

Perkutane transluminale septale Myokardablation/ PTSMA bei PatientInnen mit hyperthroph- obstruktiver Kardiomyopathie

Literaturübersicht



Ludwig Boltzmann Institut
Health Technology Assessment

Decision Support Dokument Nr.: 71
ISSN-online: 1998-0469

Perkutane transluminale septale Myokardablation/ PTSMA bei PatientInnen mit hyperthroph- obstruktiver Kardiomyopathie

Literaturübersicht



Ludwig Boltzmann Institut
Health Technology Assessment

Wien, März 2013

Projektteam

Projektleitung: Dr. Marisa Warmuth, MPH

Projektbearbeitung: PD Dr. Claudia Wild

Projektunterstützung: Judit Erdős, MA

Projektbeteiligung

Interne Begutachtung: Dr. Marisa Warmuth, MPH

Korrespondenz

Claudia Wild, claudia.wild@hta.lbg.ac.at

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

Wild C. Perkutane transluminale septale Myokardablation/ PTSMA bei PatientInnen mit hyperthroph-obstruktiver Kardiomyopathie. Literaturübersicht. Decision Support Dokument Nr. 71; 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

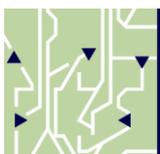
Medieninhaber und Herausgeber:

Ludwig Boltzmann Gesellschaft GmbH

Nußdorferstraße 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.: 71

ISSN-online: 1998-0469

© 2013 LBI-HTA – Alle Rechte vorbehalten

Inhalt

Zusammenfassung	5
Executive Summary.....	7
1 Technologie/ Verfahren.....	9
1.1 Hintergrund.....	9
1.2 Beschreibung der Leistung	10
1.3 Indikation und therapeutisches Ziel	10
1.4 Geschätzter Leistungsumfang, Kosten und Refundierungsstatus in anderen Ländern.....	11
2 Literatursuche und -auswahl	13
2.1 Fragestellung	13
2.2 Einschlusskriterien.....	13
2.3 Literatursuche	14
2.4 Literaturauswahl.....	14
3 Datenextraktion	15
3.1 Darstellung der Studienergebnisse.....	15
3.2 Wirksamkeit	17
3.3 Sicherheit.....	17
4 Diskussion	19
5 Empfehlung	21
6 Literaturverzeichnis.....	23
Anhang	24

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 4- 1: Klassifikation von möglichen PTSMA-KandidatInnen	19
--	----

Tabellenverzeichnis

Tabelle 2.2-1: Inclusion criteria	13
Tabelle 2.3-1: Treffer in Pubmed.....	14
Tabelle 3.1-1: Results from Systematic Reviews of observational studies.....	16
Tabelle 5- 1: Schema für Empfehlungen auf Basis der Evidenzlage.....	21

Zusammenfassung

Hintergrund und Fragestellung

Die hypertrophe Kardiomyopathie (HCM) ist eine seltene primäre Herzmuskelerkrankung, mit einer Prävalenz von 0,2%. HCM ist angeboren und tritt familiär gehäuft auf. Bei einem Teil der PatientInnen (ca 70%) kommt es unter Belastung zu einer Verengung (Obstruktion) der linksseitigen Ausflussbahn: hyperthroph-obstruktive Kardiomyopathie/HOCM. HOCM ist mit dem Risiko eines plötzlichen Herztodes assoziiert. Zur Behandlung von symptomatischen HOCM-PatientInnen werden neben konventionellen Methoden (Medikamente) auch interventionelle oder operative Methoden eingesetzt.

hypertrophe Kardiomyopathie: seltene primäre Herzmuskelerkrankung

Methode

Es erfolgte eine Handsuche in Pubmed nach den Synonymen Transkoronare Ablation der Septumhypertrophie (TASH), Perkutane transluminale septale Myokardablation (PTSMA), Alkohol septale Ablation (ASA).

Handsuche

Ergebnisse

Bei TASH/ PTSMA werden 1-3mL 96-prozentigen Ethanol in einen das hypertrophe Myokard versorgenden Septalast injiziert, was akut eine kontraktile Dysfunktion in diesem Bereich bewirkt und im chronischen Verlauf zu einer Ausdünnung des Herzmuskels führt. Durch diese chemisch induzierte Nekrose gelingt bei über 90% der PatientInnen eine Verringerung oder Ausschaltung der Obstruktion. Die größte Gefahr besteht in der Entwicklung eines AV (atrioventrikulärer)-Blocks III. Grades mit permanenter Schrittmachernotwendigkeit. Die Mortalität des Verfahrens wird für erfahrene Zentren als gleich mit der Myektomie beschrieben (1-2%), für Zentren mit weniger Erfahrung aber deutlich höher.

