checked="" type="checkbox"/> Flödesschema | <input checked="" type="checkbox"/> Etik |
| <input checked="" type="checkbox"/> Relevansbedömning | <input checked="" type="checkbox"/> In- och exkluderade studier/artiklar |
| <input checked="" type="checkbox"/> Kvalitetsgranskning | <input checked="" type="checkbox"/> Pågående studier |
| <input checked="" type="checkbox"/> Tabelldata | <input checked="" type="checkbox"/> Sakkunniggrupp |
| <input checked="" type="checkbox"/> Sammanvägning av resultat | <input checked="" type="checkbox"/> Extern granskning |
| <input type="checkbox"/> Metaanalys | <input checked="" type="checkbox"/> Kunskapsluckor |
| <input checked="" type="checkbox"/> Narrativ analys | <input checked="" type="checkbox"/> Jävsdeklarationer |
| <input checked="" type="checkbox"/> Tillförlitlighetsbedömning av vetenskap enligt GRADE | <input checked="" type="checkbox"/> Sakkunniggruppens kommentar |

Förkortningar och förklaringar

Förkortning	Förklaring
ACC/AHA/HFSA	American College of Cardiology / American Heart Association / Heart Failure Society of America
BMT	Best Medical Treatment (Bästa medicinska behandling)
Bias	Systematisk snedvridning (systematiskt fel)
COAPT	Cardiovascular Outcomes Assessment of the MitraClip Percutaneous Therapy for heart failure patients with functional mitral regurgitation
EF	Ejektionsfraktion = slagvolym / slutdiastolisk volym
EROA	Effective Regurgitation Orifice Area - effektiv återflödes öppnings area, ett ekografiskt effektmått.
ESC/EACTS	European Society of Cardiology / European Association for Cardio-Thoracic Surgery
EVEREST	Feasibility Study of a Percutaneous Mitral Valve Repair System
EuroScore	European System for Cardiac Operative Risk Evaluation, se faktaruta 4
FDA	U.S. Food and Drug Administration
GRADE	Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation
HrQoL	Health related Quality of Life, hälsorelaterad livskvalitet

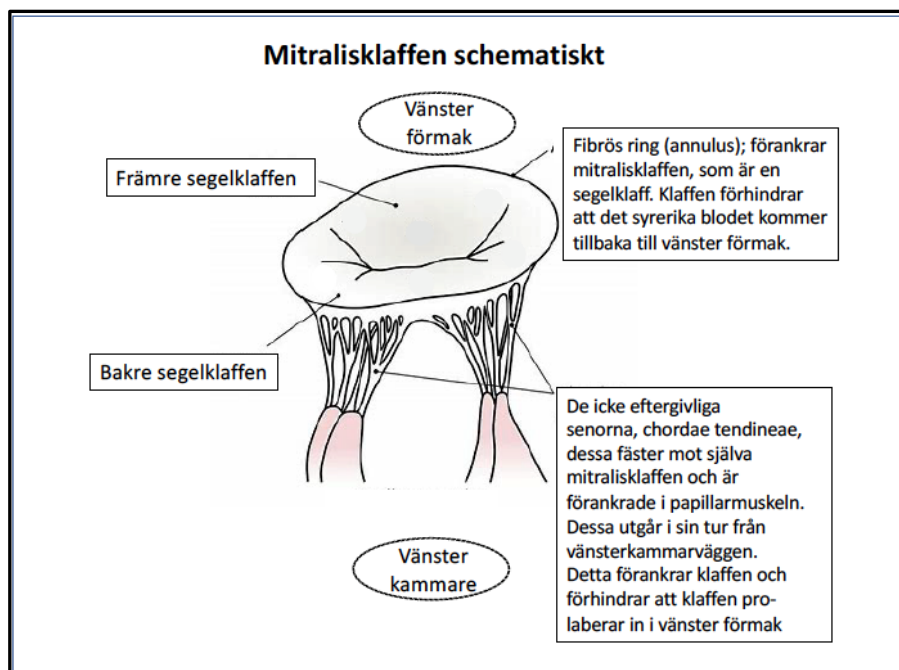
ICER	Incremental Cost-Effectiveness Ratio
ITT	Intention To Treat
KCCQ	Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire, se faktaruta 4
LVEF	Left Ventricular Ejection Volume
MCID	Minimal Clinically Important Difference
MI = MR	Mitralisinsufficiens = mitralisregurgitation, vanligaste benämningen på tillståndet i engelskspråkig litteratur
MITRA-FR	Multicentre Study of Percutaneous Mitral Valve Repair MitraClip Device in Patients with Severe Secondary Mitral Regurgitation
NYHA Score	New York Health Association Score, se faktaruta 4
NNT	Numbers Needed to Treat
OMVR	Open Mitral Valve Repair, se faktaruta 2
PROM	Predictive Risk Of Mortality
RCT	Randomised Controlled Trial, randomiserad kontrollerad studie
Non-RCT, Icke-RCT	Non-Randomised Controlled Trial, icke-randomiserad kontrollerad studie
ROB	Risk Of Bias
ROBIS	Risk Of Bias In Systematic Reviews
SBU	Statens Beredning för medicinsk och social Utvärdering
SF-36	Short Form -36, se faktaruta 4
SoS	Socialstyrelsen
STS Score	Society of Thoracic Surgeons Score, se faktaruta 4
Sus	Skånes universitetssjukhus
TEER	Transcatheter Edge-to-Edge Repair, se faktaruta 3

1 Bakgrund

Mitralisinsufficiens (MI) innebär att klaffen mellan hjärtats vänstra förmak och vänstra kammare inte fungerar normalt. Det är den näst vanligaste klaffsjukdomen i västvärlden efter aortastenosis (Freed et al. 1999, Vahanian et al. 2021). Svårighetsgraden varierar, från att i det närmaste vara helt asymtomatisk till att ge uttalade och allvarliga symtom. Hjärtsvikt orsakad av MI kan även vara en dödsorsak, såväl i ett akut skede som i ett mer utdraget och kroniskt förlopp. Obehandlad leder betydande MI leder till en >5% årlig dödlighet (Nkomo et al. 2006, Trichon et al. 2003) med ökat antal sjukhusinläggningar för hjärtsvikt (Prakash et al. 2014). Sjukdomen kan därmed, enligt Socialstyrelsens bedömningsverktyg (Broqvist et al. 2017) totalt sett bedömas ha en hög svårighetsgrad. Principiellt är behandlingen av MI en kombination av livsstilsmodifiering, farmakologisk behandling och i utvalda fall även kirurgisk/interventionell behandling. Mitralisinsufficiens är vanligare i den äldre delen av befolkningen och är direkt relaterat till ålder (Singh et al. 1999). Incidens i Sverige är 21,3 och 16,0 per 100 000 personår för män respektive kvinnor (Andell et al. 2017). En åldrande befolkning innebär att antalet personer som lever med mitralisinsufficiens kommer att öka i framtiden

Mitralisklaffen är en segelklaff (se faktaruta 1) och fungerar som en backventil. Klaffen består av två klaffsegel, ett större främre och ett mindre bakre segel. Mitralisklaffen är upphängd i sensträngar, chordae, som fäster in i hjärtmuskulväggen via papillarmuskulerna. När hjärtat och papillarmuskulerna kontraherar drar chordae lagom mycket i klaffbladen så att klaffen står emot det höga trycket inne i vänster kammare och läckage upp i förmaket förhindras.

Faktaruta 1. Schematisk anatomi



Läckage i mitralisklaffen kan antingen vara strukturell* eller funktionell* till sin natur. Ett strukturellt läckage innebär att det är relaterat till förändringar i själva mitralisklaffen eller dess chordae. Ett funktionellt läckage orsakas av en sjukligt förändrad vänsterkammare som leder till en vidgning av mitralisringen med en påföljande otillräcklig adaptation mellan de två mitralisseglen. Vanligen är orsaken en vänsterkammarens vidgning en ischemisk myokardskada. Vid ett långvarigt förmaksflimmer kan det ske en funktionell vidgning av förmaken som även den leder till ett läckage i mitralisklaffen på motsvarande sätt. Oavsett orsak leder mitralisinsufficiensen till en volymsbelastning av vänster kammare och förmak (Asgar et al. 2005) med risk för fortplantning bakåt i lungkretsloppet.

Graderingen av hjärtinsufficiensen är komplex och kan antingen utgå från vänsterkammarfunktionen och/eller klafffunktionen. Värderingen baseras både på kliniska grunder (exempelvis New York Heart Ass. [NYHA] klassifikation) som belyser patientens fysiska funktionsnivå och på en sammanvägning av olika ekokardiografiska mätmetoder för hjärt- och klaff-funktionen. Läckaget i mitralisklaffen delas in i lindrig/mild, måttlig och uttalad insufficiens. I kartläggningen av klaffen ingår ofta också ett ultraljud via matstrupen, transesofagal ekokardiografisk undersökning.

Principer för modern behandling av mitralisinsufficiens

Mild mitralisinsufficiens är vanligt och följs inte upp regelmässigt. Om läckaget ökar görs regelbundna ekokardiografiska kontroller. Om läckaget är uttalat kan patienten vara aktuell för behandling och då tas utredning och behandling över av den högspecialiserade vården och föreliggande rapport avser aspekter av denna. Patienter som har kvarstående eller förvärrade symptom trots bästa medicinska behandling (BMT) kan bli föremål för utredning som syftar till en interventionell (öppen alternativt endovaskulär) behandling. I samråd med patienten diskuteras ärendet i en multidisciplinär konferens, där kardiologer med olika specialinriktningar, thoraxkirurger med specifik hjärtklaffskompetens, representanter för bild och funktionsmedicin samt från klinisk fysiologi deltar. Målet är att ge den enskilde patienten en skräddarsydd behandling.

Vid uttalad isolerad MI kan det bli aktuellt att specifikt åtgärda denna. Om man däremot utför hjärtkirurgi baserad på annan indikation, tex by-pass-kirurgi pga kranskärslssjukdom, kan även måttliga insufficienser åtgärdas samtidigt. Den operativa behandlingsstrategin vid en isolerad uttalad MI är beroende på huruvida det är en strukturell eller funktionell insufficiens.

Strukturell mitralisinsufficiens

Det finns två olika former av strukturell MI. Den ena är myxomatös degeneration där de båda klaffseglen blir vävnadsrika och därmed förtjockade och med en samtidig förlängning av chordae. Oftast är även den fibrösa mitralisringen förstörd. Segment av klaffseglet kan då bukta in mot vänster

* I facklitteraturen används även nomenklaturen degenerativ eller primär för strukturell och sekundär för funktionell mitralisinsufficiens. Denna nomenklatur kommer inte att användas i föreliggande rapport.

förmak (mitralisprolaps) då klaffen normalt ska vara stängd och ett läckage uppstår. Myxomatös degeneration är vanligast hos yngre patienter. Den andra orsaken till strukturell MI är bindvävsförändringar som leder till en sämre elasticitet (fibroelastic deficiency) i chordae som då blir förlängda och slappa. Oftast drabbas en del av mitralisseglet medan resten av klaffen fungerar normalt. Mitralisringen brukar som regel inte vara förstörd. Denna variant av strukturell MI drabbar som regel äldre patienter. Gemensamt för båda dessa tillstånd är att chordae kan brista och leda till att det uppstår ett så kallat "flail" då ett segment av klaffseglet inte bara prolaberar utan även förlorar kontakten med den del av mitralisseglet som det ska ligga an mot och ett uttalat läckage därmed uppstår.

Funktionell mitralisinsufficiens

Vid funktionell MI är själva klaffbladen och chordae strukturellt intakta men läckaget uppstår till följd av en obalans mellan de sammanhållande krafterna som stänger klaffen och krafter från upphängningsmekanismen. Vanligtvis är orsaken till funktionell MI en dilaterad (uttöjd) och sviktande vänsterkammare men det kan även orsakas av en dilatation av vänster förmak, som ibland kan ses vid långvarigt förmaksflimmer.

Blandformer av mitralisinsufficiens

Som så ofta inom humanbiologin så är det sällan att man kan dikotomisera ett tillstånd i två delfenomen med vattentäta skott, i detta fall mellan funktionell och strukturell MI. Det är en klinisk realitet att det förekommer blandformer. Det kan, även i erfarna händer, understundom vara diagnostiskt utmanande att särskilja dessa åt.

Principer för operativa mitralisinterventioner

Vid måttlig isolerad strukturell MI är den traditionella mitralisinterventionen den öppna hjärtkirurgiska metoden, sammanfattad i faktaruta 2. Den innefattar bl.a. att patienten alltid är sövd, bröstkorgen öppnas och under den hjärtkirurgiska delen av operationen cirkuleras och syresätts kroppen via hjärtlungmaskin.

Faktaruta 2. Öppen intervention

Traditionellt har mitraliskirurgi och andra hjärtkirurgiska ingrepp genomförts via en öppnad bröstorg. Sedan 1990-talet har det utvecklats tekniker som är mindre invasiva. Jämfört med traditionell öppen mitraliskirurgi har dessa nya tekniker kunnat förbättra patientnära effektmått såsom blödning, minskad risk för djupa sårinfektioner, minskad postoperativ smärta samt kortare tid för återhämtning. Mortalitet på intermediär och längre sikt har inte förändrats.

Vilken teknik som används för att åtgärda MI:n beror till stor del på den underliggande etiologin.

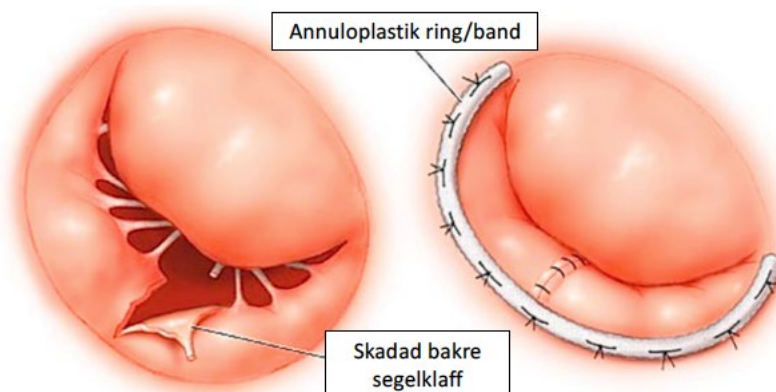


Illustration modifierad från: Murashita et al. J Thorac Cardiovasc Surg 2016;151:106-9

Vid strukturell MI är mitralisplastik den dominerande metoden och den går ut på att återställa patientens nativa klaff-funktion. Detta kan ske genom att antingen återställa skadade chordae och/eller genom att ta bort överflödigt vävnad. Operationen kombineras alltid med en insättning av stabiliserade annulär ring eller band (annuloplastik) för att åtgärda den dilatation som ofta förekommer.

Hos en patient med låg operativ risk och en måttlig isolerad funktionell MI kan annuloplastik användas. En förstärkningsring eller ett förstärkningsband är den mest förekommande metoden och den är vanligen tillräcklig för dessa patienter. Beroende på anatomiska omständigheter kan en hel klaffprotes behöva sättas in.

Den traditionella öppna operationen brukar ta cirka 1,5 timmar. Patienten väcks från narkosen och vårdas initialt på intensivvårdsenheten under 12 timmar. Därefter mobiliseras patienten på avdelningen under 5-7 dagar. Patienten kan därefter, i allmänhet, lämna den hög-specialiserade vården.

Vid en minimalinvasiv operationsmetod (faktaruta 3) nås hjärtat och klaffen via ett endovaskulärt tillvägagångssätt, alltså inifrån ett kärl. Tekniken kallas TEER (Transcatheter Edge-to-Edge Repair)*. Via en punktion av den stora lårbensvenen i ljumsken införs instrumentariet för själva klaffåtgärden. För att guida operatörerna till avsedd plats används röntgengenomlysning och ultraljud. Vid denna teknik öppnas alltså inte patientens bröstorg och det föreligger inget behov av hjärtlungmaskin.

* Även benämnd TMVR (Transcatheter Mitral Valve Repair), i rapporten används genomgående begreppet TEER.

Faktaruta 3. Endovaskulär intervention

Nedan finns en schematisk bild av hjärtat från sidan med hjärtats hålrum öppnade med instrumentariet på plats och clips:et preliminärt adapterat på mitralisklaffens främre och bakre segelklaff.

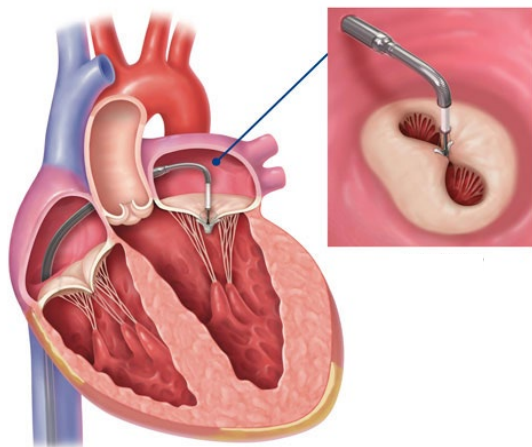


Illustration modifierad från: www.baptistjax.com/services/heart-vascular-care/structural-heart-program/mitraclip

Det finns två kommersiellt tillgängliga system, båda bygger på samma grundprincip och är så kallade TEER system. MitraClip® (Abbot Vascular Inc, USA) är det äldre och det som har den mest omfattande dokumentationen. Det CE-märktes 2008 och godkändes av FDA 2013. I juni 2020 hade över 100 000 procedurer utförts i världen och i Sverige har drygt 600 genomförts sedan 2009. Det andra tillgängliga systemet är Pascal® (Edwards Lifescience Inc, USA), som är nyare på marknaden och har därmed inte samma omfattande dokumentation. Pascal® godkändes av FDA 2020. MitraClip-systemet är det som har använts vid Sus-Lund. Styckepriset för dessa varierar mellan 227 000 och 246 000 och för den senast ankomna på marknaden är det cirka 200 000 kronor.

Grundprincipen är egentligen en version av den öppna kirurgiska så kallade Alfieri-tekniken (Alfieri et al. 2001), vilken går ut på att man permanent syr ihop det främre och bakre mitralisseglet med ett stygn. På motsvarande sätt adapteras de två klaffseglen ihop med ett litet "clip" (gjort i metall och kan liknas vid en häftklammer). Efter venpunktionen i ljumsken och med hjälp av ledare och kateter förs instrumentariet, som mäter cirka 9 mm i diameter, upp till höger förmak. Navigeringen sker med hjälp av röntgengenomlysning och transeosofagalt ultraljud. Man utför därefter en så kallad transseptal punktion, till vänster förmak. På så sätt förs instrumentariet till vänster förmak. Under ekokardiografisk vägledning nås den insufficianta mitralisklaffen och preliminärt sätts clips:et där läckaget är som störst. Man erhåller därvid adaptation av klaffseglen. Efter man fått ett bra fäste för clips:et och dess position är ekokardiografiskt verifierad så lösgörs clips:et. Resultatet utvärderas ånyo med hjälp av ekokardiografi. Vid behov sätts ytterligare ett clip. Att sätta två stycken clips är vanligt, men även fler än två förekommer. Efter ingreppet tar man ut instrumentariet och försluter ljumsken med ett till två stygn. Det iatrogena hålet mellan höger- och vänsterförmak lämnas vanligen utan vidare åtgärd. För den absoluta majoriteten av patienterna är det kvarstående hålet helt symtomfritt.

Proceduren är ett samspel mellan interventionist och ekokardiograför då punktion av förmaksskiljeväggen samt placering av clip styrs av ekokardiografisk bild som förmedlas till interventionist från ekokardiograför för att uppnå rätt punktion samt rätt placering av clip.

Patienten väcks ur narkosen och kan mobiliseras på avdelningen senare samma dag. Total interventionstid är vanligen två till tre timmar och total högspecialiserad vårdtid är oftast tre till fyra dagar, patientens allmänna medicinska status är en faktor som även spelar in för vårdtiderna.

2 Motiv för aktuell HTA-analys

Endovaskulär behandling av MI är ny behandlingsstrategi både i förhållande till traditionell öppen hjärtkirurgisk åtgärd och som tilläggsbehandling till medicinsk behandling. Behandlingsformen har ännu inte funnit sin oomtvistade plats i det åtgärdspaket som patienterna med MI kan behöva.

Tillgänglig vetenskaplig evidens är svåröverskådlig och diskrepans föreligger, befintliga rekommendationer är delvis motstridiga och behandlingen innebär påtagliga kostnader, därtill finns uppenbara kommersiella intressen. Sammantaget innebär detta att det för såväl patienter, profession som uppdragsgivare finns ett behov av att behandlingsstrategin genomgår en oberoende och fullständig HTA-genomlysning av den vetenskapliga evidensen samt etiska, hälsoekonomiska och organisatoriska aspekter i en svensk kontext.

3 Frågeställning, PICO och avgränsningar

Tabell 1. Klinisk frågeställning, PICO och avgränsningar

Klinisk frågeställning	
Blir patienter med uttalad strukturell eller funktionell mitralisinsufficiens (MI) på kort och/eller lång sikt bättre hjälpta av endovaskulär åtgärd i förhållande till nu gängse behandling?	
PICO	
P; patient	P ₁ ; patient med uttalad strukturell (primär, degenerativ) mitralisinsufficiens, där öppen kirurgi är förenad med hög risk P ₂ ; patient med isolerad uttalad funktionell (sekundär) mitralisinsufficiens på basen vänsterkammarsvikt trots BMT (Best Medical Treatment)
I; intervention	Endovaskulär teknik, TEER (Transcatheter Edge-to-Edge Repair, MitraClip®, Pascal®) i kombination med BMT
C; comparison	C ₁ ; strukturell mitralisinsufficiens: öppen kirurgi, OMVR (Open Mitral Valve Repair) i kombination med BMT C ₂ ; funktionell mitralisinsufficiens: endast BMT
O; outcome	O ₁ : postoperativ 30d (el inläggande) och/eller 1 års mortalitet, eller längre a) Total b) Kardiovaskulär O ₂ : postoperativ mitralisinsufficiens mätt ekokardiografiskt a) ≤2+ för TEER b) ≤1+ för OMVR O ₃ : postoperativ klinisk gradering av hjärtinsufficiens enligt NYHA-klassificering (New York Heart Association, grad I-IV) O ₄ : återinläggning för hjärtsvikt O ₅ : komplikationer: procedurrelaterade och andra O ₆ : re-intervention på klaffen a) Akut/peroperativ fas; både för TEER och OMVR b) Postoperativa fasen, då pat har lämnat inläggande vård O ₇ : hälsorelaterad livskvalitet (HrQoL)

Avgränsningar	
Godkända studiedesigner	Randomiserade kontrollerade studier (RCT), icke-randomiserade kontrollerade studier (icke-RCT) av högst medelhög risk för bias, för syntesarbetet. Systematiska översikter av högst medelhög risk för bias och kliniska riktlinjer publicerade från och med 2019 (2 års-resultat redovisade för de större studierna), dessa ingick ej i syntesarbetet.
Ålder, kön	Vuxna patienter, könsoberoende
Antal patienter	≥50 patienter i varje arm vid RCT och icke-RCT
Uppföljningstid	≥30 dagar och/eller 1 år eller längre
Bortfall	≥25% bortfall (inklusive imputerade data) vid uppföljning leder till exklusion av aktuell parameter i studien
Publikationsdatum	2005 (efter första större TEER-studien), för originalstudier 2019 systematiska översikter (2 års-resultat redovisade för de större studierna)
Språk	Engelska för originaldata, engelska och nordiska språk för HTA--rapporter
Grå litteratur	Endast HTA-rapporter, från och med 2019 (2 års-resultat redovisade för de större studierna)

4 Metoder och material

4.1 Principer för HTA-analys

Rapportarbetet har följt HTA-metodik med utgångspunkt i SBU:s handbok (SBU, 2017) och SBU:s metodbok (SBU, 2020), Cochrane:s Handbook for Systematic Reviews of Interventions (Cochrane Collaboration, 2019) samt PRISMA-riktlinjerna (Moher et al. 2009, Page et al. 2020). En lokal modifiering (i excelformat) av den befintliga relevansbedömningsmallen i SBU:s handbok (2014) användes som hjälpmedel, se appendix E. De vetenskapliga artiklar som bedömts vara relevanta går vidare till en kvalitetsgranskning (Risk of Bias). De som uppnådde låg eller medelhög risk för snedvridning (Risk of Bias) användes för dataextraktion och syntes. Arbetet avslutas sedan med en bedömning av tillförlitligheten i det sammanvägda vetenskapliga underlaget enligt GRADE, en graderad sammanvägning av tillförlitligheten för det totala vetenskapliga underlaget avseende det enskilda effektmåttet (Schünemann et al. 2013).

Systematiska översiktsartiklar bedömdes med hjälp av ROBIS (Whiting et al. 2016).

I alla beslutssteg i processen deltog minst två av projektets sakkunniga, oberoende av varandra. Eventuella meningsskiljaktigheter löstes genom konsensusförfarande.

I syntesarbetet inkluderades endast kontrollerade originalstudier (RCT:er och icke-RCT:er), med låg eller måttlig risk för bias, systematiskt fel (SBU, 2020).

Vid syntesarbete för kvantitativa data (som i föreliggande fall) är det eftersträvansvärt att göra en matematisk sammanvägning, vanligen med metaanalyser (Borenstein et al. 2009). För att kunna göra

detta förutsätts ett par grundläggande kriterier; a) studiernas design skall vara homogen, man rekommenderar inte att både ha RCT:er och icke-RCT:er i en och samma metaanalys, b) vid sammanvägning är det eftersträvansvärt att de olika studiernas populationer är så homogena det är möjligt. Om man kan postulera att patienterna som ingår i de olika studierna kan betraktas vara stickprov från en gemensam population kan man använda sig av en så kallad Fixed Effect Model. Om man inte kan förutsätta detta, men att det åtminstone föreligger en tillräckligt rimlig homogenitet för att göra en matematisk sammanvägning är rekommendationen Random Effect Model. Det aktuella effektmåttet måste vara mätt vid samma observationstillfälle i de olika studierna för att kunna sammanvägas. Resultatet för en metaanalys blir generellt sätt tillförlitligare ju fler och ju större de ingående studierna är. Det är dock möjligt att göra en metaanalys med endast två ingående studier, men endast om studierna är så homogena att en Fixed Effect Model kan användas (IQWiG 6.1 2020, Bender et al. 2018).

I det aktuella fallet är dels studiernas respektive populationer inte hämtade ur samma gemensamma population och de ingående studierna är av både RCT- och icke-RCT-typ. Projektgruppen har i samråd med extern statistikkonsult (Dr C Ryk, SBU) därför bedömt att patientpopulationerna är alltför olika för att kunna använda en Fixed Effect Model och att effektdata i inte har tillräcklig homogenitet (eller åtminstone inte redovisas på ett sådant sätt). Ett matematiskt sammanvägt effektestimat i form av en metaanalys har därmed inte kunnat erhållas, varför en narrativ sammanvägning valts. I den narrativa sammanvägningen har ordet ”säkerställd” använts. Innebörden av detta ord skall inte förväxlas med ordet ”signifikant”, då någon matematisk hypotesprövning ej har genomförts. Istället skall ”säkerställd” uppfattas som projektgruppens samlade bedömning.

Projektgruppen valde att illustrera de olika studiernas resultat med skogsdiagram utan sammanvägning. För detta ändamål har en Random Effect Model använts med riskkvot som effektmåttskattning (riskskillnad som effektskattningsmått finns redovisat i appendix F) och som spridningsmått har ett 95% konfidensintervall använts. Redovisade data är enligt Intention to Treat (ITT), om inget annat anges.

I rapporten har mjukvaran Review Manager, version 5.4.1 använts för datasammanställningar och skogsdiagram i figur 2 och 3.

4.2 Litteratursökning och urvalsprocess

Litteratursökningsstrategierna utformades av informationsspecialister på HTA syd i samråd med projektets sakkunniggrupp och HTA-handledare. I december 2020 gjordes en inledande omfattande litteratursökning i PubMed. Systematiska litteratursökningar utfördes vid ett senare tillfälle i databaserna Medline (Ovid), Embase (Ovid) samt Cochrane i juni 2021 och vid samma tillfälle gjordes en uppdaterad sökning av PubMed. Detta gjordes enligt HTA-metodik så som den beskrivs i

SBU:s metodbok (2020). Excelfiler baserade på SBU-mallarna användes som hjälpmedel (2014, 2017, 2020). Varje bedömning gjordes av minst två av projektets sakkunniga oberoende av varandra. I alla steg av processen löstes meningsskiljaktigheter genom konsensusförfarande. Inkluderade respektive exkluderade artiklar återfinns i appendix C och D.

Relevanta systematiska översikter, publicerade från och med 2019 bedömdes med hjälp av ROBIS. Projektgruppen beslutade att systematiska översiktsartiklar samt HTA-rapporter äldre än 2019 inte var relevanta eftersom långtidsresultaten av studierna inte fanns tillgängliga förrän 2019. Fullständiga sökstrategier finns redovisade i Appendix B. Sökningar efter HTA-rapporter genomfördes i relevanta databaser och även via Google, fullständig redovisning finns i Appendix B. Sökningar efter pågående kliniska studier gjordes i relevanta databaser under augusti 2021.

