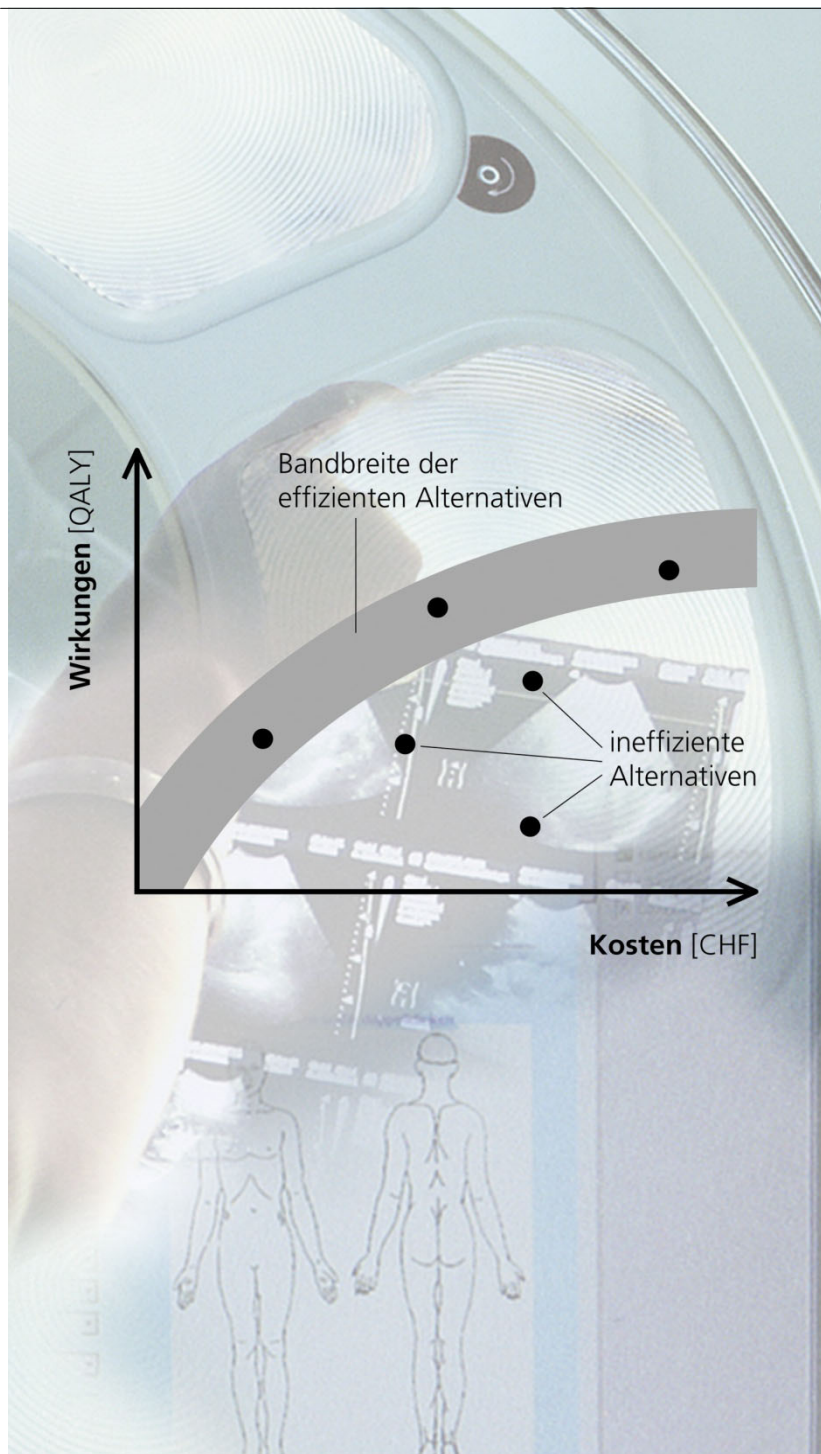


Perkutane, Katheter-basierte Behandlung der schweren Mitralklappeninsuffizienz (Percutaneous Mitral Valve Repair)

Bericht vom 15. Dezember 2010



Kurzfassung

Die Mitralklappeninsuffizienz ist ein häufig vorkommender Herzklappenfehler. Wegen mangelnder Schliessfähigkeit bzw. Undichtigkeit der Mitralklappe kommt es während der Auswurfphase zu einem abnormen Rückfluss von Blut aus der linken Herzkammer in den linken Vorhof. Dies kann bei schwerer Insuffizienz zur Lungenstauung mit Atemnot, zur Überbelastung der linken Herzkammer und schliesslich zum Tode führen.

Bei einer leichten Mitralklappeninsuffizienz ist in den meisten Fällen keine Therapie erforderlich. Bei einer schweren Mitralklappeninsuffizienz ist zurzeit die operative Korrektur des Klappenfehlers die Therapie der Wahl.

Mit der Katheter-basierten Behandlung der schweren Mitralklappeninsuffizienz steht eine neue, vielversprechende Methode im experimentellen Stadium zur Verfügung. Dabei wird eine Klammer (ein Clip) an die Klappensegel gesetzt, die das abnorme Klaffen der Segel im mittleren Teil des Klappenapparates verhindert. Weltweit wurden bisher über 2'000, in der Schweiz knapp hundert Patientinnen und Patienten mit dem Mitralklappen-Clip behandelt. Die Kosten der Behandlung liegen bei rund CHF 55'000.-.

Insbesondere wegen der fehlenden Daten bezüglich Langzeitwirkung des Mitralklappen-Clips kann die Angemessenheit des Kosten-Wirksamkeits-Verhältnisses zum heutigen Zeitpunkt noch nicht abschliessend beurteilt werden. Verschiedene Szenarienbetrachtungen sowie ethische und rechtliche Überlegungen führen zu folgenden Empfehlungen des Medical Board:

1. Den Patientinnen und Patienten, bei denen ein herzchirurgischer Eingriff ein zu hohes Risiko darstellt, soll die perkutane, Katheter-basierte Behandlung der schweren Mitralklappeninsuffizienz bei Eignung ermöglicht werden.

Alle Patientinnen und Patienten sind in einem Register für die perkutane, Katheter-basierte Behandlung der schweren Mitralklappeninsuffizienz aufzunehmen.

Um den Nutzen bei dieser Patientengruppe nachzuweisen, erachtet das Medical Board die Durchführung einer internationalen, randomisierten Studie, welche die medikamentöse Behandlung mit der Kombination von Medikamenten und Clip-Verfahren in dieser Patientengruppe vergleicht, als sinnvoll.

2. Bei Patientinnen und Patienten, die operabel sind, soll die perkutane, Katheter-basierte Behandlung der schweren Mitralklappeninsuffizienz bis auf weiteres nur im Rahmen von (internationalen) randomisierten, kontrollierten Studien angewendet werden.

Vorwort

Das Medical Board ist ein von Verwaltung, Leistungserbringern und Industrie unabhängiges Gremium. Seine Aufgabe ist es, diagnostische Verfahren und therapeutische Interventionen aus der Sicht der Medizin, der Ökonomie, der Ethik und des Rechts zu analysieren. Dabei geht es im Kern um die Beurteilung des Kosten-Wirksamkeits-Verhältnisses medizinischer Leistungen. Daraus werden Empfehlungen zuhanden der politischen Entscheidungsträger und der Leistungserbringer formuliert. Angestrebt wird der optimale Einsatz der verfügbaren Mittel.

Das Medical Board besteht aus einem Expertenrat und einem Projektteam. Dem Expertenrat gehören die folgenden Personen an, welche die vier Aspekte Medizin, Ökonomie, Ethik und Recht vertreten:

- Nikola Biller-Andorno, Prof. für Biomedizinische Ethik, Universität Zürich
- Eva Cignacco, PhD, Wissenschaftliche Mitarbeiterin am Institut für Pflegewissenschaft, Universität Basel
- Peter Jüni, Prof. für Klinische Epidemiologie, Universität Bern
- Peter Meier-Abt, Prof. für klinische Pharmakologie, Vizerektor Forschung & Nachwuchsförderung, Universität Basel
- Urs Metzger, Prof., em. Chefarzt Chirurgische Klinik und Medizinischer Direktor des Stadtspitals Triemli, Zürich
- Johannes Rüegg-Stürm, Prof. für Organizational Behavior, Universität St. Gallen
- Brigitte Tag, Prof. für Strafrecht, Strafprozessrecht und Medizinrecht, Universität Zürich

Das interdisziplinäre Projektteam besteht aus Vertretern der Arbeitsgemeinschaft Ernst Basler + Partner AG / Institut Dialog Ethik:

- Ernst Basler + Partner AG: Hans Bohnenblust, Patrik Hitz, Danielle Stettbacher, Christian Weber
- Institut Dialog Ethik: Ruth Baumann-Hölzle, Max Baumann, Christoph Cottier und Andreas U. Gerber

Der vorliegende Bericht "Perkutane, Katheter-basierte Behandlung der schweren Mitralklappeninsuffizienz" fasst die Bearbeitung einer der Fragestellungen im Jahr 2010 zusammen. Die Recherchen und die inhaltliche Bearbeitung sowie die Formulierung des Berichts erfolgten primär durch das Projektteam. Der Bericht und die Empfehlungen wurden im Rahmen von vier Workshops des Medical Board diskutiert. Als medizinische Fachspezialisten wurden auf Vorschlag der FMH

- Prof. Dr. med. Thierry Carrel, Direktor der Universitätsklinik für Herz- und Gefässchirurgie, Inselspital Bern

- Dr. med. Urs Kaufmann, Facharzt FMH für Kardiologie, Herzzentrum Bern und Belegarzt Klinik Beau-Site, Bern
- Dr. med. Giovanni Pedrazzini, Leiter Interventionelle Kardiologie, Cardiocentro Ticino, Lugano

in die Bearbeitung einbezogen. Dieser Einbezug umfasste je ein rund 2-stündiges Interview durch zwei Vertreter des Bearbeitungsteams sowie eine schriftliche Stellungnahme der Fachspezialisten insbesondere zum medizinischen Teil des vorliegenden Berichts.

Für eine Erläuterung der Prämissen und des methodischen Ansatzes wird auf den Bericht "Beurteilung medizinischer Verfahren - Methodischer Ansatz (Stand vom 30. April 2009)" verwiesen.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1.	Ausgangslage	1
1.1.1	Die Mitralklappeninsuffizienz	1
1.1.2	Epidemiologie und Prävalenz.....	3
1.1.3	Prognose und Verlauf	4
1.1.4	Behandlung.....	4
1.2	Fragestellung	10
1.3	Literatursuche	11
2	Medizinische Wirkungen	13
2.1	Erwünschte Wirkungen	16
2.1.1	Studienergebnisse	16
2.1.2	Diskussion.....	17
2.2	Unerwünschte Wirkungen.....	20
2.2.1	Studienergebnisse	20
2.2.2	Diskussion.....	21
2.3	Bestimmung der QALY	21
2.3.1	Studienergebnisse	21
2.3.2	Annahmen und Berechnungen	23
2.3.3	Diskussion.....	25
3	Kosten.....	27
4	Gegenüberstellung von Kosten und Wirkungen	28
5	Abwägung der ethischen Aspekte	30
5.1	Erwägungen zu den wissenschaftlichen Grundlagen	30
5.2	Sozialethische Abwägung.....	31
5.3	Individualethische Abwägung	32
5.3.1	Wahlmöglichkeit der Patientinnen und Patienten.....	32
5.3.2	Frage des Informed Consent	32
5.3.3	Diskriminierung.....	32
6	Abwägung der rechtlichen Aspekte	33
6.1	Ausgangslage	33
6.2	Zulassung des Mitralklappen-Clip unter Sicherheitsaspekten	34
6.3	Finanzierung des Mitralklappen-Clip über die OKP?.....	36
6.4	Diskussion.....	38
7	Zusammenfassung, Gesamtwürdigung und Empfehlungen	39
7.1	Zusammenfassung und Gesamtwürdigung	39
7.2	Empfehlungen	41

Anhang

A1 Quellennachweis

1 Einleitung

1.1. Ausgangslage

1.1.1 Die Mitralklappeninsuffizienz

Im menschlichen Herzen sorgen die Klappen im Sinne von Ventilen dafür, dass das Blut nur in eine Richtung gepumpt wird. Die Mitralklappeninsuffizienz ist ein häufig vorkommender Herzklappenfehler. Wegen mangelnder Schliessfähigkeit bzw. Undichtigkeit der Mitralklappe kommt es während der Auswurfphase (Systole) zu einem abnormen Rückfluss von Blut aus der linken Herzkammer in den linken Vorhof (Abbildung 1). Dies kann bei schwerer Insuffizienz zur Lungenstauung mit Atemnot, zur Überbelastung der linken Herzkammer und schliesslich zum Tode führen.

