

Perkutane Mitralklappenintervention mittels Mitralclip bei Mitralklappen- insuffizienz

Systematischer Review



Ludwig Boltzmann Institut
Health Technology Assessment

Decision Support Document Nr. 41
ISSN online 1998-0469

Perkutane
Mitralklappenintervention
mittels Mitralclip
bei Mitralklappen-
insuffizienz

Systematischer Review



Ludwig Boltzmann Institut
Health Technology Assessment

Wien, März 2010

Projektteam (Project team)

Dr. sc. hum. Sandra Janatzek; MDS/ Medizinischer Dienst des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen e.V., Essen

Dr. rer. medic. Stefanie Thomas, MPH, MDS/ Medizinischer Dienst des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen e.V., Essen

Projektbeteiligung (Additional contribution)

Systematische Literatursuche: Corina Preuß; MDS/ Medizinischer Dienst des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen e.V., Essen

Externe Begutachtung: Univ. Prof. Dr. Georg Delle Karth, AKH, Abt. für Kardiologie, Univ. Klinik f. Innere Med. II, Medizinische Universität Wien

Interne Begutachtung: Dr. med. Philipp Mad (Internal review):

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

Janatzek S., Thomas S., Mad P.: Perkutane Mitralklappenintervention mittels Mitralclip bei Mitralklappeninsuffizienz, Decision Support Document Nr. 41

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 Gesundheitsministerium** 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 Decision Support Documents des LBI-HTA erscheinen unregelmäßig und dienen der Veröffentlichung der Forschungsergebnisse des Ludwig Boltzmann Instituts für Health Technology Assessments.

Die Decision Support Documents des LBI-HTA erscheinen ausschließlich online und werden der Öffentlichkeit über den Dokumentenserver „<http://eprints.hta.lbg.ac.at>“ zur Verfügung gestellt.

Decision Support Document Nr. 41
ISSN online 1998-0469

<http://eprints.hta.lbg.ac.at/view/types/dsd.html>

© 2010 LBI-HTA – Alle Rechte vorbehalten

Inhalt

Inhalt	3
1 Perkutane Mitralklappenintervention mittels Mitralclip bei PatientInnen mit Mitralklappeninsuffizienz	5
1.1 Hintergrund	5
1.2 Beschreibung der Leistung	5
1.3 Indikation und therapeutisches Ziel.....	6
1.4 Geschätzter Leistungsumfang und Kosten.....	7
2 Literatursuche und -auswahl	9
2.1 Fragestellung	9
2.2 Einschlusskriterien.....	9
2.3 Literatursuche.....	10
2.4 Literaturauswahl	12
3 Beurteilung der Qualität der Studien.....	13
4 Datenextraktion	13
4.1 Darstellung der noch unveröffentlichten randomisierten Studie.....	14
4.2 Darstellung der Studienergebnisse	15
4.3 Wirksamkeit.....	17
4.4 Sicherheit und Mortalität	18
5 Stärke der Evidenz.....	19
6 Diskussion	23
7 Empfehlung.....	25
8 Literaturverzeichnis.....	27

Tabellenverzeichnis

Tabelle 2.2-1: Einschlusskriterien	9
Tabelle 4.1-1: Design-Eckpunkte der randomisierten EVEREST-II-Studie	14
Tabelle 4.2-1: Darstellung der Studienergebnisse.....	15
Tabelle 5-1: Evidenzprofil - Wirksamkeit und Sicherheit der Mitralclip-Prozedur.....	20
Tabelle 5-2: Evidenzprofil - Vergleichende Wirksamkeit und Sicherheit der Mitralclip-Prozedur mit chirurgischer Intervention, medikamentöser Therapie oder anderen perkutanen Methoden.....	22
Tabelle 7-1: Schema für Empfehlungen auf Basis der Evidenzlage	25

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 2.4-1: Darstellung des Auswahlprozesses (PRISMA Flow Diagram).....	12
--	----

1 Perkutane Mitralklappenintervention mittels Mitralclip bei PatientInnen mit Mitralklappeninsuffizienz

1.1 Hintergrund

Bei einer Mitralklappeninsuffizienz (auch: Mitralinsuffizienz, Abkürzung: MI) ist die zwischen linkem Vorhof und linker Herzkammer gelegene Herzklappe, die sog. Mitralklappe, nicht mehr in der Lage, sich vollständig zu verschließen. Durch diese „Undichtigkeit“ kommt es während der Auswurfphase der linken Herzkammer zu einem Rückstrom von Blut aus der linken Herzkammer in den linken Vorhof; bei schwerer MI kann sich das Blut bis in die Lunge zurückstauen. Die Folge des Rückstroms ist ein starker Druckanstieg im linken Vorhof, der bei länger andauernder MI zu einer Vergrößerung des linken Vorhofs führt. Gleichzeitig wird die Leistungsfähigkeit der linken Herzkammer geschwächt. Ferner hat der Blutrückstrom eine Unterversorgung der Organe zur Folge, da zu wenig Blut durch die Aorta gepumpt wird.

Mitralklappeninsuffizienz (MI)

Leichtere Formen der MI verursachen in der Regel keine Beschwerden. Bei Fortschreiten der Erkrankung treten typischerweise Symptome wie Atemnot und Leistungsminderung auf. Auch Herzrhythmusstörungen und Vorhofflimmern können auftreten. Die MI ist eine progrediente Erkrankung mit reduzierter Lebenserwartung.

Symptomatik

Leichte Formen der MI werden medikamentös behandelt. Schwerere Formen der MI werden chirurgisch behandelt: es wird eine Mitralklappenrekonstruktion durchgeführt oder, falls diese nicht möglich ist, ein Mitralklappenersatz. Bei diesen Eingriffen wird in der Regel der Thorax geöffnet und eine Herz-Lungen-Maschine kommt zum Einsatz.

Standardtherapie

1.2 Beschreibung der Leistung

Die Mitralclip-Prozedur ist eine perkutane Intervention zur Reduzierung der MI. Das Grundprinzip der Prozedur ist, mittels einer Klammer (Clip) die beiden Segel der Mitralklappe an der undichten Stelle miteinander zu verbinden, um so zwei kleinere Öffnungen zu schaffen.

Prinzip der Prozedur

Die Mitralclip-Prozedur geht auf eine von Alfieri entwickelte chirurgische Methode zurück. Bei der sog. Alfieri-Operation (Edge-to-Edge-Technik) werden die beiden Segel der Mitralklappe zusammengenäht, um so den Rückstrom zu reduzieren [1]. Bei der hier untersuchten Katheter-Intervention wird im Prinzip lediglich das Nähen durch das Klammern ersetzt.

Die Mitralclip-Prozedur läuft so ab, dass zunächst ein Katheter, an dem der Clip vormontiert ist, über die Leistenvene zum rechten Vorhof und dann durch die Vorkammerscheidewand in den linken Vorhof gebracht wird. Von dort aus wird der Mitralclip – geführt unter transösophagealer Echokardio-

Ablauf der Prozedur

graphie – in die richtige Position gebracht, um die beiden Segel an geeigneter Stelle zusammenzuklammern.

Die Mitralclip-Prozedur kommt ohne Thorakotomie und ohne den Einsatz einer Herz-Lungen-Maschine aus, d.h. sie wird am schlagenden Herzen durchgeführt. Die Prozedur erfolgt unter Vollnarkose.