1-3mL 96-prozentiges Ethanol wird in Herzmuskel versorgenden Septalast injiziert chemisch induzierte Nekrose Gefahr: Entwicklung eines AV-Blocks

Zur untersuchten Fragestellung liegen derzeit ausschließlich Fallserien (retrospektive und prospektive), die in 4 Übersichtsarbeiten zusammengefasst wurden, vor. In allen Übersichtsarbeiten wird von einer kurz- wie langfristigen deutlichen Verbesserung der Lebensqualität, gemessen in NYHA-Klassen aufgrund der Reduktion der Symptome verursacht durch Obstruktion, berichtet.

4 Übersichtsarbeiten: deutliche Verbesserung in NYHA-Klassen

Schlussfolgerung und Empfehlung

Die Frage, ob PTSMA der Myektomie – in Wirksamkeit und Sicherheit – gleichwertig ist, wird in Foren der Kardiologie seit langem kontroversiell diskutiert. Drei internationale Fachgesellschaften haben Myektomie als Therapie der 1. Wahl empfohlen. Da es sich um eine sehr kleine, gut definierte PatientInnengruppe handelt und eine Mengenausweitung nicht zu erwarten ist, wird empfohlen, dass die Intervention nur in hoch-spezialisierten Zentren mit langjähriger Erfahrung in der interventionellen Behandlung von Kardiomyopathien in Österreich – unter Auflage der Teilnahme an einem der bereits bestehenden Register - durchgeführt werden sollte.

ob PTSMA der Myektomie überlegen: kontroversiell

wenige PatientInnen

Executive Summary

Background and research question

Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) is a rare primary myocardial disease with a prevalence of 0.2%. HCM is hereditary and frequently appears in familial clusters. In a portion of the patients (approx. 70%) it results, under exertion, to an obstruction of the left ventricular outflow tract: hypertrophic-obstructive cardiomyopathy/HOCM. HOCM is associated with sudden cardiac death. In addition to conventional methods (medicines), interventional or operative methods are also applied in the treatment of symptomatic HOCM patients.

hypertrophic cardiomyopathy

rare primary myocardial disease

Method

A hand search was conducted in PubMed for the synonyms transcatheter ablation of septal hypertrophy (TASH), percutaneous transluminal septal myocardial ablation (PTSMA) and alcohol septal ablation (ASA).

hand search

Results

In the case of TASH / PTSMA, 1-3 ml of 96-percent ethanol are injected into a septal artery supplying the hypertrophied myocard, which acutely causes a contractile dysfunction in this area and leads in the chronic course to a thinning of the myocardium. Through this chemically induced necrosis, a reduction or suppression of the obstruction is successful in over 90% of the patients. The biggest danger exists in the development of a 3rd-degree AV (atrioventricular) block necessitating the use of a permanent pacemaker. The mortality of the procedure for the experienced centres is described as being the same as with myectomy (1-2%); for centres with less experience, however, it is significantly higher.

1-3 ml of 96-percent ethanol are injected into a septal artery supplying the hypertrophied myocard, chemically induced necrosis, danger of AV block

For the issue at hand, only case series (retrospective and prospective) are available, which were summarised in four reviews. In all of the reviews, a short-term as well as a long-term significant improvement of life quality, measured in NYHA classes on account of the reduction of the symptoms caused by obstruction, has been reported.

4 reviews: significant improvement of QoL (NYHA)

Conclusion and Recommendation

The question whether PTSMA is equal or non-inferior to myectomy – in efficacy and safety – has been controversially discussed in forums for a long time. Three international professional societies have recommended myectomy as 1st line therapy. Since it concerns a very small, well-defined patient group and a volume increase is not to be expected, it is recommended that the intervention should only be carried out in highly-specialised centres with many years of experience in the interventional treatment of cardiomyopathies in Austria – upon the condition of participating in one of the already existing registries.

whether PTSMA is equal or non-inferior to myectomy: controversiell

well-defined patient group

1 Technologie/Verfahren

1.1 Hintergrund

Die hypertrophe Kardiomyopathie (HCM) ist eine primäre Herzmuskelerkrankung, die mit heterogenem Erscheinungsbild einhergeht [1]. Sie ist selten und wird auf einen Erkrankungsfall pro 500-1.000 Menschen geschätzt [2, 3] resp. einer Prävalenz von 0,2% [4-6]. Die Erkrankung ist durch eine asymmetrische Verdickung des links- gelegentlich auch rechtsventrikulären Myokards gekennzeichnet, für die keine Ursache – etwa Hypertonie – bekannt ist. HCM ist angeboren und tritt familiär gehäuft auf. C Dadurch entsteht eine funktionelle Aortenstenose mit erhöhter Druckbelastung der linken Kammer. Hauptsymptome sind Luftnot unter Belastung sowie teilweise gefährliche Herzrhythmusstörungen, Angina Pectoris, Schwindel und Synkopen. HOCM ist mit dem Risiko eines plötzlichen Herztodes assoziiert.