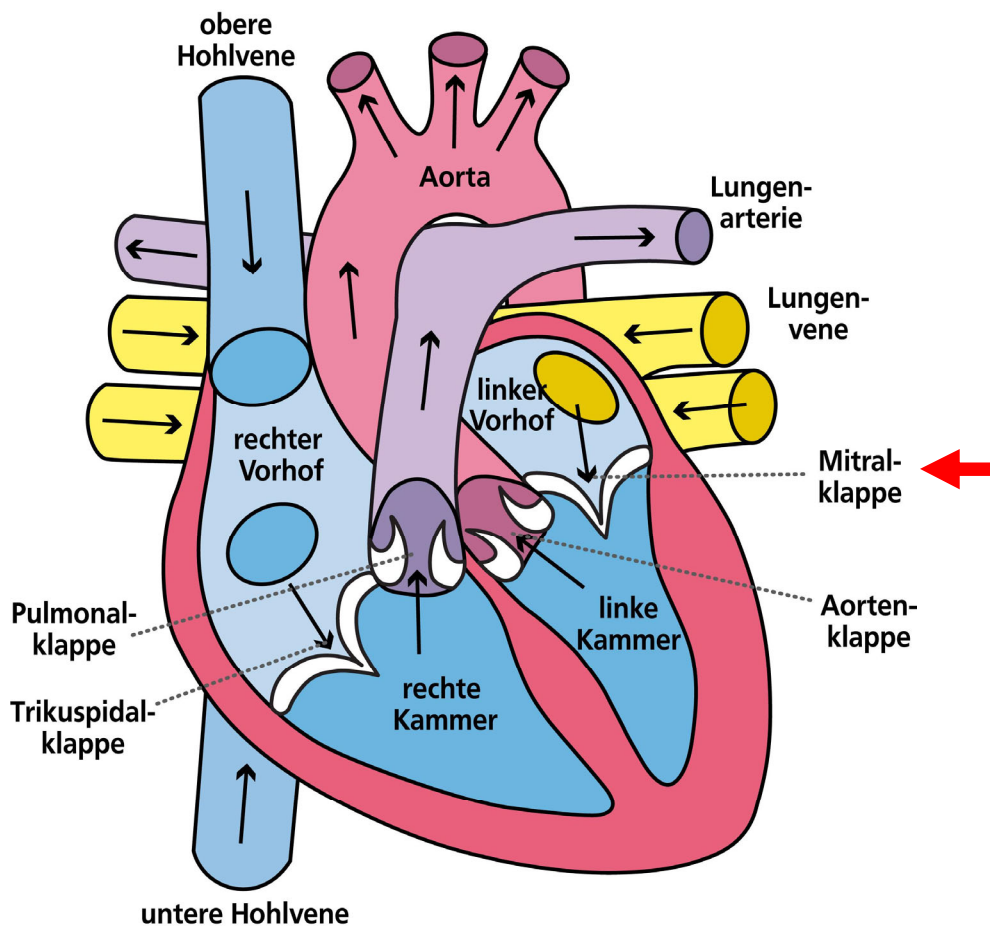


Abbildung 1: Schematischer Aufbau des Herzens

Früher war die Mitralklappeninsuffizienz meist Folge eines rheumatischen Fiebers, das jedoch in Folge der konsequenteren Behandlung von bakteriellen Infektionen außerhalb von Entwicklungsländern selten geworden ist. In den Industrieländern überwiegen heute als Ursachen die degenerativen Klappenerkrankungen, die koronare Herzkrankheit mit Herzinfarkt und die Kardiomyopathien (primäre Herzmuskelerkrankung). Eine geringe Undichtigkeit der Mitralklappe, die keinen Krankheitswert hat, kann mit Hilfe empfindlicher Untersuchungsverfahren bei sehr vielen herzgesunden Menschen festgestellt werden. Heute wird die Mitralklappeninsuffizienz entweder in drei Schweregrade 'leicht', 'mittelschwer', 'schwer' (Enriques-Sarano et al., 2009) oder in vier Schweregrade 'leicht' (1+), 'mässig' (2+), 'mässig bis schwer' (3+) und 'schwer' (4+) (Pedrazzini et al., 2010) eingeteilt. Im Folgenden werden beide Einteilungen verwendet, da dies in der Literatur ebenfalls der Fall ist.

Die Doppler Echokardiographie erlaubt die schonende, nicht invasive und präzise Diagnostik.

Bei einer leichten Mitralklappeninsuffizienz sind die physiologischen Vorgänge nur geringfügig verändert. Weder die Größe der Undichtigkeit (Klappen-Öffnung in Systole) noch die Menge zurückströmenden Blutes (Rücklauf-Volumen) erreichen bedeutsame Ausmasse, so dass der Druck im linken Vorhof und in den Lungenvenen ebenso normal bleibt wie die Förderleistung des Herzens. Bei den Betroffenen machen sich bei einer leichten Mitralklappeninsuffizienz auch keine Symptome bemerkbar.

Die mittelschwere und die schwere Mitralklappeninsuffizienz zeichnen sich durch quantitative Variablen aus, die echokardiographisch erfasst werden. Die Gruppe um Enriques-Sarano hält sich an folgende Werte: abnorme Rücklauf-Öffnung: 20-39 (mittelschwer) respektive ≥ 40 mm² (schwer); Rücklauf-Volumen: 30-59 respektive ≥ 60 ml pro Schlag; und Anteil des Rücklaufs am gesamten Schlagvolumen: 30-49 respektive ≥ 50 % (Enriques-Sarano et al., 2009).

Bei der Einteilung in drei und in vier Schweregrade sind die Werte für 'schwer' (4+) identisch. Die Einteilung 'mittelschwer' der 3-Stufen-Skala nach Enriquez-Sanchez umfasst sowohl die 'mässige' (2+) wie auch die 'mässige bis schwere' (3+) Mitralklappeninsuffizienz der 4-Stufen-Skala.

Der Mitralklappeninsuffizienz liegen, wie oben schon erwähnt, verschiedene Ursachen zu Grunde. Die genaue Diagnose der Herz- und Klappenerkrankung und die Erfassung der anatomischen und funktionellen Veränderungen sind wesentlich. Davon hängt die Wahl der weiteren Behandlung ab.

Vahanian et al. schlagen folgende Einteilung vor (Vahanian et al., 2007):

Organische Mitralklappeninsuffizienz

Veränderung der Mitralklappe (mit oder ohne Erweiterung des Anulus (Klappenrings)) selbst als Ursache der Mitralklappeninsuffizienz (z.B. infolge Prolapssyndrom, angeborene Erkrankung, Klappeninfektion).

Ischämische Mitralklappeninsuffizienz

Die Mitralklappe selbst ist nicht krankhaft verändert. Einschränkung der Klappenbeweglichkeit als Folge von Veränderungen der linken Herzkammerwand aufgrund von Durchblutungsstörungen des Herzmuskels.

Funktionale Mitralklappeninsuffizienz

Die Mitralklappe selbst ist nicht krankhaft verändert. Die Mitralklappeninsuffizienz rührt von einer veränderten Geometrie der linken Herzkammer infolge eingeschränkter Funktion mit wiederum verschiedener Ursachen (Kardiomyopathie, Aneurysma usw.) her.

1.1.2 Epidemiologie und Prävalenz

Da eine Mitralklappeninsuffizienz in der Regel lange Zeit asymptomatisch verläuft, kann deren Häufigkeit nur geschätzt werden. Es liegen nur wenige fundierte Statistiken auf der Basis grösserer Studien an gesunden Menschen vor:

Im Rahmen der Framingham Kohorte (USA) zeigten 19% von insgesamt 3'589 Personen mit einem Durchschnittsalter von 54 Jahren zumindest eine leichte Mitralklappeninsuffizienz. (Sing et al., 1999)

Die Gruppe um Enriquez-Sanchez der Mayo Klinik hat die Prävalenz der klinisch relevanten Herzklappenerkrankungen für die USA zusammengestellt (Nkomo et al., 2006). Die Daten basieren auf Reihenuntersuchungen in einer definierten Region (Olmsted County) und auf prospektiven Untersuchungen mit zufällig ausgewählten Personen der allgemeinen Bevölkerung.

Im Olmsted County, USA, fand sich eine steigende Häufigkeit der mittelschweren bis schweren Mitralklappeninsuffizienz mit zunehmendem Alter: 0.3% bei den 18 - 44-Jährigen bis zu 11.7% bei den > 75-Jährigen.

Bei insgesamt 11'911 Erwachsenen aus drei epidemiologischen Studien in der allgemeinen Bevölkerung der USA zeigte sich folgendes Bild: Der Anteil mit mittelschwerer oder schwerer Mitralklappeninsuffizienz lag bei den unter 55-Jährigen bei 0,5%, stieg bei den 55-64-Jährigen auf 1,0%, bei den 65-74-Jährigen auf 6,4% und bei den über 75-Jährigen auf 9,3% an. Daraus

wurde eine Prävalenz der mittelschweren bis schweren Mitralklappeninsuffizienz für die Bevölkerung der USA für das Jahr 2000 von 1,7% geschätzt (Nkomo et al., 2006).

Bezüglich Ursache der schweren Mitralklappeninsuffizienz zeigten lung et al. im European Heart Survey für das Jahr 2001, dass die degenerative Erkrankung der Mitralklappe mit 61% aller operierten Patientinnen und Patienten deutlich überwog (lung et al., 2003).

Zahlen für die Schweiz liegen nicht vor. Die Umrechnung der Angaben aus den USA (1,7% der erwachsenen Bevölkerung; Nkomo et al. 2006) ergibt eine Prävalenz von rund 100'000 Personen in der Schweiz mit einer mindestens mittelschweren Mitralklappeninsuffizienz.

Mit der zunehmenden Alterung der Bevölkerung ist aufgrund der oben angegebenen Zahlen zudem mit einer erheblichen Zunahme der schweren Mitralklappeninsuffizienz zu rechnen.

1.1.3 Prognose und Verlauf

Der Verlauf einer Mitralklappeninsuffizienz ist ausserordentlich variabel und nur selten vorhersehbar. So kann selbst eine schwere Mitralklappeninsuffizienz über Jahre vollkommen „stabil“ (unverändert) bleiben, bei leichten Insuffizienzen ist dies sogar die Regel. Regelmässige Kontrolluntersuchungen können über den individuellen Verlauf Aufschluss geben. Dabei wird besonders auf den Schweregrad der Insuffizienz, die Grösse und Pumpfunktion der linken Herzkammer und andere Zeichen einer drohenden Überlastung des Herzens geachtet, um eine bevorstehende Verschlechterung frühzeitig zu erkennen. Diese Verlaufsparemeter geben wichtige Anhaltspunkte für eine optimale Planung der Therapie.

1.1.4 Behandlung

Leichte Mitralklappeninsuffizienz

Bei einer leichten Mitralklappeninsuffizienz ist an sich keine Therapie erforderlich. Je nach Art der Klappenveränderung wird, bei entsprechender Exposition, eine Endokarditisprophylaxe durchgeführt: Die kurzfristige Gabe von Antibiotika verhindert die Besiedlung und Entzündung der Klappen durch zirkulierende Bakterien. Es sollten weiter normale Blutdruckwerte angestrebt werden, da ein Bluthochdruck die Druckdifferenz zwischen linkem Ventrikel und Vorhof und damit das Regurgitationsvolumen und die Druckbelastung des Vorhofes erhöht. Nach der Diagnose einer leichten Mitralklappeninsuffizienz wird in Nachkontrollen geprüft, ob der Klappenfehler zunimmt.

Mittelschwere und schwere Mitralklappeninsuffizienz

Operative Behandlung

Die Therapie der Wahl bei der schweren Mitralklappeninsuffizienz ist die operative Korrektur des Klappenfehlers. Zur Anwendung kommen die Mitralklappenrekonstruktion oder der Einsatz einer Klappenprothese (Mitralklappenersatz). Die Operation wird am stillstehenden Herzen durchgeführt. Der Kreislauf wird während des Eingriffs über die Herz-Lungen-Maschine aufrechterhalten.

Wie Abbildung 2 zeigt, wird bei der Mitralklappenrekonstruktion ein Teil der veränderten Klappensegel herausgeschnitten und die Segel neu vernäht. Grundsätzlich wird die Klappenrekonstruktion bevorzugt, da sie zu einer geringeren Beeinträchtigung der Herzfunktion führt und bei erhaltenem Sinusrhythmus keine dauerhafte Hemmung der Blutgerinnung (Antikoagulation) erfordert.

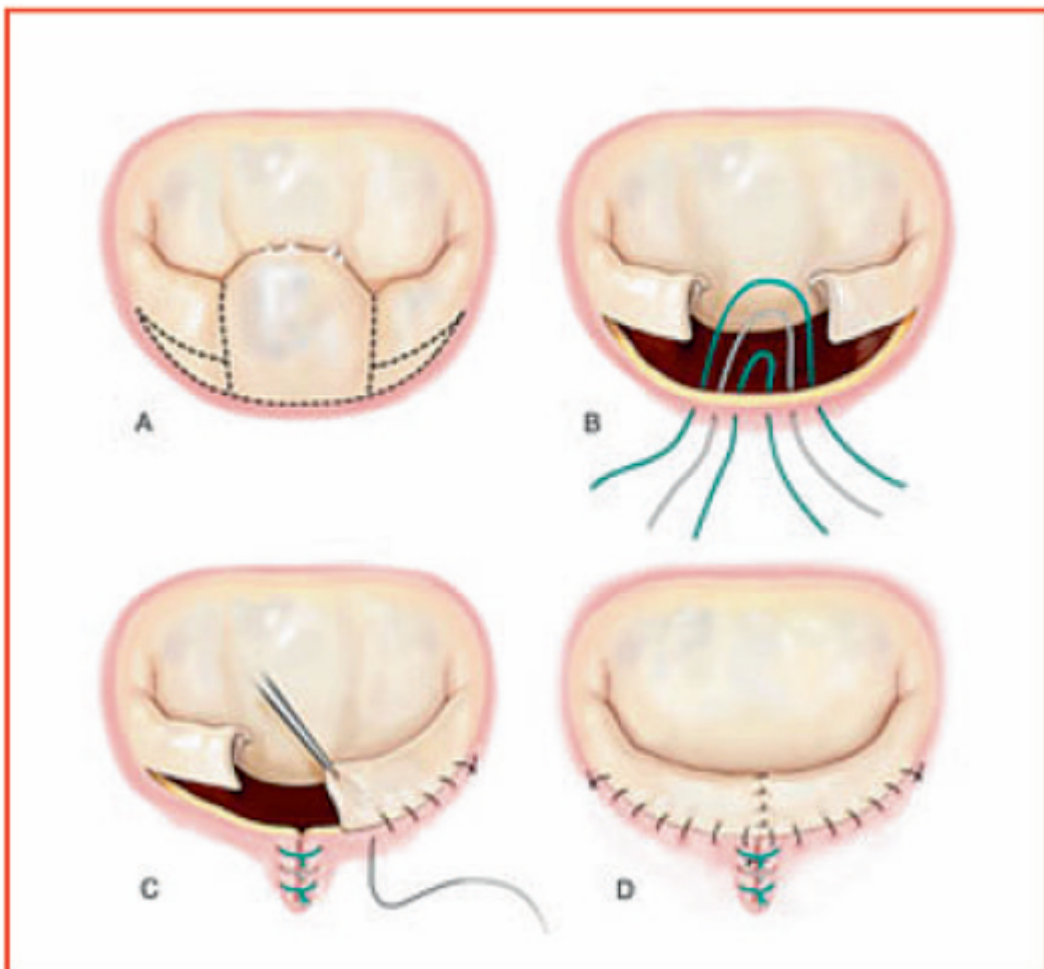


Abbildung 2: Mitralklappenrekonstruktion (Quelle: mit freundlicher Genehmigung von G. Pedrazzini)

Die Rekonstruktion ist in der Regel bei stark geschrumpften, verkalkten oder gar zerstörten Klappensegeln nicht möglich, so dass für diese Fälle ein Klappenersatz in Frage kommt. Die Chancen für eine Klappenrekonstruktion lassen sich mit Hilfe der Echokardiografie bereits vor dem operativen Eingriff zuverlässig abschätzen; nur in Einzelfällen wird die Notwendigkeit einer künstlichen Klappe erst während der Operation deutlich. In den letzten Jahren werden bei älteren Patientinnen und Patienten Klappen mit Segeln aus biologischem Material (Bioprothesen) bevorzugt, da sie den Vorteil bieten, auf eine lebenslängliche Antikoagulation verzichten zu können.

Eine Klappenoperation wird bei mittelschwerer oder schwerer Insuffizienz empfohlen, vorausgesetzt, die Pumpfunktion des linken Ventrikels ist nicht prohibitiv (im Sinne eines hohen Operationsrisikos) eingeschränkt (Ejektionsfraktion [LVEF] < 30%).