**Alternative zur
Operation;
Therapieoption für
inoperable PatientInnen**

Der Einsatz des Mitralclips wird sowohl als minimal-invasive Alternative zur chirurgischen Mitralklappenrekonstruktion bzw. zum chirurgischen Mitralklappenersatz für *operable* PatientInnen als auch als Therapieoption für am offenen Herzen *inoperable* PatientInnen diskutiert.

**Produktname:
MitraClip®**

Eine orientierende Recherche hat ergeben, dass es derzeit nur einen solchen Clip auf dem Markt gibt. Dies ist der MitraClip® der Firma Evalve Inc. (Evalve Inc. wurde inzwischen von der Firma Abbott übernommen).

**CE-Zertifizierung
in 2008**

Der MitraClip® erhielt 2008 die CE-Zertifizierung. In den USA gilt das Produkt als „*Investigational Device. Limited by United States law to investigational use.*“. In Kanada gilt das Produkt als „*Investigational Device. To be used by qualified investigators only.*“.

Es gibt noch ein zweites perkutanes System zur Behandlung der MI, das nach dem Alfieri-Prinzip arbeitet: MOBIUS-II der Firma Edwards Lifesciences. Dieses System unterscheidet sich vom Mitralclip dadurch, dass die Klappensegel *zusammengenäht* werden, während sie beim Mitralclip *zusammengeklammert* werden. Ein Clip kommt beim MOBIUS-II-System lediglich zum „Verknoten“ des Fadens zum Einsatz [2]. Die Herstellerfirma hat die Produktion und Erprobung dieses Systems jedoch eingestellt [3];[4]. Das MOBIUS-II-System ist nicht Gegenstand dieses Reviews.

1.3 Indikation und therapeutisches Ziel

**Mitralklappen-
insuffizienz vom Grad
3+ oder 4+**

Als Indikation zur Anwendung des Mitralclip-Systems wird die mittelschwere bis schwere sowie die schwere MI (Grad 3+ und 4+, siehe unten) angegeben. Diskutiert wird sowohl die Anwendung bei operablen PatientInnen als auch bei inoperablen PatientInnen, d.h. bei PatientInnen mit hohem Mortalitätsrisiko bei offen-chirurgischem Eingriff.

**Verbesserung der
Lebensqualität,
Lebensverlängerung**

Therapeutisches Ziel ist es, die MI zu reduzieren und dadurch die Symptome zu lindern, die Leistungsfähigkeit zu steigern, die Lebensqualität zu verbessern und das Leben zu verlängern.

Einschub:

Der Schweregrad der Mitralklappeninsuffizienz (MI) wird nach vorgegebenen Kriterien (siehe z.B. Table 2 bei [5]) eingeteilt in: „leicht“ (1+), „mittelschwer“ (2+), „mittelschwer bis schwer“ (3+) und „schwer“ (4+).

Die Leistungsfähigkeit des Patienten kann z.B. durch seine NYHA-Klasse abgebildet werden (NYHA = New York Heart Association). Die NYHA-Klassifikation zur Einteilung von Herzkrankheiten in klinische Schweregrade teilt in 4 Kategorien ein [6]:

- Klasse I: Beschwerdefreiheit in Ruhe und unter Belastung
- Klasse II: eingeschränkte Leistungsfähigkeit ab einer mittelschweren körperlichen Belastung
- Klasse III: deutliche Leistungseinschränkung schon bei geringer Belastung, jedoch noch Beschwerdefreiheit in Ruhe
- Klasse IV: Beschwerden bereits in Ruhe

1.4 Geschätzter Leistungsumfang und Kosten

Gemäß dem beim BMGFJ eingereichten Änderungs- und Ergänzungsvorschlag soll die Leistung mit der vorhandenen Leistung dz020 kombiniert werden. Im einreichenden Krankenhaus (KH) wird mit ca. 25 Eingriffen pro Jahr gerechnet. Eine Schätzung des Leistungsumfanges für Gesamtösterreich sowie eine Kostenabschätzung liegen im eingereichten Vorschlag nicht vor. In Deutschland werden die Kosten pro Eingriff mit ca. EUR 20.000 beziffert [7];[8].

Im einreichenden KH wird mit ca. 25 Eingriffen/Jahr gerechnet

2 Literatursuche und -auswahl

2.1 Fragestellung

Ist die perkutane, katheterbasierte Reparatur der Mitralklappe mittels eines Mitralclips bei PatientInnen mit mittelschwerer bis schwerer oder schwerer Mitralklappeninsuffizienz eine wirksame und sichere Alternative zu etablierten Therapieoptionen (offen-chirurgische Mitralklappenrekonstruktion, offen-chirurgischer Mitralklappenersatz, medikamentöse Therapie (bei inoperablen PatientInnen))?

PIKO-Frage

2.2 Einschlusskriterien

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

Einschlusskriterien für Studien

Tabelle 2.2-1: Einschlusskriterien

Population	PatientInnen mit mittelschwerer bis schwerer oder schwerer Mitralklappeninsuffizienz (Grad 3+ oder 4+); sowohl Untersuchungen bei <i>operablen</i> PatientInnen als auch solche bei <i>inoperablen</i> PatientInnen wurden berücksichtigt
Intervention	Perkutane, katheterbasierte Implantation eines Mitralclips zur Reparatur der Mitralklappe
Kontrollintervention	<ul style="list-style-type: none">• chirurgische Mitralklappenrekonstruktion• chirurgischer Mitralklappenersatz• Medikamentöse Therapie der Mitralklappeninsuffizienz (bei inoperablen PatientInnen)• Andere Methoden der perkutanen Mitralklappenintervention
Outcomes (Zielvariablen)	<ul style="list-style-type: none">• Physische Belastbarkeit / Leistungsfähigkeit• Lebensqualität• Symptomatik• Mortalität• Komplikationen während oder nach Eingriff• Schweregrad der Mitralklappeninsuffizienz
Studiendesign	für Wirksamkeit: alle prospektiven Studien für Sicherheit: alle Studien (excl. Case Reports)

2.3 Literatursuche

systematische Literatursuche in Datenbanken und Websites

Die systematische Literatursuche wurde am 10.02.2010, am 11.02.2010 und 16.02.2010 in folgenden Datenbanken durchgeführt:

- ✿ Medline via PubMed
- ✿ Embase via Dimdi
- ✿ Cochrane via Dimdi
- ✿ HTA-Datenbank des CRD York
- ✿ NHS EED-Datenbank des CRD York
- ✿ INAHTA-Datenbank

Darüber hinaus wurde auf folgenden Websites nach Assessments gesucht:

- ✿ Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en Santé
(<http://www.aetmis.gouv.qc.ca/site/index.php?accueil>)
- ✿ Agency for Health Care Research and Quality
(<http://www.ahrq.gov/clinic/techix.htm>)
- ✿ Australian Safety and Efficacy Register of New Interventional Procedures
(<http://www.surgeons.org/Content/NavigationMenu/Research/ASERNIPS/ASERNIPSPublications/default.htm>)
- ✿ Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
(<http://www.cadth.ca/index.php/en/hta/reports-publications/search>)
- ✿ Centre for Health Services and Policy Research
(<http://chspr.ubc.ca/publications>)
- ✿ Comité d'Évaluation et de Diffusion des Innovations Technologiques
(http://cedit.aphp.fr/index_present.html)
- ✿ Haute Autorité de Santé
(http://www.has-sante.fr/portail/jcms/j_5/accueil)
- ✿ Health Technology Advisory Committee
(<http://www.health.state.mn.us/htac/>)
- ✿ Institute for Clinical Systems Improvement
(http://www.icsi.org/guidelines_and_more/technology_assessment_reports/technology_assessment_reports_-_active/)
- ✿ Institute of Health Economics
(<http://www.ihe.ca/>)
- ✿ Kassenärztliche Bundesvereinigung
(<http://www.kbv.de/hta/2393.html>)
- ✿ Medical Services Advisory Committee
(<http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/home-1>)
- ✿ National Health Services Quality Improvement Scotland
(http://www.nhshealthquality.org/nhsqis/CCC_FirstPage.jsp)
- ✿ National Institute for Health and Clinical Excellence
(<http://www.nice.org.uk/guidance/index.jsp>)

- ❖ National Institute for Health Research Health Technology Assessment
(<http://www.hta.ac.uk/>)
- ❖ New Zealand Health Technology Assessment
(<http://nzhta.chmeds.ac.nz/>)
- ❖ Swedish Council on Technology Assessment in Health Care
(<http://www.sbu.se/en/>)
- ❖ Technology Evaluation Center
(<http://www.bcbs.com/blueresources/tec/>)
- ❖ United States Department of Veterans Affairs
(<http://www4.va.gov/vatap/publications.htm>)
- ❖ WHO Health Evidence Network
(<http://www.euro.who.int/HEN>)

Die Suche wurde auf den Zeitraum 2000-2010 eingeschränkt. Da der Mitralclip erstmals 2003 am Menschen zur Anwendung kam [9], können hierdurch keine relevanten Publikationen übersehen werden. Ferner wurde die Suche auf englisch- und deutschsprachige Literatur eingeschränkt. Nach Entfernung der Duplikate lagen insgesamt 322 bibliographische Zitate vor. Die genaue Suchstrategie kann auf Anfrage beim LBI-HTA angefordert werden.

**Literatursuche
eingeschränkt auf
Zeitraum 2000-2010**

Eine Anfrage beim Hersteller (deutsche Niederlassung von Abbott wurde kontaktiert, da Abbott die Firma Evalve übernommen hat) bezüglich Literatur und Informationen, insbesondere zur noch unpublizierten randomisierten EVEREST-II-Studie, lieferte 4 Quellen [10];[11];[12];[13], die jedoch nicht die Einschlusskriterien (Tabelle 2.2-1) erfüllen. Unterlagen zur randomisierten EVEREST-II-Studie, die über publizierte Informationen hinausgehen, konnten nicht zur Verfügung gestellt werden. Es wurde jedoch mitgeteilt, dass geplant sei, diese Studie im März 2010 im Rahmen des ACC-Kongresses zu veröffentlichen (ACC = American College of Cardiology).

**Hersteller-
informationen**

Ergänzend wurden die Literaturliste und Informationen zu laufenden und abgeschlossenen Studien von der Hersteller-Internetseite (www.evalveinc.com) berücksichtigt. Ebenso wurden die im eingereichten Änderungs- und Ergänzungsvorschlag genannten Literaturstellen herangezogen.

Durch Handsuche wurden zusätzliche 16 Arbeiten identifiziert, was die Gesamtzahl der Treffer auf 342 erhöhte.

**Insgesamt 342 Arbeiten
identifiziert**

2.4 Literatursauswahl

Literatursauswahl

Insgesamt standen 342 Arbeiten für die Literatursauswahl zur Verfügung. Die Literatur wurde von zwei Personen unabhängig voneinander begutachtet. Differenzen wurden durch Diskussion und Konsens oder die Einbindung einer dritten Person gelöst. Der Auswahlprozess ist in Abb. 2.4-1 dargestellt:

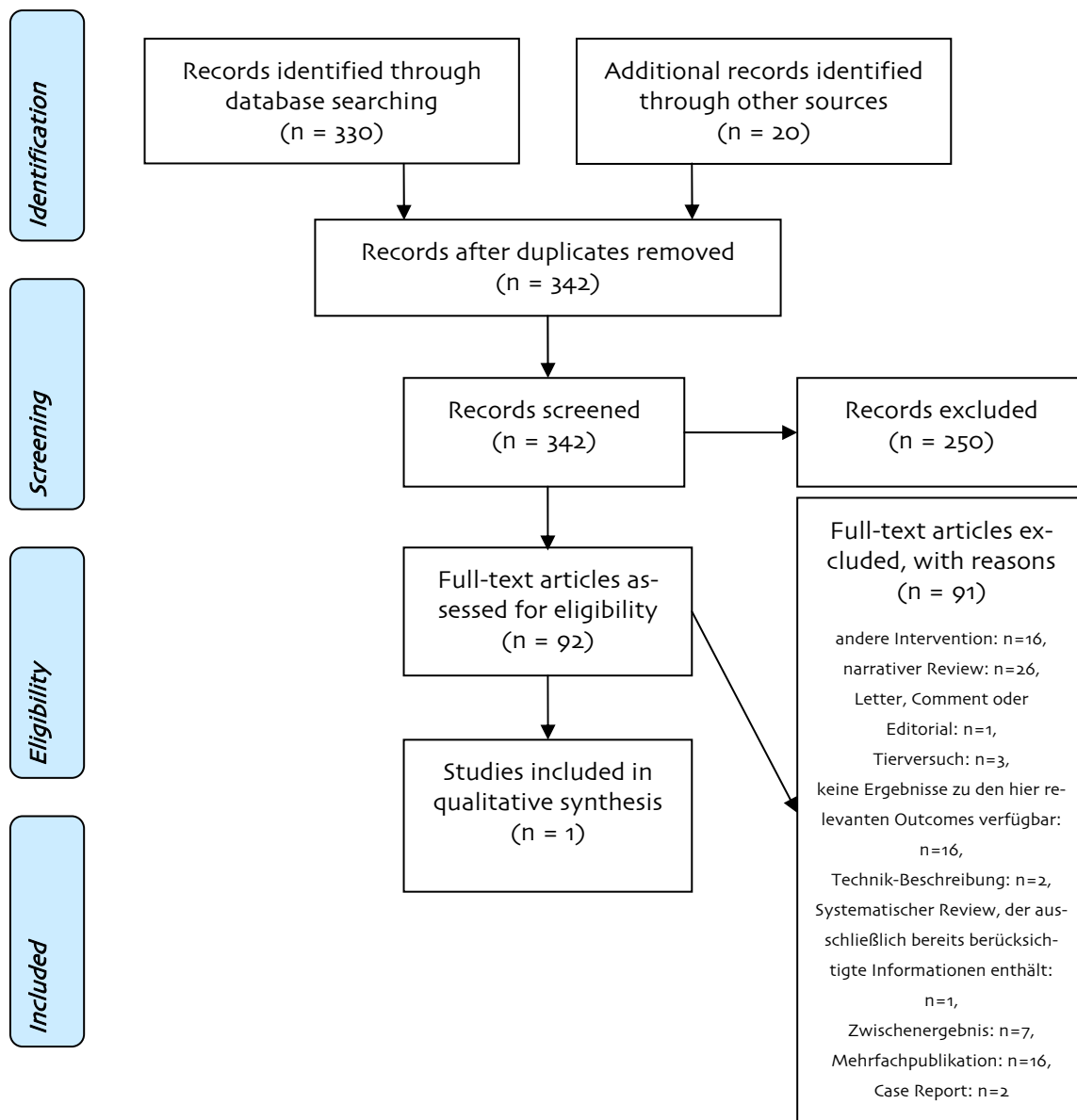


Abbildung 2.4-1: Darstellung des Auswahlprozesses (PRISMA Flow Diagram)

3 Beurteilung der Qualität der Studien

Die Beurteilung der internen Validität der Studien erfolgte durch zwei Wissenschaftlerinnen, unabhängig voneinander. Differenzen wurden durch Diskussion und Konsens oder die Einbindung einer dritten Person gelöst. Eine genaue Auflistung der Kriterien, die für die Beurteilung der internen Validität einzelner Studientypen verwendet wurden, ist im Internen Manual des LBI-HTA zu finden [14].