Die PatientInnen sind, besonders bei der nicht-obstruktiven Form HNCM häufig asymptomatisch, können aber auch bis hin zu mehreren hochgradigen Symptomen unter Belastung aufweisen. Da die hypertrophe Kardiomyopathie eine autosomal vererbte Erkrankung [1, 3, 6] ist, wird ein Screening bei Verwandten ersten Grades empfohlen und zudem von Leistungssport abgeraten. Denn HCM ist der häufigste Grund für den plötzlichen Herztod unter LeistungssportlerInnen. Eine Risikostratifizierung zur Therapie der Wahl wird empfohlen, um die optimale Therapie gewährleisten zu können [2].

Die symptomatische Therapie von HNCM-PatientInnen entspricht einer spezifischen Herzinsuffizienztherapie. Zur Behandlung von symptomatischen HOCM-PatientInnen werden neben

- ☼ konservativen Methoden (Betablocker, Calciumantagonisten, aber auch Anpassung der körperlichen Betätigung auf Ausdauersport im aeroben Bereich),
- ☼ auch interventionelle Methoden eingesetzt.

Es stehen zwei etablierte Therapieoptionen zur Auswahl, die in der Literatur unterschiedlich diskutiert werden [7]:

- ☼ Transkoronare Ablation der Septumhypertrophie (TASH) oder Synonyme wie Perkutane transluminale septale Myokardablation (PTSMA) oder Alkohol septale Ablation (ASA),
- ☼ Transaortale subvalvuläre Myektomie (TSM) nach Morrow: ein invasiver Eingriff, bei dem Muskelgewebe chirurgisch entfernt wird.

Begleitende supportive Maßnahmen sind die Implantation eines Defibrillators (ICD) oder Zwei-Kammern Herzschrittmachers [2].

Angeborene, genetisch bedingte, primäre Herzmuskelerkrankung

Unterscheidung zwischen HOCM/ hyperthroph-obstruktive Kardiomyopathie

HNCM/ nicht-obstruktive Kardiomyopathie

Ursache für plötzlichen Herztod

Behandlungsmethoden:

**konservativ:
Medikamente**

**Interventionell:
TASH/ PTSMA/ ASA
(Synonyme)**

oder

Myektomie

**begleitend supportiv:
ICD oder
Herzschrittmacher**

1.2 Beschreibung der Leistung

Bei TASH/ PTSMA werden 1-3mL 96-prozentigen Ethanol in einen das hypertrophe Myokard versorgenden Septalast injiziert, was akut eine kontraktile Dysfunktion in diesem Bereich bewirkt und im chronischen Verlauf zu einer Ausdünnung des Herzmuskels führt [2]. Durch diese chemisch induzierte Nekrose gelingt bei über 90% der PatientInnen eine Verringerung oder Ausschaltung der Obstruktion.

Die größte Gefahr besteht in der Entwicklung eines AV (atrioventrikulärer)-Blocks III. Grades (vollständiger Ausfall der Erregungsleitung zwischen Vorhof und Kammer) mit permanenter Schrittmachernotwendigkeit. Die Mortalität des Verfahrens wird für erfahrene Zentren als gleich mit der Myektomie beschrieben (1-2%), für Zentren mit weniger Erfahrung aber deutlich höher [5].