Bei asymptomatischen (beschwerdefreien) Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Mitralklappeninsuffizienz wird eine Operation erwogen, wenn Hinweise auf eine beginnende Überlastung des Herzens vorliegen. Dies ist der Fall bei sinkender Pumpfunktion oder erheblicher Vergrößerung des linken Ventrikels, gleichfalls beim Nachweis eines höheren Drucks im Lungenkreislauf. Bei einer rekonstruierbaren Mitralklappe wird die Indikation in der Regel früher im Krankheitsverlauf und grosszügiger gestellt, weil die Operationsresultate im Längsverlauf besser sind als beim Ersatz der Klappe (Enriques-Sarano et al., 2009).

In Zweifelsfällen kann die Belastungshämodynamik, also die Veränderungen der Druckwerte und der Pumpfunktion des Herzens unter körperlicher Belastung, für die initiale Beurteilung der Operationsindikation hilfreich sein.

Die akute schwere Mitralklappeninsuffizienz als Komplikation eines Herzinfarktes mit Ruptur des Papillarmuskels, eines Sehnenfadenabrisses oder einer Herzklappenentzündung ist ein seltenes, meist aber dramatisches Krankheitsbild, welches einer intensivmedizinischen Behandlung bedarf und häufig nur durch eine notfallmässige Klappenoperation beherrschbar ist.

Postoperativ sind Patientinnen und Patienten mit einer rekonstruierten Klappe in der Regel nach einigen Wochen als „herzgesund“ zu betrachten. Wenn keine anderen Erkrankungen vorliegen, ist ihre Belastbarkeit nicht nennenswert eingeschränkt und eine besondere am Herzen wirksame Therapie nicht erforderlich. Patientinnen und Patienten mit einer künstlichen Herzklappe benötigen oftmals eine dauerhafte Blutverdünnung (Antikoagulation) durch Medikamente. Bei ihnen ist die Herzfunktion unter Belastung gelegentlich messbar eingeschränkt. Bei einer sonst normalen Herzfunktion ist diese Abweichung allerdings so gering, dass im Alltag kaum Beschränkungen zu spüren sind.

Perkutane, Katheter-basierte Behandlung

Neu steht nun auch die perkutane, Katheter-basierte Behandlung zur Verfügung (in der EU zugelassen (CE-Kennzeichnung), in den USA noch nicht (Forschungsstadium)). Beim System Mitraclip® (Abbildung 3, [Abbott Laboratories, Abbott Park, Illinois]) wird eine Klammer (Clip) an die Klappensegel gesetzt, die das abnorme Klaffen der Segel im mittleren Teil des Klappenapparates verhindert. Der Eingriff erfolgt in Intubationsnarkose. Dabei wird von der Leiste aus – durch die Haut – der Einführungskatheter in die grosse Hohlvene und zum Herzen vorgeschoben. Nach Durchstossen der Wand zwischen dem rechten und linken Vorhof kommt die Spitze des Instruments über die Mitralklappe zu liegen. Die dreidimensionale Echokardiographie (über eine Sonde in der Speiseröhre) erlaubt die genaue Positionierung der Klammer am schlagenden Herzen. Die Klammer (Clip) wird in die linke Herzkammer gesenkt und langsam zurückgezogen. Wenn die Segelränder von der Klammer gut gefasst sind, wird die Klammer geschlossen und das Einführbesteck entfernt (Abbildung 4). Die Einlage dauert in der Regel zwischen ein und zwei Stunden.

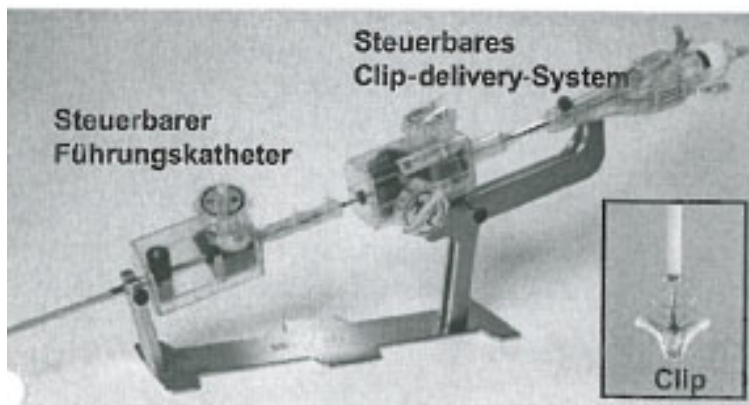


Abbildung 3: Das Gerät zur Implantation des Mitralklappen-Clip besteht aus einem steuerbaren Führungskatheter und einem steuerbaren Clip-Delivery-System. Ein Bild des Clip ist im Kästchen unten rechts dargestellt (Quelle: mit freundlicher Genehmigung von G. Pedrazzini)

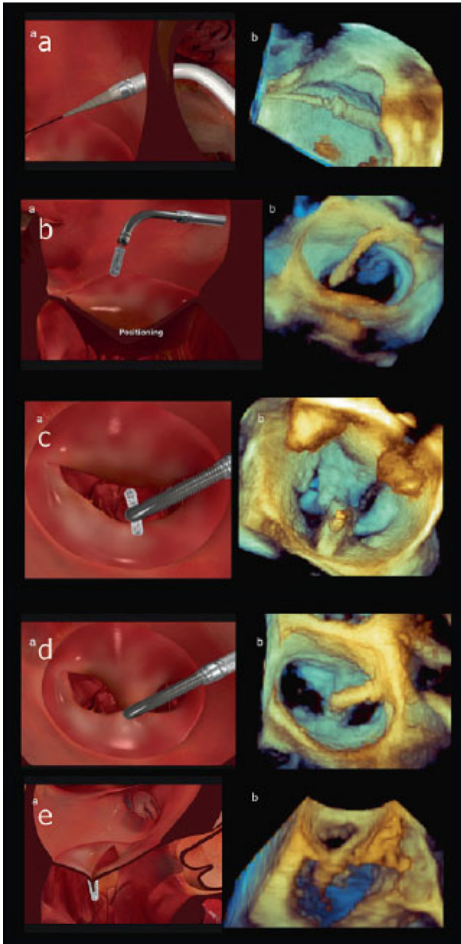


Abbildung 4: Einführen und Anbringen des Mitralklappen-Clip (Quelle: mit freundlicher Genehmigung von G. Pedrazzini)

Der Mitralklappen-Clip kam erstmals 2003 am Menschen zur Anwendung. Inzwischen sind weltweit mehr als 2'000 Patientinnen und Patienten mit dem Mitralklappen-Clip behandelt worden. In der Schweiz wurde im Februar 2009 im Cardiocentro Ticino der Mitralklappen-Clip erstmals eingesetzt. Die folgende Tabelle gibt eine Übersicht über den bisherigen Einsatz des Mitralklappen-Clip in der Schweiz.

Behandlungsort	Behandelte Patientinnen und Patienten	Einsatz Mitralklappen-Clip seit
Cardiocentro Ticino	22	Februar 2009
Universitätsspital Zürich	47	Mai 2009
Luzerner Kantonsspital, Luzern	17	November 2009
Total	86	

Tabelle 1: Einsatz des Mitralklappen-Clip in der Schweiz, Stand Ende Oktober 2010 (Angaben von G. Pedrazzini)

Medikamentöse Therapie

Bei einer mittelschweren oder schweren Mitralklappeninsuffizienz mit Zeichen einer Herzinsuffizienz richtet sich die Therapie nach den Prinzipien der Herzinsuffizienztherapie. Ob eine medikamentöse Langzeittherapie mit ACE-Hemmern und Diuretika die Prognose auch bei beschwerdefreien Patientinnen und Patienten ohne Herzinsuffizienz verbessert, ist umstritten. Bei gleichzeitig vorhandenen Herzrhythmusstörungen kann der Einsatz von Antiarrhythmika notwendig sein. Vorhofflimmern erfordert den Einsatz von Gerinnungshemmern zur Prophylaxe, da das Risiko des Schlaganfalls bei diese Patientinnen und Patienten deutlich erhöht ist.

Bei der akuten schweren Mitralklappeninsuffizienz erfolgt die Stabilisierung meist auf der Intensivstation. Nach eingehenden Abklärungen wird in der Regel ein operativer Eingriff an der Klappe durchgeführt.

Bei Patientinnen und Patienten mit schwerer Mitralklappeninsuffizienz und zu hohen Risiken für eine chirurgische Behandlung (z.B. infolge schwerwiegender Komorbiditäten) ist die medikamentöse Behandlung zurzeit die Methode der Wahl (vgl. auch Kap. 2.3.1).

Prognose

Aufgrund des individuell sehr unterschiedlichen Verlaufs der Mitralklappeninsuffizienz ist auch die Prognose sehr verschieden. Man geht heute davon aus, dass Menschen mit einer leichten Mitralklappeninsuffizienz ohne sonstige Herzerkrankung eine normale Lebenserwartung haben.

Gemäss einer retrospektiven Analyse aus der Mayo Klinik (USA) hatten bis 65-Jährige nach einer operativen Korrektur der Mitralklappeninsuffizienz eine 5-Jahres Überlebensrate von 85% (Detaint et al., 2006). Zahlen aus den Jahren 1980 bis 1989 zeigen eine deutliche Abhängigkeit der Prognose von der Pumpfunktion des linken Ventrikels vor der Operation: Die 10-Jahres-Überlebensrate jener Patientinnen und Patienten mit einer normalen Ventrikelfunktion (LVEF \geq 60%) lag bei 72% und entsprach damit der Überlebensrate Gleichaltriger ohne Herzoperation, während sie mit 53% bei einer LVEF zwischen 50 und 60% und lediglich 32% bei einer LVEF von weniger als 50% signifikant geringer war (Enriquez-Sarano et al., 1994). Wie die befragten Fachspezialisten bestätigen, ist die Operationsmortalität mit dem Fortschritt der medizinischen Technik in den letzten zehn Jahren deutlich gesunken. An der Klinik für Herz- und Gefässchirurgie des Inselspitals Bern wurde im Jahre 2009 bei 161 Patientinnen und Patienten eine Mitralklappenrekonstruktion durchgeführt. Die Mortalität in dieser Gruppe betrug 0.6% (persönliche Mitteilung). Aus Deutschland und den USA werden Mortalitätsraten von 1% bis 2% berichtet (persönliche Mitteilung). Unverminderte Gültigkeit besitzt die Aussage, dass eine vorbestehende Schädigung der Funktion des linken Ventrikels die Prognose der Patientinnen und Patienten erheblich verschlechtert.

Plötzliche Todesfälle sind bei Patienten mit Mitralklappeninsuffizienz selten. Sie treten insbesondere bei Patienten mit Sehnenfadenabriss und gehäuft bei gleichzeitigem Vorhofflimmern auf.

1.2 Fragestellung

Der vorliegende Bericht soll die Frage beantworten, unter welchen Voraussetzungen – bei Vorliegen einer mittelschweren bis schweren Mitralklappeninsuffizienz – die perkutane, Katheter-basierte Behandlung als sinnvoll erachtet werden kann.

Bei dieser Behandlung handelt es sich um eine neue Technik, bei der belastbare Daten noch weitgehend fehlen. Vor diesem Hintergrund stellen sich u.a. folgende Fragen:

- Bei welchen Patientinnen und Patienten wird die perkutane Katheter-basierte Behandlung angewendet?
- Mit welchen herkömmlichen Behandlungsmethoden wurde die perkutane, Katheter-basierte Behandlung der schweren Mitralklappeninsuffizienz in klinischen Studien bezüglich Sicherheit und Wirksamkeit verglichen? Welches sind die Resultate?
- Wieweit ist die Verwendung des Medizinalprodukts Mitralklappen-Clip ausserhalb von wissenschaftlichen Studien ethisch vertretbar?
- Genügen die rechtlichen Vorgaben in der Schweiz für die Einführung neuer Medizinalprodukte, speziell im Hinblick auf das Produkt des Mitralklappen-Clip?
- Ist die Übernahme der Kosten durch die obligatorische Krankenversicherung gerechtfertigt?

Der methodische Ansatz ist im Bericht des Medical Board „Beurteilung medizinischer Verfahren (Stand vom 30. April 2009)“ beschrieben. In einem ersten, deskriptiven Teil werden Daten und Fakten gesammelt und geprüft, die medizinischen Wirkungen (erwünschte und unerwünschte) dargestellt und – soweit möglich – die Kosten ermittelt und Kosten-Wirksamkeits-Verhältnisse abgebildet.

Dabei stützt man sich in erster Linie auf klinische Studien. Insbesondere bei neuen Verfahren mit wenigen klinischen Beobachtungsstudien wie im vorliegenden Fall sind die Meinungen der Fachspezialisten, die sie im Interview äusserten, von erheblicher Bedeutung. Um konkrete Aussagen zu ermöglichen, werden quantitative Grössen für Wirkungen und Kosten ermittelt bzw. abgeschätzt. Dazu sind an verschiedenen Stellen auch Annahmen zu treffen.

Diese Ergebnisse werden in einem wertenden Teil bezüglich ethischer Aspekte und rechtlicher Aspekte diskutiert.

Schliesslich werden auf der Basis dieser Erkenntnisse eine Gesamtwürdigung vorgenommen und Empfehlungen formuliert.

1.3 Literatursuche

Für die Literatursuche wurde ein schrittweises Vorgehen gewählt. Obwohl die perkutane, Katheter-basierte Behandlung der Mitralklappeninsuffizienz im Vordergrund steht, wurde die Literatursuche weiter gefasst (vgl. Quellennachweis im Anhang A1). Damit soll die Erkrankung und die Behandlung der Mitralklappeninsuffizienz aus einem breiteren Blickwinkel dargestellt und beurteilt werden.

In einem ersten Schritt wurden Reviews (Übersichtsartikel) sowie Guidelines (Richtlinien der medizinischen Fachgesellschaften) ausgewertet. Die darin aufgeführte Literatur bildete die Basis für die weitere Suche.

Im zweiten Schritt wurde in folgenden Datenbanken eine systematische Suche durchgeführt (per Ende Mai 2010):

- Cochrane Library
- PubMed / Medline
- EMBASE

Dabei wurden folgende Suchbegriffe bzw. Kombinationen von Suchbegriffen verwendet:

- "percutaneous repair of mitral valve - all"
- "percutaneous repair of mitral valve - reviews"
- "percutaneous repair of mitral valve – randomized controlled trial"
- "Everest Mitraclip"
- "Mitral valve disease - all"
- "Mitral valve disease - reviews"

Im Rahmen der Interviews wurden zusätzlich die Fachspezialisten um Hinweise bezüglich relevanter Literatur aus ihrer Sicht gebeten. Dies war im vorliegenden Fall ergiebig, da insbesondere G. Pedrazzini neueste Publikationen zur Verfügung stellen konnte (vgl. Kap. 2).

