

Perkutaner Verschluss eines paravalvulären Herzklappenprothesen- lecks

Literaturübersicht



Ludwig Boltzmann Institut
Health Technology Assessment

Decision Support Dokument Nr.: 70
ISSN-online: 1998-0469

Perkutaner Verschluss eines paravalvulären Herzklappenprothesen- lecks

Literaturübersicht



Ludwig Boltzmann Institut
Health Technology Assessment

Wien, März 2013

Projektteam

Projektleitung: Dr. med. Marisa Warmuth, MIPH

Projektbearbeitung: Dr. med. Thomas Stumpner

Projektbeteiligung

Interne Begutachtung: Dr. med. Marisa Warmuth, MIPH

Korrespondenz

Marisa Warmuth, marisa.warmuth@hta.lbg.ac.at

Dieser Bericht soll folgendermaßen zitiert werden/This report should be referenced as follows:

Stumpner T. Perkutaner Verschluss eines paravalvulären Herzklappenprothesenlecks.
Literaturübersicht. Decision Support Dokument Nr. 70; 2013. Wien: Ludwig Boltzmann Institut
für Health Technology Assessment.

Interessenskonflikt

Alle beteiligten AutorInnen erklären, dass keine Interessenskonflikte im Sinne der Uniform
Requirements of Manuscripts Statement of Medical Journal Editors (www.icmje.org) bestehen.

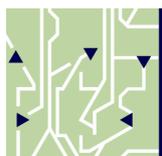
Im **Auftrag des österreichischen Gesundheitsministeriums** wurde unter anderen die in diesem
Manuskript beschriebene Intervention als Entscheidungsgrundlage zur Aufnahme in den
Leistungskatalog systematisch bewertet.

IMPRESSUM

Medieninhaber und Herausgeber:

Ludwig Boltzmann Gesellschaft GmbH
Nußdorferstr. 64, 6 Stock, A-1090 Wien
<http://www.lbg.ac.at/de/lbg/impressum>

Für den Inhalt verantwortlich:



Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment (LBI-HTA)
Garnisongasse 7/20, A-1090 Wien
<http://hta.lbg.ac.at/>

Die LBI-HTA-Projektberichte erscheinen unregelmäßig und dienen der Veröffentlichung der
Forschungsergebnisse des Ludwig Boltzmann Instituts für Health Technology Assessment.

Die Berichte erscheinen in geringer Auflage im Druck und werden über das Internetportal
„<http://eprints.hta.lbg.ac.at/>“ der Öffentlichkeit zur Verfügung gestellt:

Decision Support Dokument Nr.: 70

ISSN-online: 1998-0469

© 2013 LBI-HTA – Alle Rechte vorbehalten

Inhalt

Zusammenfassung	5
Executive Summary	6
1 Technologie/Verfahren	7
1.1 Hintergrund	7
1.2 Beschreibung der Leistung	8
1.3 Indikation und therapeutisches Ziel.....	9
1.4 Geschätzter Leistungsumfang und Kosten.....	10
2 Literatursuche und -auswahl	11
2.1 Fragestellung	11
2.2 Einschlusskriterien.....	11
2.3 Literatursuche.....	12
2.4 Literatúrauswahl	12
3 Datenextraktion.....	13
3.1 Darstellung der Studienergebnisse	13
3.2 Wirksamkeit.....	15
3.3 Sicherheit	15
4 Diskussion	17
5 Empfehlung.....	19
6 Literaturverzeichnis	21
Anhang	23
MEL-Evidenzerfordernisse und „Abbruchregeln“	23

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1.2-1: Aktuell verwendete Occluder für paravalvuläre Herzklappenprothesenlecks.....	9
Tabelle 2.2-1: Inclusion criteria	11
Tabelle 2.3-1: Suchergebnisse der unsystematischen Handsuche.....	12
Tabelle 3.1-1: Results from reviews investigating the percutaneous closure of paravalvular leaks	13
Tabelle 3.1-2: Uncontrolled case-series of percutaneous paravalvular leak closure that were included in the two identified reviews	14
Tabelle 5-1: Schema für Empfehlungen auf Basis der Evidenzlage	19

Zusammenfassung

Hintergrund und Fragestellung

Paravalvuläre Herzklappenprothesenlecks (PVL) sind eine seltene, aber potenziell gefährliche Komplikation, die in 5-17 % der Fälle nach Herzklappenersatz (vorrangig der Mitralklappe) auftritt. Bei 5 % der betroffenen PatientInnen sind PVLs symptomatisch und bedürfen einer Therapie. Der vorliegende Bericht gibt einen Überblick über die beste verfügbare Evidenz des minimal-invasiven, perkutanen PVL-Verschlusses.

PVLs in 5-17 % nach Herzklappenersatz, 5 % symptomatisch

beste verfügbare Evidenz

Methode

Von Dezember 2012 bis Jänner 2013 wurde eine unsystematische Literaturrecherche in der medizinischen Datenbank „Pubmed“ durchgeführt. Sowohl der Studieneinschluss bzw. -ausschluss, als auch die Datenextraktion erfolgten durch eine Person.

unsystematische Literatursuche

Ergebnisse

Als beste verfügbare Evidenz zum perkutanen Verschluss von PVLs wurden ein systematischer und ein unsystematischer Review aus dem Jahr 2012 identifiziert, welche gemeinsam 11 unkontrollierte Fallserien mit insgesamt 268 PatientInnen einschließen. Die technische Erfolgsrate (definiert als erfolgreicher Leckverschluss) betrug in den Reviews 63-100 % (in der größten bisher publizierten Fallserie mit 115 PatientInnen: 77 %) und eine klinische Verbesserung konnte in 37-100 % (in der größten bisher publizierten Fallserie mit 115 PatientInnen: 67 %) erreicht werden. Bei 16 % der PatientInnen kam es zu interventionsassoziierten Komplikationen. Die kardiovaskuläre Mortalität machte 15 % aus und die Mortalität nach einem Jahr betrug 24 %. Es konnten keine Angaben hinsichtlich weiterer PatientInnen-relevanter Endpunkte, wie der Lebensqualität nach dem Eingriff, gefunden werden.