Qualitätsbeurteilung der Studien

4 Datenextraktion

Die Datenextraktion wurde von einer Person durchgeführt. Eine zweite, unabhängige Person überprüfte die Vollständigkeit und Korrektheit der extrahierten Daten.

Datenextraktion

Zur Beantwortung der Fragestellung (siehe Kap. 2.1) wurde eine Publikation identifiziert, die den definierten Einschlusskriterien (Tabelle 2.2-1) genügt. In dieser Publikation wird eine Patientengruppe beschrieben, die sich aus PatientInnen **zweier Studien** zusammensetzt: aus den 55 PatientInnen der EVEREST-I-Studie und 52 „roll-in“-PatientInnen der EVEREST-II-Studie. Die PatientInnen der beiden Studien werden in der eingeschlossenen Publikation zusammenfassend beschrieben, eine separate Darstellung der Einzelstudien ist nicht verfügbar. Im folgenden wird diese Untersuchung kurz als „*eine* Studie“ bezeichnet, auch wenn sie sich formal aus 2 Studien zusammensetzt.

Eine Publikation eingeschlossen

Die EVEREST-I-Studie ist eine geplante einarmige Studie, in der alle eingeschlossenen PatientInnen mit dem Mitralclip behandelt wurden. Die EVEREST-II-Studie setzt sich zusammen aus

- ❖ einer randomisierten Studie zum Vergleich der Mitralclip-Prozedur mit der offen-chirurgischen Intervention (Mitralklappenrekonstruktion oder Mitralklappenersatz) sowie
- ❖ einem Hochrisiko-Register, in dem PatientInnen mit hohem Risiko, bei offen-chirurgischem Eingriff zu versterben, die mit dem Mitralclip behandelt wurden, erfasst werden.

Ein RCT ist in Arbeit

Die in der eingeschlossenen Publikation beschriebenen „roll-in“-PatientInnen der EVEREST-II sind PatientInnen, die die Einschlusskriterien der randomisierten EVEREST-II-Studie erfüllten, aber im Rahmen einer „pre-randomisation start-up experience“ noch nicht randomisiert wurden [5].

Insgesamt wurden mehr als 30 Arbeiten identifiziert, die Ergebnisse zu den EVEREST-Studien enthalten. Für jede dieser Arbeiten wurde geprüft, ob die berichteten Ergebnisse bereits in anderen Publikationen enthalten sind. Auf diese Weise wurden die Publikationen identifiziert, die am umfassendsten die relevanten Ergebnisse darstellen. Das Ergebnis dieses Prozesses ist die eingeschlossene Publikation. Alle anderen Publikationen enthielten

Zahlreiche Publikationen zu den EVEREST-Studien

entweder nur Ergebnisse, die in der eingeschlossenen Arbeit berichtet sind, oder nur Zwischenergebnisse zur EVEREST-I-Studie oder keine Ergebnisse zu den hier interessierenden Outcomes (siehe Tabelle 2.2-1).

In Abschnitt 4.1 werden zunächst die Design-Eckpunkte der randomisierten EVEREST-II-Studie dargestellt. Zwar erfüllt diese Studie nicht die Einschlusskriterien (Tabelle 2.2-1), da noch keine Ergebnisse verfügbar sind, jedoch ist sie für die Diskussion der eingeschlossenen Studien von Bedeutung. In Abschnitt 4.2 werden die Charakteristika und Ergebnisse der eingeschlossenen Studie dargestellt.

4.1 Darstellung der noch unveröffentlichten randomisierten Studie

RCT kurz vor Veröffentlichung

Ergebnisse der randomisierten EVEREST-II-Studie sind derzeit noch nicht verfügbar. Zwar kann das 5-Jahres-Follow-up noch nicht beendet sein, jedoch dürften die Ergebnisse der Hauptzielgrößen bereits vorliegen. Die Herstelleranfrage (siehe 2.3) hat ergeben, dass die Studie im Rahmen des diesjährigen ACC-Kongresses (14.-16.03.2010) veröffentlicht werden soll.

Die wesentlichen Charakteristika der Studie sind in der nachfolgenden Tabelle zusammengefasst; die Informationen wurden der Internetseite des Herstellers (www.evalveinc.com) sowie www.clinicaltrials.gov (Study NCT00209274) entnommen.

Mitralclip vs Operation

Tabelle 4.1-1: Design-Eckpunkte der randomisierten EVEREST-II-Studie

Studiendesign	2-armige randomisierte Studie zum Vergleich der Mitralclip-Prozedur mit der chirurgischen Intervention (Mitralklappenrekonstruktion oder -ersatz); 2:1 – Randomisation; Nicht-Unterlegenheits-Studie
Land	USA und Kanada
Sponsor	Evalve Inc.
Wesentliche Einschlusskriterien	Operable PatientInnen mit mittelschwerer bis schwerer MI (3+) oder schwerer MI (4+)
Anzahl randomisierter Patienten	279 (184 Mitralclip, 95 chirurgische Intervention) [4]
Rekrutierung abgeschlossen?	Ja, im September 2008
Primäres Zielkriterium	für Wirksamkeit: Freiheit von chirurgischer Reintervention, Tod sowie MI vom Grad 3+ oder 4+ nach 12 Monaten für Sicherheit: Freiheit von „major adverse events“ nach 30 Tagen sowie bei Krankenhaus-Entlassung
Geplante Beobachtungsdauer	5 Jahre (www.clinicaltrials.gov)

4.2 Darstellung der Studienergebnisse

Zur Beantwortung der Fragestellung (siehe Kap. 2.1) liegen derzeit keine kontrollierten Studien vor.

keine kontrollierten Studien verfügbar

Eine unkontrollierte Vorher-Nachher-Studie (EVEREST-I/II) liefert eingeschränkte Evidenz über Wirksamkeit und Sicherheit der Mitraclip-Prozedur [5]. Es handelt sich hierbei um eine geplante prospektive Studie (mit Studienprotokoll, schriftlichem Einverständnis der PatientInnen, einem „core laboratory“ zur Bewertung der Echokardiogramme, usw.). Studiencharakteristika und Ergebnisse sind in Tabelle 4.2-1 zusammengefasst.