Die Liste mit der als relevant eingestuften Literatur wurde den Dekanaten der fünf Schweizerischen Medizinfakultäten, dem Dachverband der Schweizerischen Handels- und Industrievereinigung der Medizinaltechnik (FASMED) sowie dem Hersteller des Mitraclip®, der Firma Abbott Laboratories mit der Bitte um Ergänzung zugestellt. Im Vernehmlassungsverfahren wurden weitere Publikationen mit Hintergrundinformationen genannt, jedoch keine mit zusätzlich verwendbaren quantitativen Angaben.

Es konnten fünf Publikationen identifiziert werden, die quantitative und verwertbare Angaben zur perkutanen, Katheter-basierten Behandlung der Mitralklappeninsuffizienz beinhalten:

- Feldman et al., 2005 (USA)
- Feldman et al., 2009 (USA)
- Franzen et al., 2010 (D)
- Pedrazzini et al., 2010 (CH)
- Tamburino et al., 2010 (I)

Diese werden im folgenden Kapitel dargestellt und diskutiert.

2 Medizinische Wirkungen

Die Katheter-basierte Behandlung der Mitralklappeninsuffizienz mit Mitralklappen-Clip kam in den USA erstmals 2003 zum Einsatz. Erste Erfahrungen bei insgesamt 27 Patientinnen und Patienten wurden im Jahr 2005 publiziert (EVEREST I [Endovascular **V**alve **E**dge-to-Edge **R**epare **S**tudy]; Feldman et al., 2005). Zurzeit noch nicht publiziert ist die Folgestudie EVEREST II, die erste randomisierte, klinische Untersuchung zum Einsatz des Mitralklappen-Clips: 279 Patientinnen und Patienten mit schwerer Mitralklappeninsuffizienz wurden - randomisiert - entweder mittels Mitralklappen-Clip oder mit einer herkömmlichen Klappenoperation am offenen Herzen behandelt. Weiter wurden im Rahmen von EVEREST eine Untergruppe von 78 Patientinnen und Patienten beobachtet, für die wegen hohem Risiko eine Herzklappenoperation nicht in Frage kam. Neben der EVEREST I Studie liegt eine weitere Publikation zu EVEREST vor, welche 107 Patientinnen und Patienten aus EVEREST I und II umfasst (Feldman et al., 2009). Anlässlich der März-Tagung des American College of Cardiology 2010 in Atlanta wurden weitere Resultate von EVEREST II vorgetragen. Feldmann et al. konnten für 190 der 279 Patientinn und Patienten über die Kontrollen nach maximal 12 Monaten berichten.¹⁾

In Europa wird das Mitralklappen-Clip Verfahren seit 2008 eingesetzt. Erste Publikationen dazu sind in den letzten Monaten erschienen (Franzen et al., 2010; Pedrazzini et al., 2010; Tamburino et al., 2010). Dabei handelt es sich um Beobachtungsstudien mit niedrigen Fallzahlen.

Im Folgenden werden die wesentlichen Kennzahlen dieser Publikationen und die wichtigsten Ergebnisse in Form der erwünschten und unerwünschten Wirkungen tabellarisch dargestellt. Dabei sei vorweggenommen, dass derzeit keine verlässlichen Daten zur Langzeitwirkung des Mitralklappen-Clip-Verfahrens verfügbar sind.

1) Diese Daten werden im Folgenden nicht weiter verwendet, da sie nicht publiziert sind und die behandelte Patientengruppe von derjenigen in der Schweiz abweicht.

Publikation	Studienanlage	Anzahl Patienten	Mittleres Alter der Patienten	Ursache der Mitralklappeninsuffizienz	Schweregrad der Mitralklappeninsuffizienz	Symptome (NYHA) und Einschränkung der Funktion der linken Herzkammer	Operationsrisiko	Hospitalisationsdauer [Tage]	Bemerkungen
Feldman et al., 2005	B	27	68,6	25 D 21	3+- 4+	44% NYHA III/IV LVEF: > 30%	niedrig bis mässig	2.5	
Feldman et al., 2009	P*	107	71 (Median)	k.A.	3+- 4+	44% NYHA III/IV LVEF: 62% (Median)	niedrig bis mässig	3.2	Pat. aus Studien EVEREST I und II
Pedrazzini et al., 2010	B	25	69	7 D 14 F 4 g	3+- 4+	100% NYHA III/IV LVEF: 35% (Median)	hoch	4 (Median)	
Franzen et al., 2010	B	51	73	16 D 35 F und I	3+-: 21 4+-: 30	NYHA II: I; III: 24; IV: 26 LVEF: 36% (Mittel)	hoch	7.1	
Tamburino et al. 2010	B	31	71	13 D F 18	3+ - 4+	87% NYHA III/IV LVEF: 42% (Mittel)	hoch	k.A.	

Tabelle 2: Kennzahlen aus Publikationen der Studien zum Mitralklappen-Clip

Abkürzungen: k.A.: in Publikation keine Angaben; B: Beobachtungsstudie; P* Prospektiv, nur ein Untersuchungsarm

D: degenerativ, organisch; F: funktionell; I: ischämisch; g: gemischt

LVEF: linksventrikuläre Auswurfraction; NYHA: New York Heart Association: Einteilung für Beschwerden

Diskussion:

Die Übersicht in Tabelle 2 fasst die bisher publizierten Studien zusammen. Es handelt sich um Beobachtungsstudien. Die ersten Ergebnisse einer randomisierten Untersuchung, EVEREST II, liegen erst als Kongressmitteilung vor. EVEREST II soll die Frage beantworten, wie sicher und wirksam das Mitralklappen-Clip-Verfahren im Vergleich mit der herkömmlichen Klappenoperation ist.

Bei der Ersteinführung des Mitralklappen-Clip-Verfahrens in den USA wurden Patientinnen und Patienten behandelt, bei denen auch eine herkömmliche Klappenoperation in Frage kam. So war gewährleistet, dass man allfällige Komplikationen mit einer Operation am offenen Herzen beherrschen konnte. Feldmann et al. (2005) berichteten über sechs von 27 Patienten, die innerhalb von 1 bis 113 Tagen nach Einlage des Clips operiert wurden.

Gestützt auf die positiven Erfahrungen aus den USA behandelten die europäischen Kardiologen eine andere Patientengruppe. Das Mitralklappen-Clip-Verfahren kam bei Patientinnen und Patienten zur Anwendung, bei denen eine offene Operation am Herzen wegen des hohen Risikos nicht in Frage kam.

Die unterschiedliche Auswahl der Patientinnen und Patienten erklärt auch, warum in der EVEREST-Population die degenerative Ursache der Mitralklappeninsuffizienz und in den europäischen Publikationen die funktionell(-ischämischen) Klappenerkrankungen überwiegen. Häufig sind es die Patientinnen und Patienten mit funktionell (ischämischer) Ursache der Mitralklappeninsuffizienz, die wegen der zu Grunde liegenden Herzerkrankung ein hohes Operationsrisiko aufweisen.

2.1 Erwünschte Wirkungen

2.1.1 Studienergebnisse

Die Tabelle 3 enthält eine Zusammenfassung der erwünschten Wirkungen der berücksichtigten Studien, die im Folgenden diskutiert werden:

Publikation	Anzahl Patienten	Erwünschte Wirkungen bei Entlassung		Erwünschte Wirkungen nach 30 Tagen	Erwünschte Wirkung nach 3, 6 und 12 Mt.
		Erfolgreiche Implantation Mitralklappen-Clip	Verbesserung (Verb.) der Mitralklappensuffizienz (MI, Stufen (St.) 1-4)		
Feldman et al., 2005	27	22 (81%)	MI ≤ 2+: 18 (67%)	MI ≤ 2+: 14 (52%)	MI ≤ 2+: 13 (48%)
Feldman et al., 2009	107	96 (90%)	MI ≤ 2+: 79 (74%)	-	- ²⁾
Pedrazzini et al., 2010	25	22 (88%) - 1 Clip: 12 - 2 Clip: 10	MI ≤ 2+: 20 (80%)	Verb. Ø 3.2 -> 2.1 (NYHA-Klassen) 15 Pat. Verb.; 4 Pat. k. Verb. bzw. Verschl.	auch nach 3 Mt. wurde eine erhebl. Verb. festgestellt (NYHA-Klassen)
Franzen et al., 2010	51	49 (96%) - 1 Clip: 34 - 2 Clip: 14 - 3 Clip: 1	MI ≤ 2+: 46 (90%) Verb. 1 St.: 16 Verb. 2 St.: 24 Verb. 3 St.: 9	Keine Verb.: 5 Verb. 1 Kl.: 30 Verb. 2 Kl.: 14	-
Tamburino et al. 2010	31	31 (100%) - 1 Clip: 19 - 2 Clip: 12	MI ≤ 2+: 30 (97%) 28 Pat. mit 4+ vor OP: Verb. ≥ 1 St.: 1 Verb. ≥ 2 St.: 9 Verb. ≥ 3 St.: 18	Alle Pat. in I oder II (NYHA-Klassen); bei allen Pat. verbesserte klinische Symptome; LVEF: 43% (nicht signifikant verändert)	-

Tabelle 3: Erwünschte Wirkungen aus Publikationen zu Studien zu Mitralklappen-Clip

2) In einer Untergruppe von 65 Pat. mit Verlaufsbeob. über 1 J.: nach 12 Mt. 92% in NYHA I-II; Klinik besser bei 74%, unverändert: 21%, verschlechtert: 6%

2.1.2 Diskussion

Der Erfolg der Behandlung der schweren Mitralklappeninsuffizienz misst sich an der Verlängerung des Überlebens der Patientinnen und Patienten, an der Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit und an der messbaren Verbesserung der Klappenfunktion. Eine neue Methode wie das Mitralklappen-Clip-Verfahren sollte zudem mit einer etablierten Methode, vorzugsweise in einer randomisierten Studienanlage, verglichen werden. Im Falle der schweren Mitralklappeninsuffizienz ist dies die Klappenoperation am offenen Herzen, sei es als Rekonstruktion oder als Ersatz der Klappe.

Aus mehreren Publikationen geht hervor, dass sich die Leistungsfähigkeit der Patientinnen und Patienten nach einer Klappenoperation deutlich verbessert (zusammengefasst bei Enriquez-Sanchez et al. 2009 und Pedrazzini et al., 2009).

Die EVEREST II Studie macht den Vergleich zwischen Mitralklappen-Clip und Klappenoperation. Die Resultate sind aber, wie erwähnt, noch nicht publiziert. In der als Kongressmitteilung vorliegenden Zusammenfassung wurde über das Ergebnis nach 12 Monaten bei 124 Patienten, die mit Mitralklappen-Clip und bei 64 Patienten, die mit Klappenchirurgie behandelt wurden, berichtet. Bezüglich Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit sind die Resultate nach einem Jahr durchaus vergleichbar. Da es sich nicht um eine vollständig publizierte Studie handelt, sind die Resultate nicht in der Tabelle 3 aufgeführt.

Solide Daten zur Langzeit-Wirkung der Katheter-basierten Behandlung der Mitralklappeninsuffizienz mit Mitralklappen-Clip fehlen noch. Eine klare Voraussetzung, damit der Mitralklappen-Clip seine Wirkung überhaupt entfalten kann, ist die erfolgreiche Platzierung des Clips. Indikatoren für die Wirksamkeit sind die echokardiographisch messbare Reduktion der Mitralklappeninsuffizienz und die Verbesserung der Leistungsfähigkeit bzw. die Abnahme der Beschwerden (Tabelle 3).

Rate der erfolgreichen Clip-Implantation

Bei EVEREST I lag die Rate der erfolgreich implantierten Clips bei 82%. Diese Rate hat sich bei den zusätzlich ausgewerteten Studien verbessert, was wohl einerseits auf die zunehmende Erfahrung bei der Indikationsstellung (es wurden vorwiegend Patientinnen und Patienten mit ischämischer Mitralklappeninsuffizienz behandelt) und der Implantationstechnik, andererseits aber auch darauf zurückzuführen ist, dass insbesondere in Europa häufig mehr als ein Clip pro PatientIn implantiert wird. Die Raten der erfolgreichen Implantationen liegen in Europa zwischen 88 und 100%.

Reduktion der Mitralklappeninsuffizienz

Die Gruppe um Feldmann definiert die Behandlung mittels Mitralklappen-Clip u.a. dann als erfolgreich, wenn der Grad der Mitralklappeninsuffizienz nach der Behandlung in der echokardiographischen Darstellung bei ≤ 2 liegt (zur 4-Stufen Skala siehe Seite 2 im vorliegenden Bericht). Bei den 27 in die Studie aufgenommenen Patientinnen und Patienten der EVEREST I Studie zeigten 18 (67%) eine entsprechende Reduktion der Mitralklappeninsuffizienz unmittelbar nach dem Eingriff. Zudem war es nur bei 22 von 27 Patienten gelungen, einen Clip zu platzieren. Das Resultat bezüglich Reduktion der Mitralklappeninsuffizienz auf ≤ 2 verschlechterte sich nach 30 Tagen auf 52% und nach sechs Monaten auf 48%, d.h. bei lediglich knapp der Hälfte der Patientinnen und Patienten wurde das Behandlungsziel (Mitralklappeninsuffizienz ≤ 2) nach sechs Monaten erreicht.

Gemäss Feldman et al., 2009, hat sich mit zunehmender Erfahrung die Rate der Patientinnen und Patienten mit einer Reduktion der Mitralklappeninsuffizienz unmittelbar nach der Behandlung auf mindestens die Stufe 2+ auf 74% erhöht.

In Europa, wo bisher allerdings eine andere Patientengruppe behandelt wurde (vgl. auch Kap. 2.3.1), wird von wesentlich besseren Ergebnissen berichtet: Die Raten der Reduktion der Mitralklappeninsuffizienz mindestens auf die Stufe 2+ unmittelbar nach der Behandlung liegen zwischen 80% und 97% (Tamburino 2010, Pedrazzini 2010, Franzen 2010).

Verbesserung der Leistungsfähigkeit, Abnahme der Beschwerden

Zur Verbesserung der Leistungsfähigkeit über eine längere Zeitperiode sind bisher wenige Daten publiziert worden. So berichtet Feldmann 2009 über 65 Patientinnen und Patienten, bei denen der Verlauf über 12 Monate bekannt war. 92% waren in den NYHA-Klassen I-II: das heisst, sie verspürten entweder keine Atemnot oder nur bei starker Anstrengung. Generell gaben 74% an, dass es Ihnen besser gehe als vor einem Jahr. 21% verspürten keine Änderung, bei 6% war eine Verschlechterung aufgetreten. Die europäischen Autoren (Tamburino, Pedrazzini, Franzen) haben noch nicht über den Langzeitverlauf berichtet.