**2 Reviews:
11 unkontrollierte Fallserien,
268 PatientInnen**

**technischer Erfolg in 63-100 %
klinischer Erfolg in 37-100 %**

**Komplikationen bei 16 %
kardiovask. Mort.: 15 %**

Schlussfolgerung und Empfehlung

Eine Aufnahme des perkutanen Verschlusses von Herzklappenprothesenlecks in den Leistungskatalog wird *nicht* empfohlen. Der Wirksamkeitsnachweis (z. B. im Vergleich zur operativen Sanierung) ist bislang ausständig, sodass der perkutane PVL-Verschluss weiterhin als experimentelle Methode anzusehen ist. Ob für inoperable PatientInnen Vorteile im Vergleich zur palliativen, medikamentösen Therapie bestehen, verbleibt ebenfalls unklar. Da zurzeit keine laufenden Studien registriert sind, kann auch eine neuerliche Evaluierung dieser Intervention vorerst nicht empfohlen werden.

Aufnahme in den Leistungskatalog nicht empfohlen

Re-Evaluierung dzt. nicht empfohlen

Executive Summary

Background and research question

**PVLs in 5-17 %
after cardiac valve
replacement,
5 % symptomatic;
best available evidence**

Paravalvular periprosthetic leaks (PVL) are a rare but potentially hazardous complication, which occurs in 5-17 % after cardiac valve replacement (especially in mitral valves). In 5 % of patients PVLs are symptomatic and require treatment. The present report gives an overview of the currently best available evidence of percutaneous PVL closure.

Methods

**non-systematic
literature search**

Between December 2012 and January 2013 we conducted a non-systematic literature search in the medical database „Pubmed“. Inclusion and exclusion of studies as well as data extraction was carried out by one author.

Results

**2 reviews:
11 uncontrolled case-
series, 268 patients

technical success in
63-100 %
clinical success in
37-100 %
complications: 16 %
cardiovasc. mort.: 15 %**

Currently, the best available evidence are one systematic and one non-systematic review published in 2012. The two reviews included 11 uncontrolled case-series with a total of 268 patients. The technical success rate (defined as successful leak closure) was between 63 and 100 % across the two reviews (in the largest case-series up to date with a total of 115 patients: 77 %), whereas clinical improvement was achieved in 37-100 % (in the largest case-series up to date with a total of 115 patients: 67 %). Complications associated with the intervention occurred in 16 % of patients. Cardiovascular mortality was 15 % and overall mortality was 24 % after one year. The reviews did not report other patient-relevant outcomes like quality of life.

Conclusion and recommendation

**inclusion into hospital
benefit catalogue
not recommended

re-evaluation currently
not recommended**

The inclusion of percutaneous PVL closure in the hospital benefit catalogue is *not* recommended. Up to date, there is no evidence concerning the efficacy of percutaneous PVL-closure. Hence, percutaneous PVL-closure continues to be an experimental procedure. Furthermore, it remains unclear, if percutaneous PVL-closure is superior to palliative drug treatment in inoperable patients. Currently, we do not recommend a re-evaluation of the intervention because there are no ongoing trials registered.

1 Technologie/Verfahren

1.1 Hintergrund

Herzklappenprothesen kommen zum Einsatz, wenn die Herzklappe eines/r Patienten/in undicht ist (Klappeninsuffizienz) oder zu wenig Durchfluss ermöglicht (Klappenstenose). Je nachdem, ob die Aorten-, Mitralk-, Pulmonal- oder Trikuspidalklappe betroffen ist, kommt es zu einem Rückstau von Blut in die Herzkammern, Vorhöfe, Lunge oder in den Körperkreislauf. Dies erfordert eine Mehrarbeit des Herzmuskels, die wiederum zu Umbauvorgängen desselben führt. Gering ausgeprägte Klappenfehler sind häufig asymptomatisch, größere Defekte führen je nach befallener Klappe zu Herzklopfen, Atemnot, Leistungsknicks, Ödemen, (Blut-)Husten, etc..

Bei geringer Klappeninsuffizienz oder Klappenstenose ist eine medikamentöse Therapie mit Diuretika, Blutdrucksenkern, Herzfrequenz-regulierenden Medikamenten etc. möglich. Im fortgeschrittenen, symptomatischen Stadium ist jedoch häufig eine Operation unumgänglich [1]. In diesem Fall erfolgt entweder eine Rekonstruktion der Herzklappe des/r Patienten/in oder der Austausch durch eine mechanische Klappenprothese (aus Kunststoff und Metall) bzw. durch eine biologische Klappe (vom menschlichen Spender oder vom Schwein). Im Jahr 2011 wurden in Österreich 2.456 Klappenprothesen eingesetzt (58 % männliche Empfänger), wobei Aortenprothesen den Großteil (85 %) ausmachten [2].

Trotz operativer Fortschritte und modernster Prothesen ist es nicht immer möglich, die künstlichen Klappen mit absoluter Dichtigkeit einzusetzen. In 5-17 % verbleiben kleine Lecks neben der Klappenprothese. Man spricht hier von „paravalvulären Lecks“ (paravalvular leak/PVL; Valvula = Klappe), welche einen pathologischen Blutfluss entgegen der eigentlichen Flussrichtung im Herzen verursachen. Am häufigsten treten PVLs nach Mitralklappenersatz auf, seltener nach Aortenklappenersatz und ganz selten nach Ersatz der Pulmonal- oder Trikuspidalklappe [3, 4]. In den meisten Fällen sind PVLs klein und verursachen keine Symptome. Ausgeprägte Defekte werden bei bis zu 5 % der PatientInnen beobachtet und können zu Herzinsuffizienz, hämolytischer Anämie (Zerfall der roten Blutkörperchen durch mechanische Schädigung) und Endokarditis führen [4-6].

Therapeutische Optionen von PVLs umfassen eine medikamentöse Therapie, den chirurgischen Verschluss sowie den minimal-invasiven, perkutanen Verschluss. Die medikamentöse Therapie erfolgt weitgehend palliativ. Bei großen PVLs war bis dato die Re-Operation mit chirurgischem Verschluss des Defekts die Therapie der Wahl [4-6]. Der Nachteil besteht jedoch in der Invasivität des Eingriffs, der vor allem für ältere und multimorbide PatientInnen eine Belastung darstellt und mit einer erhöhten perioperativen Morbidität und Mortalität einhergeht. In der Literatur wird die Mortalität des chirurgischen Verschlusses eines PVLs mit 12-37 % angegeben [3-5, 7].