Eine unkontrollierte Vorher-Nachher-Studie eingeschlossen

Tabelle 4.2-1: Darstellung der Studienergebnisse

Name der Studie	EVEREST-I/II
Autor, Jahr, Referenznummer	Feldman 2009 [5] [*]
Land	Nordamerika
Sponsor	Evalve Inc.
Studiendesign	Prospektive, unkontrollierte Vorher-Nachher-Studie
Patientenanzahl	107 (weiblich: 41 (38%))
Patientenkollektiv	Alle PatientInnen der EVEREST-I-Studie (n=55) sowie „roll-in“-PatientInnen der EVEREST-II-Studie (n=52)
Anzahl Zentren	31
Produktname	MitraClip [®]
Details der Prozedur	Vollnarkose; Führung unter transösophagealer (gelegentlich auch transthorakaler) Echokardiographie; Fluoroskopie; Heparin nach transseptaler Punktur; Aspirin (325 mg/Tag) für 6 Monate, Clopidogrel (75 mg/Tag) für 30 Tage
Indikation	Operable PatientInnen mit mittelschwerer bis schwerer MI (3+) oder schwerer MI (4+) und definierten anatomischen Voraussetzungen [§]
Beobachtungsdauer	Median: 680 Tage, Range: NV
Baseline-Merkmale	
Alter Patienten	Ø 71 (26-88); >65 Jahre: 66/107 (62%)
Typ der MI	funktionell: 23/107 (21%), degenerativ: 84/107 (79%)
Leistungsfähigkeit (NYHA-Klasse)	III oder IV: 49/107 (46%)
Durchführbarkeit der Clip-Prozedur	
Clip konnte implantiert werden	96/107 (90%) ^{**}
Clip implantiert mit intraprozeduraler MI-Reduktion auf ≤ 2+ („akut erfolgreiche Clip-Prozedur“)	79/107 (74%)
Kurzfristige Ergebnisse	
Major adverse event (30 Tage)	10/107 (9%) bestehend aus diesen Ereignissen: Tod (n=1), Schlaganfall (nicht-embolisch) (n=1), nicht-elektive Herzoperation wegen transseptaler Komplikationen (n=2), Transfusion ≥ 2 U (n=4), Reoperation wegen fehlgeschlagener Operation (n=1), Beatmung > 48 Stunden (n=1)
Längerfristige Ergebnisse	
Clip-Embolisation (~ 2 Jahre)	0/96 (0%)
Notwendigkeit einer chirurgischen Reintervention (~ 2 Jahre)	Bezogen auf alle 107 PatientInnen: 32/107 (30%) ^{**} Bezogen auf die 96 PatientInnen mit Clip: 23/96 (24%) Bezogen auf die 79 PatientInnen mit akut erfolgreicher Clip-Prozedur: 17% [#]

Bei chirurgischer Reintervention: Ursprünglich geplante Art des Eingriffs (Mitralkappenrekonstruktion / -ersatz) durchführbar*** (~ 2 Jahre)	27/31 (87%), n=1: NV (4/31: Wechsel von geplanter Mitralkappenrekonstruktion zu Mitralkappenersatz)
Leistungsfähigkeit (NYHA-Klasse) (Baseline → 12 Monate)	Bezogen auf die 65 PatientInnen ^{oo} , für die sowohl der Baseline-Wert als auch der 12-Monats-Wert verfügbar ist: Baseline: I/II: 29/65 (45%), III/IV: 36/65 (55%) nach 12 Monaten: I/II: 60/65 (92%), III/IV: 5/65 (8%)
Änderung der klinischen Symptomatik ^{ss} (Baseline → 12 Monate)	Bezogen auf die 65 PatientInnen ^{oo} , für die sowohl der Baseline-Wert als auch der 12-Monats-Wert verfügbar ist: Verbesserung: 48/65 (74%) keine Veränderung: 14/65 (21%) Verschlechterung: 3/65 (5%)
Lebensqualität (12 Monate bzw. 2 Jahre)	NV
Schweregrad der MI (12 Monate bzw. 2 Jahre)	NV
Mortalität (12 Monate)	Bezogen auf die 79 PatientInnen mit akut erfolgreicher Clip-Prozedur: 4,1% # Bezogen auf alle PatientInnen: NV
Mortalität (2 Jahre)	Bezogen auf die 79 PatientInnen mit akut erfolgreicher Clip-Prozedur: 6,0% # Bezogen auf alle PatientInnen: NV
Mortalität (3 Jahre)	Bezogen auf die 79 PatientInnen mit akut erfolgreicher Clip-Prozedur: 9,9% # Bezogen auf alle PatientInnen: NV

KH = Krankenhaus; NV = keine Daten aus Studienpublikationen ablesbar; MI = Mitralkappeninsuffizienz

* Der zugehörige „Online-Appendix“ konnte nicht beschafft werden.

§ Gemäß Feldman (2009) [5] waren wesentliche anatomische Einschlusskriterien der Studie:

- regurgitant jet origin associated with the A2 to P2 segments of the mitral valve
- For patients with functional MI: coaptation length ≥ 2 mm, coaptation depth ≤ 11 mm
- For patients with leaflet flail: flail gap < 10 mm, flail width < 15 mm

** Bei 8 PatientInnen konnte die MI nicht ausreichend reduziert werden, bei 3 PatientInnen gab es transeptale Komplikationen.

Nach Einschluss der ersten 10 PatientInnen wurde das Protokoll dahingehend geändert, dass auch die Verwendung von 2 Clips zulässig war [5]. Bei 65 der 96 PatientInnen (68%) wurde 1 Clip implantiert, bei den restlichen 31/96 PatientInnen (33%) wurden 2 Clips implantiert.

Kaplan-Meier-Schätzer; keine Patientenzahlen genannt

oo Es wird davon ausgegangen, dass es sich hierbei ausschließlich um PatientInnen mit Clip, aber ohne chirurgische Reintervention handelt. Der Publikation ist dies allerdings nicht zu entnehmen.

ss Definition nicht genannt; vermutlich über Veränderung der NYHA-Klasse definiert

*** Gemeint ist die Art des chirurgischen Eingriffs, die zum Zeitpunkt der Clip-Implantation durchgeführt worden wäre, wenn nicht perkutan behandelt worden wäre.

Die Zeit zwischen der Clip-Prozedur und der chirurgischen Reintervention betrug [15]:

- für die 9 PatientInnen ohne Clip: Ø 14 Tage (0-60 Tage), Median: 2 Tage,
- für die 23 PatientInnen mit Clip: Ø 234 Tage (0-1160 Tage), Median: 58 Tage.

Die Einschlusskriterien der EVEREST-I-Studie und der randomisierten EVEREST-II-Studie weichen offenbar kaum voneinander ab, jedenfalls werden für die 107 PatientInnen einheitliche Ein- und Ausschlusskriterien beschrieben [5].

In die unkontrollierte Vorher-Nachher-Studie wurden ausschließlich PatientInnen mit Indikation (und Eignung) zur Mitralklappen-Operation gemäß der ACC/AHA-Kriterien von 1998/2006 eingeschlossen [5];[15] (ACC = American College of Cardiology, AHA = American Heart Association). Sowohl *symptomatische* PatientInnen mit MI vom Grad 3+ oder 4+ als auch *asymptomatische* PatientInnen mit MI vom Grad 3+ oder 4+ mit beeinträchtigter linksventrikulärer Funktion (linksventrikuläre Ejektionsfraktion < 60% oder linksventrikuläre endsystolische Dimension > 40 mm) wurden eingeschlossen.