4.3 Praxisundersökning

De patienter med symptomgivande måttlig till uttalad MI som kommer i fråga för behandling med TEER är antingen de med en isolerad funktionell MI där stöd för öppen hjärtkirurgi saknas, eller patienter med strukturell MI där dessa bedöms ha en förhöjd risk vid öppen hjärtkirurgi. Skånes universitetssjukhus-Lund har sedan 2019 utfört ett begränsat antal ingrepp med TEER.

Projektgruppen har retrospektivt sammanställt uppgifter om resursanvändning och kostnader för de samtliga 15 patienter som TEER-behandlats 2019–2021 och jämfört dessa uppgifter med motsvarande data för de 14 patienter ≥ 80 år som opererats med öppen mitraliskirurgi för isolerad MI åren 2016–2020. Fler än 14 patienter opererades med öppen kirurgi under perioden men dessa patienter var < 80 år eller med planerad annan samtidig hjärtkirurgi som t ex bypass operation eller ytterligare klaffoperation och undantogs från analys.

Utdraget gjordes av en projektgruppsmedlem (GO) tillsammans med klinikekonomer på thorax samt VO hjärt-lungmedicin GO använde även registerunderlaget för att göra en individbaserad riskscore utifrån två väletablerade riskscore algoritmer, Logistic EuroScore och STS Score. Samma praxisdata användes för sammanställning av kostnader under vårdtiden på Sus-Lund. Endast deskriptiva data redovisas, ingen hypotesprövande statistik genomfördes.

4.4 Organisatoriska aspekter

Behandling av patienter med uttalad MI inbegriper ett multidisciplinärt arbete med samarbete mellan thoraxkirurger (oftast subspecialiserade inom mitralisplastik) samt olika kardiologer subspecialiserade inom såväl ekokardiografi, uttalad hjärtsvikt, som endovaskulära hjärtinterventioner. Dessutom konsulteras thoraxanestesiologer samt i förekommande fall läkare inom klinisk fysiologi.

I denna rapport är organisation och hälsoekonomi snarare beskrivande avseende kontexten för behandling av MI med TEER än besvarande av explicita frågeställningar, vilket de kliniska är ämnade att vara.

4.5 Hälsoekonomiska aspekter

Det genomfördes inte någon separat litteratursökning efter hälsoekonomisk litteratur eftersom litteratursökningen i det övergripande projektet fångade population, behandlingsalternativ och namnen på de aktuella kliniska studierna. De hälsoekonomiska publikationerna var därmed en delmängd av den litteratur som identifierades i projektets huvudsökning. Vid relevansgranskning av artikelsammanfattningar i det övergripande projektet markerade projektgruppen studier som bedömdes kunna vara av intresse för den hälsoekonomiska översikten. Dessa relevansbedömdes sedan av projektets hälsoekonom på titel- och abstraktsnivå. Relevansgranskning av fulltextartiklar genomfördes därefter av projektets hälsoekonom tillsammans med HTA handledare. Relevansbedömningen utgick från fastställda kriterier:

- Studiedesignen skulle vara en ekonomisk utvärdering till exempel som en modellstudie
- Studien skulle utgå från samma kriterier för studiepopulation, intervention och kontrollgrupp som det aktuella projektet.
- Utfallsmått skulle vara kostnadseffektivitet mätt som kostnad per kvalitetsjusterat levnadsår.
- Studierna skulle även vara överförbara till en svensk hälso- och sjukvårdskontext.

För rapporten sammanställdes också kostnader för sjukhusbaserad vård vid behandling med TEER respektive öppen kirurgi utifrån praxisundersökningens begränsade antal patienter. I rapporten redovisas en sammanställning av kostnader för vårdtillfället på Skånes universitetssjukhus i Lund. Kostnader redovisas som total medelkostnad samt med uppdelning på fyra kostnadsposter operation inklusive materialkostnad, intensivvårdsdagar, övriga vård dagar samt övrigt.

4.6 Etiska aspekter

Den svenska prioriteringsplattformen består av tre hierarkiskt ordnade etiska principer: människovärdes-, behovs- och solidaritetsprinciperna. Den fjärde principen som prioriteringsplattformen vilar är kostnadseffektivitetsprincipen. Vägledning för dessa principer har inhämtats från Hälso- och sjukvårdslagen (SFS 2017:30), Statens medicin-etiska råd (SMER), Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (Sandman 2014, SBU 2014), Vårdens svåra val (Statens offentliga utredningar, SOU 1995:5) samt Regeringens proposition 1996/97:60.

I rapportens diskussionsdel problematiseras översiktligt de generiska etiska aspekterna kring Att göra gott, Rättvisa, Autonomi och Fysisk/Psykisk integritet. Vidare förs en diskussion kring rapport-

specifika etiska aspekter för följande tre dilemman, Risk/Nytta, Att inte Skada och Undanträngningseffekter.

Ovanstående har projektgruppen haft som grund till den etiska diskussionen. Denna grund har reflekterats mot gruppens samlade kliniska erfarenhet.

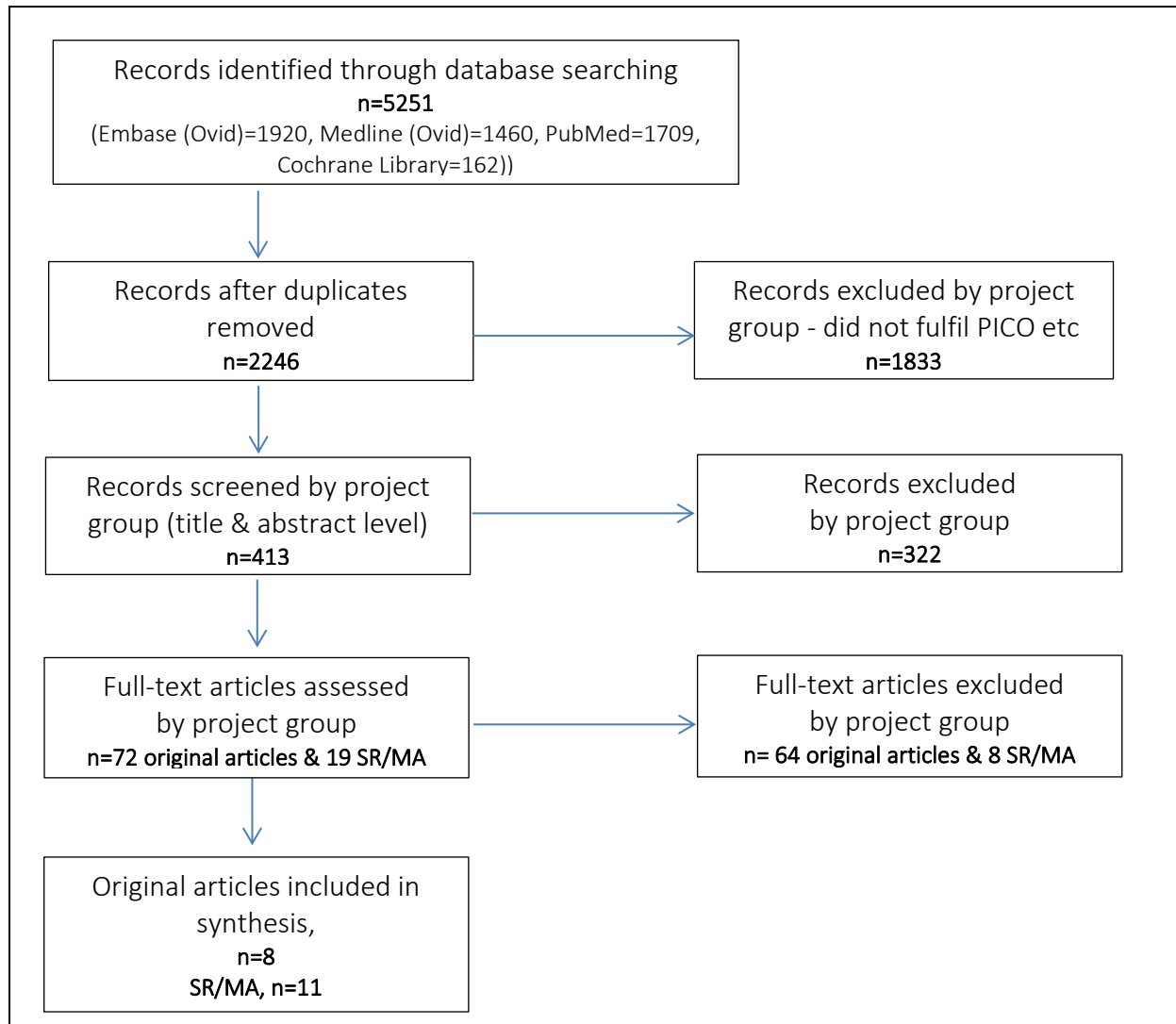
5 Resultat och samlad klinisk evidens

5.1 Litteratursökning och urvalsprocess

Av de totalt 5251 träffarna, identifierades 2246 unika artiklar. Efter en första granskning baserad på titel och abstrakt utförd av en informatiker och en HTA-handledare, oberoende av varandra, återstod 413 som uppfyllde PICO. Av dessa 413 exkluderades 322 av sakkunniggruppen i ett första steg baserat på titel och abstrakt info. Sakkunniga bedömde de återstående 72 originalartiklarna och 19 systematiska översikterna på fulltextnivå med hjälp av ROB (Risk Of Bias) och ROBIS (Risk Of Bias In Systematic reviews) totalt exkluderades 64 originalartiklar och 11 systematiska översiktsartiklar (antingen i relevansbedömningen eller kvalitetsgranskningen). Åtta originalartiklar kvarstod till rapportens syntesarbete. Elva systematiska översikter bedömdes ha tillräcklig kvalitet, dessa användes inte vid rapportens syntesarbete, de användes för att resonera och diskutera de funna synteserna.

Sju relevanta pågående studier inom ämnet hittades och redovisas i Appendix L.

Figur 1. PRISMA diagram



5.2 Inkluderade artiklar

Generella observationer

Åtta vetenskapliga originalpublikationer låg till grund för syntes, analys och vetenskaplig tillförlitlighetsbedömning. Samtliga studier kom från Europa och Nordamerika och publicerades under tio-årsperioden 2011 till 2021.

Två studier var oblandade RCT:er, dessa innehöll sammanlagt 918 patienter med funktionell MI.

RCT:ernas akronymer var COAPT och MITRA-FR och de gav upphov till sammanlagt fem av de åtta publikationerna. Studiernas sammanfattade kvalitet var medelhög risk för bias (se appendix F).

Båda RCT-studierna är helt (COAPT) eller delvis (MITRA-FR) finansierade av företaget (Abbott Inc.) som tillverkar TEER-instrumentariet, MitraClip. MITRA-FR delfinansierades av franska staten.

Designen hos de tre övriga inkluderade studierna var retrospektiva kontrollerade studier (icke-RCT:er). Icke-RCT studiernas sammanfattade kvalitet var låg till medelhög risk för bias (se appendix

F). Från samtliga artiklars information om författarnas potentiella kommersiella bindningar framgår det att flera av författarna har erhållit arvoderade sidouppdrag från företaget.

Det totala antalet patienter var 2758 st patienter som ingick i studierna och samtidigt ingår i denna rapports PICO (strukturell och funktionell MI samt kontrollgrupper).

Faktaruta 4. Riskbedömnings-algoritmer och andra bedömningsverktyg.

Medicinska

En risk för allvarliga komplikationer, inklusive död, föreligger vid all öppen kirurgisk åtgärd eller perkutan intervention vid behandling av MI. Vid öppen kirurgi finns flera olika *validerade* riskbedömnings algoritmer. Denna typ av riskvärdering är ännu så länge sämre utvärderad eller ofullständig vid perkutan intervention. Riskbedömningsalgoritmerna för öppen respektive endovaskulär intervention har ett något olika fokus. Vid öppen kirurgi ligger fokus på samsjuklighet samt hjärtfunktion, medan vid perkutan behandling är den mer inriktad på anatomiska faktorer. Vid bedömning av vilken metod som bör rekommenderas måste den äldre patientens ålder, såväl den biologiska såväl som den kronologiska, samt annan samsjuklighet värderas. Riskbedömnings algoritmernas resultat kondenseras ofta ner till ett PROM (predictive risk of mortality) inom 30 dagar postoperativt. De vanligaste metoderna är Logistic EuroScore (Nashef et al. 1999) och STS Score (Shroyer et al. 2003). Både Logistic EuroScore och STS Score finns tillgängliga som online-verktyg där man relativt enkelt markerar patienters bakgrundsdata som riskfaktorer samt vilken typ av hjärtkirurgi som planeras. Kalkylatorn räknar då ut en procentsats som ska spegla den operativa risken för död inom de närmaste 30 dagarna för patienten. Generellt anses procentsatsen man erhåller i Logistic EuroScore överskatta risken något, medan procentsatsen i STS Score bättre predikterar risken för mortalitet inom 30 dagar (Roques et al. 2003). Logistic EuroScore håller för närvarande på att fasas över till EuroScore II som är mer samstämmigt med den faktiska operativa risken. Både STS Score och Logistic EuroScore används för nästan all typ av hjärtkirurgi och även om man kan räkna ut PROM så är det många samsjuklighetsfaktorer som ändå inte kan mäta (exvis demens). Generellt brukar patienter indelas i hög risk, intermediär risk, och låg risk utifrån risk-score:n. Det finns ingen exakt definition var gränsen går mätt som PROM, men vanligen definieras hög risk i STS Score $\geq 10\%$ och i Logistic EuroScore som $\geq 20\%$, intermediär risk i STS Score som 4-8% och i Logistic EuroScore 10-20% och låg risk i STS Score som $< 4\%$ och i Logistic EuroScore som $< 10\%$.

Det är viktigt att betona att risk-score:n endast är en bedömning av PROM vid öppen hjärtkirurgi. En kateterburen intervention skulle teoretiskt kunna medföra en lägre PROM-risk.

Vidare finns det övergripande riskgraderings-algoritmer för bedömning av patientens allmänna skörhet (eng: frailty), exempelvis de väletablerade Canadian Study of Health and Aging (CSHA) (Rockwood et al. 2005) och Clinical Frailty Scale (CFS) (Katz 1983). Skörhet är ett begrepp som förutom patientens medicinska status försöker ge en bild av patientens förmåga att klara av vardagen och dennes möjlighet att klara av ett operativt ingrepp.

Ingen av riskbedömnings-algoritmerna eller skörhetsindexen ger en fullständig bild av patientens situation, många faktorer finns inte upptagna i dessa. Vid de multidisciplinära konferenserna görs försök att belysa dessa faktorer i syfte att välja bästa operativa metod förenad med minst risk och mest nytta för den enskilde patienten (ESC-riktlinjerna) (Vahanian et al. 2021).

NYHA-klass: I-IV

Symtomfri – uttalade symtom på hjärtsvikt.

Ejektionsfraktion, EF. Ungefärligen pumpförmåga, relativ grad av utkastning, kan diagnosticeras med ekokardiografi och beräknas till kvoten för vänsterkammarens slagvolym / slutdiastolisk volym. Normalvärden: 55-75% normalt, 45-55% lätt nedsatt, 30-45% måttligt nedsatt, $< 30\%$ uttalat nedsatt.

Ekokardiografisk grad av MI: 0-4. Det föreligger en viss variation av graderingen. 0=ingen, 1=lindrig, 2=måttlig, 3=måttligt-uttalad, 4=uttalad.

Livskvalitet

Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) är ett verktyg för självskattad upplevelse, som är grupperad i fem domäner och som används för att kvantifiera fysiska symtom och funktioner,

Faktaruta 4, forts

sociala funktioner, egenförmåga samt livskvalitet för patienter med hjärtsvikt. Skalan för KCCQ ligger mellan 0 och 100 och ett högre värde indikerar bättre funktion. Minimum Clinically Important Difference (MCID) för KCCQ är 5 skalsteg på den 100-gradiga skalan (Spertus et al. 2005). KCCQ är sedan tidigare validerat (Green et al. 2000).

SF-36 (Short Form Health Survey-36) är ett självskattningsinstrument som mäter livskvalitet. Formuläret har utarbetats som ett generellt mått och en sjukdomsspecifik måttstäck. SF-36 mäter psykisk och fysisk hälsa på åtta delskalor och är validerat (McHorney et al. 1993, McHorney et al. 1994, Stadnyk et al. 1998, Bergman et al. 2004). MCID för SF-36 finns rapporterat för enskilda smärttillstånd t.ex. stroke (Fu et al. 2021) och Bergman et al. (2004) för "chronic musculoskeletal pain". Norman et al. (2003) anger ett generellt MCID för flera instrument som mäter livskvalitet och konstaterar att MCID ofta motsvarar ett halvt SD-värd för aktuellt estimat.

5.2.1 Beskrivning av inkluderade originalartiklar

RCT:erna listas först och är grupperade efter studietillhörighet. Först kommer de tre publikationerna från COAPT, sedan de två från MITRA-FR. Därefter följer de tre icke-RCT:erna i alfabetisk ordning.

RCT:er

COAPT

Stone et al. 2018, upp till 2 års uppföljning, medelhög risk för bias

I COAPT, en öppen RCT från 78 center i USA och Kanada, randomiserades 614 patienter med funktionell mitralisinsufficiens till TEER behandling som tillägg till BMT och kontrollarmen var endast BMT. Den totala kohorten bestod av personer med en genomsnittlig ålder av 72 respektive 73 år i de två grupperna, som hade minst måttlig till uttalad MI, $\geq 50\%$ NYHA III/IVa, en regurgitation med ekografisk grad +3 - +4, samt nedsatt ejektionsfraktion för vänsterkammare (LVEF) till 31% i snitt. Den uppmätta STS risk-score:n var i medel (\pm SD) 7,8 ($\pm 5,5$) respektive 8,5% ($\pm 6,2$) i grupperna med TEER som tillägg till BMT respektive endast BMT. Studien hade två primära effektmått, 1) all återinläggning för hjärtsvikt upp till 24 månader, 2) komplikationer relaterade till TEER-åtgärden under det första året. Ytterligare effektmått, bl.a. mortalitet, funktionskapacitet och livskvalitet ingick i studien. I studien användes första generationens MitraClip.

Vid två-årsuppföljningen (6% totalt bortfall) hade 287 patienter i interventionsarmen erhållit minst ett clip. Vid 12 månader var MI:en som mest måttlig (\leq grad 2) hos 87% i TEER-gruppen och 40% i kontrollgruppen. I TEER-gruppen sågs signifikant färre svikt-hospitaliseringar ($p < 0,001$). Dessutom förelåg mindre risk för mortalitet vid 24 månader, bättre funktionsklass, bättre skattad livskvalitet, samt en minskning av 6-minuters gångsträcka i TEER-gruppen jämfört med kontrollgruppen. 3,4% har TEER-patienterna fick komplikationer som kunde relateras till TEER-åtgärden, denna incidens var signifikant lägre än den pre-specifierade säkerhetsmarginalen.

Hos patienter med måttlig till uttalad funktionell MI trots BMT konkluderade författarna att TEER som tillägg till BMT väsentligen förbättrar enligt ovan.

Mack et al. 2021, 3 års uppföljning, medelhög risk för bias.

För studiens bakgrund och grunddata var god se ovan.

I publikationen redovisas en 3 års uppföljning samt en jämförelse av de patienter som genomgick TEER i BMT-gruppen efter 2 år, då grupp-överkorsning var tillåtet (N=58). Den årliga andelen av patienterna i originalgrupperna som återinlades för insufficiens var signifikant lägre för TEER-gruppen 35,5% jämfört med 68,8% i kontrollgruppen. För total mortalitet förelåg en signifikant fördel för TEER-gruppen mot BMT-gruppen (42,8 vs 55,5%). I TEER-gruppen sågs även en kvarvarande reduktion av MI, högre livskvalitet samt förbättrad funktionskapacitet jämfört enbart BMT behandling. I subgruppen som efter 2 år genomgick TEER ur original BMT-gruppen förelåg en signifikant skillnad för ovan kompositmått 28,0% jämfört 39,3% de enbart BMT-behandlade.

Författarnas slutsatser var: 1) att man bekräftade att TEER i kombination med BMT var bättre än enbart BMT inte bara efter 2 år utan också efter 3 år avseende MI-återinläggning och totalmortalitet och 2) att även utfallsmåtten för de som genomgick TEER efter överkorsning från BMT-gruppen förbättrades.

Arnold et al. 2019, medelhög risk för bias.

För studiens bakgrund och grunddata var god se ovan.

I publikationen redovisas självrapporterade data för hälsorelaterad livskvalitet mätt med hjälp av KCCQ och SF-36. Det primära utfallsmåttet var KCCQ overall summary score (KCCQ-OS). I artikeln definieras minimum clinically important difference (MCID) för KCCQ-OS till 5 skalsteg på en 100-gradig skala. För SF-36 anges MCIC vara ca 2,5 skalsteg på en skala 0 - 50. Data för hälsorelaterad livskvalitet redovisas för både KCCQ och SF-36 före studiestart och vid 1, 2, 6 och 24 mån.

Vid baslinjemätningen hade samtliga patienter nedsatt hälsa (medelvärde KCCQ-OS 52,4± 23,0). Hälsostatus hos patienterna med endast BMT förblev oförändrad medan data visar en signifikant förbättring hos patienterna i behandlingsarmen TEER + BMT redan efter 1 mån, (mean between-group difference 15,9 skalsteg (95% [CI]: 12,3 - 19,5 steg). Därefter bibehålls denna skillnad under hela mätperioden. Dock är bortfallet stort (>25%) från och med 12 månader och därför ingår endast data från 1 och 6 månader i analysdelen i denna rapport.

MITRA-FR

Obadia et al. 2018, upp till 1 års uppföljning, låg risk för bias

I MITRA-FR, en öppen randomiserad studie från 37 franska center, där 302 patienter lottades mellan TEER, liksom i COAPT användes första generationens clip som tillägg till BMT eller fortsatt BMT utan tillägg vid symtomatisk funktionell MI. Patienterna hade vanligen en uttalad funktionell MI, medelåldern för hela kohorten var 70 respektive 71 år. Fler än 60% av patienterna hade NYHA klass \geq III/IV och nedsatt till LVEF 33% i snitt. Insufficiensen mätt som regurgitationsvolym var >30 ml/hjärtslag eller en effective regurgitant orifice area >20 mm². Den uppmätta EuroScore II risk-score:n var i median 6% ($\pm 3,4$ interquartile range) och 7% ($\pm 11,9$) i respektive grupp. Studiens primära effektmått var kompositmättet mortalitet tillsammans med sviktinducerad återinläggning under 1 år.

Studien var neutral beträffande det primära effektmåttet. För de övriga studerade effektmåtten såsom kardiovaskulär och total mortalitet, återinläggning för svikt och kardiovaskulära händelser förelåg inte heller några signifikanta skillnader. Uppföljningsdata för ett antal effektmått såsom ekokardiografi, NYHA-klassifikation, funktionstester (6 min walk test) var ofullständig.

Författarna konkluderade att TEER i kombination med BMT inte gav några fördelar jämfört med endast BMT för denna patientkategori.

lung et al. 2019, 2 års uppföljning, låg risk för bias

För studiens bakgrund och grunddata var god se ovan.

I denna publikation från MITRA-FR presenterades studiens 2-årsdata. Ingen statistiskt säkerställd skillnad förelåg för det primära kompositeffektmåttet total dödlighet och/eller hjärtsviktsinläggning, i båda grupperna hade cirka två tredjedelar av patienterna detta. Särredovisning av den totala dödligheten visade att den var 35% för TEER respektive 34% för BMT och för den sviktinducerade återinläggningen 56% för TEER och 62% för BMT. Även för de övriga effektmåtten var studien fortfarande neutral.

Författarna anger att resultatskillnaderna mellan COAPT- och MITRA-FR studierna kan ha berott på patientselektion från grundpopulationen.

Icke-RCT:er

Buzzatti et al. 2019, medelhög risk för bias

I en retrospektiv konsekutiv icke-RCT från Italien och Schweiz ingick patienter ≥ 75 år med strukturell MI och låg/medelhög kirurgisk risk. Studien jämförde TEER (100 st, konsekutiva) med öppen klaffkirurgi (206 st), patienterna var matchade med hjälp av propensity score viktning. Patienternas STS-score var låg till intermediär ($\leq 8\%$). Inom ett år postoperativt förelåg en signifikant överlevnadsvinst för TEER-gruppen mätt med hazardkvot som effektskattningsmått. Det förelåg totalt

sett färre komplikationer i TEER-gruppen samt signifikant fler patienter med ekokardiografiskt verifierad kvarstående MI. Den initialt iakttagna överlevnadsvinsten för TEER kvarstod dock inte över tid, efter ett år var mortaliteten större i TEER-gruppen jämfört med den öppet opererade. För det ekokardiografiska effektmåttet förelåg en större restinsufficiens i TEER gruppen jämfört med OMVR. Författarna konkluderade att för denna äldre population med strukturell MI och ett måttligt högt STS-score kunde det initialt lovande mortalitetsresultaten inte verifieras över tid. Orsaken att detta inte kvarstod kunde bero på en högre riskprofil i TEER-gruppen och en högre andel återkommande MI.

Giannini C et al. 2016, medelhög risk för bias

I en italiensk retrospektiv icke-RCT jämfördes 120 konsekutiva patienter med funktionell MI, 60 st propensity score matchade patienter i respektive behandlingsarm. De behandlades antingen med TEER som tillägg till BMT, om anatomin så tillät enligt definierade kriterier, eller endast med BMT. Den totala studerade kohorten hade en medelålder på 75 år, en nedsatt LVEF till 34%, EuroScore II var 6% och 75% av patienterna hade en NYHA klassifikation \geq III/IV.

Patienterna följdes avseende total och kardiovaskulär mortalitet, kardiellt betingad återinläggning och komplikationer associerade med interventionen. Efter en medianuppföljningstid på knappt 1,5 år förelåg ett signifikant förbättrat resultat för TEER gruppen avseende effektmåten samt att den endovaskulära behandlingen hade en mycket låg risk för procedurrelaterade komplikationer.

Författarna konkluderade att TEER är en säker och mortalitets-reducerande behandling hos patienter med funktionell MI och en samtidigt hög kirurgisk risk.

Kortlandt et al. 2018, medelhög risk för bias

Studien redovisar konsekutiva retrospektiva data från fyra nederländska center för patienter med MI (medelålder 69-74 år, \pm 10-12). Patienterna var inte strikt indelade i strukturell respektive funktionell MI. Gruppindelningen byggde på behandlingsstrategi och inte på diagnos (dvs strukturell vs funktionell MI); TEER (n=568). Den retrospektiva kontrollgruppen innehöll patienter som hade genomgått öppen mitraliskirurgi (n=173) eller endast BMT-behandlats (n=295). Andelen med strukturell/funktionell/blandad; andelen med NYHA klass \geq III/IV och EuroScore II var TEER-gruppen: 29/64/7%; 86%; 8% och i den öppna gruppen: 39/56/5%; 68%; 4% samt i BMT-gruppen: 15/78/6%; 63%; 6%.

Vid analys av 5-års-data för totalmortaliteten (med hasardkvot och korrektion för förväxlingsfaktorer) var det ingen signifikant skillnad mellan TEER och öppen kirurgi, medan patienterna som var behandlade endast med BMT hade en signifikant lägre överlevnad.

Författarna konkluderar att data indikerar att TEER efter matchning kan ha en överlevnadsfördel gentemot endast BMT-behandling.

5.3 Resultat grupperade utifrån patientkategori, (funktionell och strukturell MI) samt effektmått, O₁₋₇

Då de flesta av utfallsmåtten finns redovisade för funktionell MI, men saknas för strukturell MI presenteras nedan först data för funktionell MI (5.3.1 – 5.3.7) därefter data för strukturell MI (5.3.8).

5.3.1 Funktionell MI, total- respektive kardiovaskulär mortalitet, O_{1a,b}

RCT-studierna COAPT och MITRA-FR hade olika primära effektmått; för COAPT-studien var det antal återinläggningar för MI vid två år, medan det för MITRA-FR var ett kompositmått bestående av total mortalitet och antal återinläggningar vid ett år. I de icke-randomiserade kontrollerade studierna rapporterade Giannini et al. (2016), både total (fig. 2) och kardiovaskulär mortalitet (fig. 3) medan Kortlandt et al. (2018) endast rapporterade total mortalitet.

Det var ingen signifikant skillnad i total mortalitet (överlappande konfidensintervall) mellan de båda RCT:erna vid observationspunkterna en månad, samt ett och två år (fig. 2). Inte heller var TEER+BMT signifikant skilt från endast BMT (konfidensintervallet överlappar tröskelvärdet) vid dessa observationspunkter, dock med ett undantag för COAPT-studien efter två år, då effekttestimatet var 0,68 och det 95%-iga konfidensintervallet låg mellan 0,54-0,86. I COAPT-studiens redovisning av tre-års data var fortfarande den totala mortaliteten till förmån för TEER och i samma storleksordning som den var vid två år.