Herzklappenprothesen bei Klappeninsuffizienz und/oder -stenose

**konservative Therapie bei geringer Klappeninsuffizienz/-stenose in Ö:
2.456 Klappenprothesen im Jahr 2011 (85 % Aortenklappe)**

paravalvuläre Klappenlecks (PVLs) in 5-17 % nach Klappenersatz

am häufigsten nach Mitralklappenersatz

große bzw. symptomatische Defekte in bis zu 5 %

palliative medikamentöse Therapie

Mortalität nach chirurgischem Verschluss bis zu 37 %

1.2 Beschreibung der Leistung

<p>perkutaner PVL- Verschluss als Alternative zur Operation</p> <p>Zugang zum Defekt über Vene/Arterie oder die Brustwand</p> <p>Zugang zur Mitralklappe durch Punktion der Vorhofscheidewand</p> <p>Verschluss mittels Schirmchen (Occluder)</p> <p>Eingriff in Vollnarkose</p> <p>transösophageale Echokardiografie zur Lokalisation des Defekts</p> <p>keine speziellen Occluder für den PVL-Verschluss erhältlich</p> <p>Einsatz aller Occluder bei PVLs erfolgt <i>off-label</i></p> <p>aktuell verwendete Occluder für den PVL-Verschluss</p>	<p>Seit mehreren Jahren ist es möglich, PVLs auf interventionell-kardiologischem oder perkutanem Weg zu therapieren. Über einen kleinen Hautschnitt in der Leiste bringt man dabei einen Katheter in eine Arterie oder Vene des/r Patienten/in ein, schiebt ihn über das Gefäßsystem bis in das Herz vor und sondiert damit das Prothesenleck. Beim Verschluss von PVLs der Mitralklappe wird meist ein venöser Zugang gewählt. Um über diesen Weg zur Mitralklappe zu gelangen, ist eine Punktion der Vorhofscheidewand notwendig. Schließlich werden über den Katheter spezielle Verschlussysteme (Occluder) in das Herz eingebracht. Diese lassen sich wie kleine Schirmchen zusammenklappen und passen so durch das Gefäßsystem. Sie werden durch das PVL geschoben, entfaltet und somit der Defekt verschlossen. Neben dem Zugang über die Leiste ist es auch möglich, den Katheter über einen Schnitt in der Brustwand in das Herz einzubringen. Dazu ist es notwendig, mit der Katheterspitze den Herzmuskel des/r Patienten/in zu durchstoßen (transapikaler Zugang). Im Allgemeinen wird der Eingriff in Vollnarkose durchgeführt und die Steuerung des Katheters erfolgt mithilfe von Echtzeit-3D-Ultraschall [7].</p> <p>Die Wahl des Zugangs (über eine Vene, Arterie oder über die Brustwand) hängt von der Anatomie des/r Patienten/in, der Lokalisation des PVLs und der Präferenz des durchführenden Teams ab [6]. Voraussetzung für den erfolgreichen PVL-Verschluss – und meist eine große Herausforderung – ist die genaue Lokalisation des Defekts. Die Methode der Wahl hierfür ist die transösophageale Echokardiografie, eine spezielle Ultraschalluntersuchung, bei welcher der Schallkopf über die Speiseröhre des/r Patienten/in in die unmittelbare Nähe des Herzens gebracht wird.</p> <p>Eine weitere Herausforderung ist die Wahl des richtigen Verschlussystems. Zurzeit steht kein Produkt zur Verfügung das speziell für den PVL-Verschluss entwickelt wurde. Die am häufigsten verwendeten Occluder werden alle von der Firma St. Jude Medical (St.Paul, MN, USA) hergestellt und sind indiziert zum Verschluss von Herzscheidewanddefekten, Gefäßen oder offengebliebenen Gefäßverbindungen aus der Embryonalzeit. Der Einsatz bei PVLs erfolgt somit zurzeit als <i>off-label-use</i> [6].</p> <p>Tabelle 1.2-1 zeigt eine Übersicht über häufig verwendete Verschlussysteme/Occluder. Insgesamt werden derzeit 6 Produkte eines Herstellers angeboten, von denen zwar alle CE-zertifiziert sind und eine FDA-Zulassung aufweisen, jedoch <i>nicht</i> für die infrage stehende Indikation.</p>
--	---

Tabelle 1.2-1: Aktuell verwendete Occluder für paravalvuläre Herzklappenprothesenlecks

Verschluss-system/Occluder	Hersteller	CE-Zertifizierung	FDA-Zulassung
Amplatzer septal occluder (ASO)	St Jude Medical, St Paul, MN, USA	Februar 1998	Dezember 2001
Amplatzer muscular VSD occluder (mVSD)	St Jude Medical, St Paul, MN, USA	Februar 1998	September 2007
Amplatzer duct occluder (ADO)	St Jude Medical, St Paul, MN, USA	Februar 1998	Mai 2003
Amplatzer vascular plug II (AVP II)	St Jude Medical, St Paul, MN, USA	Oktober 2007	August 2007
Amplatzer vascular plug III (AVP III)	St Jude Medical, St Paul, MN, USA	Mai 2008	Mai 2008
Amplatzer vascular plug IV (AVP IV)	St Jude Medical, St Paul, MN, USA	Juli 2009	Juli 2009

Grundsätzlich ist der perkutane Verschluss von PVLs ein sehr anspruchsvoller Eingriff, welcher eine genaue Planung, hohe strukturelle Anforderungen sowie einen großen Personalaufwand benötigt. Neben einem voll besetzten Herzkatheterlabor werden Echtzeit 3D-Ultraschallgeräte, Anästhesie-Team, sowie beim Zugang über den Brustkorb ein Herzchirurgie-Team benötigt.

großer struktureller und personeller Aufwand

Die Beschreibung der Leistung wurde zum Teil dem Einreichvorschlag entnommen.