In die Studie wurden *spezielle* PatientInnen mit MI 3+ oder 4+ eingeschlossen. Diese PatientInnen mussten neben der Operationseignung auch einige anatomische Kriterien hinsichtlich ihrer Mitralklappe erfüllen (siehe auch Tabelle 4.2-1): Der Rückstrom musste originär im Zusammenhang mit den A2-P2-Segmenten der Mitralklappe stehen. Außerdem musste für Patienten mit funktioneller MI die Koaptations-Länge ≥ 2 mm und die Koaptations-Tiefe ≤ 11 mm betragen. Für Patienten mit *Flail Leaflet* durfte dieses bestimmte Höchstmaße (Spalt < 10 mm und Breite < 15 mm) nicht überschreiten. Diese anatomischen Kriterien wurden als Voraussetzung für die Mitralclip-Implantation – im Sinne von Eignungskriterien – angesehen [5]. Siehe auch Abschnitt 6.

In der eingeschlossenen Studie konnte bei 90% der PatientInnen der Mitralclip auch tatsächlich implantiert werden. Bei 74% aller eingeschlossenen PatientInnen verlief die Clip-Prozedur akut erfolgreich, siehe Tabelle 4.2-1.

Die Dauer des Krankenhaus-Aufenthaltes für die Mitralclip-Prozedur betrug im Mittel $3,2 \pm 3,9$ Tage [5].

Studienpopulation

Operable PatientInnen

Anatomische Kriterien mussten erfüllt sein

74% erfolgreiche Implantationen

4.3 Wirksamkeit

Da bislang keine kontrollierten Studien vorliegen, kann die Frage nach der Wirksamkeit der Mitralclip-Prozedur nicht verlässlich beantwortet werden.

In der einzigen eingeschlossenen Studie, einer geplanten, prospektiven Vorher-Nachher-Studie, wurde 12 Monate nach der Clip-Prozedur im Vergleich zu Baseline eine Verbesserung der Leistungsfähigkeit bzw. der Symptomatik bei 74% der PatientInnen beobachtet. Allerdings ist die Aussagekraft dieser Angabe dadurch eingeschränkt, dass unklar ist, ob in die Analyse ausschließlich die PatientInnen eingingen, die tatsächlich einen Clip erhielten und ferner keiner chirurgischen Reintervention unterzogen wurden. Ist dies nicht der Fall, spiegelt die Rate von 74% eine Mischung aus einem Effekt der Mitralclip-Prozedur und einem Effekt der Operation wider.

Zur Lebensqualität liegen keine Ergebnisse vor.

30% der eingeschlossenen PatientInnen benötigten innerhalb von 2 Jahren eine chirurgische Reintervention. All diese PatientInnen konnten mit Standardmethoden behandelt werden. Bei 13% dieser PatientInnen musste abweichend von der zum Zeitpunkt der Mitralclip-Prozedur getroffenen Pla-

Keine aussagekräftigen Studien

Verbesserung der Leistungsfähigkeit und Symptomatik

30% chirurgische Reinterventionen nach 2 Jahren

nung ein Mitralklappenersatz anstelle einer Mitralklappenrekonstruktion durchgeführt werden (in der Regel aufgrund von Beschädigungen der Klappensegel oder der Sehnenfäden durch die Implantation der die Explantation des Mitralclips). Bei den restlichen 87% war immer noch, wie ursprünglich geplant, eine Mitralklappenrekonstruktion möglich.

Follow-up-Ergebnisse zum Schweregrad der MI liegen nicht vor. Jedoch liegen Ergebnisse zu hämodynamischen Parametern, wie der Klappenöffnungsfläche und dem Druckgradienten, vor [16]. Diese werden hier nicht dargestellt, da Ergebnisse für patientenrelevantere Outcomes verfügbar sind und da die Berücksichtigung dieser Ergebnisse das Gesamtergebnis des Reviews nicht verändern würde.

Auch für die Subgruppe der PatientInnen mit funktioneller MI aus der EVEREST-I/II-Studie werden einige Ergebnisse berichtet [17];[5] (hier nicht dargestellt). Diese auf einer sehr kleinen Patientenzahl (n=23) basierenden Ergebnisse geben keinen Hinweis darauf, dass sich die PatientInnen mit funktioneller MI während oder nach der Mitralclip-Prozedur deutlich anders verhielten als das Gesamtkollektiv der PatientInnen.

4.4 Sicherheit und Mortalität

**10% major
adverse events**

In der einzigen eingeschlossenen Studie wurde bei 10% der eingeschlossenen PatientInnen innerhalb von 30 Tagen ein „major adverse event“ beobachtet, siehe Tabelle 4.2-1. Transseptale Komplikationen traten bei 3 der 107 PatientInnen auf [5]. Clip-Embolisationen traten im Beobachtungszeitraum von 2 Jahren nicht auf.

**Keine verlässlichen
Daten zur Mortalität**

Angaben zur längerfristigen Mortalität liegen für das Gesamtkollektiv der 107 eingeschlossenen PatientInnen nicht vor. Lediglich für die Teilpopulation der PatientInnen mit akut erfolgreicher Clip-Prozedur liegen Angaben zur Mortalität vor: 4% nach 1 Jahr, 6% nach 2 Jahren und 10% nach 3 Jahren, siehe Tabelle 4.2-1. Die Übertragbarkeit dieser Ergebnisse auf das Gesamtkollektiv der Studie oder gar auf zukünftige Kandidaten für eine Mitralclip-Prozedur ist fraglich.

5 Stärke der Evidenz

Zur Beurteilung der Stärke der Evidenz wird das Schema der GRADE Working Group verwendet (siehe [14]). GRADE benutzt folgende Klassifizierungen und Definitionen, um die Stärke der Evidenz zu beurteilen:

- ❖ hoch: Es ist unwahrscheinlich, dass neue Studien einen wichtigen Einfluss auf die Einschätzung des Effektes haben werden
- ❖ mittel: Neue Studien werden möglicherweise einen wichtigen Einfluss auf die Einschätzung des Effektes haben
- ❖ niedrig: Neue Studien werden sehr wahrscheinlich einen wichtigen Einfluss auf die Einschätzung des Effektes haben
- ❖ sehr niedrig: Jegliche Einschätzung des Effektes ist sehr unsicher

Die Anwendung des GRADE-Schemas für die vorliegende Fragestellung ist in den Tabellen 5.1 und 5.2 dargestellt. Insgesamt ist die Evidenzstärke für die Effektivität und Sicherheit der Mitralclip-Prozedur sehr niedrig.