För de båda icke-RCT:erna förelåg inte någon signifikant lägre total mortalitet mellan TEER+BMT jämfört med BMT vid observationspunkten ett år. Efter två år var den totala överlevnaden signifikant till förmån för BMT (konfidensintervallet överlappar inte tröskelvärdet). För Kortlandt-studien gäller detta även efter tre och fem år, medan det i studien av Giannini et al. föreligger neutrala förhållanden mellan behandlingarna.

Två år var den enda tidpunkt som de båda RCT:erna gemensamt rapporterade den rena kardiovaskulära mortaliteten (fig. 3). COAPT-studien rapporterade en signifikant reducerad mortalitet i TEER+BMT gruppen jämfört med BMT men denna observation verifierades inte från MITRA-FR

studien (fig. 3). Det teoretiska Numbers Needed to Treat (NNT)* värdet vid denna observationspunkt i COAPT-studien blev 9,1, dvs det krävdes 9,1 TEER interventioner för att undvika ett kardiovaskulärt dödsfall vid tidpunkten. Det bör framhållas att inte någon av RCT:erna hade kardiovaskulär död efter ett år som primärt effektmått.

Narrativ syntes: ingen säkerställd skillnad mellan TEER+BMT (intervention) jämfört med BMT (komparator) för total- och kardiovaskulär mortalitet oberoende av uppföljningstid.

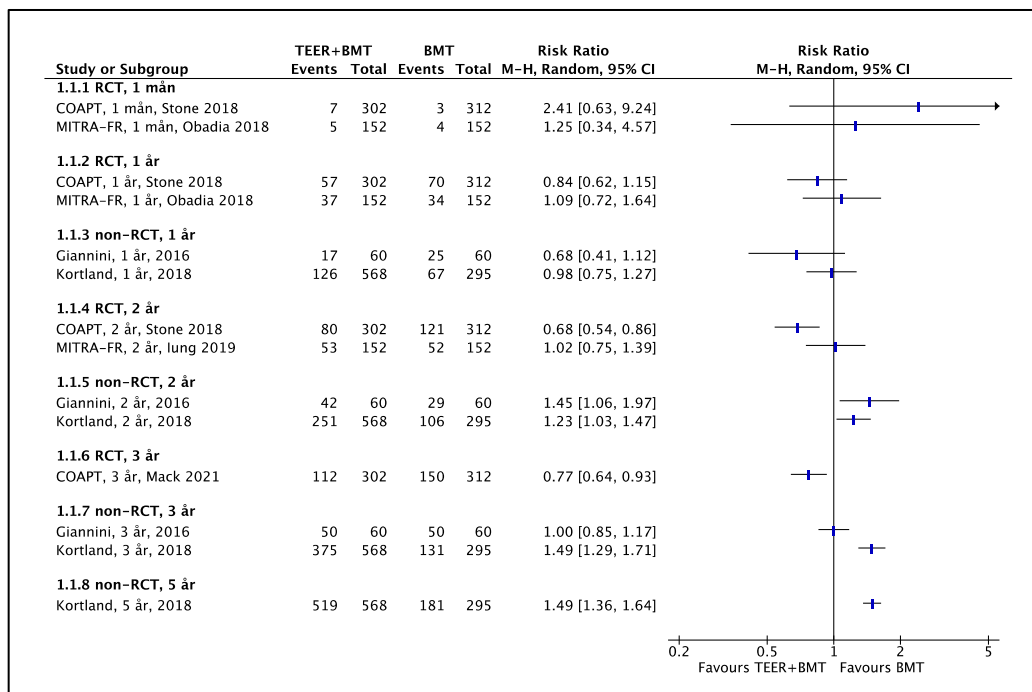
1. mån; inget talade för att en eventuell effekt av TEER var synlig.

1. år; samtliga konfidensintervall passerar tröskelvärdet. Projektgruppens samlade bedömning var därför: ingen skillnad mellan intervention och komparator.

2. år; den större av de två RCT:erna var positiv för TEER+BMT, detta kunde inte balanseras av det neutrala resultatet för den mindre RCT:n. De två icke-RCT:erna uppvisade en fördel för endast BMT. Trots dessa studiers relativt stora totala antal patienter (983 st, dock en betydande andel strukturell/blandad MI i TEER-gruppen, se avsnitt 5.2.1) blev projektgruppens samlade bedömning att det inte förelåg någon skillnad mellan behandlingsregimerna.

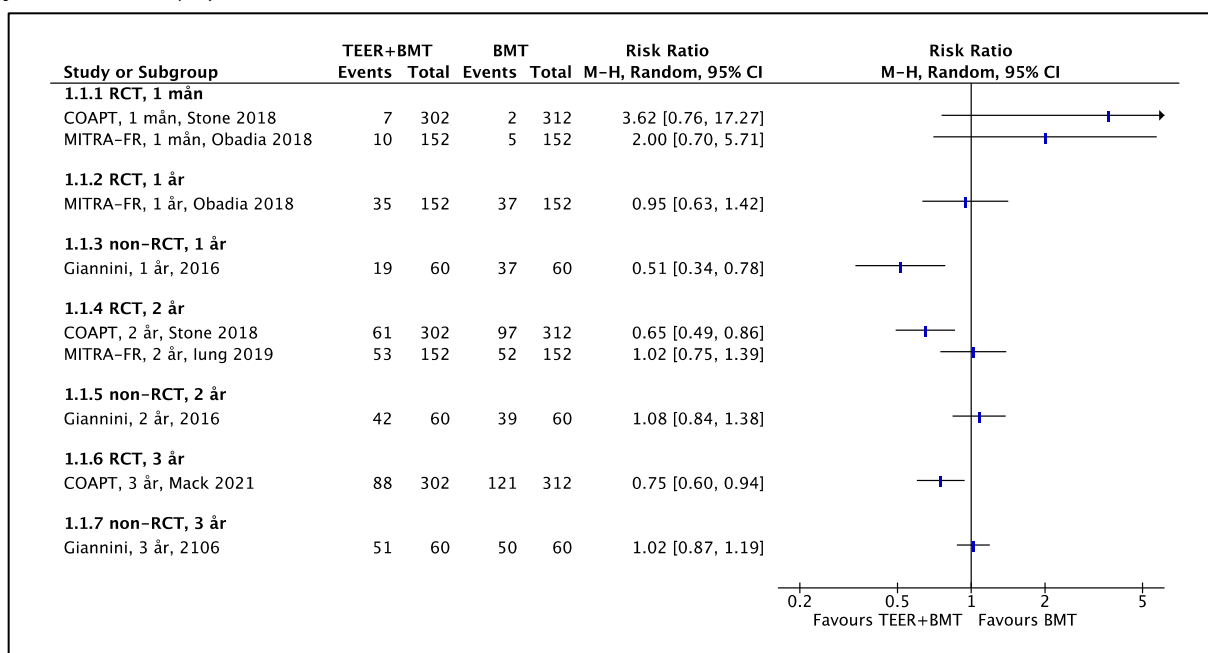
3-5. år; vid 3 år visade den större RCT:n fortsatt fördel TEER+BMT, den andra RCT:n har inte redovisat data, de två icke RCT:erna uppvisade antingen neutralitet eller fördel endast BMT, vilket samma studie visade vid 5 år. Den samlade bedömningen blev därför att inte heller efter denna uppföljningstid förelåg någon säkerställd skillnad.

Figur 2. Originalstudiernas rapporterade totala mortalitet för patientkategorin med funktionell MI (P₂).



* NNT = inverterade värdet av riskskillnaden mellan BMT och TEER+BMT, COAPT:1/(97/312)-(61/302)=9,1. I MITRA-FR studien förelåg inte någon skillnad mellan behandlingsarmarna avseende kardiovaskulär död. Därför är det inte heller meningsfullt att beräkna något NNT i denna studie.

Figur 3. Originalstudiernas rapporterade kardiovaskulära mortalitet för patientkategorin med funktionell MI (P₂).



Gemensam figurtext för fig 2 och 3. Data från inkluderade originalstudier från en månad upp till tre (kardiovask mortalitet) respektive fem (total mortalitet) år efter intervention, enligt intention to treat. Riskkvot (för riskskillnad som effektskattnings-mått, vg se appendix G) med 95%-konfidensintervall har använts som effektskattningsmått i en Random Effect Model. Ovan originalstudier har inte alla rapporterat effekttestimat vid samtliga observationspunkter. För den generella diskussionen kring de eventuella möjligheterna att göra en matematisk sammanvägning för effekttestimaten hänvisas till rapportavsnittet 4.1 Metoder för HTA analys.

Vidare är det ett observandum för RCT:erna; dessa har varken haft totalmortalitet eller kardiovaskulär mortalitet som primärt effektmått. För COAPT-studien var det primära effektmåttet återinläggning för hjärtsvikt efter vid två år. För MITRA-FR studien var det primära effektmåttet ett kompositmått bestående av total mortalitet och återinläggning för svikt vid ett år. Eftersom varken totalmortalitet eller kardiovaskulär mortalitet var primära effektmått föreligger en teoretisk risk för ett typ II fel (falskt negativa) vid jämförelse av effekttestimaten mellan studierna.

5.3.2 Funktionell MI, postoperativt MI mätt ekokardiografiskt, O₂

Vid en ekokardiografisk undersökning är det omöjligt att missa ett eventuellt mitralis-clip. En följd av detta är att diagnostikern då inte är blindad för vilken behandling patienten genomgått. Dessutom kan det eventuella clips:et leda till försvårad diagnostik av en eventuell MI. I COAPT-studiens huvudpublikation (Stone et al. 2018) granskades alla ekokardiografier via en central analysenhet, som var oberoende av implantationscentra. Detta till skillnad från MITRA-FR studien där ekokardiografierna granskades på respektive center.

Ekokardiografisk data vid utskrivning samt ett år i MITRA-FR studien redovisar regress av MI i de patienter som blivit behandlade med TEER, dock redovisas data utan statistisk information. Flertalet av patienterna blev ej undersökta, bortfallet var >25%. Ingen redovisning av insufficiensgrad hos de medicinskt behandlade patienterna redovisas.

I RCT:erna användes olika definitioner av den ekografiska MI:n. I MITRA-FR används följande definition av uttalad MI; EROA > 0,2 cm² eller regurgitations- volym >30 ml. Vid inklusion hade TEER- och BMT-gruppen ett medelvärde på EROA på 0,3 cm² samt regurgitant volume 45 ml. I COAPT-studien användes en annan definition; EROA >0,3 cm² bedömdes som måttlig till uttalad, vid >0,4 cm² samt ”regurgitant volume” >45 ml bedömdes den som uttalad.

Utgångsvärdet i TEER-gruppen var att 51% hade en uttalad MI och i den resterande delen (49%) i TEER-gruppen var den måttlig till uttalad. I armen för endast BMT-behandling var fördelningen: uttalad 45%, måttlig till uttalad 45%. Medelvärdet för EROA i båda grupperna var 0,4 cm². Vid 30 dagars uppföljningen av MI var den signifikant förbättrad i TEER-gruppen (grad <2+ 253 st, 93%) (bortfall <25% i respektive grupp). I BMT gruppen var andelen med motsvarande MI grad 34% (88 st).

I publikationen av Stone et al. (2018) redovisas ekokardiografisk uppföljningsdata efter ett år, TEER-gruppen var vid detta tillfälle signifikant bättre och hade 95% mot 47% MI för måttlig eller mindre eko-MI, i båda grupperna var bortfallet <25%. I supplementet till Stone et al. (2018) anges fortsatt statistisk skillnad vid 2 år mellan båda grupperna men bortfallet översteg 25%.

Ingen av de icke-RCT studierna (Giannini et al. 2016, Kortlandt et al. 2018) rapporterade ekokardiografisk klassificering vid uppföljningen.

Narrativ syntes: säkerställd skillnad förelåg till fördel för TEER+BMT jämfört med BMT vid en 1 och 2 års uppföljning. Projektgruppens samlade bedömning grundade sig endast på COAPT-studiens data från utskrivnings- och ett-års -data.

5.3.3 Funktionell MI, postop NYHA-grad, O₃

Symtomskattning enligt NYHA-klassificering gjordes i båda RCT-studierna. I COAPT-studien rapporterades att för TEER+BMT-gruppen var andelen överlevande patienter med NYHA-klass I-II: 72% och 59% efter 12 respektive 24 månader. I BMT-gruppen var motsvarande andel 50% och 39% över samma tidsintervall och skillnaderna var signifikanta vid båda tillfällena (Stone et al. 2018).

I MITRA-FR-studien redovisades också NYHA-klassificering (Iung et al. 2019). Numeriska värden för andelen patienter i respektive grupp angavs inte, men man rapporterade att det inte förelåg någon skillnad mellan grupperna vare sig vid 12 eller 24 månader.

Bortfallet i COAPT ter sig acceptabel och är klart <25% (denna rapport's lägst godtagbara bortfall, se tab. 1). I MITRA-FR angav man att bortfallet vid uppföljningen ersattes med (imputerades till) NYHA-klass IV för att inte överskatta utfallet (Iung et al. 2019). Vilket således återger det sämsta tänkbara utfallet. Man anger inte i detalj hur stort bortfallet var – detta leder till att analysen av

effektmåttet NYHA-klassifikation bör göras med försiktighet. I denna rapport har detta effektmått från MITRA-FR därför exkluderats från tillförlitlighetsbedömningen (GRADE).

För de icke-randomiserade kontrollerade studierna (Giannini et al. 2016, Kortlandt et al. 2018) rapporterades inte NYHA-klassificering vid uppföljningen.

Narrativ syntes: säkerställd skillnad förelåg till fördel för TEER+BMT jämfört med BMT vid en 1 och 2 års uppföljning. Projektgruppens samlade bedömning grundade sig endast på COAPT-studiens data från ett- och tvåårsdata.

5.3.4 Funktionell MI, återinläggning för hjärtsvikt, O₄

COAPT-studien (Stone 2018) är den enda studie som hade återinläggning för hjärtsvikt som primärt effektmått, mätt över två år. Det höggradigt signifikanta resultaten visade att dubbelt så stor andel, angivet som kvoten för totalantalet inläggningar dividerat med antalet patientår, av de som erhöll BMT av återinlades i förhållande till de som hade fått TEER som tilläggsbehandling.

I MITRA-FR studien (Obadia 2018 och Jung 2019) är inte återinläggning ett ensamt effektmått utan det ingår i ett kompositmått tillsammans med totalmortalitet.

Någon skillnad mellan interventions- och komparatorbehandlingen förelåg ej varken efter ett eller två år. Således divergerar resultaten för detta effektmått mellan de två RCT:erna.

Endast i en av de två icke-RCT:erna har effektmåttet redovisats. I Giannini (2015) publikationen anges estimatet som återinläggningsfri kardiell överlevnad i procent. Efter första året förelåg ingen skillnad, medan vid medianuppföljningstiden på 1,5 år förelåg en signifikant sådan till förmån för TEER.

Effektmåttet återinläggning för hjärtinsufficiens har varit utmanande att genomlysas. För alla studierna föreligger det svårigheter att identifiera hur man hanterat grunddata. Projektgruppen konsulterade därför extern biomedicinsk statistisk expertis (Dr C Ryk, SBU).

Den narrativa sammanvägningen av ingående studiernas resultat (från publikationer och supplement) får betraktas som så svårfångad att ett sammanvägt effekttestimat inte med säkerhet kunnat erhållas. Man får vidare konkludera att det föreligger en resultat-diskrepans för effektmåttet, vilket det även gör för de andra centrala effektmåtten såsom total- och kardiovaskulär mortalitet. Sammantaget har detta lett till någon GRADE-bedömning inte har genomförts.

Narrativ syntes: till följd av ofullständig redovisning och tolkningssvårigheter av ingående originaldata. Projektgruppen har därför inte ansett det möjligt att göra någon sammanvägning syftande till ett gemensamt effekttestimat, dvs någon samlad klinisk bedömning har inte gjorts.

5.3.5 Funktionell MI, komplikationer: procedurrelaterade och andra, O₅

Komplikationer kan indelas i de som är relaterade till själva den endovaskulära klaffbehandlingen och mer generella gällande för MI-patienten som sådan.

De båda RCT:erna angav kompositmått för komplikationer relaterade till TEER-proceduren, om än på ett heterogent sätt. COAPT-studien hade detta som ett primärt effektmått mätt över ett år. Av de patienter som genomgick TEER-behandling i COAPT-studien var 3,4% som fick komplikationer som kunde härledas till proceduren, vilket var signifikant lägre än den pre-specifierade säkerhetsmarginalen. I MITRA-FR studien låg motsvarande siffra 14,6%. I denna studie ingick även blödning i kompositmättet. Någon prespecifierad säkerhetsmarginal var inte angiven. Som ett övergripande mått på procedurrelaterad komplikation kan 1 månaders total- och kardiovaskulär mortalitet användas (se fig 2 och 3). Det förelåg ingen skillnad inbördes mellan behandlingsarmarna inom studierna, ej heller skilde sig studierna åt gentemot varandra. Mortalitetssiffrorna låg mellan 2,3 och 6,6%.

I Gianninis (2015) icke-RCT studie redovisades att TEER-behandling inte hade lett till varken någon procedurrelaterad dödlighet eller att det inträffat några dödsfall under den initiala ineliggande vården.

I studierna är det inte möjligt att med säkerhet bedöma ett orsakssamband för övriga negativa händelser för patienterna, då det finns en över tid välkänd försämring i MI-sjukdomen som sådan. Dock kan man inte identifiera en ökad frekvens av sådana händelser (exempelvis hjärtinfarkt, revaskularisering, slaganfall, resynkronisering, njurinsufficiens) i någon av behandlingsarmarna i RCT:erna.

Narrativ syntes: TEER-proceduren i sig har rapporterats ha en varierande grad (0-14,6%) av komplikationer. Någon samlad bedömning har projektgruppen inte kunnat göra då spridning och komplikationsdefinitioner skiljde sig åt.

5.3.6 Funktionell MI, reintervention på klaffen, O₆

Grunddata för reintervention relaterad till klaffen finns i flera av de inkluderade studierna, dock är det inte alltid möjligt att skilja mellan subkategori O_{6a} (akut/peroperativ) och O_{6b} (efter att patienten lämnat ineliggande vård). Data presenteras antingen uppdelade på intraoperativa reinterventioner eller som ett totalvärde för reinterventioner under hela uppföljningen. Sammanfattningsvis förefaller risken för att behöva reintervenera på klaffen vara relativt låg både för de initialt kirurgiskt opererade patienterna och de med TEER. Den högsta siffran för reintervention förefaller vara i studien av Buzzatti et al. (2019) där 6 % av TEER patienter behövde reinterveneras på något sätt.

Narrativ syntes: till följd av ofullständig redovisning och tolkningssvårigheter av ingående originaldata har det för projektgruppen inte varit möjligt göra någon sammanvägning syftande till ett gemensamt effektestimat

5.3.7 Funktionell MI, hälsorelaterad livskvalitet, O₇

Data gällande hälsorelaterad livskvalitet (HrQoL) är sparsamma och bedömningen baseras enbart på COAPT-studien (Arnold et al. 2019). Denna visade signifikant bättre livskvalitet enligt det primära utfallsmåttet Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire - Overall Summary Score (KCCQ-OS, se faktaruta 4) i interventionsgruppen såväl vid 1-mån uppföljningen som vid 6, 12 och 24 månaders uppföljningarna. De båda COAPT-gruppernas utgångsvärde var i snitt 52 respektive 53 (SD: ±23, ±22) skalsteg, vid sex månader var värdet 71 (±21) i TEER+BMT gruppen och i BMT gruppen 59 (±25). I båda grupperna förbättrades patienterna kliniskt (MCID >5 skalsteg) och därmed signifikant i jämförelse med sitt eget utgångsvärde. TEER+BMT-gruppen var även signifikant bättre än BMT. I publikationen redovisades även HQoL-utfallet enligt Short Form-36 (SF-36) instrumentet (se faktaruta 4). Detta resultat var helt i analogi med resultatet från mätningen med KCCQ.

I studieprotokollet för MITRA-FR står det att HrQoL ska mätas med hjälp av EQ-5D vid 6 och 12 månader. Någon publicerad information för detta utfallsmått har inte kunnat identifieras.

Narrativ syntes: säkerställd skillnad förelåg till fördel för TEER+BMT jämfört med BMT. Projektgruppens samlade bedömning grundade sig endast på COAPT-studiens data från utskrivnings data och 6 mån uppföljning.

5.3.8 Strukturell MI

Den publicerad data som exklusivt analyserade strukturell MI behandlad med TEER är mycket begränsad. En stor andel av den befintliga litteraturen har blandpopulation av både strukturellt och funktionellt betingad MI. Detta leder till svårigheter att värdera TEER-behandlingen exklusivt.

Endast ett arbete, Buzzatti et al. (2019), se ovan synopsis, har efter rapportens litteraturgenomgång bedömts vara relevant och av minst medelhög risk för snedvridning.

Narrativ syntes: underlaget för värderingen av TEER kontra OMVR är synnerligen begränsat och en syntes bedömdes inte vara möjlig att utföra. Projektgruppen har därmed inte kunnat göra någon samlad bedömning

5.4 Tillförlitlighetsbedömning enligt GRADE

För utförlig information var god se appendix H och sammanfattning av denna bedömning se nedan avsnitt 5.5.

Följande GRADE-nomenklatur användes; ⊕⊕⊕⊕ stark vetenskaplig tillförlitlighet, ⊕⊕⊕ måttlig vetenskaplig tillförlitlighet, ⊕⊕ begränsad vetenskaplig tillförlitlighet, ⊕ otillräcklig vetenskaplig tillförlitlighet (SBU 2017).

5.5 Sammanställning av utvärderat kunskapsläge och tillförlitlighetsbedömning enligt GRADE.

Tabell 2. Sammanfattning av kliniska resultat med tillhörande vetenskaplig bedömning av tillförlitligheten enligt GRADE för patienter med funktionell MI.

Effektått, tid	Klinisk sammanfattning och sammanvägd tillförlitlighets bedömning	GRADE-nivå
O1 _a ; totalmortalitet mortalitet: 1 mån och 1 år.	Ingen säkerställd skillnad mellan TEER+BMT (intervention) jämfört med BMT (komparator), måttlig vetenskaplig tillförlitlighet.	⊕⊕⊕⊕
O1 _a ; totalmortalitet mortalitet: 2 och 3-5 år.	Ingen säkerställd skillnad mellan TEER+BMT jämfört med BMT, begränsad tillförlitlighet.	⊕⊕⊕
O1 _b ; kardiovaskulär mortalitet: 1 mån.	Ingen säkerställd skillnad mellan TEER+BMT jämfört med BMT, måttlig tillförlitlighet.	⊕⊕⊕⊕
O1 _b ; kardiovaskulär mortalitet: 1, 2 och 3 år.	Ingen säkerställd skillnad mellan TEER+BMT jämfört med BMT, begränsad tillförlitlighet.	⊕⊕⊕
O2; ekokardiografisk klass, 1 och 2 år.	Säkerställd skillnad förelåg till fördel för TEER+BMT jämfört med BMT, begränsad tillförlitlighet.	⊕⊕⊕
O3; NYHA-klass, 1 och 2 år.	Säkerställd skillnad förelåg till fördel för TEER+BMT jämfört med BMT, begränsad tillförlitlighet.	⊕⊕⊕
O4; återinskrivning för hjärtsvikt	Till följd av ofullständig redovisning och tolkningssvårigheter av ingående originaldata har det inte varit möjligt göra någon sammanvägning syftande till ett gemensamt effekttestimat, varför den vetenskapliga tillförlitligheten bedöms som otillräcklig.	⊕⊕⊕⊕
O5; procedurrelaterade komplikationer	studiernas risk för patientselektion, studiernas olika definitioner av effektåttet samt risk för möjligt jäv ledde sammantaget till bedömningen otillräcklig tillförlitlighet.	⊕⊕⊕⊕
O6; reintervention på klaffen	Till följd av ofullständig redovisning och tolkningssvårigheter av ingående originaldata har det inte varit möjligt göra någon sammanvägning syftande till ett gemensamt effekttestimat, varför den vetenskapliga tillförlitligheten bedöms som otillräcklig.	⊕⊕⊕⊕
O7; hälsorelaterad livskvalitet, 1 och 6 mån	Säkerställd skillnad förelåg till fördel för TEER+BMT jämfört med BMT, begränsad tillförlitlighet.	⊕⊕⊕

För mer utförliga redovisningar var god se avsnitt 5.3.1 – 5.3.7 och för GRADE-bedömning var god se appendix H.

5.6 Beskrivning av inkluderade systematiska översikter och HTA-rapporter

Litteratursökningen för de systematiska översikterna gav ett initialt utfall på 19 st, efter relevansbedömning och kvalitetsgranskning (enligt ROBIS ((Risk Of Bias In Systematic Reviews, ROBIS), sammanfattad i appendix E, tab E4) kvarstod elva översikter. Översikternas kliniska resultat och hur dessa har erhållits är översiktligt sammanfattade och tabellerade i tab E5.

Enligt ROBIS-granskningen får man fram en viss sammanvägd risknivå (tre nivåer: låg/hög/oklar risk för snedvridning) på basen av hur den enskilda översikten utvärderas utifrån fem olika kvalitets domäner.

Tolkningen av dessa SÖ har berett projektgruppen ett visst mått av svårigheter. Den domän som varit den tydligaste stötestenen var domänen för Analys och Syntes. Efter intern diskussion i projektgruppen samt konsultation av extern statistisk expertis beslöts att narrativ syntes var det korrekta. I åtta av de elva inkluderade översikterna användes en matematisk sammanvägningsmetod med metaanalys, vanligen Random Effect Model med odds- och/eller hazardkvot som effektskattning. I de övriga översikterna har en narrativ syntes med mer deskriptiv tolkning använts.

Konsekvensen av ovan var tvåfaldig; a) att gruppens sammantagna bedömning av risken för snedvridning (enl ROBIS-verktyget) blev ”oklar”, b) men att dessa systematiska översikter ändå skulle beaktas i rapporten som en reflexion mot vår narrativa syntes.

Endast två (Ansari et al, 2015 och Hayes 2020) relevanta HTA-rapporter identifierades. Ansari exkluderades på grund av att den publicerades innan 2019. Hayes Inc. (Dallas Texas) exkluderas av finansiella skäl då denna kommersiella HTA-organisationen begärde \$15000 för en kopia till HTA syd.

5.7 Riktlinjer och rekommendationer i urval

Tabell: 3, Rekommendation och vetenskaplig tillförlitlighetsnivå för TEER-behandling från europeiska och amerikanska professionsorganisation.

Organisation:	ESC/EACTS (2021)		ACC/AHA/HFSA (2020)	
Patientkategori enl PICO / typ av MI	Rekommendation (Class)	Vetenskaplig nivå (Level)	Rekommendation (COR, Class of Recommendation)	Vetenskaplig nivå (LOE, Level of Evidence)
P1 / strukturell MI	IIb	B	2a	B-NR
P2 / funktionell MI	IIb	C	2a	B-R

För definitioner i ovan tabell var god se appendix I.

Socialstyrelsens senaste hjärtriktlinjer är från 2018. Riktlinjerna är under omfattande revision varför de befintliga inte är inkluderade. Även den brittiska organisationen NICE (2019) har publicerat rekommendationer för mitralisklaffs-intervention (TEER). Dessa rekommendationers kliniska betydelse finner projektgruppen svåra att tillämpa i den svenska kontexten idag. Av denna anledning är dessa riktlinjer inte inkluderade i tabellen ovan.

5.8 Praxisundersökning

För att utvärdera TEER med en jämförbar grupp patienter som opereras med öppen kirurgi gjordes en praxisundersökning vid Sus-Lund. Generellt så genomgår endast patienter med funktionell mitralisinsufficiens öppen operation om det kombineras med annan planerad hjärtkirurgi som t ex bypass operation eller ytterligare operation på en annan hjärtklaff. Vi valde att selektera fram en äldre kohort med MI som genomgått isolerad mitraliskirurgi och jämförde den mot de 15 första patienterna som erhöll TEER-behandling.

Klinikekonomer på VO Thorax-Kärl samt VO Hjärt-Lungmedicin var behjälpliga att utifrån ICD- och operationskoder hämta in information om patienterna som behandlats för MI både med öppen operation (strukturell MI utan annan kirurgisk åtgärd) och TEER (strukturell eller funktionell MI) med MitraClip.

ICD- och operationskoder för operation av mitralisklaff (både med plastik och med biologisk klaff) eftersöktes för samtliga patienter som opererats vid SUS-Lund pga MI och som vid operationsdatumet var ≥ 80 år och som samtidigt inte genomgick annan hjärtkirurgisk åtgärd som bypass operation eller operation på ytterligare en klaff. Denna typ av isolerad MI-operation har utförts vid enheten sedan flera decennier. Under perioden 2016-2020 fann man totalt 52 patienter ≥ 80 år som genomgått öppen hjärtkirurgi på mitralisklaffen pga MI. 14 patienter (medianålder 82, range 80-88 år) uppfyllde alla kriterierna för vidare analys.