1.3 Indikation und therapeutisches Ziel

Die Therapie von PVLs ist ausschließlich bei symptomatischen PatientInnen indiziert [4]. Laut ESC/EACTS Guidelines (European Society of Cardiology/ European Association for Cardio-Thoracic-Surgery) kann ein perkutaner Verschluss eines PVLs für PatientInnen in Betracht gezogen werden, bei denen eine Re-Operation mit einem hohen perioperativen Risiko verbunden bzw. kontraindiziert ist [1].

perkutaner PVL-Verschluss bei HochrisikopatientInnen

Durch die fehlende Sternotomie (Brustbeinschnitt), den geringeren Blutverlust sowie den fehlenden Anschluss an die Herz-Lungen-Maschine ist der perkutane Verschluss von PVLs weniger invasiv als die chirurgische Sanierung. Man erhofft sich dadurch eine geringere Mortalität, weniger Komplikationen und damit kürzere Krankenhausaufenthalte als bei der Operation verbunden mit geringeren Behandlungskosten und damit einem ökonomischen Nutzen.

geringere Morbidität und Mortalität als nach Re-Operation erwartet

1.4 Geschätzter Leistungsumfang und Kosten

**aktuelle Frequenz
des Eingriffs: 5 pro Jahr
in der einreichenden
Krankenanstalt**

Im Jahr 2011 wurde der Eingriff von der einreichenden Krankenanstalt 5 Mal durchgeführt wobei mit einer Frequenz von 10 Eingriffen pro Jahr gerechnet wird. Die Leistung wird vollstationär erbracht. In der Regel sind 5 Belegstage notwendig, diese können jedoch zwischen 3 und 10 Tagen variieren.

**keine Information zu
Kosten des Eingriffs**

Bezüglich der Kosten für den perkutanen PVL-Verschluss wurden keine Informationen übermittelt.

2 Literatursuche und -auswahl

2.1 Fragestellung

Ist bei PatientInnen mit paravalvulärem Herzklappenprothesenleck (PVL) nach Ersatz der Mitralklappe-, Aorten-, Pulmonal- oder Trikuspidalklappe der perkutane PVL-Verschluss im Vergleich zum chirurgischen Verschluss wirksamer und sicherer im Hinblick auf Mortalität, Morbidität und Lebensqualität?

PIKO-Frage

2.2 Einschlusskriterien

Einschlusskriterien für relevante Studien sind in Tabelle 2.2-1 zusammengefasst.

Einschlusskriterien für Studien

Tabelle 2.2-1: Inclusion criteria

Population	Patients ≥ 18 years with clinical significant paravalvular leak (PVL) after replacement of aortic, mitral, pulmonary or tricuspidal valve
Intervention	Percutaneous closure of PVL
Control	Surgical closure of PVL
Outcomes	
Efficacy	Technical success Clinical success/failure Disease-specific survival Health-related quality of life
Safety	Procedure-related complications All-cause mortality Cardiovascular mortality
Study design ¹	
Efficacy	Randomised controlled trials Prospective non-randomised controlled trials
Safety	Randomised controlled trials Prospective non-randomised controlled trials Uncontrolled trials

¹ Nachdem keine kontrollierten Studien für den Nachweis der Wirksamkeit identifiziert werden konnten, wurden als beste verfügbare Evidenz zwei Reviews unkontrollierter Fallserien eingeschlossen.

2.3 Literatursuche

**unsystematische, zeitlich
uneingeschränkte
Literatursuche in
Pubmed
47 Zitate**

Die unsystematische Literatursuche (Handsuche) erfolgte von Dezember 2012 bis Jänner 2013 in der medizinischen Datenbank Pubmed. Als Suchbegriffe wurden die Wörter „paravalvular, regurgitation, percutaneous, leak, closure, repair, valve, mitral, aortic“ in unterschiedlichen Kombinationen eingegeben. Zudem wurden die Referenzlisten einzelner Reviews durchgesehen. Die Suche war auf Artikel in deutscher und englischer Sprache begrenzt, zeitlich uneingeschränkt und ergab 47 Treffer.

Tabelle 2.3-1: Suchergebnisse der unsystematischen Handsuche

Art der Studie	Anzahl der gefundenen Artikel
Systematischer Review	1
Narrativer Review	1
Selektive Literaturübersicht	9
Größere Fallserien (n ≥20)	5
Fallberichte und kleinere Fallserien (n <20)	27
Kommentare	3
Bildserie	1

2.4 Literaturauswahl

**1 systematischer
Review,
1 narrativer Review**

Die Literatur wurde von einer Person begutachtet. Von den 47 zur Verfügung stehenden Quellen wurden 1 systematischer Review [7] und 1 narrativer Review [6] zur genaueren Begutachtung eingeschlossen. Es wurden weiters 9 selektive Literaturübersichten gefunden. Diese waren allerdings zu wenig detailreich, um daraus Informationen für diesen Bericht zu gewinnen und wurden daher nicht eingeschlossen.

3 Datenextraktion

Die Datenextraktion wurde von einer Person durchgeführt.

Datenextraktion

3.1 Darstellung der Studienergebnisse

Zur Beantwortung der Fragestellung liegen keine (randomisierten) kontrollierten Studien vor. Es wurde daher auf die derzeit beste verfügbare Evidenz – einen systematischen [7] sowie einen narrativen Review [6] unkontrollierter Fallserien – zurückgegriffen. Die Ergebnisse der beiden ausgewählten Studien sind in Tabelle 3.1-1 zusammengefasst.

beste verfügbare Evidenz: 2 Reviews unkontrollierter Fallserien

Folgende *wichtige* Endpunkte wurden aus den Reviews extrahiert:

wichtige Endpunkte

Wirksamkeit:

- ✿ Technischer Erfolg
- ✿ Klinischer/s Erfolg/Versagen
- ✿ Krankheitsspezifisches Überleben
- ✿ Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Wirksamkeit

Sicherheit:

- ✿ Interventionsassoziierte Komplikationen
- ✿ Gesamtmortalität
- ✿ Kardiovaskuläre Mortalität

Sicherheit

Tabelle 3.1-1: Results from reviews investigating the percutaneous closure of paravalvular leaks

Author, year, reference number	Mookadam (2012) [7]	Kliger (2012) [6]
Country	USA	USA
Sponsor	NR	NR
Intervention/Product	percutaneous repair of PVLs/ Amplatzer devices (AGA Medical, MN, USA)	percutaneous repair of PVLs/ Amplatzer devices (AGA Medical, MN, USA); Rashkind double-umbrella device (historical)
Comparator	none	none
Study design	Systematic Review and Meta-Analysis	narrative Review
Number of studies	8 case-series	10 case-series
Number of pts	total 100 (66 male, 34 female) 4-27 across 8 case-series	total 252 (male, female NR) 4-115 across 10 case-series
Inclusion criteria	adult patients enrolled for percutaneous PVL closure	NR
Age of pts (yrs)	41-83	NR
Total lesions	total 103 lesions	NR
Mitral/aortic valve, n (%)	92/11 (89 % mitral)	197/55 (78 % mitral)
Follow-up	1 month – 3 years	NR
Loss to follow-up, n (%)	NR	NR

Author, year, reference number	Mookadam (2012) [7]	Kliger (2012) [6]
Outcomes		
Efficacy		
Technical success	82 % ²	63-100 % ³
Clinical success/ clinical failure	48 % ⁴ /52 % ⁵	37-100 % ⁶ /NR
Disease-specific survival	85 %	NR
Quality of life	NR	NR
Safety		
Procedure-related complications	16 % ⁷	NR
All-causes mortality	at 12 months: 24 %	NR
Cardiovascular mortality	15 %	NR

Abbreviations: n, number; NR, not reported; pts, patients; PVL, paravalvular leak; yrs, years.

eingeschlossene Fallserien

Tabelle 3.1-2 präsentiert eine Übersicht über die in den beiden Reviews eingeschlossenen, unkontrollierten Fallserien.