**Stärke der Evidenz nach
GRADE**

**sehr niedrige
Evidenzstärke für
Intervention**

Tabelle 5-1: Evidenzprofil - Wirksamkeit und Sicherheit der Mitralkclip-Prozedur

Anzahl der Studien / Patienten	Design	Methodische Qualität	Konsistenz der Ergebnisse	Direktheit	Größe des Effektes	andere modifizierende Faktoren*	Stärke der Gesamtheit der Evidenz
Outcome: Major adverse event (30 Tage)							
1 / 107	unkontrollierte Vorher-Nachher Studie	eingeschränkt; keine Kontrollgruppen	ja	ja	9%	keine	sehr niedrig
Outcome: Clip-Embolisation (2 Jahre)							
1 / 107	unkontrollierte Vorher-Nachher Studie	eingeschränkt; keine Kontrollgruppen	ja	ja	0% (kein Ereignis beobachtet)	Patientenanzahl zu gering, um die Häufigkeit dieses seltenen Ereignisses quantifizieren zu können	sehr niedrig
Outcome: Chirurgische Reintervention (2 Jahre)							
1 / 107	unkontrollierte Vorher-Nachher Studie	eingeschränkt; keine Kontrollgruppen	ja	ja	30%	keine	sehr niedrig
Outcome: Ursprünglicher Eingriff bei chirurgischer Reintervention noch durchführbar (2 Jahre)							
1 / 31	unkontrollierte Vorher-Nachher Studie	eingeschränkt; keine Kontrollgruppen	ja	ja	87%	keine	sehr niedrig

Outcome: Änderung der Leistungsfähigkeit (NYHA-Klasse) von Baseline zu 12 Monaten							
1 / 65	unkontrollierte Vorher-Nachher Studie	eingeschränkt; keine Kontrollgruppen	ja	ja	Klasse III/IV: 55% → 8%, Differenz der Raten = 47%	Analyse von nur 65 Patienten; unklar, ob all diese Patienten <i>mit</i> Clip, aber <i>ohne</i> Reintervention waren	sehr niedrig
Outcome: Änderung der klinischen Symptomatik von Baseline zu 12 Monaten							
1 / 65	unkontrollierte Vorher-Nachher Studie	eingeschränkt; keine Kontrollgruppen	ja	ja	Anteil Patienten mit Verbesserung: 74%	Analyse von nur 65 Patienten; unklar, ob all diese Patienten <i>mit</i> Clip, aber <i>ohne</i> Reintervention waren	sehr niedrig
Outcome: Lebensqualität							
Keine Evidenz							
Outcome: Schweregrad der MI							
Keine Evidenz							
Outcome: Mortalität							
1 / 79	unkontrollierte Vorher-Nachher Studie	eingeschränkt; keine Kontrollgruppen	ja	ja	nach 1 Jahr: 4% nach 2 Jahren: 6% nach 3 Jahren: 10%	Daten nur verfügbar für die 79 Patienten mit akut erfolgreicher Clip-Prozedur ^{**} ; Mortalitätsraten nicht übertragbar auf Population aller Patienten mit Clip-Prozedur	sehr niedrig

*niedrige Ereignisrate oder unpräzise Daten; starke oder sehr starke Assoziation; hohes Risiko von Reporting Bias; Dosis-Wirkungs Gradient; Residual Confounding plausibel

** d.h. Clip implantiert und intraprozedurale MI-Reduktion auf ≤ 2+

Tabelle 5-2: Evidenzprofil - Vergleichende Wirksamkeit und Sicherheit der Mitralkclip-Prozedur mit chirurgischer Intervention, medikamentöser Therapie oder anderen perkutanen Methoden

Anzahl der Studien/ Patienten	Design	Methodische Qualität	Konsistenz der Ergebnisse	Direktheit	Größe des Effektes	andere modifizierende Faktoren	Stärke der Gesamtheit der Evidenz
Outcome: Major adverse event (30 Tage)							
keine Evidenz							
Outcome: Clip-Embolisation (2 Jahre)							
keine Evidenz							
Outcome: Chirurgische Reintervention (2 Jahre)							
keine Evidenz							
Outcome: Ursprünglicher Eingriff bei chirurgischer Reintervention noch durchführbar (2 Jahre)							
keine Evidenz							
Outcome: Änderung der Leistungsfähigkeit (NYHA-Klasse) von Baseline zu 12 Monaten							
keine Evidenz							
Outcome: Änderung der klinischen Symptomatik von Baseline zu 12 Monaten							
keine Evidenz							
Outcome: Lebensqualität							
keine Evidenz							
Outcome: Schweregrad der MI							
keine Evidenz							
Outcome: Mortalität							
keine Evidenz							

**niedrige Ereignisrate oder unpräzise Daten; starke oder sehr starke Assoziation; hohes Risiko von Reporting Bias; Dosis-Wirkungs Gradient; Residual Confounding plausibel*

6 Diskussion

Die derzeit verfügbare Evidenz erlaubt keine Aussage über die Wirksamkeit und die Sicherheit der Mitralclip-Prozedur. Die einzige identifizierte Studie, die die Einschlusskriterien des vorliegenden Reviews erfüllt, ist eine geplante, unkontrollierte Vorher-Nachher-Studie. Sie ist aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe für einen Wirksamkeitsnachweis ungeeignet.

Diese Studie untersucht *operable* PatientInnen mit Mitralklappeninsuffizienz (MI) vom Grad 3+ oder 4+. Zum Einsatz des Mitralclips bei offenchirurgisch *inoperablen* PatientInnen liegen keine Daten vor, die die Einschlusskriterien des Reviews erfüllen. Zwar werden in der Übersichtsarbeit von Frerker (2009) [18] erste Ergebnisse des *Hochrisiko-Registers* der EVEREST-II-Studie (PatientInnen mit hohem Risiko, bei offenchirurgischer Intervention zu versterben) in knapper Form dargestellt. Diese Ergebnisse sind jedoch nicht verwertbar, da durchgängig die Angabe der Patientenzahlen, auf die sich die berichteten Ereignisraten beziehen, fehlt. Auch diese Ergebnisse beschränken sich auf Vorher-Nachher-Unterschiede bei Mitralclip-PatientInnen, so dass auch sie aufgrund der fehlenden Kontrolle keine belastbaren Wirksamkeitsaussagen erlauben könnten.

Auf dem diesjährigen ACC-Kongress (American College of Cardiology, 14.-16. März 2010; Atlanta, GA) wurden die 12-Monats-Ergebnisse der randomisierten EVEREST-II-Studie (geplantes Follow-up über 5 Jahre noch nicht abgeschlossen) vorgetragen. Diese liegen nur als Vortragsfolien, nicht als Veröffentlichung vor. Da eine Qualitätsbeurteilung weder durch ein internationales Journal noch durch die Autoren des vorliegenden Reviews möglich ist, wurden die Vortragsfolien hier nicht berücksichtigt. Es ist aber zu erwarten, dass die Ergebnisse der randomisierten EVEREST-II-Studie wichtige Informationen zur Wirksamkeit und Sicherheit der Mitralclip-Prozedur bei *operablen* PatientInnen liefern wird. Die Veröffentlichung dieser Studie dürfte in Kürze erfolgen.

Im Hinblick auf ein mögliches zukünftiges Indikationsgebiet der Mitralclip-Prozedur sind zum jetzigen Zeitpunkt die Einschlusskriterien der EVEREST-I/II-Studie wesentlich. Eingeschlossen wurden ausschließlich *operable* PatientInnen mit MI vom Grad 3+ oder 4+, die spezielle anatomische Voraussetzungen hinsichtlich ihrer Mitralklappe erfüllten (siehe 4.2). Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf alle *operablen* PatientInnen mit MI vom Grad 3+ oder 4+ ist fraglich. Auch Kodali & Schwartz (2009) [19] weisen auf diesen Aspekt hin. Sie gehen davon aus, dass die untersuchte Patientengruppe nur einen kleinen Teil der MI-PatientInnen ausmacht.