Dazu wird von der Leiste bzw. beim Zugang vom Arm, vom Handgelenk (A. radialis) oder seltener von der Armbeuge aus, ein Führungskatheter und in der Regel ein weiterer Katheter - unter Röntgenkontrolle - in einer Schlagader bis zum Herzkranzgefäß vorgeschoben. Mit dem Führungskatheter wird in Folge das linke Herzkranzgefäß aufgesucht und zunächst mit Kontrastmittel dargestellt, um denjenigen Ast der Herzkranzgefäße zu identifizieren, der den Muskelwulst versorgt. Dieser Ast wird dann mit einem dünnen Draht sondiert und über den Draht ein Ballonkatheter eingebracht. Ein zweiter Katheter wird in die linke Herzkammer eingelegt, um das Druckgefälle (Gradient) zwischen linker Herzkammer und Körperkreislauf zu messen. Um zu prüfen, ob es sich um den richtigen Ast der Herzkranzgefäße handelt, wird zunächst der Ballon probeweise aufgeblasen. Der richtige Ast zeigt sich dadurch, dass der oben beschriebene Gradient abnimmt. In Einzelfällen kann über den Ballonkatheter auch ein Ultraschallkontrastmittel gegeben werden, um zu erkennen, ob sich damit genau der Muskelwulst anfärbt oder ob noch weitere Abschnitte des Herzmuskelgewebes durch diesen Ast versorgt werden. Bei korrekter Ballonlage wird dann über den Ballon der Alkohol eingebracht, der zur Verödung des Kranzgefäßes führt. Die Verödung wird anschließend mit Kontrastmittel überprüft. Der als Schrittmacher dienende Elektrokatheter wird zur Sicherheit für mehrere Tage belassen (Beschreibung nach BMG Einreichvorschlag).

Der Eingriff erfolgt unter medikamentöser Blutverdünnung und in örtlicher Betäubung. Im Regelfall wird parallel eine Schmerzmedikation bzw. eine beruhigende Medikation über die Vene gegeben. Der Eingriff ist komplex und bedarf intensiver Nachbeobachtung [8].

Ethanol wird in einen Septalast injiziert, infolge Nekrose des hypertrophen Herzmuskels

Komplikation: AV-Block III. Grades mit permanenter Schrittmachernotwendigkeit

Durchführung im Herzkatheterlabor

komplexes Verfahren mit Bedarf nach intensiver Nachbeobachtung

1.3 Indikation und therapeutisches Ziel

Die Intervention Transkoronare Ablation der Septumhypertrophie (TASH) resp. Perkutane transluminale septale Myokardablation (PTSMA) ist bei medikamentös nicht hinreichend eingestellten, symptomatischen HOCM PatientInnen und/oder Therapie-refraktären PatientInnen indiziert.

Therapeutisches Ziel ist die Verringerung oder Ausschaltung der Obstruktion und damit einhergehend die Linderung/ Reduktion der Symptome und die langfristige Steigerung der Lebensqualität (NYHA Klasse I).

bei medikamentös nicht hinreichend eingestellten symptomatischen und/oder Therapie-refraktären HOCM-PatientInnen

Eine Risikostratifizierung wird nach folgenden Risikofaktoren 1. Ranges

- ✿ positive Familienanamnese,
- ✿ anhaltenden ventrikulären Tachykardien (NSVT),
- ✿ Synkopen in Ruhe oder Belastung,
- ✿ eine hypotensive Blutdruckregulation/abnormes Blutdruckverhalten unter Belastung, sowie
- ✿ eine extreme linksventrikuläre Hypertrophie mit Dickwänden \geq 30mm

empfohlen [2, 5].

Die Septumablation wird als Alternative zur chirurgischen Myektomie beschrieben, die Methode der Wahl ist von der individuellen Befundsituation abhängig zu machen. In ExpertInnen-Konsensus Papieren und Guideline-Empfehlungen (AHA/ American Heart Association) wird Myektomie wiederholt als Therapie der 1. Wahl betont [1, 5].

Die Perkutane transluminale septale Myokardablation gilt als Methode der Wahl nur bei inoperablen PatientInnen [9, 10], da sie weniger invasiv ist.

Risikostratifizierung empfohlen

TASH/ PTSMA ist Alternative zur chirurgischen Myektomie

für inoperable PatientInnen

1.4 Geschätzter Leistungsumfang, Kosten und Refundierungsstatus in anderen Ländern

Die vorgeschlagene Leistung ist in Deutschland als Regelleistung abzurechnen (Diagnose Hypertrophische obstruktive Kardiomyopathie mit Leistung „Perkutan-transluminale Gefäßintervention an Herz und Koronargefäßen, selektive Embolisation mit embolisierenden Flüssigkeiten) und wurde 2010 in den Kalkulationshäusern 39 Mal (von 18 Mio. Krankenhausfällen) durchgeführt, woraus zu schließen ist, dass die Leistung in ganz Deutschland unter 200 Mal pro Jahr durchgeführt wird [11], davon allein 80 Mal in einem (Leopoldina Krankenhaus Schweinfurt, [8]) der 3-4 deutschen Zentren, die dieses Verfahren anwenden.