Tabelle 3.1-2: *Uncontrolled case-series of percutaneous paravalvular leak closure that were included in the two identified reviews*

Case-series	Mokadaam (2012) [7]	Kliger (2012) [6]
1 Sorajja (2011)[8]	–	✓
2 Ruiz (2011) [9]	–	✓
3 Nietlispach (2010) [10]	✓	✓
4 Garcia-Barbolla (2009) [11]	✓	✓
5 Alonso-Briales (2009) [12]	✓	✓
6 Cortes (2008) [13]	✓	✓
7 Sorajja (2007) [14]	✓	–
8 Shapira (2007) [15]	✓	✓
9 Hein (2006) [16]	✓	✓
10 Pate (2006) [5]	✓	✓
11 Hourihan (1992) [17]	-	✓

² defined as successful device deployment: device stayed in its planned position without dislodgement or embolization

³ defined as correct deployment and the lack of significant residual regurgitation or new prosthetic valve malfunction

⁴ including: deployed device managed to seal the PVL and was accompanied by a clinical improvement of heart failure symptoms and/or hemolysis, without the need for a second intervention; subclinical residual leak with no evidence of heart failure and/or hemolysis

⁵ including: failure to cross the leak lesion or to deploy the device, device dislodgement or embolization, or persistent significant leaks resulting in persistent heart failure symptoms or hemolysis

⁶ improvement in at least one NYHA functional class and/or improvement in mechanical hemolysis

⁷ including pericardial effusion, bleeding, stroke, ventricular arrhythmia, endocarditis, dislodgment

Insgesamt wurden in die beiden Übersichtsarbeiten 11 unkontrollierte Fallserien mit insgesamt 268 PatientInnen aufgenommen, wobei 7 Fallserien [5, 10, 11, 13, 15, 16, 18] in beiden Reviews vorkommen (siehe Tabelle 3.1-2). Bis auf eine Arbeit aus dem Jahr 1992 [17] wurden alle anderen Fallserien seit dem Jahr 2006 publiziert. In einem Review [7] wurden 8 Fallserien eingeschlossen mit 4-27 PatientInnen pro Studie. In den zweiten Review [6] wurden 10 Fallserien mit minimal 4 und maximal 115 TeilnehmerInnen eingeschlossen. Die PatientInnen waren rund 41 bis 83 Jahre alt und in zwei Drittel der Fälle männlich. Meist handelte es sich um einen PVL-Verschluss der Mitralklappe (78-89 % der Fälle), seltener der Aortenklappe. Die Nachbeobachtungszeit variierte in den Fallserien von einem Monat bis zu drei Jahren. Zum loss to follow-up wurden keine Angaben gemacht.

**11 Fallserien mit
268 PatientInnen
in 2 Reviews**

**4-115 PatientInnen,
41-83 J alt, 2/3 männlich**

78-89 % Mitralklappe

Follow-up: 1 Mo – 3 J

3.2 Wirksamkeit

Aufgrund des unkontrollierten Studiendesigns der Fallserien ist ein Nachweis der Wirksamkeit des perkutanen PVL-Verschlusses nicht möglich. Nachfolgend werden die in den beiden Reviews berichteten Wirksamkeitseindpunkte vollständigshalber aufgeführt.

Ein technisch erfolgreicher PVL-Verschluss (definiert als „successful/correct device deployment“) wurde in 63-100 % berichtet, wobei 100 % nur in zwei Fallserien mit 4 [17] bzw. 5 [10] PatientInnen erreicht werden konnten. Die größte bisher publizierte Fallserie mit 115 PatientInnen [8] zeigte einen technischen Erfolg in 77 %.

**unkontrollierte
Fallserien: kein
Wirksamkeitsnachweis
möglich**

**technischer Erfolg:
63-100 %;
größte Fallserie
(n = 115): 77 %**

Ein klinischer Erfolg (definiert als klinische Verbesserung ohne Notwendigkeit einer Re-Intervention) wurde bei 37-100 % der Behandelten angegeben, allerdings wurden auch in diesem Fall 100 % nur in einer kleinen Fallserie [10] mit 5 TeilnehmerInnen erzielt. In der bisher größten publizierten Fallserien mit 115 PatientInnen [8] betrug die klinische Erfolgsrate 67 %.

**klinischer Erfolg:
37-100 %;
größte Fallserie
(n = 115): 67 %**

Die krankheitsspezifische Überlebensrate wurde im systematischen Review [7] mit 85 % angegeben, allerdings verbleibt unklar in welchem Zeitraum. Im unsystematischen Review [6] konnten hierzu keine Angaben gefunden werden.

**krankheitsspezifische
Überlebensrate: 85 %**

In keiner der beiden Übersichtsarbeiten finden sich Angaben über die gesundheitsbezogene Lebensqualität der PatientInnen.

**keine Angaben zur
Lebensqualität**

3.3 Sicherheit

Die interventionsassoziierte Komplikationsrate wurde in einer Übersichtsarbeit mit 16 % angegeben [7].

Komplikationen: 16 %

Die Gesamtmortalität nach 1 Jahr wurde im systematischen Review mit 24 % angegeben, während die kardiovaskuläre Mortalität 15 % ausmachte [7].

**Gesamtmortalität
nach 1 J: 24 %**

4 Diskussion

Paravalvuläre Herzklappenprothesenlecks (PVL) sind eine seltene, aber gefährliche Komplikation, welche in 5–17 % der Fälle nach einem Herzklappenersatz auftritt, vorwiegend die Mitralklappe betrifft und in bis zu 5 % schwerwiegende Komplikationen nach sich zieht [4, 7].