För jämförelse med TEER (medianålder 83, range 71-91 år) användes data från de 15 patienter som genomgått TEER med MitraClip från april 2019 till april 2021 vilket var de första 15 patienterna som behandlats med TEER i Lund.

För båda gruppernas dokumenterade endast vårdtiden på SUS-Lund avseende dagar på intensivvård och vårdavdelning, kostnad samt riskscore enligt Logistic EURO Score och STS Score (se tab 4). Svårigheter att på ett korrekt sätt följa upp vårdtider utanför Sus-Lund är en begränsning dock praktiskt svårt att genomföra på ett korrekt sätt

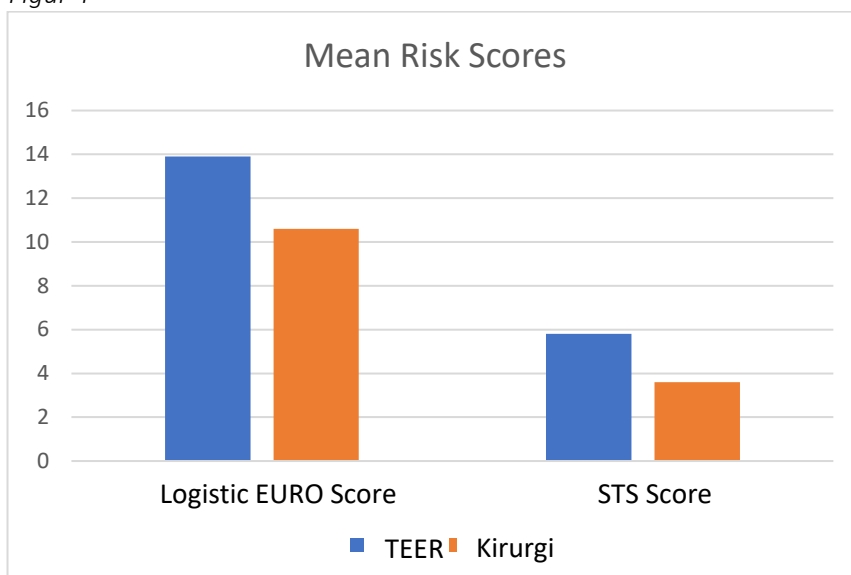
Klinikekonomerna kunde sedan ta fram kostnaden för vården på SUS-Lund vid tillfället för behandlingen av patienternas MI.

Tabell 4 och figur 4 visar riskscore med Logistic EURO Score och STS Score för TEER respektive OMVR från praxismaterialet. Både medel och medianvärden ligger inom det intervall som brukar klassas som intermediär risk (se Faktaruta 4). Riskscorevärdena är likartade men numeriskt något högre i TEER gruppen.

Tabell 4

Uppmätta risk scorer för ingående patienter i praxistudien			
Logistic EURO Score (%)			
TEER		OMVR	
medel (median)	range	medel (median)	range
13,9 (10,8)	6,6-32,5	10,6 (10,0)	6,2-15,6
STS Score (%)			
TEER		OMVR	
medel (median)	range	medel (median)	range
5,8 (5,3)	2,0-10,2	3,6 (3,4)	2,3-6,1

Figur 4



För definitioner och bakgrund till använda riskscore vg se avsnitt 4.3 samt faktaruta 4.

5.9 Organisation

Behandling för symptomgivande MI med TEER tillhör högspecialiserad vård både i utredningsfasen samt under själva ingreppet. Det är synnerligen viktigt att patienter som kan komma ifråga för TEER först utreds och eventuell optimeras i den farmakologiska behandlingen. Därefter bör patienten diskuteras på en multidisciplinär behandlingskonferens med deltagande av thoraxkirurger och kardiologer/specialister i klinisk fysiologi väl förtrodda med TEER. Detta för att dels bedöma om patienten är lämpad för TEER och dels inhämta värdering från andra specialister som kan vara av värde, som t ex anestesiologer och kardiologer med inriktning på hjärtsvikt.

Själva behandlingen med TEER bör utföras på ett högspecialiserat center med tillgång till en bred kompetens och stor vana inom interventionell kardiologi och tillgång till thoraxkirurgi för att inte bara utföra själva ingreppet utan för att även kunna hantera eventuella komplikationer.

Den högspecialiserade sjukvården skall ses som en resurs dit den övriga sjukvården kan vända sig för värdering av patienter med symtomgivande uttalad MI som kan behöva interventionell eller operativ behandling av mitralisklaffen. Bedömningen och eventuella behandlingen vare sig det blir operativ, interventionell eller farmakologisk behandling, sker sedan efter rekommendation från den högspecialiserade vårdenheten. För de patienter som kräver åtgärd på mitralklaffen så får man se TEER och öppen kirurgi som komplementära och inte konkurrerande.

5.10 Hälsoekonomi

5.10.1 Hälsoekonomiska utvärderingar

I projektets litteratursökning identifierades totalt 16 artiklar med hälsoekonomiska utvärderingar som jämförde endovaskulär teknik (TEER) i kombination med bästa medicinska behandling (BMT) jämfört enbart BMT vid MI. Efter sällning på titel och sammanfattning samt relevansbedömning utifrån fulltext återstod två artiklar. Dessa rapporterade resultat från analyser som bedömdes vara överförbara till svenska förhållanden och använde effektdata från någon av de två kliniska prövningar som svarar mot rapportens PICO.

I appendix J finns en tabellerad översikt av inkluderade artiklar som beräknat kostnadseffektivitet för TEER tillsammans med bästa medicinska behandling jämfört med enbart bästa medicinska behandling. Båda studierna har ett hälso- och sjukvårdsperspektiv, är från Storbritannien och använde underlag från COAPT med uppföljning upp till 24 månader. Shore et al. (2020) använde resultat på gruppnivå från COAPT medan Cohen et al. (2022) utgick från individdata från studien vid studieperiodens slut (24 månader).

För analyser av kostnadseffektivitet med kort tidshorisont, exempelvis två år, innebär de inledande behandlingskostnaderna för TEER att kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår blir hög. Detta eftersom skillnaden i ackumulerade patientnytta är begränsad utifrån små skillnader i dödlighet och NYHA-klass samt kort uppföljningstid.

Studierna presenterade också modellbaserade resultat med framskrivningar av kostnader och patientnytta som ankras i studiernas resultat vid 12- respektive 24-månader. Patienterna i interventions- och kontrollgrupp antogs behålla sin NYHA-klass framåt i tiden. NYHA klassificeringen vid COAPT:s mätpunkter påverkar därmed kostnader och patientnytta i de längre

tidsperspektiven. Studierna konstaterar samfällt att studiernas resultat och extrapoleringarnas antaganden om dödlighet har avgörande betydelse för bedömningen av kostnadseffektivitet.

Båda studierna pekar på en måttlig kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår utifrån de antaganden behandlingseffekter efter studietidens slut. Patientnyttan under COAPT:s uppföljningstid är liten i förhållande till kostnaden trots skillnaden i överlevnad. Mot bakgrund av att merparten av patienterna lever vid studiens slut bidrar de modellbaserade analyserna med relevant ytterligare information. I ett livstidsperspektiv var kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår mellan 20 000 och 30 000 brittiska pund (mellan 240000 och 360000 kronor) med ett brittiskt hälso- och sjukvårdsperspektiv. Studierna räknade med att kostnaden för MitraClip var 16 500 brittiska pund (omkring 200000 kronor).

En fransk studie jämförde resultat för kostnadseffektivitet med utgångspunkt i effektskattningar från Mitra-Fr respektive COAPT-studierna (Armoiry et al. 2020). Denna studie ingår inte i tabell 4 nedan eftersom analyser av kostnadseffektivitet från en fransk hälso- och sjukvårdsmiljö inte bedöms som överförbara till svenska förhållanden. Däremot illustrerar studien på ett tydligt sätt betydelsen av underlag och antaganden om överlevnad för den beräknade kostnadseffektiviteten. Armoiry och medförfattare använder samma modell med en 30-årig tidshorisont och effektdata från COAPT respektive Mitra-Fr. Modellen beräknar ungefär samma merkostnad för TEER tillsammans med bästa medicinska behandling (26 000 euro respektive 25 000 euro) men skillnaden i patientnytta är stor. Utifrån COAPT-studiens resultat skulle TEER tillsammans med bästa medicinska behandling ge 1,19 kvalitetsjusterade levnadsår (QALY) medan data från Mitra-Fr gav 0,00387 QALY. Den stora skillnaden i förväntad nytta har avgörande betydelse för kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår: utifrån COAPT var den omkring 22 000 euro och utifrån Mitra-Fr var den 6,5 miljoner Euro.

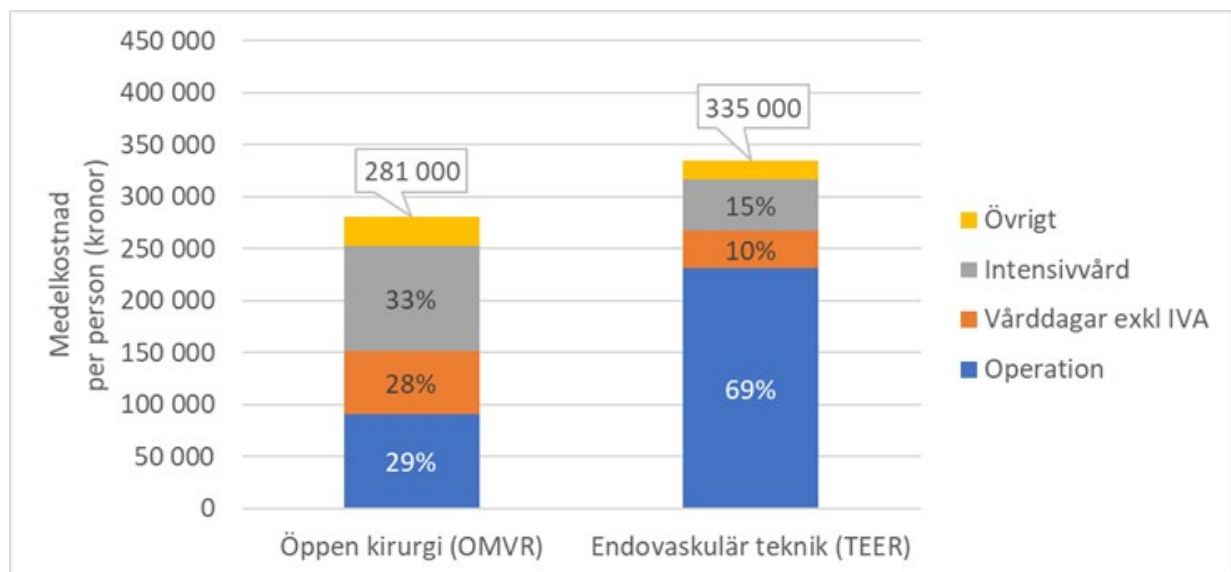
5.10.2 Kostnads kalkyl utifrån regionala data

Projektgruppen har sammanställt vårdkonsumtionsdata för personer med MI som erhållit behandling med TEER (n=15) och med öppen kirurgi (n=14). Kostnaderna varierade (TEER (min-max) 276 000 - 919 000 kronor; öppen kirurgi 142 000 - 728 000 kronor) där båda grupperna hade en individ som med totala kostnader som var mer än dubbelt så stora som medelkostnaden för övriga patienter. Nedan redovisas resultat utan dessa personer och Appendix M redovisar motsvarande resultat då samtliga personer ingår. Vårdkonsumtionsdata omfattar den vård som individerna erhållit endast under vårdtiden på Skånes universitetssjukhus-Lund, men inte vidare uppföljning efter utskrivning av praktiska då en väsentlig andel kom utanför region Skåne. Underlaget är således begränsat både till en vårdepisod och avseende uppföljningstid.

Figur 5 visar medelkostnader för öppen kirurgi och med TEER vid MI. Medelkostnaden för öppen kirurgi var 281000 kronor och den var 19% högre, 335000 kronor, för TEER. För öppen kirurgi bidrog kostnader för operation, dagar på intensivvårdsavdelning och dagar på vårdavdelning med omkring 30% av kostnaderna vardera. För TEER var operationskostnaden den dominerande kostnadsposten och utgjorde nästan 70% av medelkostnaden. I operationskostnader ingick operatörstid, anestestid och material. Den genomsnittliga materialkostnaden vid TEER var 225 000 kronor. Detta kan jämföras med en genomsnittlig total operationskostnad för öppen kirurgi på 92 000 kronor.

Medelkostnaden för intensivvård på intensivvårdsavdelning eller på hjärtintensivvårdsavdelning var drygt 100000 kronor för personer som fick öppen kirurgi men stannade vid knappt 68000 kronor för TEER. En slutsats från detta begränsade patientmaterial pekar på att även om personer som erhållit behandling med TEER behöver mindre intensivvård så täcker den kostnadsbesparingen mindre än en tredjedel av materialkostnaden för TEER-ingreppet.

Fig 5, Medelkostnad per person för vårdepisod på Skånes universitetssjukhus för personer med öppen kirurgi (n=14) och endovaskulär teknik (n=15). En individ i vardera gruppen med mycket höga kostnader exkluderades. IVA – intensivvårdsavdelning, OMVR - Open Mitral Valve Repair, TEER - Transcatheter Edge-to-Edge Repair.



6 Identifierade kunskapsluckor

Flera av de för rapporten relevanta utfallsmått som sakkunniggruppen definierade i inledningsskedet, visade sig efter litteratursökning och -genomgång samt vid dataextraktion vara svåra att kunna uttala sig om med hög vetenskaplig tillförlitlighet.

Till stor del beror detta på vetenskapliga tillkortakommande i designen av de ingående studierna. I de två stora RCT:erna, COAPT och MITRA-FR, har man visserligen använt sig av lottnings mellan de två behandlingsarmarna men båda studierna är i övrigt obalanserade med påföljande risker för bias. Vidare

har viktiga effektmått (återinläggning och mortalitet) redovisats som delkomponenter i kompositmått. Det är inte orimligt att misstänka att orsaken till detta tillvägagångssätt kan ha berott på att den befintliga studiepopulationen varit storleksmässigt otillräcklig för att kunna ha vissa effektmått fristående istället för att ingå i kompositmått. Vad som än är orsaken har detta tillvägagångssätt lett till stora svårigheter att extrahera relevant grunddata.

Vidare var det vissa effektmått (exempelvis återinläggning, reintervention på klaff, HqoL* mm) som endast i begränsad omfattning redovisats, trots att man i studieprotokoll har angivit att det skulle ske. Ytterligare osäkerhetsfaktorer vid extraktionen av data var den i sammanhanget stora andelen data som saknas vid uppföljning (missing data) och andelen data som är imputerad.

Det finns inneboende designsvagheter även hos icke-RCT:erna. De var retrospektiva till sin karaktär och även om man har vinnlagt sig om att försöka skapa demografiskt och komorbidetsmässigt lika grupper var detta svårt eftersom icke identifierade men potentiellt viktiga skillnader ändå kan finnas. Vidare har det i dessa studier inte alltid varit helt tydligt kring differentiering mellan funktionell versus strukturell MI.

Ur patientperspektiv hade det varit till denna rapportens fördel om redovisade effektmått hade innehållit distinktionen mellan statistisk skillnad och klinisk skillnad, med etablerade begrepp som MCID* (Minimally Clinical Important Difference) exempelvis via PROMs (Patient Reported Outcomes Measures).

Det finns också anledning att kommentera effektmåttet sjukhusvistelse. Funnen litteratur gav begränsad resultat. Dock måste man även ifrågasätta relevansen av att utvärdera och jämföra denna data i aktuell svensk kontext där längden på sjukhusvistelse är avhängig många andra faktorer än de rent behandlingsmässiga resultaten. Till exempel väntetider för vård på annan vårdnivå, alternativt hemtjänst, förskjutningar i elektivt interventionsprogram till förmån för akuta åtgärder med förlängda vårdtider som följd etc. Vidare är den ena, COAPT, av de två tongivande RCT:erna genomförd enligt en helt annan finansieringsprincip än den svenska. Dels är det amerikanska beroende till stor del av egna försäkringar och dels var COAPT var helfinansierad av MitraClip-företaget, dvs motsatsen till den svenska kontexten.

En konsekvens av detta är att effektmåttet ”sjukhusvistelse” inte inkluderats på PICO-nivå och får därmed betraktas som en kunskapslucka.

Det är viktigt att betona den stora kunskapslucka som, i princip, rör hela patientkategorin med strukturell MI. Ambitionen i sakkunniggruppens arbete har varit att finna publicerad vetenskaplig litteratur även för denna patientkategori, men har inte lyckats med detta, utifrån uppställt PICO och avgränsningar. Det föreligger stora volymsmässiga skillnader i publicerade data av godtagbar kvalitet

* Med undantag för rapporteringen av HqoL-data i COAPT-studien, Arnold et al. 2019.

mellan rapportens två patientkategorier, funktionell och strukturell MI. Relativt sett är kunskapsluckan större för patienter med strukturell jämfört med funktionell MI.

Man kan således dra slutsatsen att de funna effekttestimaten för majoriteten av de i PICO:t definierade utfallsmåtten fortfarande till större eller mindre del fortfarande är kunskapsluckor.

7 Diskussion

7.1 Kliniska aspekter

Mitralisinsufficiens är en vanlig sjukdom. Oberoende av vilken variant av MI som föreligger kan hela spektrumet från obetydliga till uttalade symtom föreligga. I sjukdomens naturlförlopp föreligger vanligen en symtomprogression från ringa till både tydligt livsstilsinskränkande med påverkan på det dagliga livet men även till att vara den sjukdom som finalt avslutar patientens liv.

Vid uttalade MI-betingade besvär är det projektgruppens bedömning att sjukdomens svårighetsgrad enligt SoS vedertagna matris (Broqvist et al, 2017) bör betraktas som Stor till Mycket Stor (vg se appendix K för bedömning domänsvis).

Man kan med fog hävda att introduktionen av den minimalinvasiva endovaskulära mitralisklaffs-behandlingen har varit ett paradigmskifte för MI-patienten och sjukvården och till dags dato har >150000 patienter i världen behandlats med MitraClip (enl fabrikanter Abbott Vascular). För patienten med strukturell MI introducerades en åtgärd som i vissa fall skulle kunna ersätta den öppna hjärtkirurgiska metoden som varit förhärskande för att i en del fall på ett mindre påfrestande sätt kunna behandla patienter med förhöjd risk eller oacceptabelt hög risk för kirurgi. För patienten med funktionell MI skulle behandlingen kunna användas som ett tillägg till farmakologisk terapi och kunna ge positiva patientnära effekter till en grupp patienter där kirurgi vanligtvis inte utförs i avsaknad av annan hjärtsjukdom där operation planeras.

Internationellt har behandlingen använts allt intensivare sedan 2010-talet. Nationellt och vid Sus har användningen varit mer begränsad. Detta kan vara beroende av att metodens evidensbaserade plats i behandlingsarsenalen varit begränsad, vilket bla avspeglas i det faktum att de dominerande internationella professionsorganisationerna har gjort delvis olika tolkningar av den tillgängliga vetenskapen för sina rekommendationer (se tab 3 samt appendix I). Vidare har SBU identifierat olika aspekter av endovaskulär mitralisklaffsbehandling som kunskapsluckor, 2014 och 2019. Det finns även stora kommersiella som krafter som agerar kring dessa patienter, exemplifierat av producentens hel/del-finansieringen av de två stora RCT:erna, COAPT och MITRA-FR.

Rapportens styrkor och svagheter; till styrkorna kan hänföras att den är genomförd utifrån en validerad och internationellt vedertagen metod med mindre ämnesspecifika och lokala anpassningar. Metodens delmoment kan sammanfattas enligt följande: PICO-modell, fullständig och strukturerad litteratursökning, relevansbedömning, fulltextgranskning avseende risk för systematisk snedvridning, data extraktion, syntesarbete, statistisk bearbetning samt den avslutande vetenskaplig tillförlitlighetsbedömningen samt granskning av externt sakkunniga.

Sakkunniggruppen har bestått av erfarna och ojäviga kardiologer, med representation från kardiologins olika subspecialiteter relevanta för aktuellt ämnesområde, samt representation från såväl universitets- som centralsjukhus. Vidare har gruppen haft thoraxkirurgisk expertis representerad. Till sin assistans har även gruppen haft extern konsult (Dr C Ryk, SBU) för de mer komplicerade delarna av data dechiffringen och vägledning för statistisk analys.

Trots rapportens styrkor föreligger även svagheter. Dessa kan huvudsakligen hänföras till att majoriteten av de publicerade vetenskapliga artiklarna, oberoende av härkomst, storlek och design, har redovisat ingående data på ett svårgenomträngligt sätt. Detta har försvårat dataextraktion, tolkning och därmed analysen. Detta bör hållas i åtanke vid eventuella övergripande beslut som fattas på basen av denna rapport.

De sammanvägda kliniska resultaten och dess vetenskapliga tillförlitlighet för funktionell MI är sammanfattade i tabell 2 och för strukturell MI under avsnitt 5.3.8. Eftersom originaldata av god kvalitet har varit begränsad och till väsentliga delar även varit divergerande är det inte förvånande att även de systematiska översikterna, som är publicerade efter redovisningen av RCT:ernas tvåårs uppföljning varit motstridiga. De systematiska översikternas rapporterade resultat är sammanfattade i appendix F, tabell F2.

Tre essentiella patientnära effektmått har utvärderats, mortalitet mätt som total och kardiovaskulär, hjärtsviktsbetingad återinläggning samt hälsorelaterad livskvalitet. Projektgruppens tolkning av befintliga data var att det inte förelåg någon säkerställd skillnad avseende mortalitet vare sig total eller kardiovaskulär, med förbehållet att den större studien (COAPT) visade en signifikant mortalitetsreduktion, medan den mindre studien (MITRA-FR) inte visade någon skillnad. Denna slutsats baserades på de inkluderade studiernas motstridiga resultat och kunde göras med måttlig tillförlitlighet för observationstid upptill 1 år (⊕⊕⊕○) och med begränsad tillförlitlighet (⊕⊕○○) för de längre observationstiderna. Även för den hjärtsviktsbetingade återinläggningen förelåg motstridiga publicerade resultat, därtill förelåg såväl dataextraktions- som dechiffreringsproblematik. Detta resulterade i att den vetenskapliga tillförlitligheten för effektmåttet bedömdes som otillräcklig (⊕○○○). Även om datavolymen och antalet studier som rapporterade effektmåttet hälsorelaterad livskvalitet var mindre än för övriga effektmått var bedömningen att den endovaskulära tilläggsbehandlingen tillförde ett signifikant mervärde såväl kliniskt som statistiskt. Tillförlitligheten för detta bedömdes vara begränsad (⊕⊕○○).

Den utvärderingsbara vetenskapen kring TEER:s roll vid strukturell MI är begränsad. Konsekvensen av detta gör att någon säker bedömning av vilket som är kliniskt att föredra ur patientperspektivet kan inte utföras. Den huvudsakliga orsaken till detta är att befintliga studier bygger på att urvalskriterierna baseras på behandlingsstrategi (TEER vs OMVR) och inte diagnos. Det har inte varit möjligt att studera grunddata eller extrahera uppföljningsdata. Detta gäller exempelvis data från rapportens största inkluderade studie (Kortlandt et al, 2018). Samma principiella tillkortakommande föreligger för den icke medtagna stora RCT:n EVEREST II studien (Feldman et al, 2015) och de andra publikationerna från samma studie.

Generellt är patienter med strukturell MI som selekteras till TEER baserat på samsjuklighet/ålder som medför ökad/oacceptabel risk för åtgärd med OMVR. Detta exemplifieras i studien av Buzzatti et al (2019) där man utförde en viktad propensity score mellan patienter som behandlats med TEER eller OMVR där man trots viktningen ändå noterar en möjlig snedvridning för faktorer som inte kompenseras i propensity score-viktningen.

Vad man dock kan konkludera är att TEER-metoden är möjlig att genomföra (feasible) på patientkategorin med strukturell MI och vid genomtänkt patientselektion är tekniken värd fortsatt utvärdering.

I alla studier kan man retrospektivt identifiera tillkortakommande och med facit i hand kan man argumentera för att dessa tillkortakommanden skulle kunna ha förhindrats.

COAPT och MITRA-FR studierna är inga undantag. Givet kunskapsnivån vid studieplaneringen kan man dock med fog fastslå att studierna totalt sett kan betraktas som föredömliga försök att besvara frågan kring vilken roll den endovaskulära mitralisplastiken bör ha framgent vid funktionell MI.

Professionen har sedan studiernas två-årsresultat publicerades fört en livlig debatt (bla Goel et al. 2020, Gelijns et al. 2021) kring de divergerande slutsatserna – i den ena studien (COAPT) förs det fram att TEER-behandlingen resulterade att sviktbetingade återinläggningen (primärt effektmått) och total och kardiovaskulär dödlighet signifikant reducerades jämfört med studiens kontrollarm medan det i den andra studien (MITRA-Fr) inte förelåg någon skillnad mellan armarna.

Även om de rapporterade patientnära effektmåtten är divergerande är det på sin plats att framhålla att de procedurrelaterade komplikationerna är unisont rapporterade som begränsade men skiljer sig i sina definitioner varför samstämmigheten är otillräcklig.

Det är naturligt att försöka identifiera orsakssambandet till den rapporterade diskrepansen. Det är inte ovanligt att orsaken till diskrepanser ligger i sammansättningen av studiernas patient-populationer, en selektionssnedvridning. Någon uppenbar sådan har inte kunnat identifieras, studiernas populationer hade en likvärdig demografi, klinisk symtomatologi, mätt som NYHA-klass, hade jämförbara risk-score, och huvudsakligen, enligt ekokardiografi, likvärdig MI och den ekokardiografiska

ejektionsfraktionen (EF). Efter dessa studier med principiellt samma populationer har frågan väckts: Varför studierna har så divergerande resultat?

En teoretisk förklaring som för närvarande har en framträdande roll postulerar att patienter med funktionell MI borde subclassifieras för att närmare kunna beskriva ingående delkomponenter för sjukdomsentiteten funktionell MI. Summariskt kan denna teori sägas bygga på relationen mellan arean för själva mitralisinsufficiensen (EROA; Effective Regurgitation Orifice Area - effektiv återflödes öppnings area) och vänsterkammarens slutdiastoliska volym (LVEDV; Left Ventricular End Diastolic Volume). Om det föreligger en proportionalitet mellan EROA och LVEDV, dvs båda är "lika sjuka" blir patienten inte hjälpt av TEER. Retrospektivt har det framkommit att denna patientkategori var den dominerande i MITRA-FR, medan det i COAPT-studien förelåg en disproportionalitet mellan EROA och LVEDV. Patienternas LVEDV var inte fullt så påverkad, dvs vänsterkammaren var ekokardiografiskt mindre sjuk (Grayburn et al. 2019).

Man skulle kunna teoretisera att vänsterkammaren hade en kvarstående reservkapacitet att nyttja vilket kan ha varit en bidragande orsaken till att patienterna i COAPT-studien kunde dra fördel av tilläggsbehandlingen.

Förhoppningen är att pågående och framtida studier kommer att bli vägledande för vilka mitralisinsufficiens patienter som kan få en evidensbaserad glädje av den endovaskulära mitralisplastiken.

7.2 Etiska aspekter

All behandling bygger på den självklara intentionen att göra gott. I denna intention ingår alltid en avvägning mellan nytta och risk, då varje terapi har inneboende komplikationsrisker. Vidare beaktas patientens behov av integritet, delaktighet i beslutsprocessen och risken för undanträngningseffekter för andra patientgrupper. Dessa övervägande är viktiga i situationer med en sjukdom med hög svårighetsgrad och där terapi inte är riskfri och ett gott patientnära utfall inte kan garanteras.

Strukturell uttalad symptomgivande MI har en klar indikation för utredning syftande till operativ åtgärd. Två alternativ kan väljas; ett öppet kirurgiskt och ett endovaskulärt. För den öppna strategin blir slutresultatet som regel att MI försvinner helt och varaktigt. Den endovaskulära plastiken reducerar vanligen den symptomatiska MI:n, men det ekokardiografiska slutresultat visar ofta en restinsufficiens, vilket dock inte är obligat. På sikt är en restinsufficiens en etablerad prediktor för negativt utfall (Messika-Zeitoun et al. 2021).