Wesentlich für die Anwendbarkeit der Mitralclip-Prozedur bei *operablen* PatientInnen ist – gerade angesichts der hohen chirurgischen Reinterventionsrate (30% innerhalb von 2 Jahren) – die Beobachtung, dass bei Wiederauftreten einer behandlungsbedürftigen MI die Standardmethoden der chirurgischen Mitralklappenintervention noch anwendbar sind. In der Studie konnten alle reinterventionsbedürftigen PatientInnen mit Standardmethoden der Mitralklappenrekonstruktion oder des Mitralklappenersatzes behandelt werden; der Clip konnte weitgehend problemlos explantiert werden, auch wenn es gelegentlich zu Beschädigungen der Klappensegel oder der Sehnenfäden kam. Nur bei wenigen PatientInnen (13%) konnte die zum Zeitpunkt der Mitralclip-Prozedur geplante Mitralklappenrekonstruktion nicht mehr durchgeführt werden und ein Mitralklappenersatz wurde not-

Wirksamkeit und Sicherheit derzeit nicht beurteilbar

Keine Daten zu inoperablen PatientInnen

RCT wird wichtige Erkenntnisse liefern

Spezielle Patientenpopulation

Möglichkeit des chirurgischen Eingriffs bleibt erhalten

wendig. Zum Langzeit-Erfolg der chirurgischen Reintervention liegen jedoch bislang keine Daten vor.

Lerneffekt Es gibt deutliche Hinweise auf einen Lerneffekt, der sowohl die Dauer des Eingriffs als auch den akuten Erfolg der Prozedur beeinflusst [20];[5].

7 Empfehlung

Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird derzeit *nicht* empfohlen. Die vorhandene Evidenz ist nicht ausreichend, um den Netto-Nutzen der Mitralclip-Prozedur beurteilen zu können. In Tab. 7-1 ist das Schema dargestellt, auf das sich diese Empfehlung stützt. Die gewählte Option ist markiert.

**derzeit keine Aufnahme
in den Leistungskatalog**

Tabelle 7-1: Schema für Empfehlungen auf Basis der Evidenzlage

1	Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird empfohlen. Die vorhandene Evidenz belegt eindeutig einen Netto-Nutzen der evaluierten Intervention.
2	Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird <i>nicht</i> empfohlen. Die vorhandene Evidenz belegt eindeutig, dass <i>kein</i> Netto-Nutzen der evaluierten Intervention vorhanden ist.
3	Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird mit Einschränkung empfohlen. Die vorhandene Evidenz deutet auf einen Netto-Nutzen der evaluierten Intervention hin, neue Studien werden möglicherweise aber einen wichtigen Einfluss auf die Einschätzung des Effektes haben. Eine neuerliche Evaluierung der Evidenz zu einem späteren Zeitpunkt wird empfohlen.
4	Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird derzeit <i>nicht</i> empfohlen. Die vorhandene Evidenz ist nicht ausreichend, um den Netto-Nutzen der evaluierten Intervention beurteilen zu können.

8 Literaturverzeichnis

- [1] Alfieri, O., Maisano, F., Colombo, A., Pappone, C., La, Canna G., Zangrillo, A. Percutaneous mitral valve repair: an attractive perspective and an opportunity for teamwork. *Ital Heart J*, 2004; 5 (10): 723-726
- [2] Fukamachi, K. Percutaneous and off-pump treatments for functional mitral regurgitation. *J Artif Organs*, 2008; 11 (1): 12-18
- [3] Mack, M. Percutaneous mitral valve therapy: when? Which patients? *Curr Opin Cardiol*, 2009; 24 (2): 125-129
- [4] Brinkman, W. T., Mack, M. J. Transcatheter cardiac valve interventions. *Surg Clin North Am*, 2009; 89 (4): 951-66
- [5] Feldman, T., Kar, S., Rinaldi, M., Fail, P., Hermiller, J., Smalling, R., Whitlow, P. L., Gray, W., Low, R., Herrmann, H. C., Lim, S., Foster, E., Glower, D. Percutaneous mitral repair with the MitraClip system: safety and midterm durability in the initial EVEREST (Endovascular Valve Edge-to-Edge REpair Study) cohort. *J Am Coll Cardiol*, 2009; 54 (8): 686-694
- [6] Pschyrembel. 258. Auflage. Berlin; New York: Walter de Gruyter. 1998
- [7] Rind, C. Europa-Premiere: Eingriff an Mitralklappe im UKE ohne OP. Ein Clip repariert das Herz. *Hamburger Abendblatt*, 2008; 8. Oktober
- [8] Krankenhausindividuelle Zusatzentgelte für neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden 2010. Anlage E zum Entgeltkatalog für das Universitätsklinikum Aachen.2010
- [9] Condado, J. A., Acquatella, H., Rodriguez, L., Whitlow, P., Velez-Gimo, M., St Goar, F. G. Percutaneous edge-to-edge mitral valve repair: 2-year follow-up in the first human case. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2006; 67 (2): 323-325
- [10] Mitral regurgitation and the MitraClip® therapy: an overview.2009
- [11] ohne Autor. MitraClip. Percutaneous mitral repair. A new therapeutic alternative for patients with functional or degenerative MR.2009; Evalve Inc.
- [12] van der Heijden, J. MitraClip Therapy. Continued engagement with referring physicians key to driving physician awareness and patient volume. *Best Practices*, 2010; 1 (13)
- [13] ohne Autor. MitraClip. Percutaneous mitral repair. Positioning and imaging quick reference guide with HAP principles.2009; Evalve Inc.
- [14] Methodenhandbuch für systematische Übersichtsarbeiten. Internes Manual des LBI-HTA. 2010.
<http://hta.lbg.ac.at/media/pdf/Internes%20Manual.pdf>
- [15] Argenziano, M., Skipper, E., Heimansohn, D., Letsou, G. V., Woo, Y. J., Kron, I., Alexander, J., Cleveland, J., Kong, B., Davidson, M., Vassiliades, T., Krieger, K., Sako, E., Tibi, P., Galloway, A., Foster, E., Feldman, T., Glower, D. Surgical revision after percutaneous mitral repair with the MitraClip device. *Ann Thorac Surg*, 2010; 89 (1): 72-80
- [16] Herrmann, H. C., Kar, S., Siegel, R., Fail, P., Loghin, C., Lim, S., Hahn, R., Rogers, J. H., Bommer, W. J., Wang, A., Berke, A., Lerakis, S., Kramer, P., Wong, S. C., Foster, E., Glower, D., Feldman, T. Effect of percutaneous mitral repair with the MitraClip® device on mitral valve area and gradient. *EuroInterv*, 2008; 4 437-442

- [17] Resnic, F. S., Desai, A. Highlights from the 57th annual scientific session of the American College of Cardiology. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2008; 136 (1): 244-247
- [18] Frerker, C., Schafer, U., Schewel, D., Kruger, M., Malisius, R., Schneider, C., Geidel, S., Bergmann, M., Kuck, K. H. Die perkutane Mitralklappenintervention bei Mitralklappeninsuffizienz - eine Alternative zur konventionellen Herzchirurgie? *Herz*, 2009; 34 (6): 444-450
- [19] Kodali, S., Schwartz, A. Transcatheter valve repair and replacement. *Annu Rev Med*, 2009; 60 1-11
- [20] Block, P. C., Poppas, A. Percutaneous mitral valva repair: where do we stand? *ACC Cardiosource Review Journal*, 2007; 16 (7): 9-10