Der bisherige Goldstandard in der Therapie von PVLs – die Re-Operation mit chirurgischem Verschluss – ist mit einer hohen Mortalität (bis zu 37 %) und Morbidität behaftet. Klinische ExpertInnen erhoffen sich durch den perkutanen, minimal-invasiven PVL-Verschluss eine alternative Methode mit geringerer Morbidität und Mortalität v. a. für PatientInnen mit hohem Operationsrisiko bzw. für solche PatientInnen, bei denen eine Operation kontraindiziert ist.

Ob ein perkutaner, interventionell-kardiologischer PVL-Verschluss mit einer niedrigeren Mortalität und Morbidität einhergeht als die Operation, kann nur im randomisierten Vergleich beider Verfahren ermittelt werden. Studien dieser Art werden zwar gefordert [7], sind aber bis dato ausständig. Die beste zurzeit verfügbare Evidenz sind unkontrollierte Fallserien mit maximal 115 TeilnehmerInnen. Wir beziehen uns im vorliegenden Bericht auf einen systematischen [7] sowie einen unsystematischen [6] Review solcher unkontrollierter Fallserien aus dem Jahr 2012. In diesen beiden Übersichtsarbeiten wurden die Sponsoren der einzelnen Fallserien nicht berichtet, allerdings in der überwiegenden Mehrheit der Fälle verschiedene Verschlussysteme/Occluder eines Herstellers (St Jude Medical, St Paul, MN, USA) verwendet. Diese sind zwar alle CE-zertifiziert bzw. durch die FDA zugelassen, allerdings *nicht* für den PVL-Verschluss und wurden in den entsprechenden Studien daher *off-label* [6] verwendet.

Die verwendeten Verschlussysteme sind bis auf eines (AVP III, siehe auch Tabelle 1.2-1) alle zylindrisch (Schirmchen). PVLs hingegen haben keinesfalls immer eine runde Form, sondern sind häufig halbmondförmig und verlaufen irregulär. Dies erschwert einerseits die Sondierung des Defekts mit dem Katheter und andererseits sind oft ein unverhältnismäßig großer oder mehrere kleine Occluder notwendig, um einen erfolgreichen Leckverschluss zu erreichen. Zu große Occluder behindern jedoch manchmal die künstliche Klappe, während beim Einsatz mehrerer kleiner Schirmchen das Risiko besteht, dass sich dieser/diese löst/lösen, in die Blutbahn ausgeschwemmt wird/werden und ein Gefäß verstopft/verstopfen [6, 19]. Um dies zu verhindern, wären spezielle Verschlussysteme notwendig, wie sie bereits von einzelnen AutorInnen gefordert werden [19, 20].

Die Herausforderung des perkutanen PVL-Verschlusses zeigt sich in variierenden technischen Erfolgsraten (82 % in 8 Fallserien mit 100 PatientInnen [7] bzw. 63-100 % in 10 Fallserien mit 252 PatientInnen [6]). Eine 100 %ige technische Erfolgsrate wurde allerdings nur in zwei kleinen Fallserien mit 4 [17] bzw. 5 [10] PatientInnen erreicht. Vernachlässigt man die Ergebnisse dieser beiden Studien, so ergibt sich eine durchschnittliche technische Erfolgsrate von 78 % in 8 Fallserien mit 243 PatientInnen, was auch jener (77 %) der größten bisher publizierten Fallserie mit 115 TeilnehmerInnen [8] entspricht.

PVL in 5-17 % nach Klappenersatz, in 5 % symptomatisch

Goldstandard = Re-Operation

perkutaner PVL-Verschluss v. a. bei hohem OP-Risiko und Kontraindikationen

keine (randomisierten) kontrollierten Studien

beste verfügbare Evidenz: 2 Reviews unkontrollierter Fallserien

Occluder: CE-zertifiziert und FDA-Zulassung, aber nicht für perkutanen PVL-Verschluss