I fallet med strukturell MI blir det specifika etiska dilemma att å ena sidan genomföra en stor och inte riskfri operation och som är mer betungande för patient och sjukvård med längre vårdtider etc men som vanligen medför ett gott resultat. Å andra sidan att utföra en endovaskulär intervention som medför något lägre risker, har kortare vårdtider men med ett ekokardiografiskt resultat som inte alltid

når upp till resultaten från den öppna hjärtkirurgin, men vanligen är symptomatiskt tillfyllest, eller reducerar de självupplevda symtomen tillräckligt. Man bör även ha i åtanke att de endovaskulära fördelarna kan reduceras till följd av att operationsindikationen kan glida mot att operera äldre patienter med en större samsjuklighet, skörhet och en mer begränsad förväntat överlevnad. Men man kan resonera i riktningen att just därför är den endovaskulära mitralisplastiken fullt tillräcklig för denna patientkategori. Situationen är omvänd för den yngre patientkategorin med en lägre grad av samsjuklighet. Balansgången är delikat mellan sannolikheten att verkligen och varaktigt kunna göra något gott för patienten och behandlingarnas inneboende komplikationsrisker.

För kategorin strukturell MI skulle man därför kunna konkludera att de två behandlingsstrategierna bör ses som komplementära och inte kompetitiva. Denna enkla tes är just grundorsaken till att den enskilde patientens situation diskuteras vid multidisciplinära behandlingskonferenser och i samråd med patienten själv. Dessa konferenser skapar således en möjlighet till ett holistiskt och sammanhållet patientperspektiv. Den primära målsättningen är alltid att kunna erbjuda en evidensbaserad skraddarsydd behandling för den enskilde patienten. I teorin är detta rimligt okomplicerat medan i den kliniska vardagen påtagligt svårare då evidens bygger på data på gruppnivå och den enskilde patienten är inte en grupp, även om vederbörande delar vissa gemensamma drag med gruppen. Patienten är alltid en individ med specifika behov och förutsättningar. Detta faktum leder ofta till etiska utmaningar för den beslut- och patientansvarige doktorn.

För patienter med funktionell MI är situationen, ur denna aspekt och i dagsläget, möjligen något mindre komplicerad. Det övergripande målet är som alltid att göra gott, dvs vi måste med säkerhet kunna visa att den endovaskulära tilläggsbehandlingen på gruppnivå tillför ett signifikant mervärde såväl kliniskt som statistiskt. Föreliggande rapport har tex inte kunnat visa detta med hög och ovedersäglig tillförlitlighet på gruppnivå. Om det inte är möjligt att påvisa detta blir konsekvensen att tilläggsbehandlingen inte bör erbjudas rutinmässigt, då riskerna och/eller frånvaro av effekt överskrider de potentiella goda effekterna.

Som framhålls i den ovanstående kliniska delen av diskussionen utesluts det inte att den samlade vetenskapliga bilden kan vara en effekt av selektionssnedvridning på patientgruppsnivå. Följaktligen skulle det vara acceptabelt att den endovaskulära tilläggsterapin erbjuds i form av etisk godkänd forskning eller (efter noga övervägande) då andra terapier har uttömts och efter acceptans vid multidisciplinär konferens.

7.3 Organisatoriska och hälsoekonomiska aspekter

Ur ett organisatoriskt perspektiv tillhör TEER högspecialiserad vård. Sannolikheter för att TEER skulle kunna decentraliseras får betraktas som mycket begränsad. Trots den begränsade praxisundersökningen

har den nuvarande organisationen i Södra sjukvårdsregionen adapterat till denna högspecialiserad vård och utför för närvarande ett begränsat antal TEER ingrepp på selekterade patienter i nära samarbete med den thoraxkirurgiska och kardiologiska kompetensen. Patientgrupperna är dock svåra att jämföra.

En eventuell framtida volymsökning av TEER kan med stor sannolikhet hanteras av den nuvarande organisationen givet att ingen exponentiell ökning förväntas.

Inom ramen för den begränsade praxisundersökningen är den numeriska kostnaden något högre för TEER-patienterna. Intensivvårdskostnaderna är lägre för TEER-behandling men kompenserar inte den högre materialkostnaden för TEER-proceduren. Det har tillkommit en CE-märkt konkurrent (Pascal, Edwards Lifesciences, Inc USA) till marknadsledande MitraClip (Abbott Vascular, Inc USA) varför materialkostnaden med tiden kan sjunka. Pascal-systemet har nu börjat publicera sina studieresultat; ett årsresultat från en longitudinell observationsstudie utan kontrollgrupp (Webb et al., 2020) är nu tillgängliga.

8 Referenser

Andell P, Li X, Martinsson A, Andersson C, Stagmo M, Zöller B et al. Epidemiology of valvular heart disease in a Swedish nationwide hospital-based register study. *Heart*. 2017;103:1696-1703. doi: 10.1136/heartjnl-2016-310894.

Alfieri O, Maisano F, De Bonis M, Stefano PL, Torracca L, Oppizzi 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. doi: 10.1067/mtc.2001.117277.

Armoiry X, Obadia JF, Auguste P, & Connock M. Conflicting findings between the Mitra-FR and the Coapt trials: Implications regarding the cost-effectiveness of percutaneous repair for heart failure patients with severe secondary mitral regurgitation. *PLoS One*. 2020;15:e0241361. doi: 10.1371/journal.pone.0241361.

Arnold SV, Chinnakondepalli KM, Spertus JA, Magnuson EA, Baron SJ, Kar S, et al.; COAPT Investigators. Health status after transcatheter mitral-valve repair in heart failure and secondary mitral regurgitation: COAPT Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:2123-2132. doi: 10.1016/j.jacc.2019.02.010.

Asgar AW, Mack MJ & Stone GW. Secondary mitral regurgitation in heart failure: pathophysiology, prognosis, and therapeutic considerations. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:1231-1248. doi: 10.1016/j.jacc.2015.02.009. Erratum in: *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:2265.

Bender R, Friede T, Koch A, Kuss O, Schlattmann P, Schwarzer G, et al. Methods for evidence synthesis in the case of very few studies. *Res Synth Methods*. 2018;9:382-392. doi: 10.1002/jrsm.1297.

Bergman S, Jacobsson LT, Herrström P, & Petersson IF. Health status as measured by SF-36 reflects changes and predicts outcome in chronic musculoskeletal pain: a 3-year follow up study in the general population. *Pain*. 2004;115-123. doi: 10.1016/j.pain.2003.12.013.

Borenstein M, Hedges LV, Higgins JPT & Rothstein HR. *Introduction to meta-analysis*. Oxford: Wiley-Blackwell; 2009.

Broqvist M, Sandman L, Widenlou Nordmark A, & Edin U. *Nationell modell för öppna prioriteringar inom hälso- och sjukvård: ett verktyg för rangordning*. Linköping: Linköping University Electronic Press; 2017. [Hämtad från: <https://liu.se/artikel/nationell-modell-for-oppna-prioriteringar>]

Buzzatti N, Van Hemelrijck M, Denti P, Ruggeri S, Schiavi D, Scarfò IS, et al. Transcatheter or surgical repair for degenerative mitral regurgitation in elderly patients: A propensity-weighted analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2019;158:86-94. doi: 10.1016/j.jtcvs.2019.01.023.

Cochrane Collaboration. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Second edition. Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell; 2019.

Cohen DJ, Wang K, Magnuson E, Smith R, Petrie MC, Buch MH, et al. Cost-effectiveness of transcatheter edge-to-edge repair in secondary mitral regurgitation. *Heart* 2022;108:717-724. doi: 10.1136/heartjnl-2021-320005.

Feldman T, Kar S, Elmariah S, Smart SC, Trento A, Siegel RJ, 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;66:2844-2854. doi: 10.1016/j.jacc.2015.10.018

Freed LA, Levy D, Levine RA, Larson MG, Evans JC, Fuller DL, et al. Prevalence and clinical outcome of mitral-valve prolapse. *N Engl J Med*. 1999;341:1-7. doi: 10.1056/NEJM199907013410101.

Fu V, Weatherall M, & McNaughton H. Estimating the minimal clinically important difference for the Physical Component Summary of the Short Form 36 for patients with stroke. *J Int Med Res*. 2021;49:3000605211067902. doi: 10.1177/03000605211067902.

- Gelijns AC, Moskowitz AJ, O'Gara PT, Giustino G, Mack MJ, Mancini DM, et al. Transcatheter mitral valve repair for functional mitral regurgitation: Evaluating the evidence. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2021;162:1504-1511. doi: 10.1016/j.jtcvs.2020.02.132.
- Giannini C, Fiorelli F, De Carlo M, Guarracino F, Faggioni M, Giordano P, et al. Comparison of percutaneous mitral valve repair versus conservative treatment in severe functional mitral regurgitation. *Am J Cardiol.* 2016;117:271-277. doi: 10.1016/j.amjcard.2015.10.044.
- Goel K, Barker CM, & Lindenfeld J. Contemporary Management of Secondary Mitral Regurgitation. *Eur Cardiol.* 2020;15:e22. doi: 10.15420/ecr.2019.08.
- Grayburn PA, Sannino A, & Packer M. Proportionate and Disproportionate Functional Mitral Regurgitation: A New Conceptual Framework That Reconciles the Results of the MITRA-FR and COAPT Trials. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2019 Feb;12(2):353-362. doi: 10.1016/j.jcmg.2018.11.006.
- Green CP, Porter CB, Bresnahan DR, & Spertus JA. Development and evaluation of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire: a new health status measure for heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35:1245-1255. doi: 10.1016/s0735-1097(00)00531-3.
- Lung B, Armoiry X, Vahanian A, Boutitie F, Mewton N, & Trochu JN, MITRA-FR Investigators. Percutaneous repair or medical treatment for secondary mitral regurgitation: outcomes at 2 years. *Eur J Heart Fail.* 2019;21:1619-1627. doi: 10.1002/ejhf.1616.
- IQWiG: General methods, version 6.1. Köln, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2022. Available from [https://www.iqwig.de/methoden/general-methods_version-6-1.pdf]
- Katz S. Assessing self-maintenance: activities of daily living, mobility, and instrumental activities of daily living. *J Am Geriatr Soc.* 1983;31:721-727. doi: 10.1111/j.1532-5415.1983.tb03391.x.
- Mack MJ, Lindenfeld J, Abraham WT, Kar S, Lim DS, Mishell JM, et al. COAPT Investigators. 3-year outcomes of transcatheter mitral valve repair in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77:1029-1040. doi: 10.1016/j.jacc.2020.12.047. PMID: 33632476.
- McHorney CA, Ware JE Jr, & Raczek AE. The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): II. Psychometric and clinical tests of validity in measuring physical and mental health constructs. *Med Care.* 1993;31:247-263. doi: 10.1097/00005650-199303000-00006.
- McHorney CA, Ware JE Jr, Lu JF, & Sherbourne CD. The MOS 36-item Short-Form Health Survey (SF-36): III. Tests of data quality, scaling assumptions, and reliability across diverse patient groups. *Med Care.* 1994;32:40-66. doi: 10.1097/00005650-199401000-00004.
- Messika-Zeitoun D, Lung B, Armoiry X, Trochu JN, Donal E, Habib G, et al. Impact of mitral regurgitation severity and left ventricular remodeling on outcome after MitraClip implantation: Results from the Mitra-FR Trial. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2021;14:742-752. doi: 10.1016/j.jcmg.2020.07.021.
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, & Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLOS Medicine* 2009;6: e1000097. doi:10.1371/journal.pmed.1000097.
- Murashita T, Greason KL, Suri RM, Daly RC, Joyce LD, Stulak JM, et al. Mitral valve gradient after valve repair of degenerative regurgitation with restrictive annuloplasty. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2016;151:106-109. doi: 10.1016/j.jtcvs.2015.08.078.
- Nashef SA, Roques F, Michel P, Gauducheau E, Lemeshow S, & Salamon R. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroScore). *Eur J Cardiothorac Surg.* 1999;16:9-13. doi: 10.1016/s1010-7940(99)00134-7.
- NICE. Percutaneous mitral valve leaflet repair for mitral regurgitation. Interventional procedures guidance. Published: 29 May 2019. Available from [www.nice.org.uk/guidance/ipg649]

- Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG & Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet*. 2006;368:1005-1011. doi: 10.1016/S0140-6736(06)69208-8.
- Norman GR, Sloan JA, & Wyrwich KW. Interpretation of changes in health-related quality of life: the remarkable universality of half a standard deviation. *Med Care*. 2003;41:582-592. doi: 10.1097/01.MLR.0000062554.74615.4C.
- Obadia JF, Messika-Zeitoun D, Leurent G, Iung B, Bonnet G, Piriou N, et al. MITRA-FR Investigators. Percutaneous repair or medical treatment for secondary mitral regurgitation. *N Engl J Med*. 2018; 379(24):2297-2306. doi: 10.1056/NEJMoal805374.
- 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:e72-e227. doi: 10.1161/CIR.0000000000000923. Erratum in: *Circulation*. 2021;143:e229.
- Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews *Sociedad Española de Cardiología Rev Esp Cardiol (Engl Ed) (NLM abbrev)*. 2021;74:790-799. doi:10.1016/j.rec.2021.07.010. Erratum in: *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2021 Dec 23.
- Prakash R, Horsfall M, Markwick A, et al Prognostic impact of moderate or severe mitral regurgitation (MR) irrespective of concomitant comorbidities: a retrospective matched cohort study *BMJ Open* 2014;4:e004984. doi: 10.1136/bmjopen-2014-004984
- Rockwood K, Song X, MacKnight C, Bergman H, Hogan DB, McDowell I, et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ*. 2005;173:489-495. doi: 10.1503/cmaj.050051.
- Roques F, Michel P, Goldstone AR, & Nashef SA. The logistic EuroScore. *Eur Heart J*. 2003;24:882883. doi: 10.1016/s0195-668x(02)00799-6.
- Sandman L, Heintz E, Hultcrantz M, Jacobson S, Lintamo L, Levi R, et al. Etiska aspekter på åtgärder inom hälso- och sjukvården. En vägledning för att identifiera relevanta etiska frågor. Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU), 2014. [Available from: [Tidigare versioner av metodboken \(sbu.se\)](#)]
- SBU. Utvärdering av metoder i hälso- och sjukvården: En handbok. 2 uppl (2014). [Available from: [Tidigare versioner av metodboken \(sbu.se\)](#)]
- SBU. Utvärdering av metoder i hälso- och sjukvården: En handbok. 3 uppl (2017). [Available from: [Tidigare versioner av metodboken \(sbu.se\)](#)]
- SBU. Utvärdering av metoder i hälso- och sjukvården och insatser i socialtjänsten: en metodbok. Stockholm: Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU); 2020. [Available from: <https://www.sbu.se/metodbok>.]
- Schünemann H, Brożek J, Guyatt G & Oxman A (eds.). GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013. The GRADE Working Group 2013. [Available from: <https://gdt.gradeapro.org/app/handbook/handbook.html>.]
- Shore J, Russell J, Frankenstein L, Candolfi P, & Green M. An analysis of the cost-effectiveness of transcatheter mitral valve repair for people with secondary mitral valve regurgitation in the UK. *J Med Econ*. 2020; 23:1425-1434. doi: 10.1080/13696998.2020.1854769.
- Shroyer AL, Coombs LP, Peterson ED, Eiken MC, DeLong ER, Chen A, et al. The Society of Thoracic Surgeons: 30-day operative mortality and morbidity risk models. *Ann Thorac Surg*. 2003;75:1856-1864; discussion 1864-1865. doi: 10.1016/s0003-4975(03)00179-6.
- Singh JP, Evans JC, Levy D, Larson MG, Freed LA, Fuller DL, et al. Prevalence and clinical determinants of mitral, tricuspid, and aortic regurgitation (the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol*. 1999;83:897-902. doi: 10.1016/s0002-9149(98)01064-9. Erratum in: *Am J Cardiol* 1999;84:1143.

- Spertus J, Peterson E, Conard MW, Heidenreich PA, Krumholz HM, Jones P, et al. Cardiovascular outcomes research consortium. Monitoring clinical changes in patients with heart failure: a comparison of methods. *Am Heart J*. 2005;150:707-715. doi: 10.1016/j.ahj.2004.12.010.
- Stadnyk K, Calder J, & Rockwood K. Testing the measurement properties of the Short Form-36 Health Survey in a frail elderly population. *J Clin Epidemiol*. 1998;51:827-835. doi: 10.1016/s0895-4356(98)00061-4.
- Stone GW, Lindenfeld J, Abraham WT, Kar S, Lim DS, Mishell JM, COAPT Investigators. Transcatheter mitral-valve repair in patients with heart failure. *N Engl J Med*. 2018;379:2307-2318. doi: 10.1056/NEJMoa1806640.
- Taramasso M, Denti P, Buzzatti N, De Bonis M, La Canna G, Colombo A, et al. Mitraclip therapy and surgical mitral repair in patients with moderate to severe left ventricular failure causing functional mitral regurgitation: a single-centre experience. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2012;42:920-926. doi: 10.1093/ejcts/ezs294.
- Trichon BH, Felker GM, Shaw LK, Cabell CH & O'Connor CM. Relation of frequency and severity of mitral regurgitation to survival among patients with left ventricular systolic dysfunction and heart failure. *Am J Cardiol*. 2003;91:538-543. doi: 10.1016/s0002-9149(02)03301-5.
- Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J, et al.; ESC/EACTS Scientific Document Group. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2021;60:727-800. doi: 10.1093/ejcts/ezab389.
- Webb JG, Hensey M, Szerlip M, Schäfer U, Cohen GN, Kar S, Makkar R, et al. 1-Year Outcomes for Transcatheter Repair in Patients With Mitral Regurgitation From the CLASP Study. *JACC Cardiovasc Interv*. 2020;13:2344-2357. doi: 10.1016/j.jcin.2020.06.019.
- Whiting P, Savović J, Higgins JP, Caldwell DM, Reeves BC, Shea B, et al.; ROBIS group. ROBIS: A new tool to assess risk of bias in systematic reviews was developed. *J Clin Epidemiol*. 2016;69:225-234. doi: 10.1016/j.jclinepi.2015.06.005.

Appendix A: Projektorganisation

Frågeställare:

Göran Olivecrona; överläkare, med dr, kardiologi, Angio/PCI lab, VE Hjärtmedicin, Lund

Patrik Tydén; överläkare, med dr, kardiologi, sektionschef, VE Hjärtmedicin,

Pia Malmkvist, verksamhetschef VO HLM

Sakkunniggrupp:

Göran Olivecrona, överläkare, med dr, kardiologi (medicinsk projektledare). VO Hjärt- och lungmedicin, Sus-Lund

Oscar Braun, överläkare, docent, kardiologi. VO Hjärt- och lungmedicin, Sus-Lund

Anders Roijer, överläkare, med dr, kardiologi. VO Hjärt- och lungmedicin, Sus-Lund

Eva Velebova, överläkare kardiologi, VO 1, Hallands sjukhus, Halmstad

Shahab Nozohoor överläkare, docent, thoraxkirurgi VO Hjärt- och kärlsjukdom, Sus-Lund

HTA syd:

Jan Holst, överläkare, docent, HTA-processansvarig

Kristina Arnebrant, informationsspecialist, fil dr

Kjell Larsson, administrativ samordnare

Katarina Steen Carlsson, hälsoekonom, docent

Externa granskare*:

Jakob Odenstedt, överläkare, Med Dr, VO kardiologi, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg

Anders Jeppsson, överläkare, professor thoraxkirurgi, VO Thorax, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg

Ulrika Pellas, Koordinator för systematiska översikter, Fil Dr, Region Dalarna

Metodstöd:

Charlotta Ryk, Statistikansvarig och projektledare, Med Dr, SBU, Stockholm

Naama Kenan-Modén, projektledare SBU, Med Dr, SBU, Stockholm

Intressekonflikter och jäv:

Dr J Odenstedt har hållit enstaka arvoderade föredrag samt vid ett tillfälle erhållit arvode för proktoruppdrag från företaget Abbot. Den klinik som Dr Odenstedt representerar har erhållit ett utbildningsbidrag från samma företag.

I övrigt har inget potentiella jäv framkommit utifrån inlämnade jävsdeklarationer från samtliga projektdeltagare, dessa finns tillgängliga på HTA syd.

* I likhet med SBU anlitar HTA Syd externa granskare av sina rapporter. De har kommit med värdefulla kommentarer, som i hög grad bidragit till att förbättra rapporten. I slutversionen av rapporten har HTA Syd dock inte kunnat tillgodose alla ändrings- eller tilläggsförslag från de externa granskarna, bland annat därför att de inte alltid varit samstämmiga. De externa granskarna står därför inte nödvändigtvis bakom samtliga slutsatser eller andra texter i rapporten.

Fas	Datum (ÅÅÅÅ-MM-DD)
Projektnominering	2020-05-13
Projektstart:	2020-11-05
Avslutande litteratursökning	2021-06-04
Publiceringsdatum	2022-09-09

Appendix B: Sökstrategier och databaser

PubMed 2005-2021

Search: ((mitral valve insufficiency) OR (mitral regurgitation)) AND (((((((("PASCAL") OR ("COAPT")) OR ("EVEREST")) OR (Mitraclip OR "mitra clip")) OR ("MITRA FR")) OR ("MITRAFR")) OR ("MITRA-FR")) OR ((edge-to-edge OR "edge to edge")))) Filters: from 2005 - 2021 Sort by: Most Recent

((("mitral valve insufficiency"[MeSH Terms] OR ("mitral"[All Fields] AND "valve"[All Fields] AND "insufficiency"[All Fields]) OR "mitral valve insufficiency"[All Fields] OR ("mitral valve insufficiency"[MeSH Terms] OR ("mitral"[All Fields] AND "valve"[All Fields] AND "insufficiency"[All Fields]) OR "mitral valve insufficiency"[All Fields] OR ("mitral"[All Fields] AND "regurgitation"[All Fields]) OR "mitral regurgitation"[All Fields])) AND ("PASCAL"[All Fields] OR "COAPT"[All Fields] OR "EVEREST"[All Fields] OR ("mitraclip"[All Fields] OR "mitraclips"[All Fields] OR "mitra clip"[All Fields]) OR "mitra fr"[All Fields] OR "MITRAFR"[All Fields] OR "mitra fr"[All Fields] OR ("edge-to-edge"[All Fields] OR "edge-to-edge"[All Fields]))) AND (2005:2021[pdat]): **1709 hits**

Medline (Ovid) 20050101-20210604

#	Query	Results
1	Mitral Valve Insufficiency/ or TMVR.mp.	24,304
2	transcatheter mitral valve replacement.mp.	405
3	mitral regurgitation.mp.	16,064
4	regurgitation mitral valve.mp.	74
5	1 or 2 or 3 or 4	30,385
6	edge-to edge repair.mp.	470
7	edge-to-edge repair.mp.	470
8	mitraclip.mp.	1,563
9	coapt.mp.	167
10	mitra-fr.mp.	54
11	pascal.mp.	1,380
12	everest.mp.	860
13	6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12	4,062
14	5 and 13	1,592
15	limit 14 to yr="2005 -Current"	1,573
16	limit 15 to (cats or cattle or chick embryo or dogs or goats or guinea pigs or hamsters or horses or mice or rabbits or rats or sheep or swine)	12
17	15 not 16	1,561
18	limit 17 to english language	1,506
19	limit 18 to dt=20050101-20210604	1,460

Embase (Ovid) 20050101-20210604

#	Query	Results
1	exp mitral valve regurgitation/	45,922
2	mitral valve replacement/ or mitral valve repair/ or TMVR.mp. or mitral valve regurgitation/	57,893
3	mitral regurgitation.mp. or exp mitral valve regurgitation/	49,306
4	mitral valve regurgitation/ or transcatheter mitral valve.mp. or mitral valve repair/ or mitral valve replacement/	58,047
5	1 or 2 or 3 or 4	61,263
6	edge-to-edge repair.mp.	686
7	mitraclip.mp. or mitral valve clip/	3,781
8	mitraclip.mp. or exp mitral valve clip/	3,781
9	coapt.mp.	306
10	mitra-fr.mp.	65
11	pascal.mp.	1,883
12	everest.mp.	1,273
13	6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12	7,116
14	5 and 13	3,649
15	limit 14 to (amphibia or ape or bird or cat or cattle or chicken or dog or "ducks and geese" or fish or "frogs and toads" or goat or guinea pig or "hamsters and gerbils" or horse or monkey or mouse or "pigeons and doves" or "rabbits and hares" or rat or reptile or sheep or swine)	21
16	14 not 15	3,628
17	limit 16 to (books or chapter or conference abstract or conference paper or "conference review" or editorial)	1,500
18	16 not 17	2,128
19	limit 18 to english language	2,047
20	limit 19 to dc=20050101-20210604	1,920

Cochrane Library

ID	Search	Hits
#1	MeSH descriptor: [Mitral Valve Insufficiency] explode all trees	380
#2	mitral valve repair	476
#3	mitral valve regurgitation	889
#4	TMVR	28
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	1131
#6	edge-to-edge repair	40
#7	mitraclip	147
#8	mitral valve clip	156
#9	coapt	60
#10	pascal	444
#11	mitra-fr	16
#12	everest	234
#13	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	819
#14	#5 AND #13	168
#15	#14 with Cochrane Library publication date between Jan 2005 and May 2021	162

HTA-rapporter:

Följande HTA-siter besöktes:

SBU – Statens beredning för medicinsk och social utvärdering

Metodrådet SLL & Region Gotland

CAMTÖ - Centrum för evidensbaserad medicin och utvärdering av medicinsk metodik,
Region Örebro län

Kunnskapssenteret (FHI), Norge

FinOHTA – Institutet för hälsa och välfärd, Finland

DACETHA – Danish Centre for Health Technology Assessment

INAHTA

CADTH

NICE

CEBM

HTAi

EUnetHTA

Epistemonikos

Google

Sökord:

Mitraclip, Regurgitation, Edge-to edge repair, TEER & TMVR

Riktlinjer och rekommendationer:

Google

Google Scholar

GIN (=Guidelines International Network)

Sökord: Samma som ovan

Pågående studier:

Clinical trials.com

ICTPR (WHO:s databas för pågående studier)
Cochrane
Prospero

Sökord: Samma som ovan

Appendix C: Inkluderade artiklar

Included studies (original articles)	Relevance and study quality
<p>Arnold et al. 2019 Arnold SV, Chinnakondepalli KM, Spertus JA, Magnuson EA, Baron SJ, Kar S, et al.; COAPT Investigators. Health status after transcatheter mitral-valve repair in heart failure and secondary mitral regurgitation: COAPT trial. <i>J Am Coll Cardiol.</i> 2019;73:2123-2132. doi: 10.1016/j.jacc.2019.02.010.</p>	<p>Relevant Moderate risk of bias (RCT)</p>
<p>Buzzatti et al. 2019 Buzzatti N, Van Hemelrijck M, Denti P, Ruggeri S, Schiavi D, Scarfò IS, et al. Transcatheter or surgical repair for degenerative mitral regurgitation in elderly patients: A propensity-weighted analysis. <i>J Thorac Cardiovasc Surg.</i> 2019;158:86-94.e1. doi: 10.1016/j.jtcvs.2019.01.023.</p>	<p>Relevant Moderate risk of bias (nRCT)</p>
<p>Giannini et al. 2016 Giannini C, Fiorelli F, De Carlo M, Guarracino F, Faggioni M, Giordano P, et al. Comparison of percutaneous mitral valve repair versus conservative treatment in severe functional mitral regurgitation. <i>Am J Cardiol.</i> 2016;117:271-277. doi: 10.1016/j.amjcard.2015.10.044.</p>	<p>Relevant Moderate risk of bias (nRCT)</p>
<p>lung et al. 2019 lung B, Armoiry X, Vahanian A, Boutitie F, Mewton N, Trochu JN, MITRA-FR Investigators. Percutaneous repair or medical treatment for secondary mitral regurgitation: outcomes at 2 years. <i>Eur J Heart Fail.</i> 2019;21:1619-1627. doi: 10.1002/ejhf.1616.</p>	<p>Relevant Low risk of bias (RCT)</p>
<p>Kortlandt et al. 2018 Kortlandt F, Velu J, Schurer R, Hendriks T, Van den Branden B, Bouma B, et al. Survival after MitraClip treatment compared to surgical and conservative treatment for high-surgical-risk patients with mitral regurgitation. <i>Circ Cardiovasc Interv.</i> 2018;11:e005985. Doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.117.005985.</p>	<p>Relevant Moderate risk of bias (nRCT)</p>
<p>Mack et al. 2021 Mack MJ, Lindenfeld J, Abraham WT, Kar S, Lim DS, Mishell JM, et al. COAPT Investigators. 3-year outcomes of transcatheter mitral valve repair in patients with heart failure. <i>J Am Coll Cardiol.</i> 2021;77:1029-1040. doi: 10.1016/j.jacc.2020.12.047.</p>	<p>Relevant Low risk of bias (RCT)</p>
<p>Obadia et al. 2018 Obadia JF, Messika-Zeitoun D, Leurent G, lung B, Bonnet G, Piriou N, et al. MITRA-FR Investigators. Percutaneous repair or medical treatment for secondary mitral regurgitation. <i>N Engl J Med.</i> 2018;379:2297-2306. doi: 10.1056/NEJMoa1805374.</p>	<p>Relevant Low risk of bias (RCT)</p>
<p>Stone et al. 2018 Stone GW, Lindenfeld J, Abraham WT, Kar S, Lim DS, & Mishell JM, COAPT Investigators. Transcatheter mitral-valve repair in patients with heart failure. <i>N Engl J Med.</i> 2018;379:2307-2318. doi: 10.1056/NEJMoa1806640.</p>	<p>Relevant Low risk of bias (RCT)</p>