US-amerikanische Versicherungsinstitutionen (AETNA, BlueCrossBlue Shields) betrachten PTSMA als medizinisch angemessen und notwendig als Alternative zur Myektomie (Gold-Standard), wenn bestimmte Kriterien (etwa PatientIn ist in NYHA Klasse III und IV, Ausflussgradient \geq 50mmHg, Therapie-refraktäre PatientInnen etc.) erfüllt sind [12, 13].

Für die Leistungserbringung ist ein Herzkatheterlabor mit entsprechender Personalausstattung notwendig. Der vollstationäre Aufenthalt wird auf im Regelfall 7 (min 5, max 10) Tage geschätzt.

Die Leistung kostet etwa ein Drittel der Kosten für Myektomie (sofern komplikationsarm durchgeführt) [8].

sehr selten: in ganz Deutschland 2010 unter 200 Mal, davon allein 80 x in 1 von 3-4 Zentren

auch von AETNA, BCBS (USA) als Zweitlinientherapie anerkannt

im Herzkatheterlabor, 5-10 Tage stationär

2 Literatursuche und -auswahl

2.1 Fragestellung

Ist bei Therapie-refraktären PatientInnen mit Hypertrophischer obstruktiver Kardiomyopathie nach vorangegangener konventioneller medikamentöser Behandlung die Perkutane transluminale septale Myokard Ablation im Vergleich zur Myektomie wirksamer und sicherer im Hinblick auf langfristige Reduktion der Symptome und Steigerung der 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 with hypertrophic obstructive cardiomyopathy
Intervention	PTSDMA/ TASH/ ASA
Control	Myectomy
Outcomes	
Efficacy	Long-term symptom relief and QoL
Safety	Mortality, morbidity
Study design	
Efficacy	5-10 years follow-up from randomised controlled trials 5-10 years follow-up from prospective non-randomised controlled trials SR/ Systematic reviews based on case series and registries Meta-Analysis
Safety	5-10 years follow-up from randomised controlled trials 5-10 years follow-up from prospective non-randomised controlled trials SR/ Systematic reviews based on case series and registries Meta-Analysis

2.3 Literatursuche

Die unsystematische Literatursuche (Handsuche) wurde am 27.01.2012 und 31.01.2013 in Pubmed ohne Zeitbegrenzung durchgeführt und ergab folgende Treffer:

Literatursuche eingeschränkt: nur Handsuche und in Pubmed

Tabelle 2.3-1: Treffer in Pubmed

Synonym	Hits in Pubmed	davon Reviews	davon klinische Studien	Kommentare
PTSMA	87	5	10	Single case studies, Case-series Registries
TASH	214	7	7	Single case studies, Case-series Registries
ASA	232	36	30	Single case studies, Case-series Registries

Da PTSMA, TASH und ASA Synonyme sind, sind die Ergebnisse der drei Literatursuchen hoch-redundant (viele Literaturzitate finden sich in allen 3 Suchen). Publikationszentren und -gruppen sind (fast ausschließlich) in Deutschland (Seggewiss, Kuhn, Gietzen, Faber, Scheffold et al.: 1995-2005) und China (Zeng, Gao et al.: 2006-2007) angesiedelt, rezentere Publikationen sind von US-amerikanischen AutorInnen verfasst (Maron, Alam, Nagueh et al.).

wenige Publikationen aus wenigen Zentren: DE, China, USA

2.4 Literaturauswahl

Nach Deduplizierung lagen insgesamt 4 Review-Arbeiten vor, die Fallserien zusammenfassen. Die Literatur wurde von einer Person begutachtet.

Literaturauswahl: 4 Reviews

3 Datenextraktion

Die Datenextraktion wurde von einer Person durchgeführt.

Datenextraktion

3.1 Darstellung der Studienergebnisse

Die Ergebnisse der ausgewählten systematischen Reviews sind in Tabelle 3.1-1 zusammengefasst.

Folgende *wichtige* Endpunkte werden in den Reviews zusammengefasst:

Wirksamkeit:

- ✿ NYHA/ New York Heart Association-Classification
- ✿ LVOT/ linksventrikulärer Ausflusstrakt-Gradient (Ruhezustand) und
- ✿ IVS/ Interventricular septum thickness - Septumdicke

für Wirksamkeit:

NYHA, LVOT-Gradient, Septumdicke

Sicherheit:

- ✿ 30-Tages Mortalität
- ✿ langfristige Mortalität (5-, 10-Jahresdaten)
- ✿ ICD oder Schrittmacherbedarf

für Sicherheit:

30-Tages Mortalität, 5-10 Jahres Mortalität, ICD/Schrittmacherbedarf

Insgesamt wurden zwischen 3 und 42 Fallserien (retrospektive und prospektive) in die 4 Übersichtsarbeiten aufgenommen [14-17], die sich in hohem Maß überschneiden, d.h. dieselben Fallstudien finden sich wiederholt in den Übersichtsarbeiten wieder. Zudem ist davon auszugehen, dass auch in den einzelnen Fallstudien – aufgrund von Datenanalysen zu kurzfristigen und langfristigen klinischen Ergebnisse, häufig über dieselben PatientInnen berichtet wird, was dadurch zudem verstärkt wird, dass nur wenige AutorInnen-Gruppen zur Intervention TASH/ PTsMA überhaupt publizieren.