off-label-use

zylindrische Schirmchen vs. irreguläre PVLs erschweren erfolgreichen Verschluss

spezielle Verschlussysteme wären nötig

technisch aufwendige Intervention

Ø technische Erfolgsrate: 78 %

<p>Ø klinische Verbesserung: 62 %</p>	<p>Eine klinische Verbesserung wurde in einem Review bei 48 % [7] der Behandelten erreicht, während der zweite Review diese für 37-100 % [6] der TeilnehmerInnen berichtete. Allerdings wurde auch hier eine klinische Verbesserung bei allen Behandelten nur in einer kleinen Fallserie [10] mit 5 PatientInnen erreicht. Vernachlässigt man erneut die Ergebnisse dieser Fallserie, so zeigt sich in den verbleibenden 9 Fallserien eine durchschnittliche klinische Erfolgsrate von 62 %. Diese entspricht in etwa der klinischen Erfolgsrate (67 %) der bisher größten publizierten Fallserie mit 115 PatientInnen [8].</p>
<p>Mortalität perkutaner PVL-Verschluss vs. Chirurgie: 15 % vs. 12-22 %, aber HochrisikopatientInnen mit perkutanem PVL-Verschluss</p>	<p>Die im systematischen Review von Mookadam [7] berichtete kardiovaskuläre Mortalitätsrate nach perkutanem PVL-Verschluss von 15 % liegt im Bereich der berichteten Mortalitätsraten nach operativer PVL-Sanierung von 12 % bzw. 22 % nach der ersten Re-Operation [21, 22] sowie 15 % bzw. 37 % nach der zweiten bzw. dritten Re-Operation [22]. Der Großteil der perkutanen PVL-PatientInnen waren jedoch HochrisikopatientInnen, was den Vergleich der Mortalitätsraten zwischen perkutanem PVL-Verschluss und Operation erschwert. Des Weiteren wurde die interventionsassoziierte Komplikationsrate mit rund 16 % angegeben [7].</p>
<p>Ö 2011: 304 Mitralklappen ersetzt PVL Mitralklappe: 15-52 pro Jahr symptomatisches PVL Mitralklappe: 1-3 PatientInnen</p>	<p>In Österreich wurden im Jahr 2011 insgesamt 2.456 Herzklappen eingesetzt [2]. Laut Literatur treten nach einem Klappenersatz in insgesamt 5-17 % der Fälle PVLs auf [4], am häufigsten im Bereich der Mitralklappe, die jedoch viel seltener ersetzt wird als die Aortenklappe (in Ö im Jahr 2011: 304 Mitralklappen). Daraus errechnet sich eine maximale Häufigkeit eines PVLs der Mitralklappe von 15-52 Fällen pro Jahr in Österreich. Diese sind jedoch nur in ca. 5 % der Fälle symptomatisch und bedürfen somit einer Behandlung, sodass sich diese Zahl auf 1 bis 3 PatientInnen reduzieren würde. Von diesen könnte ein Teil operiert werden und einzelne PatientInnen würden aufgrund eines schlechten Allgemeinzustandes bzw. von Begleiterkrankungen für die perkutane PVL-Sanierung infrage kommen.</p>
<p>jährliche Häufigkeit in einreichender KA: 10 aufwendige Intervention, spezialisierte Zentren, wenige KardiologInnen mit ausreichender Erfahrung</p>	<p>Die einreichende Krankenanstalt schätzt die jährliche Häufigkeit eines perkutanen PVL-Verschlusses auf 10 Fälle (alle Herzklappen). Berücksichtigt man die Ergebnisse aus den beiden eingeschlossenen Reviews, so ist bei diesen 10 PatientInnen mit folgenden Ergebnissen der Intervention zu rechnen: technisch erfolgreicher Eingriff bei 8 PatientInnen, klinische Verbesserung bei 5 bis max. 7 PatientInnen, Komplikationen bei 1-2 PatientInnen sowie mindestens 2 Todesfälle innerhalb eines Jahres nach der Intervention. Zu berücksichtigen sind auch der technisch anspruchsvolle Eingriff und der hohe Aufwand, die den Eingriff nur in wenigen spezialisierten Zentren zulassen würden. Aufgrund der geringen Fallzahlen und der steilen Lernkurve ist zu erwarten, dass nur wenige KardiologInnen ausreichend Erfahrung haben, um einen perkutanen PVL-Verschluss routinemäßig durchführen zu können.</p>
<p>perkutaner PVL-Verschluss = experimentelle Methode bisher kein Wirksamkeitsnachweis Vorteile gegenüber palliativer medika- mentöser Therapie?</p>	<p>Der perkutane PVL-Verschluss ist aufgrund des Mangels an vorliegender Evidenz – v. a. wegen des fehlenden Wirksamkeitsnachweises – weiterhin als experimentelle Methode anzusehen. Vor dem Hintergrund der oben beschriebenen technischen und klinischen Erfolgsraten sowie der Morbidität und Mortalität ist es fraglich, ob der technisch anspruchsvolle Eingriff gerechtfertigt werden kann, nachdem inoperable PatientInnen auch konservativ behandelt werden könnten. Ob ein perkutaner PVL-Verschluss gegenüber der palliativen, medikamentösen Therapie einen Vorteil für betroffene PatientInnen bringt, verbleibt unklar, nachdem auch zu diesem Vergleich keine kontrollierten Studien vorliegen.</p>

5 Empfehlung

In Tabelle 5-1 ist das Schema dargestellt, auf das sich diese Empfehlung stützt. Die gewählte Option ist markiert.

Tabelle 5-1: Schema für Empfehlungen auf Basis der Evidenzlage

	Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird empfohlen.
	Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird mit Einschränkung empfohlen.
	Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird <i>derzeit</i> nicht empfohlen.
X	Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird nicht empfohlen.

Begründung:

Die vorhandene Evidenz ist *nicht ausreichend*, um Wirksamkeit und Sicherheit des perkutanen Verschlusses eines paravalvulären Herzklappenprothesenlecks im Vergleich zum operativen Verschluss beurteilen zu können. Des Weiteren liegen bisher auch keine vergleichenden Studien mit der palliativen, medikamentösen Therapie vor, welche für inoperable PatientInnen die Therapie der Wahl wäre.

Auf der Webseite www.clinicaltrials.gov⁸ sind derzeit keine laufenden Studien registriert, sodass aus derzeitiger Sicht eine Re-Evaluation der Intervention nicht empfohlen werden kann.