Die in Interviews befragten Fachspezialisten waren sich einig, dass das Mitralklappen-Clip-Verfahren eine weiter zu verfolgende neue Methode ist. Als zentrale Herausforderung wird der Nachweis der langfristigen Wirksamkeit des Mitralklappen-Clip-Verfahrens angesehen. Dies sollte möglichst im Rahmen von wissenschaftlichen Untersuchungen bzw. durch Führen und Auswerten von Registern³ geschehen. Bei Registern ist es wichtig, dass die Informationen Interes-

³ In der Medizin wird unter einem Register eine Datenbank verstanden, in die fortlaufend alle Patientinnen und Patienten Eingang finden, die einem bestimmten Kriterium genügen. Dieses Kriterium kann eine Krankheit sein (zum Beispiel eine Krebskrankheit)

sierten zur Verfügung stehen, wobei dem Datenschutz die notwendige Aufmerksamkeit zu schenken ist (Anonymisierung der Daten).

oder eine bestimmte Behandlung (wie die Katheter-basierte Behandlung der Mitralklappeninsuffizienz). Das Register enthält zu jedem Patienten einen definierten Datensatz (wie Geburtsdatum, wesentliche Begleitkrankheiten, Komplikationen der Behandlung, körperlicher Zustand bei Verlaufskontrollen, Todesdatum usw.). Die Daten werden regelmässig gesichtet und erlauben, gerade bei experimentellen Methoden wie der Katheter-basierte Behandlung der Mitralklappeninsuffizienz, den Erfolg einer Therapie zu beurteilen, aber auch frühzeitig Probleme zu erkennen.

2.2 Unerwünschte Wirkungen

2.2.1 Studienergebnisse

Die Tabelle 4 enthält eine Zusammenfassung der unerwünschten Wirkungen der berücksichtigten Studien, die im Folgenden diskutiert werden:

Publikation	Anzahl Patienten	Unerwünschte Wirkungen während Spitalaufenthalt		Unerwünschte Wirkung innerhalb 30 Tagen		Bemerkungen
		Todesfälle	Komplikationen	Todesfälle	Komplikationen	
Feldman et al., 2005	27	k. A.	k. A.	0	4 (15%) - 1 Hirnschlag - 3 Teilabriss des Clip	
Feldman et al., 2009	107	1 (1%); kein Clip implantiert	10 Pat. mit MAE (9%)	-	-	
Pedrazzini et al., 2010	25	-	-	2 (3. Pat. nach 40 Tagen)	2 zusätzliche Kompl.	MAE nach 30 Tagen: 5 (20%)
Franzen et al., 2010	51	0	9 AE (18%) bei 4 Pat.	1 (2%)	k. A.	
Tamburino et al. 2010	31	-	-	1 (3%)	1 (3%)	MAE nach 30 Tagen: 2 (6%)

Tabelle 4: Unerwünschte Wirkungen aus Publikationen zu Studien zum Mitralklappen-Clip

Abkürzungen: MACE: **Major Adverse Cardiac Events**; MAE: **Major Adverse Events**

2.2.2 Diskussion

Bei der Behandlung der schweren Mitralklappeninsuffizienz stehen, unabhängig vom angewendeten Verfahren, die folgenden unerwünschten Wirkungen im Vordergrund: Tod während des Eingriffs, vorübergehendes Herzversagen (Schock), Thromboembolie mit Schlaganfall, akuter Myokardinfarkt, Infektion; im weiteren Verlauf aber auch Rehospitalisation und Reoperation sowie Tod, welche auf den Eingriff an der Mitralklappe zurückgeführt werden können. Für das Katheter-basierte Verfahren sind zusätzlich der Misserfolg beim Platzieren des Clips, der Ausriss des Clips und die Verschlechterung der Klappenfunktion durch Clip-induzierte Schäden an der Klappe von Interesse.

Die in Tabelle 4 dargestellten Daten zeigen, dass das Mitralklappen-Clip-Verfahren während des Eingriffs und in den folgenden Wochen mit wenig unerwünschten Wirkungen behaftet ist, welche direkt auf den Mitralklappen-Clip zurückzuführen sind. Zu beachten ist, dass die Patientinnen und Patienten der europäischen Publikationen zum Zeitpunkt der Intervention als nicht operabel galten und mit dem erhöhten Operationsrisiko auch generell ein höheres Risiko für Komplikationen aufwiesen (Tamburino et al., 2010, Franzen et al., 2010, Pedrazzini et al., 2010).

Damit fällt für die Katheter-basierte Behandlung der Vergleich mit den herkömmlichen operativen Verfahren günstig aus. Die Operation am offenen Herzen selbst ist naturgemäss mit mehr unerwünschten Wirkungen behaftet. Auch hier wird allerdings erst die Erfahrung über mehrere Jahre abschliessend zeigen, ob unerwünschte Wirkungen beim Mitralklappen-Clip-Verfahren auch langfristig nur in geringem Umfang auftreten.

2.3 Bestimmung der QALY

2.3.1 Studienergebnisse

Die Abklärungen zur Behandlung der Mitralklappeninsuffizienz – insbesondere die Auswertung der diskutierten Studien zum Einsatz vom Mitralklappen-Clip und die Gespräche mit den Fachspezialisten – zeigten, dass für die weitere Bearbeitung vereinfachend drei Patientengruppen unterschieden werden können:

- A. Patientinnen und Patienten mit schwerer Mitralklappeninsuffizienz und erheblicher Vorschädigung der linken Herzkammer und/oder anderen zu hohen Risiken für die chirurgische Behandlung, bei denen sich die Mitralsegel für die Platzierung eines oder mehrerer Clips

eignen⁴. Diese Patientinnen und Patienten konnten bisher nur medikamentös behandelt werden.

- B. Patientinnen und Patienten mit schwerer Mitralklappeninsuffizienz und Vorschädigung der linken Herzkammer, für die eine chirurgische Behandlung zurzeit die Methode der Wahl ist.
- C. Patientinnen und Patienten mit mässiger bis schwerer Mitralklappeninsuffizienz ohne Symptome und keiner oder minimaler Vorschädigung der linken Herzkammer. Bei dieser Patientengruppe wird vermutet, dass ein frühzeitiger Eingriff die Überbeanspruchung der linken Herzkammer und damit langfristige Schäden verhindern könnte.

Für die Katheter-basierte Behandlung liegen zur Patientengruppe A erste Ergebnisse aus europäischen Beobachtungsstudien vor, während die Daten zur entsprechenden Untergruppe aus der EVEREST-Studie noch nicht publiziert sind. Weiter sind aus EVEREST I und II erste Ergebnisse zur Patientengruppe B veröffentlicht. Zur Patientengruppe C liegen weder für die chirurgische noch die perkutane Behandlung mit dem Mitralklappen-Clip Studienergebnisse vor.

Die bisherigen Studien zeigen, dass der Einsatz des Mitralklappen-Clip in Europa bei der Patientengruppe A zurzeit und auch in näherer Zukunft im Vordergrund steht. Dies gilt insbesondere auch für die Schweiz, was auch der übereinstimmenden Meinung der konsultierten Fachspezialisten entspricht. Wesentliches Ziel für die nächsten Jahre ist das Sammeln von Erfahrungen bezüglich der Langzeitwirkung des Mitralklappen-Clip-Verfahrens.

Um trotz der fehlenden Daten bezüglich Langzeitwirkungen im Rahmen der vorliegenden Arbeit eine Aussage und letztlich Empfehlungen machen zu können, wird hier ein etwas anderer Ansatz als bei den bisher im Rahmen des Medical Board bearbeiteten Fragestellungen gewählt. Es wird aufgezeigt, in welchem Bereich die Wirkung des Mitralklappen-Clip liegen muss, damit ein günstiges Kosten-Wirksamkeits-Verhältnis resultiert. Die Analyse beschränkt sich auf die Patientengruppe A.

Damit der Ansatz gut verständlich bleibt, wird darauf verzichtet, im Folgenden auch die Kosten zu variieren. Eine Veränderung der Kosten würde sich ebenfalls auf das Kosten-Wirksamkeits-Verhältnis auswirken.

Gemäss methodischem Ansatz wird für die Bestimmung der Lebensqualität der Karnofsky-Index zu Grunde gelegt (vgl. Abbildung 5).

4 Dabei sind die Morphologie und der Mechanismus der Mitralklappeninsuffizienz zu berücksichtigen: zum Beispiel weisen viele Patienten und Patienten mit einer Mitralklappeninsuffizienz eine relevante Erweiterung des Anulus der Mitralklappe auf. Diese Pathologie wird zum Beispiel mit dem Mitralklappen-Clip nicht angegangen. Andere Patienten leiden an der sogenannten Barlow Krankheit mit überschüssendem Gewebe an beiden Segeln. Hier müssen, nach Auskunft des Herzchirurgen, in der Regel Segelanteile reseziert werden, um die Koaptation (optimale Kontaktfläche des vorderen mit dem hinteren Segel) wiederherzustellen.

1.0	Keine Beschwerden, keine Zeichen der Krankheit.
0.9	Fähig zu normaler Aktivität, kaum oder geringe Symptome.
0.8	Normale Aktivität mit Anstrengung möglich. Deutliche Symptome.
0.7	Selbstversorgung. Normale Aktivität oder Arbeit nicht möglich.
0.6	Einige Hilfestellung nötig, selbständig in den meisten Bereichen.
0.5	Hilfe und medizinische Versorgung wird oft in Anspruch genommen.
0.4	Beträchtlich behindert. Qualifizierte Hilfe praktisch täglich benötigt.
0.3	Schwerbehindert. Hospitalisation erforderlich.
0.2	Schwerkrank. Intensive medizinische Maßnahmen erforderlich.
0.1	Moribund. Unaufhaltsamer körperlicher Verfall.
0.0	Tod.

Abbildung 5: Definition des Lebensqualitätsgrads gemäss Karnofsky-Index

2.3.2 Annahmen und Berechnungen

Um Vergleiche zwischen verschiedenen Behandlungskonzepten machen zu können, werden die QALYs für die Alternativen (ohne/mit Implantation des Mitralklappen-Clip) berechnet. Für die Behandlung mit dem Mitralklappen-Clip werden drei Szenarien mit unterschiedlichen Langzeit-Wirkungen des Mitralklappen-Clip einander gegenübergestellt und die entsprechenden QALYs berechnet. Dabei wird ein Standardpatient zu Grunde gelegt. Weiter wird von der Annahme ausgegangen, dass andere Behandlungen (z.B. für Begleiterkrankungen) unabhängig vom Behandlungskonzept bzw. den Szenarien vorgenommen werden und damit das Ergebnis der Kosten-Wirksamkeits-Betrachtung nicht beeinflussen.

Es werden folgende Annahmen getroffen (vgl. Abbildung 6):

Annahmen für alle drei Szenarien identisch:

- Der Patient ist bei Diagnosestellung 71 Jahre alt und verfügt vor dem Eingriff über einen Lebensqualitätsgrad von durchschnittlich 0.5 (gemäss Abbildung 5: 'Hilfe und medizinische Versorgung wird oft in Anspruch genommen').
- Die Lebenserwartung ohne Mitralklappen-Clip beträgt im Durchschnitt zwei Jahre mit sukzessiv abnehmender Lebensqualität.
- Die Behandlung mit Mitralklappen-Clip verbessert die Lebensqualität kurzfristig auf 0,7 (gemäss Abbildung 5: 'Selbstversorgung. Normale Aktivität oder Arbeit nicht möglich.').

Szenarium 1 („realistisch“):

- Innerhalb eines Jahres vermindert sich die Lebensqualität aus verschiedenen Gründen (Nachlassen der Wirkung des Mitralklappen-Clips, Verschlechterung der Begleiterkrankungen usw.) wieder auf 0,5.
- Ab diesem Zeitpunkt ist die Lebenserwartung zwei Jahre mit sukzessiv abnehmender Lebensqualität.

Szenarium 2 („pessimistisch“):

- Die Lebensqualität vermindert sich – ausgehend vom höheren Niveau unmittelbar nach Einsetzen des Mitralklappen-Clips – kontinuierlich und erreicht nach etwas mehr als einem halben Jahr das Niveau vor der Behandlung.
- Insgesamt verändert sich die Lebenserwartung ohne oder mit Einsetzen des Mitralklappen-Clips nicht.

Szenarium 3 („optimistisch“):

- Die Lebensqualität vermindert sich erst nach zwei Jahren wieder auf den Wert vor dem Einsetzen des Mitralklappen-Clips (0,5).
- Ab diesem Zeitpunkt ist die Lebenserwartung zwei Jahre mit sukzessiv abnehmender Lebensqualität.

Für die Berechnung der QALY werden zusätzlich folgende (vereinfachende) Annahmen gemacht:

- Bei 10% der Fälle ist die Behandlung mit Mitralklappen-Clip initial nicht erfolgreich (Clip nicht implementierbar, keine Verbesserung der Mitralklappeninsuffizienz feststellbar).
- Komplikationen im Sinne von unerwünschten Wirkungen treten infolge der Behandlung mit Mitralklappen-Clip zwar auf, werden im Sinne einer konservativen Annahme in den Berechnungen jedoch nicht berücksichtigt.
- Aufgrund der geringen Zeitspanne des Spitalaufenthalts für die Behandlung wird diese Phase bei der QALY-Bestimmung nicht separat berechnet, da sie in der Gesamtberechnung nicht ins Gewicht fällt.