Included studies (systematic reviews)	Overall rating Comments
<p>Barros da Silva et al. 2020 Barros da Silva P, Sousa JP, Oliveiros B, Donato H, Costa M, Gonçalves L, et al. Stroke after transcatheter edge-to-edge mitral valve repair: a systematic review and meta-analysis. <i>EuroIntervention</i>. 2020;20:1401-1408. doi: 10.4244/EIJ-D-19-00602.</p>	<p>Relevant Uncertain risk of bias</p>
<p>Bertaina et al. 2019 Bertaina M, Galluzzo A, D'Ascenzo F, Conrotto F, Grosso Marra W, Frea S, et al. Prognostic impact of MitraClip in patients with left ventricular dysfunction and functional mitral valve regurgitation: A comprehensive meta-analysis of RCTs and adjusted observational studies. <i>Int J Cardiol</i>. 2019;290:70-76. doi: 10.1016/j.ijcard.2019.05.015.</p>	<p>Relevant Uncertain risk of bias</p>
<p>Châteauneuf et al. 2020 Châteauneuf G, Nazif TM, Beaupré F, Kodali S, Rodés-Cabau J & Paradis JM. Cerebrovascular events after transcatheter mitral valve interventions: a systematic review and meta-analysis. <i>Heart</i>. 2020;106:1759-1768. doi: 10.1136/heartjnl-2019-316331.</p>	<p>Relevant Uncertain risk of bias</p>
<p>Chatzistergiou et al. 2019 Chatzistergiou KT, Papanastasiou CA, Kokkinidis DG, Ziakas AG, Karvounis HI & Karamitsos TD. MitraClip device for patients with functional mitral valve regurgitation: A systematic review. <i>Hellenic J Cardiol</i>. 2019; 60:101-107. doi: 10.1016/j.hjc.2019.02.003</p>	<p>Relevant Uncertain risk of bias</p>
<p>Cubero-Gallego et al. 2020 Cubero-Gallego H, Hernandez-Vaquero D, Avanzas P, Almendarez M, Adebba A, Lorca R, et al. Outcomes with percutaneous mitral repair vs. optimal medical treatment for functional mitral regurgitation: systematic review. <i>Ann Transl Med</i>. 2020;8:962. doi: 10.21037/atm.2020.03.202.</p>	<p>Relevant Uncertain risk of bias</p>
<p>Khader et al. 2021 Khader AA, Allaf M, Lu OW, Lazopoulos G, Moscarelli M, Kendall S, et al. Does the clinical effectiveness of Mitraclip compare with surgical repair for mitral regurgitation? <i>J Card Surg</i>. 2021;36:1103-1119. doi: 10.1111/jocs.15298.</p>	<p>Relevant Uncertain risk of bias</p>
<p>Lodhi et al. 2019 Lodhi MU, Usman MS, Siddiqi TJ, Khan MS, Khan MAA, Khan SU, et al. Percutaneous mitral valve repair versus optimal medical therapy in patients with functional mitral regurgitation: A systematic review and meta-analysis. <i>J Interv Cardiol</i>. 2019;21:2753146. doi: 10.1155/2019/2753146.</p>	<p>Relevant Uncertain risk of bias</p>
<p>Marmagkiolis et al. 2019 Marmagkiolis K, Hakeem A, Ebersole DG, Iliescu C, Ates I, & Cilingiroglu M. Clinical outcomes of percutaneous mitral valve repair with MitraClip for the management of functional mitral regurgitation. <i>Catheter Cardiovasc Interv</i>. 2019;94:820-826. doi: 10.1002/ccd.28203.</p>	<p>Relevant Uncertain risk of bias</p>
<p>Oh et al. 2021 Oh NA, Kampaktsis PN, Gallo M, Guariento A, Weixler V, Staffa SJ, et al. An updated meta-analysis of MitraClip versus surgery for mitral regurgitation. <i>Ann Cardiothorac Surg</i>. 2021;10:1-14. doi: 10.21037/acs-2020-mv-24.</p>	<p>Relevant Uncertain risk of bias</p>
<p>Vallakati et al. 2021 Vallakati A, Hasan AK & Boudoulas KD. Transcatheter mitral valve repair in patients with heart failure: a meta-analysis. <i>Cardiology</i>. 2021;146:42-48. doi: 10.1159/000511412.</p>	<p>Relevant Uncertain risk of bias</p>
<p>Zimarino et al. 2019 Zimarino M, Ricci F, Capodanno D, De Innocentiis C, Verrengia E, Swaans et al. Left ventricular size predicts clinical benefit after percutaneous mitral valve repair for secondary mitral regurgitation: a systematic review and meta-regression analysis. <i>Cardiovasc Revasc Med</i>. 2020;21:857-864. doi: 10.1016/j.carrev.2019.11.003.</p>	<p>Relevant Uncertain risk of bias</p>

Appendix D: Exkluderade artiklar

Excluded studies (original articles)	Motif for exclusion
Adamo et al. 2021 Adamo M, Fiorelli F, Melica B, D'Ortona R, Lupi L, Giannini C, et al. COAPT-like profile predicts long-term outcomes in patients with secondary mitral regurgitation undergoing MitraClip implantation. <i>JACC Cardiovasc Interv.</i> 2021;14:15-25. doi: 10.1016/j.jcin.2020.09.050.	Not relevant
Ailawadi et al. 2019* Ailawadi G, Lim DS, Mack MJ, Trento A, Kar S, Grayburn PA, et al. EVEREST II Investigators. One-year outcomes after Mitraclip for functional mitral regurgitation. <i>Circulation.</i> 2019;139:37-47. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031733.	Not relevant
Alessandrini et al. 2021 Alessandrini H, Wohlmuth P, Meincke F, Hakmi S, Ubben T, Bohnen S, et al. Comprehensive echocardiographic prediction of postprocedural transmitral pressure gradient following transcatheter mitral valve repair. <i>Int J Cardiovasc Imaging.</i> 2021; 37:2947–2955. doi: 10.1007/s10554-021-02290-4.	Not relevant
Armijo et al. 2020 Armijo G, Estevez-Loureiro R, Carrasco-Chinchilla F, Arzamendi D, Fernández-Vázquez F, Jimenez-Quevedo P, et al. Acute kidney injury after percutaneous edge-to-edge mitral repair. <i>J Am Coll Cardiol.</i> 2020;76:2463-2473. doi: 10.1016/j.jacc.2020.09.582.	Not relevant
Bedogni et al. 2020 Bedogni F, Testa L, Rubbio AP, Bianchi G, Grasso C, Scandura S, et al. Real-world safety and efficacy of transcatheter mitral valve repair with MitraClip: thirty-day results from the Italian society of Interventional cardiology (Glse) registry of transcatheter treatment of mitral valve RegurgitaTiOn (GIOTTO). <i>Cardiovasc Revasc Med.</i> 2020;21:1057-1062. doi: 10.1016/j.carrev.2020.01.002.	Not relevant
Bedogni et al. 2021 Bedogni F, Rubbio AP, Grasso C, Adamo M, Denti P, Giordano A, et al. Italian Society of Interventional Cardiology (Glse) registry Of Transcatheter treatment of mitral valve regurgitaTiOn (GIOTTO): Impact of valve disease aetiology and residual mitral regurgitation after MitraClip implantation. <i>Eur J Heart Fail.</i> 2021;23:1364-1376. doi: 10.1002/ejhf.2159.	Not relevant
Capodanno et al. 2015 Capodanno D, Adamo M, Barbanti M, Giannini C, Laudisa ML, Cannata S, et al. GRASP-IT Investigators. Predictors of clinical outcomes after edge-to-edge percutaneous mitral valve repair. <i>Am Heart J.</i> 2015;170:187-195. doi: 10.1016/j.ahj.2015.04.010.	Not relevant
Case et al. 2020 Case BC, Yerasi C, Forrestal BJ, Wang Y, Musallam A, Hahm J, et al. MitraClip 30-day readmissions and impact of early discharge: an analysis from the nationwide readmissions database 2016. <i>Cardiovasc Revasc Med.</i> 2020;21:954-958. doi: 10.1016/j.carrev.2020.04.004.	Not relevant
Chehab et al. 2020 Chehab O, Roberts-Thomson R, Ng Yin Ling C, Marber M, Prendergast BD, Rajani R, et al. Secondary mitral regurgitation: pathophysiology, proportionality and prognosis. <i>Heart.</i> 2020;106:716-723. doi: 10.1136/heartjnl-2019-316238.	Not relevant

* Inga publikationer från EVEREST-studierna har medtagits för dataextraktion eller syntes då det inte har varit möjligt att separera den totala patientkohorten i funktionell respektive strukturell MI inom ramen för aktuellt PICO.

<p>Chikwe et al. 2021 Chikwe J, O'Gara P, Fremes S, Sundt TM 3rd, Habib RH, Gammie J, et al. Mitral surgery after transcatheter edge-to-edge repair: society of thoracic surgeons database analysis. <i>J Am Coll Cardiol.</i> 2021;78:1-9. doi: 10.1016/j.jacc.2021.04.062.</p>	Not relevant
<p>Christidi et al. 2021 Christidi A, Haschemi J, Spieker M, Bönner F, Kelm M, Westenfeld R, et al. Two year outcome in nonagenarians undergoing percutaneous mitral valve repair. <i>ESC Heart Fail.</i> 2021;8:577-585. doi: 10.1002/ehf2.13127.</p>	Not relevant
<p>De Bonis et al. 2016 De Bonis M, Taramasso M, Lapenna E, Denti P, La Canna G, Buzzatti N, et al. MitraClip therapy and surgical edge-to-edge repair in patients with severe left ventricular dysfunction and secondary mitral regurgitation: mid-term results of a single-centre experience. <i>Eur J Cardiothorac Surg.</i> 2016;49:255-262. doi: 10.1093/ejcts/ezv043.</p>	Not relevant
<p>Doldi et al. 2021 Doldi PM, Brinkmann I, Orban M, Stolz L, Orban M, Stocker T, et al. Percutaneous edge-to-edge repair of severe mitral regurgitation using the MitraClip XTR versus NTR system. <i>Clin Cardiol.</i> 2021;44:708-714. doi: 10.1002/clc.23599.</p>	Not relevant
<p>Eden et al. 2020 Eden M, Leeb L, Frey N, & Rosenberg M. Haemodynamics of an iatrogenic atrial septal defect after MitraClip implantation. <i>Eur J Clin Invest.</i> 2020;50:e13295. doi: 10.1111/eci.13295.</p>	Not relevant
<p>Eggebrecht et al. 2015 Eggebrecht H, Schelle S, Puls M, Plicht B, von Bardeleben RS, Butter C, et al. Risk and outcomes of complications during and after MitraClip implantation: Experience in 828 patients from the German TRANscatheter mitral valve interventions (TRAMI) registry. <i>Catheter Cardiovasc Interv.</i> 2015;86:728-735. doi: 10.1002/ccd.25838.</p>	Not relevant
<p>Feldman et al. 2011* Feldman T, Foster E, Glower DD, Kar S, Rinaldi MJ, Fail PS, et al. EVEREST II Investigators. Percutaneous repair or surgery for mitral regurgitation. <i>N Engl J Med.</i> 2011;364:1395-1406. doi: 10.1056/NEJMoa1009355.</p>	Not relevant
<p>Feldman et al. 2015* Feldman T, Kar S, Elmariah S, Smart SC, Trento A, Siegel RJ, et al. EVEREST II Investigators. Randomized comparison of percutaneous repair and surgery for mitral regurgitation: 5-year results of EVEREST II. <i>J Am Coll Cardiol.</i> 2015;66:2844-2854. doi: 10.1016/j.jacc.2015.10.018.</p>	Not relevant
<p>Gafoor et al. 2016 Gafoor S, Sievert H, Maisano F, Baldus S, Schaefer U, Hausleiter J, et al. Gender in the ACCESS-EU registry: a prospective, multicentre, non-randomised post-market approval study of MitraClip® therapy in Europe. <i>EuroIntervention.</i> 2016;12:e257-264. doi: 10.4244/EIJV12I2A40.</p>	Not relevant
<p>Garcia-Sayan et al. 2021 Garcia-Sayan E, Raghunathan D, Li FM, Dhoble A, Sheu RD, Jelacic S, et al. Initial experience with the fourth generation MitraClip™: Outcomes, procedural aspects, and considerations for device selection. <i>Catheter Cardiovasc Interv.</i> 2021;98(4):E626-E636. doi: 10.1002/ccd.29705.</p>	Not relevant
<p>Gaudino et al. 2021 Gaudino M, Ruel M, Obadia JF, De Bonis M, Puskas J, Biondi-Zoccai G, et al. Methodologic considerations on four cardiovascular interventions trials with contradictory results. <i>Ann Thorac Surg.</i> 2021;111:690-699. doi: 10.1016/j.athoracsur.2020.04.107. 32540434.</p>	Not relevant

* Inga publikationer från EVEREST-studierna har medtagits för dataextraktion och syntes då det inte har varit möjligt att separera den totala patientkohorten i funktionell respektive strukturell MI inom ramen för aktuellt PICO.

<p>Geis et al. 2017 Geis N, Raake P, Lewening M, Mereles D, Chorianopoulos E, Frankenstein L, et al. Percutaneous repair of mitral valve regurgitation in patients with severe heart failure: comparison with optimal medical treatment. <i>Acta Cardiol.</i> 2018;73:378-386. doi: 10.1080/00015385.2017.1401275.</p>	<p>Relevant High risk of bias</p>
<p>Goel et al. 2020 Goel S, Pasam RT, Wats K, Chava S, Gotesman J, Sharma A et al. Mitraclip plus medical therapy versus medical therapy alone for functional mitral regurgitation: A meta-analysis. <i>Cardiol Ther.</i> 2020;9:5-17. doi:10.1007/s40119-019-00157-3.</p>	<p>Not relevant</p>
<p>Gyoten et al. 2020 Gyoten T, Schenk S, Rochor K, Herwig V, Harnath A, Grimmig O, et al. Outcome comparison of mitral valve surgery and MitraClip therapy in patients with severely reduced left ventricular dysfunction. <i>ESC Heart Fail.</i> 2020;7:1781-1790. doi: 10.1002/ehf2.12741.</p>	<p>Not relevant</p>
<p>Halaby et al. 2021 Halaby R, Herrmann HC, Gertz ZM, Lim S, Kar S, Lindenfeld J, et al. Effect of mitral valve gradient after mitraclip on outcomes in secondary mitral regurgitation: results from the COAPT trial. <i>JACC Cardiovasc Interv.</i> 2021;14:879-889. doi: 10.1016/j.jcin.2021.01.049.</p>	<p>Not relevant</p>
<p>Higuchi et al. 2021 Higuchi S, Orban M, Stolz L, Karam N, Praz F, Kalbacher D, et al. Impact of residual mitral regurgitation on survival after transcatheter edge-to-edge repair for secondary mitral regurgitation. <i>JACC Cardiovasc Interv.</i> 2021;14:1243-1253. doi: 10.1016/j.jcin.2021.03.050.</p>	<p>Not relevant</p>
<p>Kalbacher et al. 2019 Kalbacher D, Ludwig S, Schofer N, Schirmer J, Reichenspurner H, Conradi L et al. 1000 MitraClip™ procedures. <i>Eur Heart J.</i> 2019;40:3137-3139. doi: 10.1093/eurheartj/ehz684.</p>	<p>Not relevant</p>
<p>Kaneko et al. 2017 Kaneko H, Neuss M, Weissenborn J, & Butter C. Impact of residual mitral regurgitation after MitraClip implantation. <i>Int J Cardiol.</i> 2017;227:813-819. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.10.054.</p>	<p>Not relevant</p>
<p>Kansara et al. 2021 Kansara T, Kumar A, Majmundar M, & Basman C. Mitral regurgitation following PASCAL mitral valve repair system: A single arm meta-analysis. <i>Indian Heart J.</i> 2021;73:129-131. doi: 10.1016/j.ihj.2020.12.003.</p>	<p>Not relevant</p>
<p>Kar et al. 2021 Kar S, Mack MJ, Lindenfeld J, Abraham WT, Asch FM, Weissman NJ, et al. Relationship between residual mitral regurgitation and clinical and quality-of-life outcomes after transcatheter and medical treatments in heart failure: COAPT Trial. <i>Circulation.</i> 2021;144:426-437. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.053061.</p>	<p>Not relevant</p>
<p>Keller et al. 2021 Keller K, Hobohm L, Schmidtman I, Münzel T, Baldus S & von Bardeleben RS. Centre procedural volume and adverse in-hospital outcomes in patients undergoing percutaneous transvenous edge-to-edge mitral valve repair using MitraClip® in Germany. <i>Eur J Heart Fail.</i> 2021;23:1380-1389. doi: 10.1002/ehf.2162.</p>	<p>Not relevant</p>
<p>Kolte et al. 2021 Kolte D, Butala NM, Kennedy KF, Wasfy JH, Jena AB, Sakhuja R et al. Association between hospital cardiovascular procedural volumes and transcatheter mitral valve repair outcomes. <i>Cardiovasc Revasc Med.</i> 2022;36:27-33. doi: 10.1016/j.carrev.2021.04.017</p>	<p>Not relevant</p>
<p>Kortlandt et al. 2019 Kortlandt F, Velu J, Schurer R, Van den Branden B, Bouma B, Kelder J et al. Impact of mitral valve treatment choice on mortality according to aetiology. <i>EuroIntervention.</i> 2019;14:1733-1739. doi: 10.4244/EIJ-D-18-00874.</p>	<p>Not relevant</p>

<p>Körber et al. 2018* Körber MI, Scherner M, Kuhr K, Kasisada H, Ney S, Pfister R, et al. Acute kidney injury following percutaneous edge-to-edge vs. minimally invasive surgical mitral valve repair: incidence, predictors and prognostic value. <i>EuroIntervention</i>. 2018;13:1645-1651. doi: 10.4244/EIJ-D-17-00131.</p>	Not relevant
<p>Mahdjoub et al. 2019 Mahdjoub I, d'Acremont F, Mauduit N, Grimandi G, Rondeau F, Letocart V, et al. Is the MitraClip® procedure profitable in a high-volume French hospital? <i>Arch Cardiovasc Dis</i>. 2019;112:691-698. doi: 10.1016/j.acvd.2019.07.002.</p>	Not relevant
<p>Maisano et al. 2013 Maisano F, Franzen O, Baldus S, Schäfer U, Hausleiter J, Butter C 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. <i>J Am Coll Cardiol</i>. 2013;62:1052-1061. doi: 10.1016/j.jacc.2013.02.094.</p>	Not relevant
<p>Malik et al. 2020* Malik AH, Zaid S, Yandrapalli S, Shetty S, Aronow WS, Ahmad H, et al. Trends and outcomes with transcatheter versus surgical mitral valve repair in patients ≥80 years of age. <i>Am J Cardiol</i>. 2020;125:1083-1087. doi: 10.1016/j.amjcard.2019.12.050. Erratum in: <i>Am J Cardiol</i>. 2020 Aug 1;128:220.</p>	Not Relevant
<p>Mauri et al. 2020 Mauri V, Besler C, Riebisch M, Al-Hammadi O, Ruf T, Gerçek M et al. German multicenter experience with a new leaflet-based transcatheter mitral valve repair system for mitral regurgitation. <i>JACC Cardiovasc Interv</i>. 2020;13:2769-2778. doi: 10.1016/j.jcin.2020.08.025.</p>	Not relevant
<p>Messika-Zeitun et al. 2021 Messika-Zeitoun D, lung B, Armoiry X, Trochu JN, Donal E, Habib G, et al. Impact of mitral regurgitation severity and left ventricular remodeling on outcome after MitraClip implantation: results from the Mitra-FR trial. <i>JACC Cardiovasc Imaging</i>. 2021;14:742-752. doi: 10.1016/j.jcmg.2020.07.021.</p>	Not relevant
<p>Morikawa et al. 2020 Morikawa T, Miyasaka M, Flint N, Manabe O, Dawkins S, Cheng R et al. Right-to-left shunt through iatrogenic atrial septal defect after MitraClip procedure. <i>JACC Cardiovasc Interv</i>. 2020;13:1544-1553. doi: 10.1016/j.jcin.2020.03.056.</p>	Not relevant
<p>Nazir et al. 2020 Nazir S, Ahuja KR, Virk HUH, Chagal K, Soni RG, Shekhar S et al. Comparison of outcomes of transcatheter mitral valve repair (MitraClip) in patients <80 years versus ≥80 years. <i>Am J Cardiol</i>. 2020;131:91-98. doi: 10.1016/j.amjcard.2020.06.050.</p>	Not relevant
<p>Nickenig et al. 2014 Nickenig G, Estevez-Loureiro R, Franzen O, Tamburino C, Vanderheyden M, Lüscher TF et al. Percutaneous mitral valve edge-to-edge repair: in-hospital results and 1-year follow-up of 628 patients of the 2011-2012 Pilot European Sentinel Registry. <i>J Am Coll Cardiol</i>. 2014;64:875-884. doi: 10.1016/j.jacc.2014.06.1166.</p>	Not relevant
<p>Ostovar et al. 2021 Ostovar R, Erb M, Schroeter F, Zytowski M, Kuehnel RU, Hartrumpf M. MitraClip: a word of caution regarding an all too liberal indication and delayed referral to surgery in case of failure. <i>Eur J Cardiothorac Surg</i>. 2021 Apr 29;59:887-893. doi: 10.1093/ejcts/ezaa444.</p>	Not relevant
<p>Park et al. 2021</p>	Not relevant

* Har inte medtagits för dataextraktion eller syntes då det inte har varit möjligt att separera den totala patientkohorten i funktionell respektive strukturell MI inom ramen för aktuellt PICO

<p>Park SD, Orban M, Karam N, Lubos E, Kalbacher D, Braun D et al. EuroSMR Investigators. Sex-related clinical characteristics and outcomes of patients undergoing transcatheter edge-to-edge repair for secondary mitral regurgitation. <i>JACC Cardiovasc Interv.</i> 2021;14:819-827. doi: 10.1016/j.jcin.2020.12.042.</p>	
<p>Pascual et al. 2020 Pascual I, Arzamendi D, Carrasco-Chinchilla F, Fernández-Vázquez F, Freixa X, Nombela-Franco L et al. Transcatheter mitral repair according to the cause of mitral regurgitation: real-life data from the Spanish MitraClip registry. <i>Rev Esp Cardiol (Engl Ed).</i> 2020;73:643-651. English, Spanish. doi: 10.1016/j.rec.2019.07.018.</p>	<p>Not relevant</p>

<p>Paukovitsch et al. 2021 Paukovitsch M, Schepperle N, Pott A, Buckert D, Moritz Schneider L, Keßler M et al. Impact of bleeding complications after transcatheter mitral valve repair. <i>Int J Cardiol Heart Vasc.</i> 2021;32:100707. doi: 10.1016/j.ijcha.2020.100707.</p>	Not relevant
<p>Pighi et al. 2017 Pighi M, Estevez-Loureiro R, Maisano F, Ussia GP, Dall'Ara G, Franzen O 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). <i>Am J Cardiol.</i> 2017;119:630-637. doi: 10.1016/j.amjcard.2016.10.049.</p>	Not relevant
<p>Puls et al. 2016 (TRAMI) Puls M, Lubos E, Boekstegers P, von Bardeleben RS, Ouarrak T, Butter C 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. <i>Eur Heart J.</i> 2016;37:703-712. doi: 10.1093/eurheartj/ehv627.</p>	Not relevant
<p>Reichart et al. 2020 Reichart D, Kalbacher D, Rüksamen N, Tigges E, Thomas C, Schirmer J et al. The impact of residual mitral regurgitation after MitraClip therapy in functional mitral regurgitation. <i>Eur J Heart Fail.</i> 2020;22:1840-1848. doi: 10.1002/ejhf.1774.</p>	Not relevant
<p>Rudolph et al. 2014 Rudolph V, Huntgeburth M, von Bardeleben RS, Boekstegers P, Lubos E, Schillinger W et al. Clinical outcome of critically ill, not fully recompensated, patients undergoing MitraClip therapy. <i>Eur J Heart Fail.</i> 2014;16:1223-1229. doi: 10.1002/ejhf.169.</p>	Not relevant
<p>Schillinger et al. 2013 Schillinger W, Hünlich M, Baldus S, Ouarrak T, Boekstegers P, Hink U et al. Acute outcomes after MitraClip therapy in highly aged patients: results from the German TRANscatheter Mitral valve Interventions (TRAMI) Registry. <i>EuroIntervention.</i> 2013;9:84-90. doi: 10.4244/EIJV9I1A13.</p>	Not relevant
<p>Sorajja et al. 2016 Sorajja P, Mack M, Vemulapalli S, Holmes DR Jr, Stebbins A, Kar S et al. Initial experience with commercial transcatheter mitral valve repair in the United States. <i>J Am Coll Cardiol.</i> 2016;67:1129-1140. doi: 10.1016/j.jacc.2015.12.054.</p>	Not relevant
<p>Spieker et al. 2018 Spieker M, Hellhammer K, Katsianos S, Wiora J, Zeus T, Horn P et al. Effect of acute kidney injury after percutaneous mitral valve repair on outcome. <i>Am J Cardiol.</i> 2018;122:316-322. doi: 10.1016/j.amjcard.2018.03.358.</p>	Not relevant
<p>Sugiura et al. 2021 Sugiura A, Weber M, Tabata N, Goto T, Öztürk C, Lin M, et al. QRS duration is a risk indicator of adverse outcomes after MitraClip. <i>Catheter Cardiovasc Interv.</i> 2021;98:E594-E601. doi: 10.1002/ccd.29505.</p>	Not relevant
<p>Sürder et al. 2020 Sürder D, Klersy C, Corti R, Biasco L, Gaemperli O, Maisano F et al. Impact of mitral regurgitation aetiology on MitraClip outcomes: the MitraSwiss registry. <i>EuroIntervention.</i> 2020;16:e112-e120. doi: 10.4244/EIJ-D-19-00718.</p>	Not relevant
<p>Swaans et al. 2014 Swaans MJ, Bakker AL, Alipour A, Post MC, Kelder JC, de Kroon TL, et al. Survival of transcatheter mitral valve repair compared with surgical and conservative treatment in high-surgical-risk patients. <i>JACC Cardiovasc Interv.</i> 2014;7:875-881. doi: 10.1016/j.jcin.2014.01.171.</p>	Relevant Moderate risk of bias Data incl in Kortlandt (2018)
<p>Szerlip et al. 2021 Szerlip M, Spargias KS, Makkar R, Kar S, Kipperman RM, O'Neill WW, et al. 2-year outcomes for transcatheter repair in patients with mitral regurgitation From the</p>	Not relevant

CLASP study. JACC Cardiovasc Interv. 2021;14:1538-1548. doi: 10.1016/j.jcin.2021.04.001.	
Taramasso et al. 2012 Taramasso M, Denti P, Buzzatti N, De Bonis M, La Canna G, Colombo A et al. Mitraclip therapy and surgical mitral repair in patients with moderate to severe left ventricular failure causing functional mitral regurgitation: a single-centre experience. Eur J Cardiothorac Surg. 2012;42:920-926. doi: 10.1093/ejcts/ezs294.	Not relevant (nRCT) High risk of bias
Tonchev et al. 2021 Tonchev I, Heberman D, Peretz A, Medvedovsky AT, Gotsman I, Rashi Y et al. Acute kidney injury after MitraClip implantation in patients with severe mitral regurgitation. Catheter Cardiovasc Interv. 2021;97:E868-E874. doi: 10.1002/ccd.29250.	Not relevant
Tripathi et al. 2021 Tripathi B, Sawant AC, Sharma P, Tandon V, Patel T, Klein J et al. Short term outcomes after transcatheter mitral valve repair. Int J Cardiol. 2021;327:163-169. doi: 10.1016/j.ijcard.2020.11.050.	Not relevant
Ussia et al. 2012 Ussia GP, Cammalleri V, Sarkar K, Scandura S, Immè S, Pistrutto AM et al. Quality of life following percutaneous mitral valve repair with the MitraClip system. Int J Cardiol. 2012;155:194-200. doi: 10.1016/j.ijcard.2011.08.853.	Not relevant (HrQoL)
Velazquez et al. 2015 Velazquez EJ, Samad Z, Al-Khalidi HR, Sangli C, Grayburn PA, Massaro JM, et al. The MitraClip and survival in patients with mitral regurgitation at high risk for surgery: A propensity-matched comparison. Am Heart J. 2015;170:1050-1059.e3. doi: 10.1016/j.ahj.2015.08.004.	Not relevant
von Bardeleben et al. 2019 von Bardeleben RS, Hobohm L, Kreidel F, Ostad MA, Schulz E, Konstantinides S et al. Incidence and in-hospital safety outcomes of patients undergoing percutaneous mitral valve edge-to-edge repair using MitraClip: five-year German national patient sample including 13,575 implants. EuroIntervention. 2019;14:1725-1732. doi: 10.4244/EIJ-D-18-00961.	Not relevant
Webb et al. 2020 Webb JG, Hensey M, Szerlip M, Schäfer U, Cohen GN, Kar S et al. 1-year outcomes for transcatheter repair in patients with mitral regurgitation from the CLASP study. JACC Cardiovasc Interv. 2020 Oct 26;13:2344-2357. doi: 10.1016/j.jcin.2020.06.019.	Not relevant
Yeo et al. 2019 Yeo I, Kim LK, Wong SC, Cheung JW, Itagaki S, Chikwe J et al. Relation of hospital volume with in-hospital and 90-day outcomes after transcatheter mitral valve repair using MitraClip. Am J Cardiol. 2019;124:63-69. doi: 10.1016/j.amjcard.2019.04.006.	Not relevant
Öztürk et al. 2019 Öztürk C, Friederich M, Werner N, Nickenig G, Hammerstingl C & Schueler R. Single-center five-year outcomes after interventional edge-to-edge repair of the mitral valve. Cardiol J. 2021;28:215-222. doi: 10.5603/CJ.a2019.0071.	Not relevant