**Evidenz nicht
ausreichend**

**dzt. keine laufenden
Studien registriert ...
daher Re-Evaluation
nicht empfohlen**

⁸ Zugriff am 16.03.2013

6 Literaturverzeichnis

- [1] Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Baron-Esquivias G, Baumgartner H, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *European heart journal*. 2012 Oct;33(19):2451-96.
- [2] Statistik Austria. Anzahl der unterschiedlichen medizinischen Einzelleistungen bei Spitalsentlassungen 2011. 2013 [cited 2013 March 20]; Available from: http://www.statistik.at/web_de/statistiken/gesundheit/stationaere_aufenthalte/medizinische_leistungen/index.html.
- [3] Rihal CS, Sorajja P, Booker JD, Hagler DJ, Cabalka AK. Principles of percutaneous paravalvular leak closure. *JACC Cardiovasc Interv*. 2012 Feb;5(2):121-30.
- [4] Binder RK, Webb JG. Percutaneous mitral and aortic paravalvular leak repair: indications, current application, and future directions. *Current cardiology reports*. 2013 Mar;15(3):342.
- [5] Pate GE, Al Zubaidi A, Chandavimol M, Thompson CR, Munt BI, Webb JG. Percutaneous closure of prosthetic paravalvular leaks: case series and review. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2006 Oct;68(4):528-33.
- [6] Kliger C, Eiros R, Isasti G, Einhorn B, Jelnin V, Cohen H, et al. Review of surgical prosthetic paravalvular leaks: diagnosis and catheter-based closure. *Eur Heart J*. 2012 Nov 1.
- [7] Mookadam F, Raslan SF, Jiamsripong P, Jalal U, Murad MH. Percutaneous closure of mitral paravalvular leaks: a systematic review and meta-analysis. *J Heart Valve Dis*. 2012 Mar;21(2):208-17.
- [8] Sorajja P, Cabalka AK, Hagler DJ, Rihal CS. Percutaneous repair of paravalvular prosthetic regurgitation: acute and 30-day outcomes in 115 patients. *Circ Cardiovasc Interv*. 2011 Aug;4(4):314-21.
- [9] Ruiz CE, Jelnin V, Kronzon I, Dudy Y, Del Valle-Fernandez R, Einhorn BN, et al. Clinical outcomes in patients undergoing percutaneous closure of periprosthetic paravalvular leaks. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Nov 15;58(21):2210-7.
- [10] Nietlispach F, Johnson M, Moss RR, Wijesinghe N, Gurvitch R, Tay EL, et al. Transcatheter closure of paravalvular defects using a purpose-specific occluder. *JACC Cardiovasc Interv*. 2010 Jul;3(7):759-65.
- [11] Garcia-Borbolla Fernandez R, Sancho Jaldon M, Calle Perez G, Gomez Menchero AE, de Zayas Rueda R, Arana Granada R, et al. Percutaneous treatment of mitral valve periprosthetic leakage. An alternative to high-risk surgery? *Rev Esp Cardiol*. 2009 Apr;62(4):438-41.
- [12] Alonso-Briales JH, Munoz-Garcia AJ, Jimenez-Navarro MF, Dominguez-Franco AJ, Melero-Tejedor JM, Rodriguez-Bailon I, et al. Closure of perivalvular leaks using an Amplatzer occluder. *Revista espanola de cardiologia*. 2009 Apr;62(4):442-6.
- [13] Cortes M, Garcia E, Garcia-Fernandez MA, Gomez JJ, Perez-David E, Fernandez-Aviles F. Usefulness of transesophageal echocardiography in percutaneous transcatheter repairs of paravalvular mitral regurgitation. *The American journal of cardiology*. 2008 Feb 1;101(3):382-6.
- [14] Sorajja P, Cabalka AK, Hagler DJ, Reeder GS, Chandrasekaran K, Cetta F, et al. Successful percutaneous repair of perivalvular prosthetic regurgitation. *Catheterization and cardiovascular interventions: official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions*. 2007 Nov 15;70(6):815-23.
- [15] Shapira Y, Hirsch R, Kornowski R, Hasdai D, Assali A, Vaturi M, et al. Percutaneous closure of perivalvular leaks with Amplatzer occluders: feasibility, safety, and shortterm results. *J Heart Valve Dis*. 2007 May;16(3):305-13.
- [16] Hein R, Wunderlich N, Robertson G, Wilson N, Sievert H. Catheter closure of paravalvular leak. *EuroIntervention*. 2006 Nov;2(3):318-25.
- [17] Hourihan M, Perry SB, Mandell VS, Keane JF, Rome JJ, Bittl JA, et al. Transcatheter umbrella closure of valvular and paravalvular leaks. *Journal of the American College of Cardiology*. [Case Reports]. 1992 Nov 15;20(6):1371-7.

- [18] Alonso-Briaies. Closure of perivalvular leaks using an Amplatzer occluder. 2006.
- [19] Kim MS, Casserly IP, Garcia JA, Klein AJ, Salcedo EE, Carroll JD. Percutaneous transcatheter closure of prosthetic mitral paravalvular leaks: are we there yet? *JACC Cardiovasc Interv.* 2009 Feb;2(2):81-90.
- [20] Garcia-Villarreal OA. Amplatzer Devices Are Not Geometrically Adapted to Close Paravalvular Leaks. *Ann Thorac Surg.* 2013;95:774.
- [21] Genoni M, Franzen D, Vogt P, Seifert B, Jenni R, Kunzli A, et al. Paravalvular leakage after mitral valve replacement: improved long-term survival with aggressive surgery? *Eur J Cardiothorac Surg.* [Comparative Study]. 2000 Jan;17(1):14-9.
- [22] Jindani A, Neville EM, Venn G, Williams BT. Paraprosthetic leak: a complication of cardiac valve replacement. *J Cardiovasc Surg (Torino).* 1991 Jul-Aug;32(4):503-8.

Anhang

MEL-Evidenzerfordernisse und „Abbruchregeln“

Neuregulierung der Zulassung von Medizinprodukten

Ausgelöst durch Skandale zu Medizinprodukten (Brustimplantate, Hüftprothesen, implantierbare Defibrillatoren, Stents etc.) wurde ein EU-Verordnungsentwurf zur Neuregulierung der Zulassung entwickelt, um die Standards zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit medizinischer Technologien insb. von Hochrisiko-Medizinprodukten neu zu definieren und die Risiken für PatientInnen zu minimieren (<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=COM:2012:0542:FIN:EN:PDF>).

Zu Hochrisiko-Medizinprodukte zählen (entsprechend CE-Marking Kategorien):

- ✳ Kategorie IIB: Nichtaktive chirurgische Implantate wie Stents, Herzklappenprothesen, Knie und Hüftgelenksimplantate, Weichteilgewebeimplantate etc. sowie
- ✳ Kategorie III: Aktive Implantate wie Herzschrittmacher, Implantierte Defibrillatoren, Implantierte Arzneimittelpumpen, Künstliches Herz etc.

Evidenzerfordernisse für HTA als Entscheidungsunterstützung für Refundierungen

Analog dazu hat das LBI-HTA für die alljährliche Bewertung neuer medizinischer Einzelleistungen, die für eine Aufnahme in den österreichischen Krankenhaus-Leistungskatalog beantragt sind, folgende Regeln entwickelt, welche Evidenz unabdingbar notwendig ist, um eine Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit vornehmen zu können, resp. wenn diese nicht vorliegt, die Entscheidung für einen Abbruch der Evidenzbewertung vorgenommen wird.

Folgende generelle Kriterien finden Berücksichtigung und kommen bei der Bewertung einzelner Leistungen zur Anwendung:

Kriterien für hohe (d.h kontrollierte Studien/CTs oder randomisiert-kontrollierte Studien/RCT) Evidenzanforderungen sind:

- ✳ keine lebensbedrohliche Erkrankung
- ✳ andere Therapieoptionen vorhanden
- ✳ häufig/hohe Prävalenz
- ✳ Intervention/Technologie seit langem am Markt
- ✳ laufende RCTs oder RCTs sind prinzipiell möglich

Kriterien für niedrigere (d. h. mehrere „prospective case series“, nicht jedoch „single case reports“ oder „feasibility studies“) Evidenzanforderungen sind:

- ✳ lebensbedrohliche Erkrankung
- ✳ bislang keine Therapie (compassionate use)
- ✳ selten/niedrige Prävalenz
- ✳ CT oder RCT nicht möglich/unethisch

Die klinischen Studien müssen – aus Gründen der Qualitätssicherung – jedenfalls in peer-reviewed Journalen veröffentlicht sein. Für die Bewertung der Sicherheit/Nebenwirkungen können auch retrospektive Studien berücksichtigt werden.