Daraus ergeben sich für die Alternativen bzw. die Szenarien folgende QALY-Berechnungen. Es werden jeweils die Mittelwerte pro Jahr verwendet:

ohne Mitralklappen-Clip: $1J. * 0,375 + 1J. * 0,125 = 0,5$ QALY

mit Mitralklappen-Clip Sz. 1: $(1J. * 0,6 + 1J. * 0,375 + 1J. * 0,125) * 0,9 = 0,99$ QALY

mit Mitralklappen-Clip Sz. 2: $(1J. * 0,525 + 1J. * 0,175) * 0,9 = 0,63$ QALY

mit Mitralklappen-Clip Sz. 3: $(1J. * 0,65 + 1J. * 0,55 + 1J. * 0,375 + 1J. * 0,125) * 0,9 = 1,53$ QALY

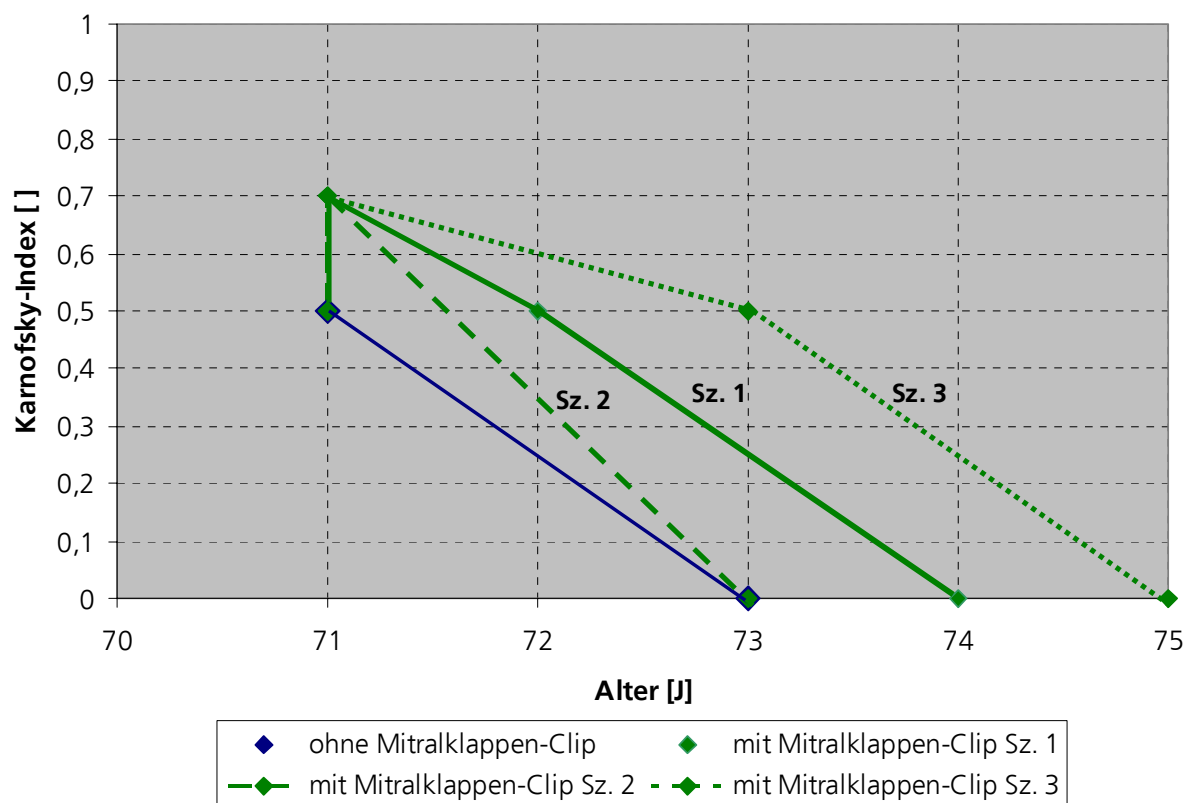


Abbildung 6: Krankheitsverlauf ohne und mit Behandlung mit dem Mitralklappen-Clip

2.3.3 Diskussion

Die perkutane, Katheter-basierte Behandlung führt bei allen betrachteten Szenarien zu einem verbesserten Ergebnis gegenüber dem Verzicht auf die Behandlung. Je nach Annahmen variiert der Gewinn an Lebensqualität und Lebensdauer, gemessen in QALY:

- Beim Szenarium 1 mit einer Lebensqualitätsverbesserung im ersten Jahr und einer Lebensverlängerung ebenfalls um ein Jahr resultiert eine Verbesserung von 0,49 QALY (0,99 – 0,5).
- Beim pessimistischeren Szenarium 2 wird mit dem Mitralklappen-Clip zwar eine Lebensqualitätsverbesserung um einige Monate erreicht, die Lebensdauer insgesamt kann jedoch nicht verlängert werden. Es resultiert lediglich eine Verbesserung um 0,13 QALY (0,63 – 0,5).
- Beim optimistischeren Szenarium 3 wird mit dem Mitralklappen-Clip sowohl die Lebensqualität während zweier Jahre verbessert und auch die Lebensdauer um zwei Jahre verlängert werden. Es resultiert eine erhebliche Verbesserung um 1,03 QALY (1,53 – 0,5).

An dieser Stelle sei nochmals betont, dass unerwünschte Wirkungen infolge der Behandlung mit dem Mitralklappen-Clip nicht berücksichtigt wurden. Da bisher sehr wenige Fälle berichtet wurden, welche die Lebenserwartung verkürzen oder die Lebensqualität über längere Zeit massgeb-

lich vermindern, scheint diese Annahme gerechtfertigt. Gegebenenfalls würden die ausgewiesenen Verbesserungen entsprechend vermindert.

3 Kosten

Es werden die direkten Kosten berücksichtigt, d.h. sämtliche Kosten, die im Zusammenhang mit der perkutanen, Katheter-basierten Behandlung eines Patienten anfallen. Dazu gehören neben den Materialkosten für den Mitralklappen-Clip insbesondere die Kosten für den Spitalaufenthalt sowie ärztliche Konsultationen usw. Weiter werden grundsätzlich auch die Kosten für die Behandlung von allfälligen unerwünschten Wirkungen berücksichtigt. Damit umfassen die direkten Kosten sämtliche Aufwendungen, die bei den Kostenträgern im Gesundheitswesen (Krankenkasse, Kantone, Patientinnen und Patienten (Selbstbehalt, Franchise)) für das Einsetzen des Mitralklappen-Clip anfallen.

Die betrachtete Patientengruppe A weist in vielen Fällen Begleiterkrankungen auf, die ebenfalls Behandlungen erfordern und damit Kosten verursachen. Im Folgenden wird davon ausgegangen, dass sich diese Kosten zwischen den Patientinnen und Patienten ohne und mit Einsetzen eines Mitralklappen-Clip nicht massgeblich unterscheiden. Damit haben sie einen vernachlässigbaren Einfluss auf das Kosten-Wirksamkeits-Verhältnis und werden im Folgenden nicht berücksichtigt.

Indirekte Kosten und intangible Kosten (z.B. infolge Schmerz und Leid) werden nicht berücksichtigt. Sie spielen in der vorliegenden Fragestellung eine untergeordnete Rolle, da z.B. das Thema Arbeitsfähigkeit insbesondere wegen des Alters oder des Allgemeinzustandes der Patientinnen und Patienten kaum relevant ist. Die intangiblen Kosten werden zumindest teilweise durch Berücksichtigung der Lebensqualität abgedeckt.

Da in der Schweiz erst seit letztem Jahr (2009) die perkutane, Katheter-basierte Behandlung mit dem Mitralklappen-Clip durchgeführt wird, sind keine auswertbaren Daten zu den Kosten vorhanden. Im Rahmen der Interviews mit den Fachspezialisten konnten entsprechende Zahlen eruiert werden. Im Rahmen dieses Berichts wurden die direkten Kosten für diese Behandlung mit durchschnittlich CHF 55'000.-- veranschlagt. Davon entfallen CHF 32'000.- auf das Medizinalprodukt Mitraclip® einschliesslich Einführungssystem. Sie liegen damit in etwa gleich hoch wie die Kosten für die chirurgische Mitralklappenrekonstruktion einschliesslich Rehabilitation⁵. Die geringeren Kosten für die Operation und den in der Regel kürzeren Spitalaufenthalt werden bei der perkutanen, Katheter-basierten Behandlung durch die Kosten des Mitralklappen-Clip kompensiert.

⁵ Die Kosten können stark variieren und hängen von zahlreichen Faktoren ab (Sternotomie oder mini-laterale Thoraktomie, Art der Rehabilitation, Komplikationen usw.).

4 Gegenüberstellung von Kosten und Wirkungen

Zur Bildung der Kosten-Wirksamkeits-Verhältnisse sind die Wirkungen und die Kosten mit und ohne Einsatz des Mitralklappen-Clip einander gegenüberzustellen. Entsprechend den unterschiedlichen Wirkungen je nach Szenarium gemäss Kapitel 2 resultieren auch unterschiedliche Kosten-Wirksamkeits-Verhältnisse.

Die Kosten-Wirksamkeits-Verhältnisse der Behandlung ohne und mit Mitralklappen-Clip betragen demnach (vgl. Abbildung 7):

Szenarium 1: CHF 55'000.- / (0,99 QALY – 0,5 QALY) = 112'245.- CHF/QALY

Szenarium 2: CHF 55'000.- / (0,63 QALY – 0,5 QALY) = 423'077.- CHF/QALY

Szenarium 3: CHF 55'000.- / (1,53 QALY – 0,5 QALY) = 53'398.- CHF/QALY

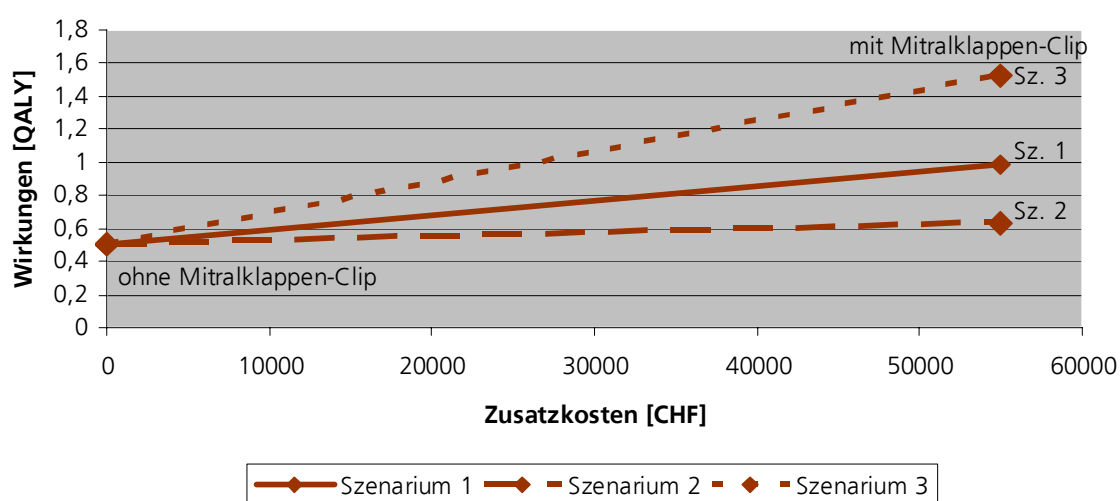


Abbildung 7: Kosten-Wirksamkeits-Verhältnis für die Behandlung der schweren Mitralklappeninsuffizienz bei Einsatz des Mitralklappen-Clip bei der Patientengruppe A (es handelt sich um Zusatzkosten, da die Kosten für die medikamentöse Behandlung der Mitralklappeninsuffizienz und die Behandlung von Begleiterkrankungen nicht berücksichtigt werden)

Dies bedeutet, dass bei einer Behandlung mit dem Mitralklappen-Clip je nach Szenarium zwischen rund CHF 50'000.- und über CHF 400'000.- für ein zusätzliches Lebensjahr bei optimaler Lebensqualität aufgewendet werden.

Damit bewegt sich das Spektrum für die noch ausstehende Bewertung der Langzeitwirkung des Mitralklappen-Clips im folgenden Bereich:

- Bestätigen sich die Annahmen gemäss Szenarium 3 („optimistisch“) oder werden sie gar übertroffen, weist die Behandlung ein günstiges Kosten-Wirksamkeits-Verhältnis auf.
- Liegen die erreichbaren Werte im Bereich von Szenarium 1 („realistisch“), so liegt das Kosten-Wirksamkeits-Verhältnis in einem Übergangsbereich.
- Werden lediglich die Werte gemäss Szenarium 2 („pessimistisch“) erreicht oder gar unterschritten, ist das Kosten-Wirksamkeits-Verhältnis ungünstig.

5 Abwägung der ethischen Aspekte

5.1 Erwägungen zu den wissenschaftlichen Grundlagen

Für die perkutane, Katheter-basierte Behandlung der schweren Mitralklappeninsuffizienz liegen derzeit publiziert nur Beobachtungsstudien mit geringen Fallzahlen vor. Die hier vorgestellten Abwägungen stützen sich angesichts der geringen Falldaten neben den Studienergebnissen insbesondere auch auf die Einschätzungen der interviewten Fachspezialisten. Die langfristige Wirksamkeit der perkutanen, Katheter-basierten Behandlung der Mitralklappeninsuffizienz ist im Vergleich mit der Klappenchirurgie am offenen Herzen noch nicht mit wissenschaftlichen Studien belegt. Die bisherigen Erfahrungen über einen vergleichsweise kurzfristigen Zeitraum weisen auf eine vergleichbare Wirksamkeit der Anwendung der Katheter-basierten Behandlung und der Herzklappenchirurgie. An der Mitralklappe einen Clip via Katheter zu platzieren, ist mit weniger Eingriffsrisiken verbunden, als eine Operation am offenen Herzen und zusätzlich wird das Trauma des Zugangs erheblich reduziert. Alternative Therapiemöglichkeiten zur offenen Herzoperation sind daher aufgrund der Verpflichtung, Risiken möglichst zu minimieren, näher zu prüfen. Gleichzeitig kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass sich das neue Verfahren langfristig nicht bewährt, weil beispielsweise bisher unbekannte Verschleisserscheinungen am Clip oder sekundäre Einrisse des Klappengewebes am geclippten Standort) auftreten könnten. Die Anwendung der Katheter-basierten Behandlung befindet sich daher aus wissenschaftlich methodischer Sicht noch in der experimentellen Phase. Die Möglichkeiten dieser neuen Methode sollten denn auch im Rahmen von kontrollierten Studien weiter abgeklärt werden.

Da sich die neue Technik derzeit noch in der experimentellen Phase befindet, wird sie in Europa und in der Schweiz bisher nur an nicht operablen Patientinnen und Patienten angewendet. Für die weiteren ethischen Abwägungen wird die bereits vorgestellte Einteilung der Patientinnen und Patienten in drei Gruppen aufgenommen: A) Patientinnen und Patienten mit schwerer Mitralklappeninsuffizienz, erheblicher Vorschädigung der linken Herzkammer und/oder zu hohen anderen Risiken für eine Operation, B) Patientinnen und Patienten mit schwerer Mitralklappeninsuffizienz und Vorschädigung der linken Herzkammer, für die eine chirurgische Behandlung derzeit die Methode der Wahl ist und C) Patientinnen und Patienten mit mässiger bis schwerer Mitralklappeninsuffizienz ohne Symptome und keiner oder minimaler Vorschädigung der linken Herzkammer, bei denen ein frühzeitiger Eingriff die Überbeanspruchung der linken Herzkammer und damit langfristig Schäden verhindern kann.

5.2 Sozialethische Abwägung

Das Krankheitsbild der Mitralklappeninsuffizienz ist ein gesellschaftlich relevantes Krankheitsbild mit hoher Prävalenz und relevanter gesamtgesellschaftlicher Ressourcenbelastung. Fortschritte in der Behandlung und damit eine Lebensverlängerung und eine Verbesserung der Lebensqualität der betroffenen Personen sind aus gesamtgesellschaftlicher Perspektive wünschenswert.