4 Übersichtsarbeiten mit 3 bis 42 eingeschlossenen Fallserien

Mehrfachpublikation von selben PatientInnen-Daten ist anzunehmen

Tabelle 3.1-1: Results from Systematic Reviews of observational studies (case series)

Author, year, reference number	Zeng 2005 [14]	Alam 2006 [15]	Rigopoulos 2009 [16]	Rigopoulos 2011 [17]
Country	China	USA	GR/ DE	GR/ DE
Intervention	PTSMA	PTSMA	PTSMA	PTSMA
Comparator	myectomy	no	no	no
Study design	MA of matched case-control studies	systematic review	narrative review	systematic review
Number of studies	3	42	20	9
Number of pts	177 pts	2,959 pts	NR	1,780
Follow-up (days/month/years)	27d-12m	max 12.7 ± 0.3 m	NR	2.2y-5.4y
Outcomes				
Efficacy				
IVS-thickness	no difference	20.9 → 13.9	significant improvement	NR
LVEDD		44.5 → 45.8		
QoL: NYHA		2.9 → 1.2		
Resting + provoked LVOT-gradient	myectomy better	65.3 → 15.8 (12m) 125.4 → 31.5 (12m)	significant reduction	NR
Safety				
Mortality	NR		NR	
In hospital (within 30 days)		1.5%		0-6%
Late mortality (after 30 days)		0.5%		3-24%
Pacemaker requirement %	myectomy better	10.5%	NR	8.5-31.8%
Conclusion of authors	Short and intermediate term effects of myectomy are better than PTSMA	Acute and intermediate term favourable clinical outcomes RCT ASA vs. myectomy needed	PTSMA should be regarded as an alternative option: individual decision in each patient	PTSMA is a viable alternative: only RCT will show if PTSMA or myectomy is the gold standard

Abbreviations: MA, meta-analysis; IVS, Interventricular septum thickness; LVEDD, Left Ventricular End Diastolic Diameter; QoL, Quality of Life; NYHA, New York Heart Association-Classification; LVOT, Left Ventricular Outflow Tract; pts, patients; yrs, years; m, months.

3.2 Wirksamkeit

In allen vier Übersichtsarbeiten [14,-17] wird von einer kurz- wie langfristigen deutlichen Verbesserung der Lebensqualität, gemessen in NYHA-Klassen (Reduktion von III/IV auf I/II) aufgrund der Reduktion der Symptome verursacht durch Obstruktion, gemessen im LVOT-Gradienten (signifikante Abnahme) berichtet. Die klinischen Verbesserungen zeigen sich bei 90-95% der PatientInnen.

In einer Übersichtsarbeit wird berichtet [15], dass bei 6,6% der PatientInnen ein wiederholter Eingriff notwendig war und dass weitere 2% sich einer nachträglichen Myektomie unterziehen mussten.

Da keine einzige Kontrollstudie zum „Gold-Standard“ Myektomie vorliegt, können weder Aussagen zur Überlegenheit noch zur Gleichwertigkeit der PT SMA gemacht werden.

In den vier Übersichtsarbeiten [14-17] wird eine ebensolche Kontrollstudie gefordert, um die langjährige Kontroverse zu beenden.

klinischen Verbesserungen zeigen sich bei 90-95% der PatientInnen

ohne Studie mit Kontrollarm keine Aussagen zu Überlegenheit oder Gleichwertigkeit möglich

3.3 Sicherheit

Die 30-Tages- (Prozedur-assoziierte) Mortalität wird in den Übersichtsarbeiten [15, 17] mit 0-6% (in erfahrenen Zentren mit 1-2%) beschrieben. Folgende langfristige Überlebensraten werden berichtet [17]: 94% 5- Jahre, 76-87% 10 Jahre.

Die durch die perkutane septale Ablation verursachte Myokard-Narbe trägt das Risiko ventrikulärer Arrhythmien und – als bedeutsamste Nebenwirkung - höhergradiger AV-Blocks, die einer Schrittmacherimplantation bedürfen. Diese werden mit 8,5-31,8% beschrieben. (wobei hier erfahrenen Zentren etwa $\geq 6\%$ vorweisen dürften [5]).