Excluded studies (systematic reviews)	Overall rating Motif for exclusion
<p>Asmarats et al. 2018 Asmarats L, Rodriguez-Gabella T, Chamandi C, Bernier M, Beaudoin J, O'Connor K et al. Infective endocarditis following transcatheter edge-to-edge mitral valve repair: a systematic review. Catheter Cardiovasc Interv. 2018;92:583-591. doi: 10.1002/ccd.27632.</p>	<p>Not relevant <2019</p>
<p>Bail et al. 2015 Bail DH. (Meta)-analysis of safety and efficacy following edge-to-edge mitral valve repair using the MitraClip system. J Interv Cardiol. 2015;28:69-75. doi: 10.1111/joic.12168.</p>	<p>Not relevant <2019</p>
<p>Benito-González et al. 2017 Benito-González T, Estévez-Loureiro R, Iglesias-Gárriz I, Gualis J, Pérez de Prado A, Garrote C et al. Survival advantage of MitraClip® over medical treatment in patients with mitral regurgitation: A meta-analysis. J Heart Valve Dis. 2017;26:651-658.</p>	<p>Not relevant <2019</p>
<p>D'ascenzo et al. 2015 D'ascenzo F, Moretti C, Marra WG, Montefusco A, Omede P, Taha S, et al. Meta-analysis of the usefulness of Mitraclip in patients with functional mitral regurgitation. Am J Cardiol. 2015;116:325-331. doi: 10.1016/j.amjcard.2015.04.025.</p>	<p>Not relevant <2019</p>
<p>De Rosa et al. 2018 De Rosa R, Silverio A, Baldi C, Di Maio M, Prota C, Radano I, et al. Transcatheter Repair of Functional Mitral Regurgitation in Heart Failure Patients - A Meta-Analysis of 23 Studies on MitraClip Implantation. Circ J. 2018;82):2800-2810. doi: 10.1253/circj.CJ-18-0571.</p>	<p>Not relevant <2019</p>
<p>Giannini et al. 2018 Giannini C, D'ascenzo F, Fiorelli F, Spontoni P, Swaans MJ, Velazquez EJ et al. A meta-analysis of MitraClip combined with medical therapy vs. medical therapy alone for treatment of mitral regurgitation in heart failure patients. ESC Heart Fail. 2018;5:1150-1158. doi: 10.1002/ehf2.12339.</p>	<p>Not relevant <2019</p>
<p>Munkholm-Larsen et al. 2014 Munkholm-Larsen S, Wan B, Tian DH, Kearney K, Rahnavardi M, Dixen U, Køber L et al. A systematic review on the safety and efficacy of percutaneous edge-to-edge mitral valve repair with the MitraClip system for high surgical risk candidates. Heart. 2014;100:473-478. doi: 10.1136/heartjnl-2013-304049.</p>	<p>Not relevant <2019</p>
<p>Vakil et al. 2014 Vakil K, Roukoz H, Sarraf M, Krishnan B, Reisman M, Levy WC et al. Safety and efficacy of the MitraClip® system for severe mitral regurgitation: a systematic review. Catheter Cardiovasc Interv. 2014;84:129-136. doi: 10.1002/ccd.25347.</p>	<p>Not relevant <2019</p>

Appendix E: Använd relevansbedömningsmall, sammanfattningar av risken för snedvridning och sammanfattande resultattabell för inkluderade originalartiklar

Tab E1. Använd relevansbedömningsmall

Aktuell projekttitel , Relevansbedömning (modifierad fr mall i SBU:s metodbok 2.0 & HTA Syd)										
Kliniskt fokuserad fråga:	PICO; Population: Intervention: Jämförelse: Effektmått: O1; O2; O3; O4; O5;						Begränsningar; Studiedesign: Ålder: Uppföljningstid: Bortfall vid uppföljning: Publikations datum: Språk: Grå litteratur:			
Artikeln; författare, årtal, (studiens akronym, PMIDnr alt DOI nr)	Frågeställning	Studiepopulation, "P"	Intervention, "I"	Jämförelseintervention, "C"	Effektmått, "O"	Begränsningar	Extern validitet	Sammanfattande relevansbedömning	Studietyp	Kort motivering vid bedömningen "Icke relevant"
	Kan pekats frågeställning hjälpa dig besvara projektets fråga?	Är populationen densamma i peket som i projektet?	Är interventionen densamma i peket som i projektet?	Är jämförelsegruppen samma i peket som i projektet?	Är de studerade effektmåten (ett) samma i peket som i projektet (gbc: tillräckligt med endast ett effektmått för att svara "ja")?	Är peket inom angivna begränsningar för projektet? (Ja lä måste uppfyllas för att svara "ja")?	Är studien genomförd i en kontext som gör dess resultat överförbara till dagens svenska kontext?			

Tab E2. Sammanfattad risk för snedvridning för ingående RCT:er

Sammanvägning av risken för bias	Selektions bias	Behandlings bias	Bedömnings bias	Bortfalls bias	Rapporterings bias	Intressekonflikts bias	Sammanfattande bedömning av bias
Stone et al. 2018 (COAPT, 2 år)	låg	medelhög	låg	medelhög	låg	hög	medelhög
Obadia et al. 2018 (MITRA-FR, 1år)	låg	medelhög	låg	medelhög	låg	medelhög	låg
lung et al. 2019 (MITRA-FR) 2 år	låg	medelhög	låg	medelhög	låg	medelhög	låg
Mack et al. 2021 (COAPT, 3 år)	låg	medelhög	låg	medelhög	låg	hög	medelhög
Arnold et al. 2019 QoL COAPT	låg	medelhög	medelhög	medelhög	låg	hög	medelhög

Tab E3. Sammanfattad risk för snedvridning för ingående icke-RCT:er

Sammanvägning av risken för bias	Selektions bias	Behandlings bias	Bedömnings bias	Bortfalls bias	Rapporterings bias	Intressekonflikts bias	Sammanfattande bedömning av bias
Buzzatti et al. 2019	låg	medelhög	medelhög	medelhög	medelhög	medelhög	medelhög
Kortlandt et al. 2018	medelhög	hög	medelhög	medelhög	medelhög	medelhög	medelhög
Giannini et al. 2016	medelhög	medelhög	medelhög	låg	låg	låg	medelhög

Tab E4 Summary of included studies

Outcomes	Study (acronym) Articles, authors (year)	Study or article-info design, origin, number of patients, MI type, follow-up (FU)	Results
O1_a Total mortality 1 month (or hospitalization and/or 12 months mortality, or longer)	COAPT Stone et al. (2018) 1, 12, 24 months Mack et al. (2021) 36 months	RCT, unblinded, multicenter USA, Canada 614 pat, 302/312, TEER+BMT/BMT Pat category: functional MI, P2 FU: 1, 12, 24, 36 months	Stone et al. No difference 1, 12 months Sign. difference 24 months, favours TEER+BMT Mack et al. Sign. difference 36 months, favours TEER+BMT
	MITRA-FR Obadia et al. (2018) 1, 12 months lung et al. (2019) 24 months	RCT, unblinded, multicenter France 304 pat, 152/152, TEER+BMT/BMT Pat category: functional MI, P2 FU: 1, 12, 24 months	Obadia et al. No difference 1, 12 months lung et al. No difference 24 months
	Buzzatti et al. (2019)	Retrospective non-RCT, multicenter Italy, Switzerland 306 pat, 100/206, TEER/OMVR Pat category: structural MI, P1 FU: 12, 60 months	Sign. difference 12 months favours TEER, thereafter sign. difference favouring OMVR
	Giannini et al. (2016)	Retrospective non-RCT, singelcenter Italy 120 pat, 60 pat consecutive TEER+BMT / 60 pat propensity score BMT.	No difference 12 months Sign. difference 24 months favours BMT No difference 36 months

		Pat category: functional MI, P2, FU: 12, 24, 36 months	
	<u>Kortlandt et al. (2018)</u>	Retrospective non-RCT, multicenter The Netherlands 1036 pat, grouped according to treatment, TEER: 568 pat consecutive, mainly functional MI, P2; OMVR: 173, mixed MI; BMT 295, mainly functional MI, P2 FU: 12, 24, 36, 60 months	<u>TEER+BMT vs BMT</u> : no difference 12 months, sign. difference 24, 36, 60 months <u>favours BMT</u> <u>TEER vs OMVR</u> : data not available for the two different patient categories
O1_b Cardiovascular mortality 1 month (or hospitalization and/or 12 months mortality, or longer)	COAPT <u>Stone et al. (2018)</u> 1, 24 months <u>Mack et al. (2021)</u> 36 months	RCT, unblinded, multicenter USA, Canada 614 pat, 302/312, <u>TEER+BMT/BMT</u> Pat category: functional MI, P2 FU: 1, 24, 36 months	Stone et al. No difference 1 month Sign. difference 24 months <u>favours TEER</u> Mack et al. Sign. difference 36 months <u>favours TEER</u>
	MITRA-FR <u>Obadia et al. (2018)</u> 1, 12 months <u>lung et al. (2019)</u> 24 months	RCT, unblinded, multicenter France 304 pat, 152/152, <u>TEER+BMT/BMT</u> Pat category: functional MI, P2 FU: 1, 12, 24 months	Obadia et al. No difference 1,12 months lung et al. No difference 24 months
	<u>Giannini et al. (2016)</u>	Retrospective non-RCT, single center Italy 120 pat, 60 pat consecutive <u>TEER+BMT</u> / 60 pat propensity score <u>BMT</u> . Pat category: functional MI, P2, FU: 12, 24, 36 months median FU 18 months	Sign. difference 12 months <u>favours TEER+BMT</u> No difference 24, 36 months
O2 Echocardiografic mitral insufficiency a) <u>TEER: ≤2+</u> b) <u>OMVR: ≤1+</u>	COAPT <u>Stone et al. (2018)</u> Discharge and 12 months	RCT, unblinded, multicenter USA, Canada 614 pat, 302/312, <u>TEER+BMT/BMT</u> Pat category: functional MI, P2 FU: 1, 12, 24, 36 months	Sign difference at discharge and 12 months, <u>favours TEER+BMT</u>
	<u>Buzzatti et al. (2019)</u>	Retrospective non-RCT, multicenter Italy, Switzerland 306 pat, 100/206, <u>TEER/OMVR</u> Pat category: structural MI, P1 FU: 12, 60 months	Sign difference at <u>12 and 60 months favours OMVR</u>

O3 Heart failure according to NYHA-class	COAPT Stone et al. (2018) 1, 12, 24 months data Mack et al. (2021) 36 months data	RCT, unblinded, multicenter USA, Canada 614 pat, 302/312, TEER+BMT/BMT Pat category: functional MI, P2, FU: 1, 12, 24, 36 months	Sign. larger proportion of NYHA I/II at 12 and 24 months favours TEER+BMT
O4 Heart failure readmission	COAPT Stone et al. (2018) 1, 12, 24 months	RCT, unblinded, multicenter USA, Canada 614 pat, 302/312, TEER+BMT/BMT Pat category: functional MI, P2 FU: 1, 12, 24 months	Sign. difference favours TEER+BMT (tot readmissions per pat year)
	Giannini (2016)	Retrospective non-RCT, single center Italy 120 pat, 60 pat consecutive TEER+BMT / 60 pat propensity score BMT. Pat category: functional MI, P2, FU: 12, 18 months	No difference 12 months Sign. difference favours TEER+BMT at 18 months (median FU, readmission free cardiovascular survival)
O5 Procedure related complications	COAPT Stone et al. (2018) 1, 12 months	RCT, unblinded, multicenter USA, Canada 614 pat, 302/312, TEER+BMT/BMT Pat category: functional MI, P2 FU: 1, 12 months	3,4% observed procedure related complications, significantly less than prespecified margin of safety
	MITRA-FR Obadia et al. (2018) 1, 12 months	RCT, unblinded, multicenter France 304 pat, 152/152, TEER+BMT/BMT Pat category: functional MI, P2 FU: 1, 12, months	14,6% observed procedure related complications, (no prespecified margin of safety defined) (NB! Different definition of complications compared to COAPT)
	Buzzatti et al. (2019)	Retrospective non-RCT, multicenter Italy, Switzerland 306 pat, 100/206, TEER/OMVR Pat category: structural MI, P1, FU: 12, 60 months	Lower rate of acute complications in TEER-treatment (variety of outcomes)

O6 Valve re-intervention	COAPT Stone et al. (2018) 12 months	RCT, unblinded, multicenter USA, Canada 614 pat, 302/312, TEER+BMT/BMT Pat category: functional MI, P2 FU: 1, 12 months	3,3 % in TEER-group
	Buzzatti et al. (2019)	Retrospective non-RCT, multicenter Italy, Switzerland 306 pat, 100/206, TEER/OMVR Pat category: structural MI, P1, FU: 12, 60 months	6% TEER- and 2% in OMVR-groups required mitral reintervention/replacement throughout FU.
O7 Health related Quality of Life	COAPT Arnold et al. (2019)	RCT, unblinded, multicenter USA, Canada 614 pat, 302/312, TEER+BMT/BMT Pat category: functional MI, P2 FU: 1, 6, 12, 24, 36 months	Sign. difference 1 and 6 months KCCQ and SF-36 favours TEER+BMT. Thereafter insufficient data due to loss of follow up (>25%)

Appendix F: Sammanfattningar av risken för snedvridning och sammanfattande resultattabell för systematiska översikter

Tab F1. Sammanfattad risk för snedvridning för ingående systematiska översikter, enligt ROBIS

PMID, 1e författare, årtal	Bedömer Du att tolkningen av fynden tog hänsyn till alla de eventuella brister som kunnat identifierats i domän 1-4?	Bedömer Du att man övervägt hur relevanta de identifierade studiernas var för översiktens forskningsfråga?	Bedömer Du att författarna undvek att framhäva resultat på grund av statistisk signifikans?	Sammantagen risk för bias bedöms som
Chatzistergiou et al. 2019	Troligen nej	Ja	Troligen ja	Oklar
Marmagkiolis et al. 2019	Troligen nej	Ja	Troligen ja	Oklar
Zimarino et al. 2020	Troligen nej	Ja	Troligen ja	Oklar
Lodhi et al. 2019	Troligen nej	Ja	Troligen ja	Oklar
Barros da Silva et al. 2019	Troligen nej	Ja	Troligen ja	Oklar
Bertaina et al. 2019	Troligen nej	Ja	Troligen ja	Oklar
Chateauneuf et al. 2020	Troligen nej	Ja	Troligen ja	Oklar
Cubero-Gallego 2020	Troligen nej	Ja	Troligen ja	Oklar
Oh et al. 2021	Troligen nej	Ja	Troligen ja	Oklar
Khader et al. 2021	Troligen nej	Ja	Troligen ja	Oklar
Vallakati et al. 2021	Troligen nej	Ja	Troligen ja	Oklar

Tab F2. Resultatredovisning för ingående systematiska översikter

Komprimerad resultatredovisning för medtagna systematiska översikter									
författare, årtal	ursprungsland	totalt antal patienter / totalt antal studier	Patientkategori : P1 (strukturell)/ P2 (funktionell)	Ingående studiedesigner i SÖ:n	SÖ-design: jämförande / deskriptiv	sammanvägning: matematisk (effektmodell, effektskattning) / narrativ	effektått relevanta för denna rapport	jämförande analyser: angivna signifikanta resultat för effektått / deskriptiva: incidens/frekvens för effektått	jämförande analyser: angivna signifikanta resultat för andra resultat / deskriptiva: incidens/frekvens för andra resultat
Barros da Silva et al. 2019	Portugal	1881 / 10	P1 & P2	RCT, icke-RCT	jämförande	matematisk (random effect model / oddskvot)	O5	Signifikant lägre stroke incidens för TEER jfr m OMVR, ingen skillnad TEER +BMT jfr m BMT	Nydebuterat FF efter åtgärd; sign fler OMVRjfr m TEER
Bertaina et al. 2019	Italien, Israel	2255 / 8	P2	RCT, icke-RCT	jämförande	matematisk (random effect model / oddskvot)	O1 & O4	total och kardiovask död sign lägre för TEER-BMT jfr m BMT, detsamma gällde för svikt-återinläggning, båda gällde även för justerade data vid en median FU på 15 mån	
Chateauneuf et al. 2020	Kanada, USA	28155 / 60	P1 & P2	inga begränsningar	deskriptiv	narrativ (random effect model / oddskvot)	O1, O4, O5 & O6	TEER-beh, total mortalitet; 30d: 3,2% (KI 2,7-3,8%), 1 år: 20,2% (16,6-23,8), återinläggning efter 1 år: 26,7% (20-33,4%), Stroke; procedurrelaterad rate: 0,9% (0,6-1,1%), vid 1 år: 2,4% (1,6-3,2%), klaff-reintervention vid 1 år: 8,5% (5,7-11,3)	
Chatzistergiou et al. 2019	Frankrike, Grekland, USA	2383 / 28	P2	inga begränsningar	deskriptiv	narrativ	O1a	30d: 2,3% & 1 år: 18,9%	teknisk framgång rapporterades 95,8% för TEER
Cubero-Gallego et al. 2020	Spanien	914 / 2	P2	RCT	deskriptiv	narrativ	O1 - O6	endast COAPT & MITRA-FR studierna ingick, vg se specifik resultat redovisningar för dessa studier	
Khader et al. 2021	Storbritannien, Australien, Grekland, Italien	4219 / 12	P1 & P2	RCT, icke-RCT	jämförande	matematisk (random effect model / odds- & hazardkvot)	O1, O2, O4, O5 & O6	mortaliteten var likvärdig för korttids och medellång uppföljning, reintervention på klaffen samt det ekokardiografiska resultatet var säkerställt till förmån för OMVR.	sjukhusvistelsen signifikant kortare för TEER jfr OMVR
Lodhi et al. 2019	USA, Pakistan	3009 / 6	P2	RCT, icke-RCT	jämförande	matematisk (random effect model / riskkvot)	O1 & O4	total och kardiovask död sign lägre för TEER-BMT jfr m BMT vid 1 och 2 år, ingen skillnad vid 30d. Ingen skillnad för återinläggning för hjärtsvikt	
Marmagiolis et al. 2019	USA, Turkiet	2189 / 7	P2	RCT, icke-RCT	jämförande	matematisk (random effect model / oddskvot)	O1 & O4	vid 1 år var total dödlighet och återinläggning för svikt signifikant lägre för TEER-BMT jämfört med BMT	
Oh et al. 2021	USA, Kanada, Schweiz, Tyskland, Italien	1873 / 9	P1 & P2	RCT, icke-RCT	jämförande	matematisk (random effect model / odds- & hazardkvot)	O1a, O2, O5 & O6	ingen skillnad vid 5 år i total mortalitet mellan grupperna, ekokardiografiska MI:n var signifikant mindre uttalad i OMVR-gruppen vid utskrivning o efter 5 år, andelen reinterventioner på klaffen var signifikant färre för OMVR, ingen skillnad för komplikationerna stroke eller akut njurinsuff.	sjukhusvistelsen signifikant kortare för TEER jfr OMVR
Vallakati et al. 2021	USA	1421 / 4	P2	RCT, icke-RCT	jämförande	matematisk (random effect model / oddskvot)	O1a & O4	Vid 1 år var total dödlighet signifikant lägre för TEER-BMT jämfört med BMT, ingen säkerställd skillnad förelåg för återinläggning	teknisk framgång rapporterades 95,9% för TEER
Zimmarino et al. 2020	Italien, Nederländerna, Sverige	3118 / 9	P2	RCT, icke-RCT	jämförande	matematisk (random effect model / hazardkvot)	O1 & O4	total- o kardiovaskulär dödlighet sjönk signifikant för TEER-BMT jfr BMT, detsamma gällde för kardiellt betingad återinläggning	vid analys m metaregression visades att effektåttet end-diaoliskt vänsterkammavolym index kunde predicera risken för O1 & O4

Appendix G: Total- och kardiovaskulär mortalitet med riskskillnad istället för riskkvot som effektskattning

Fig G1. Total mortalitet

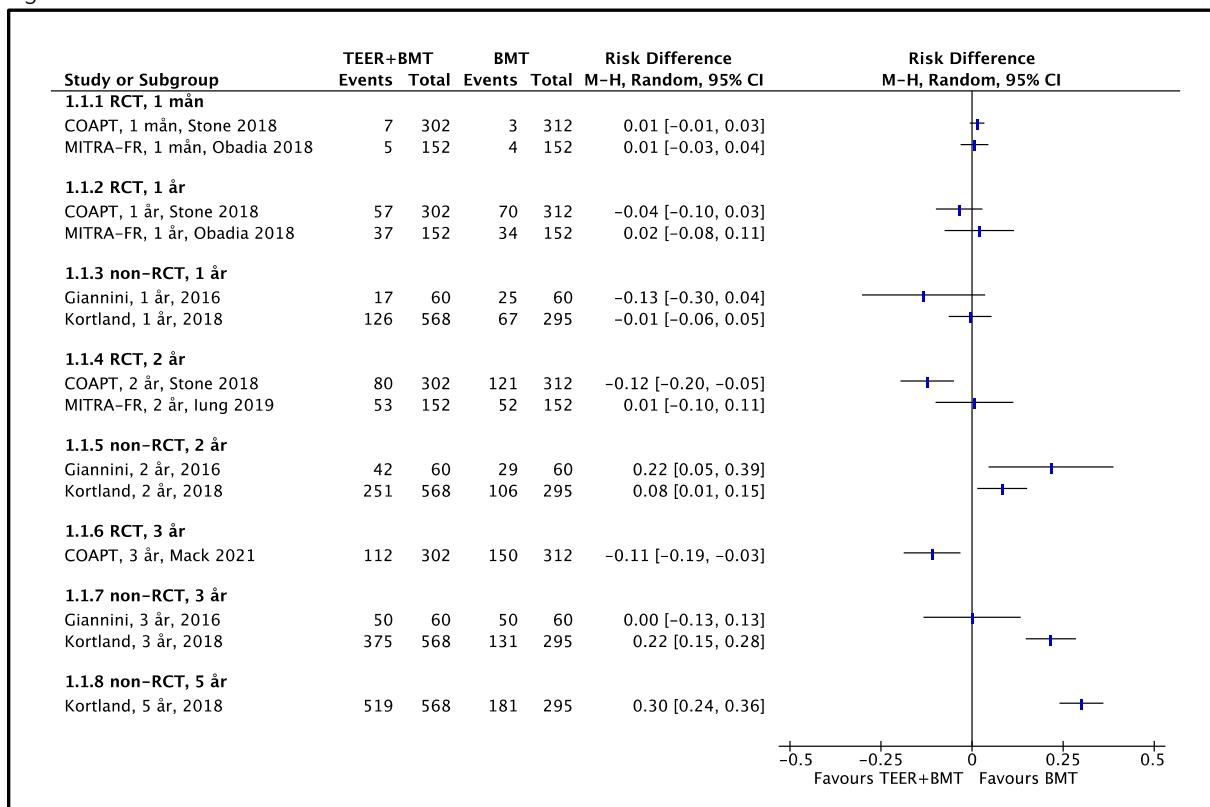
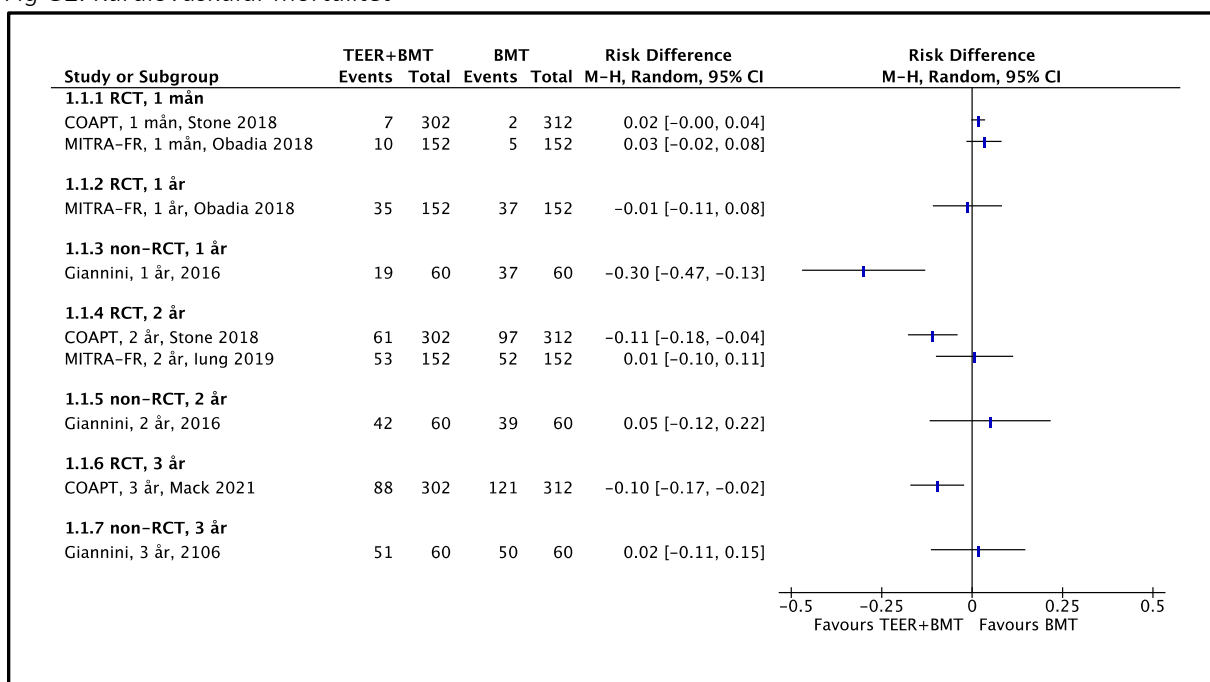


Fig G2. Kardiovaskulär mortalitet



Appendix H: Vetenskaplig tillförlitlighetsbedömning enligt GRADE

Tabell H1. GRADE för effektmättet total mortalitet

⊕⊕⊕ Gradering av vetenskaplig tillförlitlighet ⊕⊕⊕									
Patientkategori: funktionell MI (P2)	Utfallsmått: 1 mån, total mortalitet			Totalt antal studier: 2 st RCT (COAPT, MITRA-FR)			Totalt antal pat: 918 st		
GRADE-domän	Sänkande faktorer					Höjande faktorer			Total evidensgrad
	Kvalitet	Samstämmighet & överensstämmelse	Överförbarhet & relevans	Precision i data	Publikations snedvridning	Effektstorlek	Dos-respons samband	Effektunderskattning	
Konsensus	-1 p	0	0	0	0	0	0	0	⊕⊕⊕ måttlig
GRADE slutsats utifrån PICO	Den vetenskapliga tillförlitligheten för det sammanvägda effektestimatet korttids totalöverlevnad för P2 är måttligt (⊕⊕⊕).								
Sammanfattande medicinsk slutsats	Det sammanvägda vetenskapliga resultatet för P2-patienter visar ingen säkerställd skillnad mellan TEER+BMT (intervention) jämfört med BMT (komparator). Den vetenskapliga tillförlitligheten för detta är måttlig (⊕⊕⊕).								
Kommentarer för sänkade/höjande faktorer	Avdrag har gjorts i domän 1, pga risk för pat selektions snedvridning mellan studierna. Konsensus förelåg att avstå från avdrag i domän 5 pga företagsintresse då möjlighet att maskera död betraktas som mycket osannolik.								
Patientkategori: funktionell MI (P2)	Utfallsmått: 1 år, total mortalitet			Totalt antal studier: 2+2 st			Totalt antal pat: 918+983*		
GRADE-domän	Sänkande faktorer					Höjande faktorer			Total evidensgrad
	Kvalitet	Samstämmighet & överensstämmelse	Överförbarhet & relevans	Precision i data	Publikations snedvridning	Effektstorlek	Dos-respons samband	Effektunderskattning	
Konsensus	-1 p	0	0	0	0	0	0	0	⊕⊕⊕ måttlig
GRADE slutsats utifrån PICO	Den vetenskapliga tillförlitligheten för det sammanvägda effektestimatet 1-års totalöverlevnad för P2 är begränsad (⊕⊕⊕).								
Sammanfattande medicinsk slutsats	Det sammanvägda vetenskapliga resultatet för P2-patienter visar ingen säkerställd skillnad mellan TEER+BMT (intervention) jämfört med BMT (komparator). Den vetenskapliga tillförlitligheten för detta är måttlig (⊕⊕⊕).								
Kommentarer för sänkade/höjande faktorer	Avdrag har gjorts med 1p för selektions snedvridning.								
Patientkategori: P2	Utfallsmått: 2 år, total mortalitet			Totalt antal studier: 2+2 st			Totalt antal pat: 918+983*		
GRADE-domän	Sänkande faktorer					Höjande faktorer			Total evidensgrad
	Kvalitet	Samstämmighet & överensstämmelse	Överförbarhet & relevans	Precision i data	Publikations snedvridning	Effektstorlek	Dos-respons samband	Effektunderskattning	
Konsensus	-1 p	-1 p	0	0	0	0	0	0	⊕⊕ begränsad
GRADE slutsats utifrån PICO	Den vetenskapliga tillförlitligheten för det sammanvägda effektestimatet 1-års totalöverlevnad för P2 är begränsad (⊕⊕).								
Sammanfattande medicinsk slutsats	Det sammanvägda vetenskapliga resultatet för P2-patienter visar ingen säkerställd skillnad mellan TEER+BMT (intervention) jämfört med BMT (komparator). Den vetenskapliga tillförlitligheten för detta är begränsad (⊕⊕).								
Kommentarer för sänkade/höjande faktorer	Avdrag har gjorts med 1p för selektions snedvridning mellan studierna och 1p för frånvaron av samstämmiga resultat .								
Patientkategori: funktionell MI (P2)	Utfallsmått: P2, tot mort 3-5 år			Totalt antal studier: 1+3 st			Totalt antal pat: 614+983* st		
GRADE-domän	Sänkande faktorer					Höjande faktorer			Total evidensgrad
	Kvalitet	Samstämmighet & överensstämmelse	Överförbarhet & relevans	Precision i data	Publikations snedvridning	Effektstorlek	Dos-respons samband	Effektunderskattning	
Konsensus	-1 p	-1 p	0	0	0	0	0	0	⊕⊕ begränsad
GRADE slutsats utifrån PICO	Den vetenskapliga tillförlitligheten för det sammanvägda effektestimatet 1-års totalöverlevnad för P2 är begränsad (⊕⊕).								
Sammanfattande medicinsk slutsats	Det sammanvägda vetenskapliga resultatet för P2-patienter visar ingen säkerställd skillnad mellan TEER+BMT (intervention) jämfört med BMT (komparator). Den vetenskapliga tillförlitligheten för detta är begränsad (⊕⊕).								
Kommentarer för sänkade/höjande faktorer	Avdrag har gjorts med 1p för selektions snedvridning mellan studierna och 1p för frånvaron av samstämmiga resultat .								