Die Angemessenheit des Kosten-Wirksamkeits-Verhältnisses der Katheter-basierten Behandlung kann angesichts der fehlenden wissenschaftlichen Daten für die Schweiz noch nicht beurteilt werden. Auffallend hoch sind die Produktkosten, welche sich auf das Kosten-Wirksamkeits-Verhältnis in jedem Fall ungünstig auswirken.

Die ersten Anwendungen sind erfolgversprechend, so dass die Methode weiter zu verfolgen ist. Damit über die Wirksamkeit eines neuen, komplexen und hochspezialisierten Verfahrens wie der Katheter-basierten Behandlung der schweren Mitralklappeninsuffizienz realistische Aussagen gemacht werden können, braucht es genügend hohe Fallzahlen, auch damit das Behandlungsteam die nötige Erfahrung sammeln kann. Nur so lässt sich die Anwendung dieser neuen Technik in der experimentellen Phase gegenüber den Patientinnen und Patienten rechtfertigen. Dies bedeutet, dass diese neue Methode in den nächsten Jahren vorerst nur in wenigen spezialisierten Zentren angewendet werden sollte.

Der experimentelle Status der Anwendung legt zweitens die Einschränkung auf die Patientengruppe A nahe, welche keine wirksamere Handlungsalternative haben und mit diesem neuen Verfahren zumindest eine Chance auf eine Verbesserung ihrer Lebensqualität bekommen. Bei dieser Patientengruppe handelt es sich denn auch um einen „last resort“ – Entscheid. In dieser Situation können im Einzelfall auch noch nicht abschliessend geprüfte Verfahren zur Anwendung kommen. Dies im Gegensatz zu den Patientengruppen B und C. Angesichts der bewährten Therapiemöglichkeiten, welche diesen beiden Patientengruppen zur Verfügung stehen, lässt sich die Anwendung der experimentellen Therapie nicht rechtfertigen. Für die Patientengruppen B und C sind denn auch weitere internationale, randomisierte und kontrollierte Studien notwendig, welche die längerfristige Wirksamkeit der neuen Methode überprüfen. Es muss sichergestellt sein, dass sich die Ärzte des experimentellen Entwicklungsstandes der neuen Behandlungsmethode bewusst sind.

Bei der Patientengruppe A fallen auf jeden Fall Zusatzkosten an. Inwiefern die Preisgestaltung bei diesem neuen Produkt grundsätzlich und nicht nur im Vergleich zur chirurgischen Mitralklappenrekonstruktion angemessen ist, ist weiter zu prüfen. Die Kosten für dieses Produkt und seine Anwendung erscheinen sehr hoch. Dieser Umstand könnte bei einem vielversprechenden Produkt mit Aussicht auf Indikationsausweitung und der hohen Prävalenz der Mitralklappeninsuffizienz in der Bevölkerung zur Kostensteigerung im Gesundheitswesen beitragen.

5.3 Individualethische Abwägung

5.3.1 Wahlmöglichkeit der Patientinnen und Patienten

Die perkutane, Katheter-basierte Behandlung der schweren Mitralklappeninsuffizienz eröffnet den Patientinnen und Patienten zusätzlich zu den medikamentösen und den chirurgischen Behandlungsmöglichkeiten eine neue Behandlungsvariante. Besonders bedeutsam ist dies für die Patientengruppe A), für welche chirurgische Eingriffe ein zu hohes Risiko bedeuten. Diese Patientinnen und Patienten erhalten daher mit dieser Behandlungsmethode überhaupt erstmals eine Wahlmöglichkeit zusätzlich zur medikamentösen Behandlung.

5.3.2 Frage des Informed Consent

Für jede Behandlung ist die informierte Zustimmung der Patientinnen und Patienten einzuholen. Bei medikamentösen Behandlungen im experimentellen Stadium muss vor der Behandlung die Zustimmung einer Ethikkommission, welche das Forschungsvorhaben beurteilt, eingeholt werden. Da es sich bei der perkutanen, Katheter-basierten Behandlung jedoch um ein Implantat handelt, muss vom Gesetz her keine Ethikkommission dessen experimentelle Anwendung überprüfen. Dies führt zu einer erhöhten Sorgfaltspflicht bei der Patienteninformation. Dies gilt ganz besonders bei Patientengruppen wie die Patientengruppe A, welche sonst keine wirksamen Therapiemöglichkeiten zur Verfügung haben. Bei der Patientengruppe A stellt sich angesichts ihres schlechten Gesundheitszustandes verbunden mit einer kurzen Lebenserwartung weniger die Frage der langfristigen Wirksamkeit. Sie sind über die Vor- und Nachteile der neuen Behandlungsmethode im Vergleich zur medikamentösen aufzuklären.

5.3.3 Diskriminierung

Es ist zu vermuten, dass heute in der Schweiz der Wohnort eines Patienten aus der Gruppe A einen massgeblichen Einfluss hat, ob er eine perkutane Katheter-basierte Behandlung der Mitralklappeninsuffizienz erhält oder nicht. Da sich das Verfahren noch im Experimentierstadium befindet, ist dies aus ethischer Sicht vertretbar.

Falls sich die neue Technik bewährt und der Patientennutzen ausgewiesen ist, ist dafür zu sorgen, dass sie allen Patientinnen und Patienten zugänglich wird, damit der ethisch bedeutsame Anspruch auf gleiche Wahl- und Behandlungsmöglichkeit nicht verletzt wird.

6 Abwägung der rechtlichen Aspekte

6.1 Ausgangslage

Der Mitralklappen-Clip ist ein gutes Beispiel dafür, wie komplex das sogenannte Medizinalrecht geworden ist. Eine rechtliche Beurteilung hat innerhalb einer komplizierten Matrix zu erfolgen, die u.a. staatsrechtliche (Kompetenzfragen), privatrechtliche (vertragliche Regelungen), aber auch strafrechtliche und wettbewerbsrechtliche Bereiche betrifft. Das Schwergewicht des sogenannten Medizinalrechts liegt aber im Bereich des Verwaltungsrechts, das sich vor allem mit Fragen der Qualifikation von Leistungserbringern, der Zulassung von Leistungen auf der einen Seite und der Anspruchsberechtigung der Patientinnen und Patienten sowie der Finanzierung von Leistungen auf der anderen Seite befasst.

In allen Bereichen sind Regeln zu beachten, die auf der Stufe internationaler Normsetzungen (z.B. EU-Richtlinien), von nationalen, interkantonalen, kantonalen, interkommunalen und kommunalen Rechtssetzern geschaffen – und laufend geändert – werden, meistens ohne wirklich befriedigende Koordination mit den Strukturen und Prozeduren auf anderen (gleich-, über- oder untergeordneten) Ebenen. Hinzu kommt, dass im konkreten Einzelfall – z.B. im Streit darüber, ob eine Leistung korrekt zugelassen wurde und ob und wie weit sie von der öffentlichen Krankenpflegeversicherung (OKP) übernommen werden muss – erst der Endentscheid der letzten Gerichtsinstanz (nach Jahren) endgültige Klarheit für die Behandlung dieses einen Falles schafft – allerdings oft mit Ausstrahlung auf viele weitere, ähnlich gelagerte Fälle. Grob vereinfachend ergibt sich folgende Matrix:

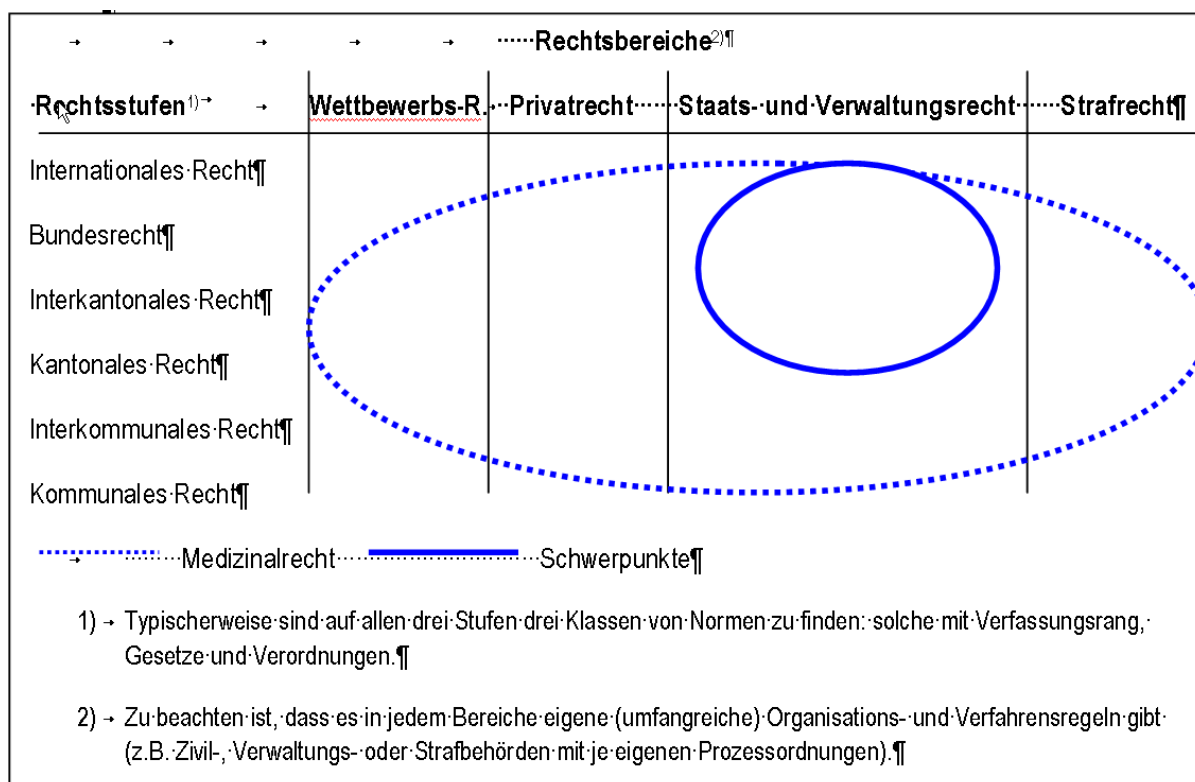


Abbildung 8: Einordnung des Medizinalrechts

Im Folgenden werden zuerst die Fragen der Zulassung des Mitralkappen-Clip als Leistung (Kap. 6.2) und danach die der Finanzierung aus Sicht des schweizerischen Krankenversicherungsgesetzes (KVG) behandelt (Kap. 6.3).

6.2 Zulassung des Mitralkappen-Clip unter Sicherheitsaspekten

Ausgangspunkt sind die Bestimmungen in Art. 45-51 des Heilmittelgesetzes (HMG), die sich mit den Anforderungen (Art. 45), dem Konformitätsbewertungsverfahren (Art. 46), dem Inverkehrbringen (Art. 47), der Abgabe und Anwendung (Art. 48), der Instandhaltungspflicht (Art. 49), der Ein- und Ausfuhr (Art. 50) sowie der Werbung für Medizinalprodukte (Art. 51) befassen. Der Gesetzgeber hat die detaillierte Regelung dieser Fragen weitgehend an den Bundesrat delegiert. Gestützt auf diese Ermächtigung hat der Bundesrat die Medizinprodukteverordnung (MePV) erlassen. Diese enthält in Art. 1 eine umfassende Legaldefinition, was i.S. des schweizerischen Rechts als Medizinprodukt gilt.

Art. 4 der MePV enthält die wichtigste Grundregel für die Zulassung von Medizinprodukten (Voraussetzungen): Nach Art. 4 Abs. 1 lit. a sind die grundlegenden Anforderungen für klassi-

sche Medizinprodukte festgelegt "in Anhang I der Richtlinie 93/42/EWG des Rates vom 14. Juni 1993 über Medizinprodukte (Richtlinie 93/42/EWG)". Zu beachten ist, dass es sich dabei um eine sogenannte dynamische Verweisung handelt, d.h. es gilt die Richtlinie (RL) 93/42/EWG in ihrer jeweils aktuellen Fassung (zuletzt geändert durch die RL 2007/47/EG, publiziert im Amtsblatt der EU vom 21.9.2007).

Die erwähnte RL 93/42/EWG ist gemäss Art. 5 Abs. 1 MePV auch massgebend für die Klassifizierung von Medizinprodukten sowie die Produkteinformation (Art. 7 MePV). Mit anderen Worten: die Zulassung für das Inverkehrbringen (Abgabe und Anwendung) des Mitralkappen-Clip ist nach dem europäischen Recht zu beurteilen, auf welches im schweizerischen Recht verwiesen wird.

Die Klassifizierung der Medizinprodukte ist im Anhang IX der RL 93/42/EWG geregelt. Regel 8 lautet wie folgt:

"Alle implantierbaren Produkte sowie zur langzeitigen Anwendung bestimmten chirurgisch-invasiven Produkte gehören zur Klasse IIb, es sei denn ... sie sollen in direktem Kontakt mit dem Herz, dem zentralen Kreislaufsystem oder dem zentralen Nervensystem eingesetzt werden; in diesen Fällen werden sie der Klasse III zugeordnet".

Dementsprechend fallen sowohl der *Steerable Guide Catheter* als auch das eigentliche *Clip Delivery System* des MitraClip®-Systems in die Klasse III.

Damit ein Medizinprodukt der Klasse III, die für das Inverkehrbringen erforderliche CE-Kennzeichnung⁶ erhält, muss es nach Art. 11 Abs. 1 der RL 93/42/EWG eines der drei im EU-Recht vorgesehenen Konformitätsbewertungsverfahren durchlaufen: Artikel 11 Abs. 1 Konformitätsbewertung lautet wie folgt:

"Für Produkte der Klasse III mit Ausnahme der Sonderanfertigungen und der für klinische Prüfungen bestimmten Produkte muss der Hersteller, damit die CE-Kennzeichnung angebracht werden kann, nach seiner Wahl eines der beiden folgenden Verfahren einhalten:

- a) *das Verfahren der EG-Konformitätserklärung (vollständiges Qualitätssicherungssystem) gemäss Anhang II, oder*
- b) *das Verfahren der EG-Baumusterprüfung gemäss Anhang III in Verbindung mit*

⁶ Das CE-Kennzeichen (Conformité Européenne) wurde geschaffen, um im freien Warenverkehr innerhalb von Europa gewisse Mindeststandards der Produktesicherheit zu gewährleisten. Das CE-Kennzeichen ist aber kein Gütesiegel, es bescheinigt lediglich, dass ein Produkt den produktspezifisch geltenden europäischen Richtlinien entspricht. Für die weitaus meisten Produkte erfolgt die CE-Kennzeichnung auf Grund einer Selbstdeklaration des Herstellers (Konformitätserklärung). Nur für "heiklere" (risikoreiche) Produkte ist nach der RL 93/42/EWG ein besonderes Konformitätsbewertungsverfahren durchzuführen.