Prozedur-assoziierte Mortalität 0-6%

höhergradige AV-Blocks 8,5-31,8%

4 Diskussion

Die Frage, ob PTSMA der Myektomie – in Wirksamkeit und Sicherheit – gleichwertig ist, wird in Foren der Kardiologie seit langem kontroversiell diskutiert. Die Antwort könnte nur eine randomisiert-kontrollierte Studie geben, wie sie wiederholt gefordert wird. Soweit bekannt (Register für klinische Studien) ist derzeit keine derartige Studie in Planung oder Rekrutierung; es wurde aber glaubhaft argumentiert durch Olivetti et al. [18], dass für einen non-inferiority RCT aufgrund der notwendigen Studiengröße (600 PatientInnen in jedem Studienarm) bei dieser niedrig-prävalenten Erkrankung eine derartige Vergleichsstudie in den hoch-spezialisierten Zentren in den USA und Europa nahezu unmöglich ist. Ein multi-zentrisches Register wird stattdessen vorgeschlagen [18]. Nationale Register aus Deutschland (1997 etabliert, inzwischen eingestellt [8]) [19], Skandinavien [20] und den USA [21] berichten von 264 [19], 313 [20] und 874 [21] PatientInnen: Die Registerdaten bestätigen die – in den Übersichtsarbeiten berichteten – klinischen Ergebnisse.

Drei internationale Fachgesellschaften, die ACC/ American College of Cardiology, die AHA/ American Heart Association und die ECS/ European Society of Cardiology haben Myektomie als Therapie der 1. Wahl empfohlen. PTSMA wird als Alternative in selektierten PatientInnengruppen empfohlen, die aufgrund von Komorbiditäten oder fortgeschrittenem Alter (>60 Jahre) inoperabel sind [10].

Den Empfehlungen dieser kardiologischen Fachgesellschaften entgegen stehen Aussagen, dass in den letzten Jahren deutlich mehr PTSMA durchgeführt wurden als Myektomien, nämlich 5.000 PTSMA vs. 3.000 bis 4.000 Myektomien innerhalb von 14 Jahren (Zitat aus 2009: [22]).

Folgende Klassifikation von KandidatInnen für PTSMA werden vorgeschlagen [16]:

Ideal PTSMA candidate:

Subaortic SAM-related LVOT obstruction ± SAM-related mitral regurgitation
Basal septum thickness >18 mm, <30 mm

Possible PTSMA candidate:

Subaortic SAM-related LVOT obstruction ± SAM-related mitral regurgitation
Basal septum thickness >30 mm
Midventricular obstruction or combined LVOT and midventricular obstruction

Poor PTSMA candidate:

Marked elongation of mitral valve leaflet(s)
Severe mitral regurgitation due to primary mitral valve deformity (unrelated to SAM)
Excessively fibrotic septum with massive thickness (>40 mm)
Unfavourable left ventricular geometry
Anomalous papillary muscle insertion in the mitral valve leaflet
Isolated apical flow acceleration

Abbreviation: LVOT – left ventricular outflow tract; SAM – septal anterior motion

Abbildung 4- 1: Klassifikation von möglichen PTSMA-KandidatInnen, Quelle: Faber 2005 in [16]

Eine absehbare Beendigung des kontroversiellen Diskurses ist nicht absehbar, da keine neue Evidenz abseits von Langzeitbeobachtungen aus Registern zu erwarten ist.

**langwährende
Diskussion zur
Gleichwertigkeit mit
Myektomie**

**multizentrische
Registerergebnisse**

**3 internationale
Fachgesellschaften
empfehlen TASH/
PTSMA nur für
inoperable oder
Therapie-refraktäre
PatientInnen**

**Praxis: mehr TASH als
Myektomien ?**

**Klassifikation von
PTSMA-KandidatInnen**

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

Begründung: Es handelt sich um eine sehr kleine, gut definierte PatientInnengruppe. Eine Mengenausweitung ist nicht zu erwarten. Die Intervention sollte nur in (1-2) hoch-spezialisierten Zentren – unter Auflage der Teilnahme an einem der bereits bestehenden Register - mit langjähriger Erfahrung in der interventionellen Behandlung von Kardiomyopathien durchgeführt werden.