Tabell H2. Kardiovaskulär mortalitet

⊕⊕⊕⊕ Gradering av vetenskaplig tillförlitlighet ⊕⊕⊕⊕									
Patientkategori: funktionell MI (P2)	Utfallsmått: 1 mån, kardiovask mortalitet			Totalt antal studier: 2 st RCT			Totalt antal pat: 918 st		
GRADE-domäner	Sänkande faktorer					Höjande faktorer			Total evidensgrad
	Kvalitet	Samstämighet & överensstämmelse	Överförbarhet & relevans	Precision i data	Publikations snedvridning	Effektstorlek	Dos-respons samband	Effektunderskattning	
Konsensus	-1	0	0	0	0	0	0	0	⊕⊕⊕⊕ måttlig
GRADE slutsats utifrån PICO	Den vetenskapliga tillförlitligheten för det sammanvägda effektestimater korttids kardiovask mortalitet för P2 är måttligt (⊕⊕⊕)								
Sammanfattande medicinsk slutsats	För det sammanvägda vetenskapliga resultatet för korttids kardiovask mortalitet för P2 kan ingen säkerställd skillnad identifieras för TEER+BMT jämfört med BMT, den vetenskapliga tillförlitligheten för detta är måttlig (⊕⊕⊕)								
Kommentarer för sänkade/höjande faktorer	Avdrag har gjorts i domän 1, pga risk för pat selektions snedvridning mellan studierna. Konsensus förelåg att avstå från avdrag i domän 5 pga företagsintresse då möjlighet att maskera död betraktas som mycket osannolik.								
Patientkategori: funktionell MI (P2)	Utfallsmått: 1 år, kardiovask mortalitet			Totalt antal studier: 1 RCT+1 icke-RCT			Totalt antal pat: 302+120 st		
GRADE-domäner	Sänkande faktorer					Höjande faktorer			Total evidensgrad
	Kvalitet	Samstämighet & överensstämmelse	Överförbarhet & relevans	Precision i data	Publikations snedvridning	Effektstorlek	Dos-respons samband	Effektunderskattning	
Konsensus	-1	-1	0	0	0	0	0	0	⊕⊕ begränsad
GRADE slutsats utifrån PICO	Den vetenskapliga tillförlitligheten för det sammanvägda effektestimater 1-års totalöverlevnad för P2 är begränsad (⊕⊕)								
Sammanfattande medicinsk slutsats	Det sammanvägda vetenskapliga resultatet för P2-patienter visar ingen säkerställd skillnad mellan TEER+BMT (intervention) jämfört med BMT (komparator). Den vetenskapliga tillförlitligheten för detta är begränsad (⊕⊕).								
Kommentarer för sänkade/höjande faktorer	Avdrag har gjorts med 1p för selektions snedvridning mellan studierna och 1p för frånvaron av resultat samstämighet.								
Patientkategori: funktionell MI (P2)	Utfallsmått: 2 år, kardiovask mortalitet			Totalt antal studier: 2 RCT+1 icke-RCT			Totalt antal pat: 918+120 st		
GRADE-domäner	Sänkande faktorer					Höjande faktorer			Total evidensgrad
	Kvalitet	Samstämighet & överensstämmelse	Överförbarhet & relevans	Precision i data	Publikations snedvridning	Effektstorlek	Dos-respons samband	Effektunderskattning	
Konsensus	-1	-1	0	0	0	0	0	0	⊕⊕ begränsad
GRADE slutsats utifrån PICO	Den vetenskapliga tillförlitligheten för det sammanvägda effektestimater 1-års totalöverlevnad för P2 är begränsad (⊕⊕)								
Sammanfattande medicinsk slutsats	Det sammanvägda vetenskapliga resultatet för P2-patienter visar ingen säkerställd skillnad mellan TEER+BMT (intervention) jämfört med BMT (komparator). Den vetenskapliga tillförlitligheten för detta är begränsad (⊕⊕).								
Kommentarer för sänkade/höjande faktorer	Avdrag har gjorts med 1p för selektions snedvridning mellan studierna och 1p för frånvaron av resultat samstämighet.								
Patientkategori: funktionell MI (P2)	Utfallsmått: 3 år, kardiovask mortalitet			Totalt antal studier: 1 RCT + 1 icke-RCT			Totalt antal pat: 734 st		
GRADE-domäner	Sänkande faktorer					Höjande faktorer			Total evidensgrad
	Kvalitet	Samstämighet & överensstämmelse	Överförbarhet & relevans	Precision i data	Publikations snedvridning	Effektstorlek	Dos-respons samband	Effektunderskattning	
Konsensus	-1	-1	0	0	0	0	0	0	⊕⊕ begränsad
GRADE slutsats utifrån PICO	Den vetenskapliga tillförlitligheten för det sammanvägda effektestimater 1-års totalöverlevnad för P2 är begränsad (⊕⊕)								
Sammanfattande medicinsk slutsats	Det sammanvägda vetenskapliga resultatet för P2-patienter visar ingen säkerställd skillnad mellan TEER+BMT (intervention) jämfört med BMT (komparator). Den vetenskapliga tillförlitligheten för detta är begränsad (⊕⊕).								
Kommentarer för sänkade/höjande faktorer	Avdrag har gjorts med 1p för selektions snedvridning mellan studierna och 1p för frånvaron av resultat samstämighet.								

Tabell H3. Ekokardiografisk-klassifikation*

⊕⊕⊕⊕ Gradering av vetenskaplig tillförlitlighet ⊕⊕⊕⊕									
Patientkategori: funktionell MI (P2)	Utfallsmått: ekokardiografisk klassifikation			Totalt antal studier: 1 st (COAPT)			Totalt antal pat: 614 st		
GRADE-domäner	Sänkande faktorer				Höjande faktorer			Total evidensgrad	
	Kvalitet	Sam- stämmighet & överensstäm- melse	Överförbar- het & relevans	Precision i data	Publikations snedvridning	Effektstorlek	Dos-respons- samband		Effektunder- skattning
Konsensus	0	0	0	-1 p	0	0	0	0	⊕⊕ begränsad
GRADE slutsats utifrån PICO	Den vetenskapliga tillförlitligheten för det sammanvägda estimatet för effektmåttet postinterventionell ekokardiografisk klass för P2 är begränsad, ⊕⊕.								
Sammanfattande medicinsk slutsats	Det föreligger en statistiskt säkerställd skillnad för effektmåttet ekokardiografisk klass till fördel för interventionen jämfört med komperatorn, detta är vederlagt vid 1 o 2 år post-intervention, begränsad vetenskaplig tillförlitlighet, ⊕⊕.								
Kommentarer för sänkade/höjande faktorer	Avdrag gjorts med 1p i domänen Precision i data pga: endast en studie medtagen, samt i enlighet Precisions diskussion nedan, 1p avdrag gjort i domänen publikationssnedvridning, då studien är fullsponrad av ett komersiellt bolag med påtagliga marknadsandelar.								

Tabell H4. NYHA klassifikation*

⊕⊕⊕⊕ Gradering av vetenskaplig tillförlitlighet ⊕⊕⊕⊕									
Patientkategori: funktionell MI (P2)	Utfallsmått: NYHA-klass			Totalt antal studier: 1 st (COAPT)			Totalt antal pat: 614 st		
GRADE-domäner	Sänkande faktorer				Höjande faktorer			Total evidensgrad	
	Kvalitet	Sam- stämmighet & överensstäm- melse	Överförbar- het & relevans	Precision i data	Publikations snedvridning	Effektstorlek	Dos-respons- samband		Effektunder- skattning
Konsensus	0	0	0	-1 p	-1 p	0	0	0	⊕⊕ begränsad
GRADE slutsats utifrån PICO	Den vetenskapliga tillförlitligheten för det sammanvägda estimatet avseende effektmåttet NYHA-klassifikation för P2 pat är begränsad, ⊕⊕.								
Sammanfattande medicinsk slutsats	Det föreligger en statistiskt säkerställd skillnad för effektmåttet NYHA-klass till fördel för interventionen jämfört med komperatorn vid ett o två år, den sammanvägda vetenskapliga tillförlitligheten är begränsad, ⊕⊕, för dessa pat med uttalad sekundär MI.								
Kommentarer för sänkade/höjande faktorer	Avdrag gjorts med 1p i domän Precision i data pga: endast en studie medtagen, samt i enlighet Precisions diskussion nedan, 1p avdrag gjort i domänen publikationssnedvridning, då studien är fullsponrad av ett komersiellt bolag med påtagliga marknadsandelar.								

* Klargörande kring bedömningen av GRADE-domänen Precision.

Precisionen kan delas in i två komponenter, dels hur väl (sens/spec) mätinstrumentet kan mäta effektmåttet, dels effektmåttets eventuella inneboende förväxlingsfaktorer. Effektmåttet total mortalitet har hög sens/spec och inte några reella förväxlingsfaktorer. I motsats till total mortalitet kan den diagnostiska precisionen för ekokardiografisk bedömning av restinsuff variera och för återinläggning finns en inneboende och mer tydlig variabilitet. En återinläggning kan vara beroende på själva hjärtsvikten men även på andra indirekta orsaker exvis patientens individuella hemsituation (tröskelhöjd, anhängstöd, hemtjänstpersonalens erfarenhet och engagemang, mfl faktorer), på ansvarig akutläkares expertis/intresse, men även på patientens betalningsförmåga/försäkringsskydd i en kontext med icke solidariskt finansierad sjukvård, samt även det faktum att patienterna är med i en studie med möjliga risker för särbehandling mm.

Vidare är det osäkert om ovan faktorer kan kompenseras av att studiedesign är av RCT-typ där patient och terapeut i aktuella studier vet vilken behandling som patienten genomgått.

Tabell H5. Återinläggning för hjärtsvikt*

⊕⊕⊕⊕ Gradering av vetenskaplig tillförlitlighet ⊕⊕⊕⊕									
Patientkategori: funktionell MI (P2)	Utfallsmått: återinläggning för hjärtsvikt			Totalt antal studier: 2 st RCT:er (COAPT, MITRA-FR) 1 st icke-RCT (Giannini)			Totalt antal pat: 614+304+60		
GRADE-domäner	Sänkande faktorer					Höjande faktorer			Total evidensgrad
	Kvalitet	Samstämighet & överensstämmelse	Överförbarhet & relevans	Precision i data	Publikations snedvridning	Effektstorlek	Dos-respons samband	Effektunderskattning	
Konsensus	-1 p	-1 p	0	-1 p	0	0	0	0	⊕ otillräcklig
GRADE slutsats utifrån PICO	Till följd av ofullständig redovisning och tolkningssvårigheter av ingående originaldata har det inte varit möjligt göra någon sammanvägning syftande till ett gemensamt effektestimat, varför den vetenskapliga tillförlitligheten bedöms som otillräcklig.								
Sammanfattande medicinsk slutsats	se ovan								
Kommentarer för sänkade/höjande faktorer	Avdrag gjorts med 1 i respektive domän för Kvalitet (risk för selektionsbias), domän Samstämighet (olika resultat studierna), samt i domän Precision (risk precisionsbias då effektmåttet har en inneboende imprecision, se fotnot appendix G)								

Tabell H6. Hälsorelaterad livskvalitet*

⊕⊕⊕⊕ Gradering av vetenskaplig tillförlitlighet ⊕⊕⊕⊕									
Patientkategori: funktionell MI (P2)	Utfallsmått: HrQoL, 1-6 mån			Totalt antal studier: 1 st RCT			Totalt antal pat: 614 st		
GRADE-domäner	Sänkande faktorer					Höjande faktorer			Total evidensgrad
	Kvalitet	Samstämighet & överensstämmelse	Överförbarhet & relevans	Precision i data	Publikations snedvridning	Effektstorlek	Dos-respons samband	Effektunderskattning	
Konsensus	0	0	0	-1 p	-1 p	0	0	0	⊕⊕ begränsad
GRADE slutsats utifrån PICO	Den vetenskapliga tillförlitligheten för det sammanvägda effektestimatet HrQoL för P2 är begränsad (⊕⊕).								
Sammanfattande medicinsk slutsats	Det sammanvägda vetenskapliga resultatet för P2-patienter visar en säkerställd skillnad till förmån för TEER+BMT (intervention) jämfört med BMT (komparator). Den vetenskapliga tillförlitligheten för detta är begränsad								
Kommentarer för sänkade/höjande faktorer	Avdrag med 1p för precision resp publikationssnedvridning, effektmåttet HrQoL har inneboende förväxlingsfaktorer och en risk för subjektivsnedvridning då pat är medveten om sin behandling, samt att effektmåttet är självskattat. Avdraget för publikationssnedvridning är beroende på att studien var full finansierad av företaget.								

Appendix I: Nomenklatur och definitioner för ESC/EACTS och ACC/AHA/HFSA riktlinjer och rekommendationer

ESC/EACTS Vahanian et al.; ESC/EACTS Scientific Document Group. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. Eur J Cardiothorac Surg. 2021;60:727-800. doi: 10.1093/ejcts/ezab389.

	Definition	Wording to use
Classes of recommendations	Class I Evidence and/or general agreement that a given treatment or procedure is beneficial, useful, effective.	Is recommended or is indicated
	Class II Conflicting evidence and/or a divergence of opinion about the usefulness/efficacy of the given treatment or procedure.	
	Class IIa Weight of evidence/opinion is in favour of usefulness/efficacy.	Should be considered
	Class IIb Usefulness/efficacy is less well established by evidence/opinion.	May be considered
	Class III Evidence or general agreement that the given treatment or procedure is not useful/effective, and in some cases may be harmful.	Is not recommended

Level of evidence A	Data derived from multiple randomized clinical trials or meta-analyses.
Level of evidence B	Data derived from a single randomized clinical trial or large non-randomized studies.
Level of evidence C	Consensus of opinion of the experts and/or small studies, retrospective studies, registries.

ACC/AHA/HFSA Otto 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:e72-e227. doi: 10.1161/CIR.0000000000000923.

CLASS (STRENGTH OF RECOMMENDATION)	LEVEL (QUALITY) OF EVIDENCE
CLASS I (STRONG) Benefit >>> Risk Suggested phrases for writing recommendations: • It is recommended. • It is indicated and is effective/beneficial. • Should be performed/administered/started. • Comparative Effectiveness Research: – Treatment strategy A is recommended/indicated in preference to treatment B. – Treatment A should be chosen over treatment B.	LEVEL A • High-quality evidence from more than 1 RCT. • Meta-analysis of high-quality RCTs. • One or more RCTs corroborated by high-quality registry studies. LEVEL B-A (Randomized) • Moderate-quality evidence from 1 or more RCTs. • Meta-analysis of moderate-quality RCTs. LEVEL B-BR (Nonrandomized) • Moderate-quality evidence from 1 or more well-designed, well-executed nonrandomized studies, observational studies, or registry studies. • Meta-analysis of such studies. LEVEL C-LO (Limited Data) • Randomized or nonrandomized observational or registry studies with limitations of design or execution. • Meta-analysis of such studies. • Physiological or mechanistic studies in human subjects. LEVEL C-EO (Expert Opinion) • Consensus of expert opinion based on clinical experience.
CLASS IIa (MODERATE) Benefit >> Risk Suggested phrases for writing recommendations: • It is reasonable. • Can be considered/effective/beneficial. • Comparative Effectiveness Research: – Treatment strategy A is probably recommended/indicated in preference to treatment B. – It is reasonable to choose treatment A over treatment B.	CDR and/or an expert will independently pay 200 mg for pain with any OTC. A aspirin regimen with OTC aspirin may be the most appropriate to use. Many important clinical questions about it are still unanswered by clinical trials. Although RCTs are available, there is no very clear consensus that a particular dose or therapy is best for efficacy. • The relative risks of the intervention should be qualified (on improved clinical outcome or increased diagnostic accuracy or increased prognostic information).
CLASS IIb (WEAK) Benefit ≈ Risk Suggested phrases for writing recommendations: • May be considered. • Usefulness/efficacy is less well established. • Should not be performed/administered/started.	1. For comparative-effectiveness recommendations (CEB 1 and 2a, CEB 4 and 5 only), studies that support the use of comparative verbs should include direct comparisons of the treatments or strategies being evaluated. 2. The method of assessing quality is varying, including the application of observational, why-not, and probably neither evidence grading tools, and the systematic review, the responsibility of an Evidence Review Committee. CDR indicates Class of Recommendation; CEB, expert opinion; LO, limited data; EO, Level of Evidence; BR, nonrandomized; A, indicated; and RCT, randomized controlled trial.
CLASS III (STRONG) Risk >>> Benefit Suggested phrases for writing recommendations: • It is not recommended. • It is not indicated and is not effective/beneficial. • Should not be performed/administered/started.	

Appendix J: Inkluderade studier med hälsoekonomiska utvärderingar

Tab J1

Studie Land Perspektiv	Frågeställning och jämförelsealternativ Design, tidshorisont	Resursanvändning, kostnader	Effektmått, utfall	Resultat	Kommentar
Shore et al. 2020 Storbritannien Hälo- och sjukvårdsperspektiv	Kostnadseffektivitet för transcatheter mitral valve leaflet repair (TEER) jämfört med rekommenderad medicinsk behandling enligt riktlinjer för personer med MI och som inte kan genomgå öppen kirurgi. Modellanalys som följer en kohort över tid i varandra uteslutande hälsotillstånd. Livstidsperspektiv	Resursanvändning enligt antaganden baserat på andra studier samt bedömning av kliniska experter. Enhetskostnader enligt NHS prislister.	Kostnad per kvalitetsjusterat levnadsår, QALY. Överlevnad bygger på aggregerad data från COAPT samt exponentiell extrapolering. Fördelning över NYHA klasser upp till 2 år enligt COAPT Livskvalitetsvikter per NYHA klass och med hänsyn till inläggningar från litteraturgenomgång.	TEER kostar GBP 30 000 per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (+ 1,07 QALY, +GBP 32 000) Känslighetsanalyser visar att antaganden om dödlighet, behandlingskostnad för TEER och risken för att behöva opereras igen påverkar resultaten.	Studien har aggregerade data från COAPT men även andra studier. Analysen antar konstant NYHA-klassfördelning från studiens tvåårsuppföljning. Studien finansierades av företaget Edwards Lifesciences.
Cohen 2022 Storbritannien Hälo- och sjukvårdsperspektiv	Kostnadseffektivitet för transcatheter mitral valve leaflet repair (TEER) jämfört med rekommenderad medicinsk behandling enligt riktlinjer för personer med MI och som inte kan genomgå öppen kirurgi. Piggy-back studie med individnivådata från COAPT upp till 2år samt en extrapolering av kostnader och patientnytta i livstidsperspektiv.	Resursanvändning från COAPT och enhetskostnader från brittiska NHS. Extrapolering av kostnader efter 2 år utifrån observerade kostnader i COAPT.	Kostnad per kvalitetsjusterat levnadsår, QALY. Överlevnad bygger på individdata från COAPT, relativ mortalitetshazard jämfört med brittiska livslängdstabeller. Livskvalitetsvikter enligt SF-6D utifrån mätningar i COAPT och extrapolering med regressionsanalys som justerade för demografi och kliniska egenskaper.	2-årsresultat inom studien TEER kostar GBP 101 000 per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (+ 0,14 QALY, +GBP 14 000) Livstidsperspektiv TEER kostar GBP 23 000 per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (+ 1,12 QALY, +GBP 22 000) Känslighetsanalyser visar att resultaten påverkas särskilt av skillnader i överlevnad.	

NHS – brittiska National Health Service, QALY – Quality-Adjusted Life-Year, GBP – Great Britain Pound

Appendix K: Sjukdomens svårighetsgradering enligt projektgruppen utifrån SoS matris

Tab K1.

Svårighetsgrad enl SoS*									
Funktionell MI	aktuellt hälsotillstånd				Framtida ohälsa				total sammanvägning
	fys/psyk symtom / funktionsnedsättning	praktiska konsekvenser /aktivitetsbegränsning	sociala konsekvenser/delaktighetsinskränkning	frekvens	varaktighet	risk vid utebliven åtgärd	risk för förtida död	livslängds-påverkan	
mycket stor	mkt stor	mkt stor	mkt stor	mkt stor	mkt stor	mkt stor	mkt stor	mkt stor	mkt stor
stor									
måttlig									
liten									
Strukturell MI	aktuellt hälsotillstånd				Framtida ohälsa				total sammanvägning
	fys/psyk symtom / funktionsnedsättning	praktiska konsekvenser /aktivitetsbegränsning	sociala konsekvenser/delaktighetsinskränkning	frekvens	varaktighet	risk vid utebliven åtgärd	risk för förtida död	livslängds-påverkan	
mycket stor					mkt stor	mkt stor	mkt stor	mkt stor	stor/mkt stor
stor	stor	stor		stor					
måttlig			måttlig**						
liten									

* Broqvist et al. 2017. **Pat anpassar sin livsstil till sjukdomens symtomatologi, detta leder ofta till en fördagssamhet, varför den subjektivt upplevda inskränkning vanligen uppfattas som måttlig.

Appendix L: Relevanta pågående studier utifrån föreliggande rapports PICO

Registered studies 2021-08-18

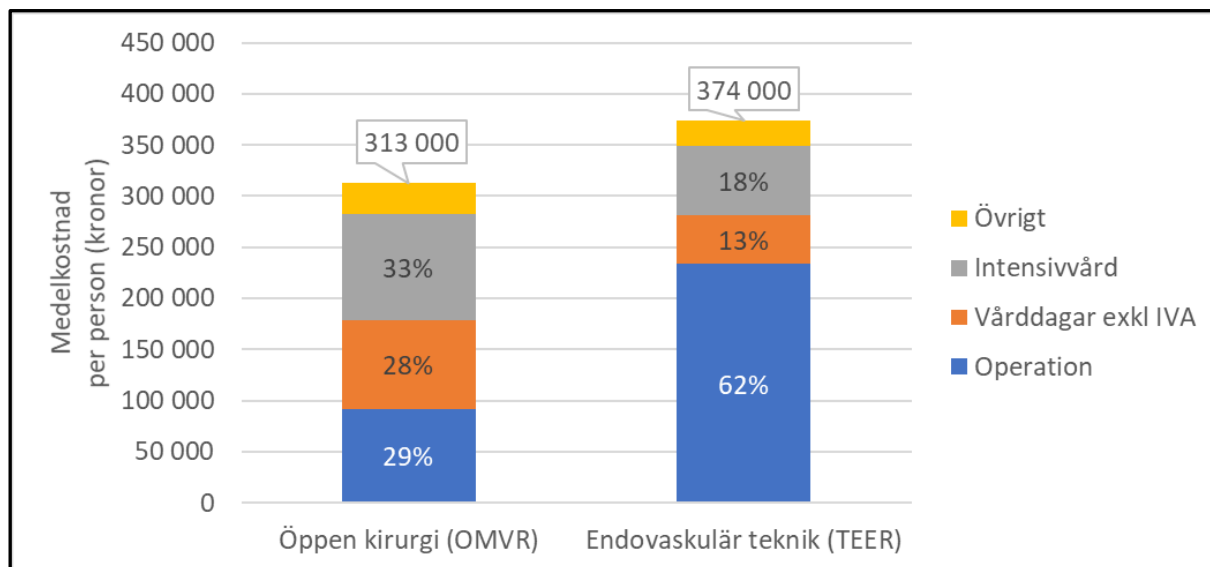
ClinicalTrials.gov

Search strategy: Mitra Clip; TMVR

Studienamn	Patienttyp	design	intervention vs. komparator	antal patienter	antal centra	ursprungsland	år anmäld	aktiv	länk
MitraClip REPAIR MR Study	strukturell MI	RCT	MitraClip vs. OMVR	500	63	USA	2019	ja	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04198870
Transcatheter Mitral Valve Repair for the Treatment of Mitral Valve Regurgitation In Heart Failure (The EVOLVE-MR Trial) (EVOLVE-MR)	funktionell MI	RCT	MitraClip vs. medical therapy	224	1	Canada	2019	ja	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03891823
Edwards PASCAL CLASP IID/IIF Pivotal Clinical Trial (CLASP IID/IIF)	strukturell MI	RCT	TEER (PASCAL system) vs. TEER (MitraClip system)	1275	92	USA	2018	ja	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03706833
Multicentre Study of MITRACLIP® Transcatheter Mitral Valve Repair in Patients With Severe Primary Mitral Regurgitation Eligible for High-risk Surgery (MITRA-HR)	strukturell MI	RCT	TEER vs. OMVR	330	33	Frankrike	2017	ja	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03271762
A Clinical Evaluation of the Safety and Effectiveness of the MitraClip System in the Treatment of Clinically Significant Functional Mitral Regurgitation (Reshape-HF2)	funktionell MI	RCT	TEER+BMT vs. BMT	650	25	Tyskland	2015	ja	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02444338
A Multicenter, Randomized, Controlled Study to Assess Mitral Valve Reconstruction for Advanced Insufficiency of Functional or Ischemic ORIGIN (MATTERHORN)	funktionell MI	RCT	TEER vs. OMVR	210	1	Tyskland	2015	oklart	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02371512
Abrogation of Mitral Regurgitation Using the MitraClip System in High-Risk Patients Unsuitable for Surgery (ISAR-CLIP)	strukturell och funktionell MI	RCT	TEER+BMT vs. BMT	100	1	Tyskland	2011	oklart	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01431222

Appendix M: Medelkostnad för endovaskulär teknik med TEER och öppen kirurgi

Fig M1. Medelkostnad per person för vårdepisod på Skånes universitetssjukhus för personer med öppen kirurgi (n=14) och endovaskulär teknik (n=15). Inklusive individer med hög kostnad. IVA – intensivvårdsavdelning, OMVR - Open Mitral Valve Repair, TEER - Transcatheter Edge-to-Edge Repair.



Appendix N: Sakkunniggruppens konsekvensanalys av slutsatser

Sakkunniggruppen önskade inte tillägga något ytterligare.



Region Skåne
HTA Syd

ISBN: 978-91-987655-1-9