Auf der Webseite www.clinicaltrials.gov¹ sind derzeit keine laufenden Studien zum direkten Vergleich zwischen Myektomie und PTSMA registriert.

kleine, gut definierte PatientInnengruppe, Mengenausweitung nicht zu erwarten

1-2 Zentren in Österreich

¹ Zugriff am 31.1.2013

6 Literaturverzeichnis

- [1] Maron BJ, Maron MS. Hypertrophic cardiomyopathy. *The Lancet*. 2013 January 19, 2013;381:242-55.
- [2] Prinz C, Farr M, Hering D, Horstkotte D, Faber L. Diagnostik und Therapie bei hypertropher Kardiomyopathie. *Deutsches Ärzteblatt*. 2011 1. April 2011;108(13):209-15.
- [3] Pözl G. Genetische Kardiomyopathien vom Phänotyp. *Clinicum*. 2012(11):14-5.
- [4] Meisel E, Rauwolf T, Burghardt M, Kappenberger L. Schrittmacher-Therapie der hypertroph-obstruktiven Kardiomyopathie. *Herz*. 2000;25(4):461-6.
- [5] Scheffold T, Binner P, Erdmann J, Schunkert H. Hypertrophe Kardiomyopathie. *Herz*. 2005;30(6):550-7.
- [6] Fifer MA. Alcohol septal ablation for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Cardiology Rounds*. 2003;7(1).
- [7] Gleichmann U, Seggewiß H. Klinik und Therapie der hypertrophen Kardiomyopathie. *Medizinische Klinik*. 1998;93(4):260-7.
- [8] Seggewiss H. Telefonat 2013;8. Feb.
- [9] Maron BJ, Yacoub M, Dearani JA. Benefits of surgery in obstructive hypertrophic cardiomyopathy: bring septal myectomy back for European patients. *European Heart Journal*. 2011;32:1055-8.
- [10] Maron BJ. Commentary and Re-Appraisal: Surgical Septal Myectomy Vs. Alcohol Ablation: After a Decade of Controversy and Mismatch Between Clinical Practice and Guidelines. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 2012; 54:523-8.
- [11] Busley A. e-mail Kommunikation. MDS/ Medizinischer Dienst der Spitzverbände. 2012;28. Dezember.
- [12] Aetna. Clinical Policy Bulletin: Percutaneous Transluminal Septal Myocardial Ablation (PTSMA). [cited 02.01.2013]; Available from: http://www.aetna.com/cpb/medical/data/500_599/0558.html
- [13] BlueCross BlueShield Association. Medical Policy Reference Manual. Percutaneous Transluminal Septal Myocardial Ablation. 2010.
- [14] Zeng Z, Wang F, Dou X, Zhang S, Pu J. Comparison of percutaneous transluminal septal myocardial ablation versus septal myectomy for the treatment of patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy - A meta analysis. *International Journal of Cardiology*. 2006; 112:80-4.
- [15] Alam M, Dokainish H, Lakkis N. Alcohol Septal Ablation for Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy: A Systematic Review of Published Studies. *Journal of Interventional Cardiology*. 2006;19(4):319-27.
- [16] Rigopoulos AG, Panou F, Kremastinos DT, Seggewiß H. Alcohol Septal Ablation in Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy. *Hellenic J Cardiol*. 2009; 50:511-22.
- [17] Rigopoulos AG, Seggewiss H. A Decade of Percutaneous Septal Ablation in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circulation Journal*. 2011; 75:28-37.
- [18] Olivetto I, Ommen SR, Maron MS, Cecchi F, Maron BJ. Surgical Myectomy Versus Alcohol Septal Ablation for Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. Will There Ever Be a Randomized Trial? *Journal of the American College of Cardiology*. 2007; 50(9):831-4.
- [19] Kuhn H, Seggewiss H, Gietzen F, Boekstegers P, Neuhaus L, Seipel L. Catheter-based therapy for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. First in- hospital outcome analysis of the German TASH Registry. *Z. Kardiol* 2004; 93(1):23-31.
- [20] Jensen M, Almaas V, Jacobsson L, Hansen P, Havndrup O, Aakhus S, et al. Long-term outcome of percutaneous transluminal septal myocardial ablation in hypertrophic obstructive cardiomyopathy: a Scandinavian multicenter study. *Circ Cardiovasc Interv* 2011; 4(3):256-65.
- [21] Nagueh S, Groves B, Schwartz L, Smith K, Wang A, Bach R, et al. Alcohol septal ablation for the treatment of hypertrophic obstructive cardiomyopathy. A multicenter North American registry. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 58(22):2322-8.
- [22] Parakh N, Bhargava B. Golden jubilee of hypertrophic cardiomyopathy: is alcohol septal ablation the gold standard? *Cardiovascular Revascularization Medicine* 2009; 10:172-8.

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.