-
- (i) dem Verfahren der EG-Prüfung gemäss Anhang IV, oder
- (ii) dem Verfahren der EG-Konformitätserklärung (Qualitätssicherung Produktion) gemäss Anhang V."

Der Mitralklappen-Clip MitraClip® wurde von der Evalve Inc. entwickelt, die 2009 von der Abbott Laboratories übernommen wurde. Die CE-Zertifikate für dieses System (Catheter und Clip) wurden von der niederländischen KEMA Quality B.V.⁷ ausgestellt und sind noch gültig bis zum 18. Juni 2013 (Erneuerung möglich und üblich). Somit liegt für den MitraClip® eine in der Schweiz gültige Zulassung vor.

6.3 Finanzierung des Mitralklappen-Clip über die OKP?

Grundsätzlich werden Mittel und Gegenstände, sofern sie in der Liste der Mittel und Gegenstände (MiGel) aufgeführt sind, zu den darin festgesetzten Listenpreisen über die OKP bezahlt. Implantate sind in der MiGel nicht aufgeführt. "Die Vergütung wird mit der entsprechenden Untersuchung oder Behandlung in den Tarifverträgen geregelt" (Art. 20a Abs. 2 der Krankenpflege-Leistungsverordnung, KLV).

Daraus ergibt sich für das schweizerische Medizinalwesen, dass einem grossen "Monopol-Anbieter" (Abbott Laboratories hat eine Börsenkapitalisierung von rund 75 Milliarden \$) eine Vielzahl (relativ) kleiner Tarifpartner gegenüber steht. 2008 hat der Preisüberwacher festgestellt, dass die Preiskalkulation für Medizinprodukte stark verbesserungsfähig wäre. Insbesondere sollten folgende Probleme angegangen werden:

- a) Trennung von Produkt- und Dienstleistungspreisen: Tatsächlich werden mit den meisten Medizinalprodukten auch umfangreiche Dienstleistungspakete "en bloc" mitverkauft (insbesondere Schulungs- und Serviceleistungen).
- b) Zentralisierung und Professionalisierung des Beschaffungswesens: Diesbezüglich sind in der Schweiz erste Ansätze (auf kantonaler Ebene) zu beobachten, die aber – angesichts der Position der Anbieter – als immer noch ungenügend zu bewerten sind.

⁷ Die KEMA Quality B.V. gehörte zur niederländischen KEMA Gruppe, die sich selber primär als "global provider of high quality services to the energy value chain" umschreibt. Der testing & certification-Bereich wurde per 1. November 2009 von der deutschen DEKRA übernommen.

- c) Beschaffungskoordination und Datenaustausch unter den Abnehmern: Anbieter versuchen gelegentlich, solche für sie unerwünschten Informationsflüsse durch "Vertraulichkeitsklauseln" in den Verträgen mit den Abnehmern zu verhindern. Nicht auszuschliessen ist auch, dass Monopol-Anbieter den Wettbewerb unter ihren Vertragspartnern zu ihren eigenen Gunsten ausnützen.

Anders als im Zulassungsverfahren für Arzneimittel und für Mittel und Gegenstände, die in der MiGel aufgeführt werden, gibt es im schweizerischen Recht keine Möglichkeit, die Preiskalkulation der Anbieter zu steuern; sie ist bei Implantaten allein Sache der Verhandlung. Bei Verhandlungen mit Monopolanbietern (was bei patentgeschützten Produkten sehr oft der Fall ist), ist der Verhandlungsspielraum der „Abnehmer“ aber klein, wenn man auf ein Produkt allein wegen des Preises nicht verzichten will oder kann. Eine andere Regelung würde eine Änderung der bestehenden Rechtsgrundlage voraussetzen – z.B. die Aufnahme der Implantate in die MiGel oder eine generelle Preisfestsetzung für Mittel und Gegenstände durch eine Behörde (wie dies z.B. in Frankreich der Fall ist).

Gemäss der Rechtsprechung (noch zum KUVG als Vorläufer zum KVG) haben die Krankenversicherer "auch für kostspielige Massnahmen aufzukommen, wenn entweder überhaupt keine andere oder jedenfalls keine kostengünstigere Methode zur Verfügung steht und die Massnahme sich unter dem Gesichtspunkt der Verhältnismässigkeit noch rechtfertigen lässt (BGE 109 V 41/44). Bei Vorliegen einer lebensbedrohenden Krankheit, für welche es keine andere Behandlungsmöglichkeit gibt, sind die Kosten auch einer teuren Behandlung von der OKP zu übernehmen (BGE 130 V 532/545, bezogen auf den Off-label-use eines teuren Medikaments, für welches ausnahmsweise die Kostenübernahme angeordnet wurde).

Bei den Mitralklappen-Patientinnen und -Patienten der Gruppe A handelt es sich um Menschen, die – nebst der medikamentösen Therapie – keine andere Behandlungsalternative mehr haben, obwohl sie von einer lebensbedrohlichen Gesundheitsstörung betroffen sind.⁸ Von daher müsste wohl zumindest in all den Fällen, wo die medikamentöse Therapie keine Wirkung mehr zeigt oder nicht angebracht ist (Nebenwirkungen, Unverträglichkeit), eine Behandlung mit einem Mitralklappen-Clip als "last resort"-Therapie von der OKP übernommen werden.

Eine Anwendung für Patientinnen und Patienten der Gruppen B und C muss derzeit aber aufgrund der noch sehr unvollständigen Evidenznachweise ausserhalb kontrollierter Studien ausgeschlossen werden. Dementsprechend kommt in diesen Fällen auch eine Kostenübernahme durch die OKP derzeit nicht in Frage.

⁸ Nach Meinung der Fachspezialisten sollte eine Bestätigung der Inoperabilität zwingend durch ein interdisziplinäres Team vorgenommen werden.

6.4 Diskussion

Der Mitralklappen-Clip ist eine Innovation, die allen drei beschriebenen Patientengruppen (A, B und C) zu Gute kommen kann, indem sie neue Alternativen (A und B) und möglicherweise eine frühzeitige "präventiv-wirkende" Verhinderung von späteren Schäden (C) erlaubt. Umgekehrt ist es eine teure Intervention, die derzeit nur von einem Monopolanbieter erhältlich ist. Hinzu kommt, dass die Intervention – nach Aussagen der Fachspezialisten – ein hohes Mass an Erfahrung und damit auch gewisse Mindestfallzahlen pro Zentrum bedingt sowie eine herzchirurgische Notfallbehandlung gewährleistet sein muss.

Beides – eine aus der Sicht der OKP wünschbare (nötige) Regulierung des Preises und die Festlegung bestimmter Anwendungsbedingungen – ist aufgrund der bestehenden Rechtslage nicht befriedigend geregelt.

Das Beispiel dieses (und anderer) teurer Implantate wirft generell die Frage auf, ob die Beschränkung der Mittel- und Gegenständeliste (MiGel) auf Gegenstände, welche "von der versicherten Person selbst oder mit Hilfe einer nichtberuflich an der Untersuchung oder der Behandlung mitwirkenden Personen angewendet werden" (Art. 20 KLV), sachgerecht ist. Der sich daraus (im Umkehrschluss) ergebende Ausschluss der Implantate aus der MiGel (gemäss Art. 20a Abs. 2 KLV) ist mit ein Grund für die unbefriedigende Situation bei der Preisgestaltung (vgl. Kap. 6.3).

Die Intervention als solche (Einsatz eines Mitralklappen-Clip) sollte auf Antrag des Leistungserbringers oder in einem Umstrittenheitsverfahren der Eidgenössischen Leistungs- und Grundsatzkommission (ELGK) vorgelegt werden, die dann dem EDI Antrag auf Kostenübernahme, Kostenübernahme unter Bedingungen und/oder Auflagen oder Ablehnung der Kostenübernahme stellen könnte. Im Verfahren der ELGK erfolgt auch eine (Mit-)Beurteilung der ethischen Aspekte einer Intervention. Soll die Mitralklappen-Clip-Therapie ausserhalb der Behandlung von Patienten der Gruppe A (als last resort-Therapie) zu Lasten der OKP ausgeführt werden, ist zu empfehlen, ein Antrags- oder Umstrittenheitsverfahren bei der ELGK einzuleiten; dies – angesichts des hohen Preises (Wirtschaftlichkeit) – auch dann, wenn die Studienlage verbessert ist und verlässlichere Aussagen zur Wirksamkeit und Zweckmässigkeit der Intervention (insbesondere unter dem Aspekt der Langzeitwirkung) erlaubt.

7 Zusammenfassung, Gesamtwürdigung und Empfehlungen

7.1 Zusammenfassung und Gesamtwürdigung

Die Katheter-basierte Behandlung der schweren Mitralklappeninsuffizienz ist eine vielversprechende, experimentelle Methode. Das Medical Board würdigt die Fortschritte, die mit dieser für den Patienten schonenden Methode bisher erzielt wurden. Das Verfahren hat insbesondere das Potenzial, bei der Patientengruppe eine Lebensverlängerung zu bewirken und die Lebensqualität zu verbessern, für die eine operative Behandlung wegen zu hohen Risiken keine Option darstellt (Patientengruppe A)⁹. Die Ergebnisse weiterer Studien werden zeigen, ob das Clip-Verfahren für diese Patientinnen und Patienten sicher ist und über längere Zeit wirksam bleibt. Um die Wirksamkeit sicher nachzuweisen, sind neben den Beobachtungsstudien auch randomisierte Untersuchungen notwendig, welche die medikamentöse Behandlung mit der Kombination von Medikamenten und Clip-Verfahren vergleichen.

Die vorgenommene Abschätzung des Gewinns an QALY, die das Clip-Verfahren erbringt, beruht ebenfalls auf dieser Patientengruppe. Da belastbare wissenschaftliche Daten – insbesondere zur Langzeitwirkung – bisher fehlen, wurden verschiedene Szenarien betrachtet. Je nach Szenarium resultiert eine Verbesserung um 0,1 bis 1,0 QALY bei Einsatz des Clip-Verfahrens. Entsprechend dieser heute noch vorhandenen erheblichen Bandbreite bei der Wirkung, ergeben sich auch Kosten-Wirksamkeits-Verhältnisse zwischen günstig und ungünstig in Abhängigkeit des Szenariums. Die Angemessenheit des Kosten-Wirksamkeits-Verhältnisses kann deshalb zum heutigen Zeitpunkt noch nicht abschliessend beurteilt werden. Verschiedene ethische und rechtliche Überlegungen sprechen jedoch dafür, die Katheter-basierte Behandlung der schweren Mitralklappeninsuffizienz für diese Patientengruppe zu ermöglichen.

9) Es werden im Rahmen dieses Berichts drei Patientengruppen unterschieden:

Gruppe A: Patientinnen und Patienten mit schwerer Mitralklappeninsuffizienz und erheblicher Vorschädigung der linken Herzkammer und/oder anderen zu hohen Risiken für die chirurgische Behandlung, bei denen sich die Mitralsegel für die Platzierung eines oder mehrerer Clips eignen. Diese Patientinnen und Patienten konnten bisher nur medikamentös behandelt werden.

Gruppe B: Patientinnen und Patienten mit schwerer Mitralklappeninsuffizienz und Vorschädigung der linken Herzkammer, für die eine chirurgische Behandlung zurzeit die Methode der Wahl ist.

Gruppe C: Patientinnen und Patienten mit mässiger bis schwerer Mitralklappeninsuffizienz ohne Symptome und keiner oder minimaler Vorschädigung der linken Herzkammer. Bei dieser Patientengruppe wird vermutet, dass ein frühzeitiger Eingriff die Überbeanspruchung der linken Herzkammer und damit langfristige Schäden verhindern könnte.

Die Erwartung, dass operable Patientinnen und Patienten mit schwerer Mitralklappeninsuffizienz (Patientengruppen B und C) in naher Zukunft zwischen dem Katheter-basierten Verfahren und der Chirurgie am offenen Herzen frei wählen können, scheint uns zum heutigen Zeitpunkt nicht gerechtfertigt. Die chirurgische Mitralklappenrekonstruktion ist ein sicheres und wirksames Verfahren, das seit Jahren angewendet wird. Für das Clip-Verfahren müssen Sicherheit und insbesondere Wirksamkeit für diese Patientinnen und Patienten erst noch belegt werden.

In dieser Situation geht es aus Sicht des Medical Board darum, dass die Katheter-basierte Behandlung bei operablen Patientinnen und Patienten (Patientengruppen B und C) nur im Rahmen von wissenschaftlichen Studien zur Anwendung kommt. Dabei ist vor allem auf eine gute Information des Patienten zu achten, der wissen muss, dass die angewandte Methode noch experimenteller Natur ist.

Die Katheter-basierte Behandlung der schweren Mitralklappeninsuffizienz ist ein hochspezialisiertes Verfahren. Voraussetzung für gute Ergebnisse sind genügend hohe Fallzahlen. Das Clip-Verfahren sollte deshalb vorerst nur an wenigen Zentren in der Schweiz angeboten werden. Andererseits ist dafür zu sorgen, dass inoperable Patientinnen und Patienten mit schwerer Mitralklappeninsuffizienz den Zugang zur Behandlung finden, auch wenn sie nicht in der Nähe dieser Zentren wohnen. Weiter ist dafür zu sorgen, dass eine adäquate Betreuung nach dem Spitalaufenthalt gewährleistet ist. Dies ist im vorliegenden Fall von besonderer Bedeutung, da die meisten dieser Patientinnen und Patienten wesentliche Begleiterkrankungen aufweisen.

Die Kosten für das Clip-Verfahren sind hoch. Spitäler und Krankenkassen sind aufgefordert, in Verhandlungen mit dem Hersteller eine Preissenkung anzustreben. Dies würde ebenfalls zu einer Verbesserung des Kosten-Wirksamkeits-Verhältnisses beitragen.

Die Analyse der rechtlichen Aspekte zeigt, dass in den Konformitätsprüfungen neuer Medizinalprodukte nur die Qualität des hergestellten Produktes, nicht aber die Wirksamkeit am Patienten überprüft wird. Dies im Unterschied zu den Medikamenten, wo der Hersteller in randomisierten Studien Wirkung und Sicherheit über längere Zeit nachweisen muss. Es ist zu überlegen, ob nicht auch für Medizinalprodukte, vor einer Zulassung und Übernahme der Kosten durch die soziale Krankenversicherung, die Sicherheit und die Wirksamkeit über eine längere Zeitperiode wissenschaftlich zu belegen wäre.

7.2 Empfehlungen

Die dargestellten Überlegungen führen zu folgenden Empfehlungen:

- 1. Den Patientinnen und Patienten aus der Patientengruppe A, bei denen ein herzchirurgischer Eingriff ein zu hohes Risiko darstellt, soll die perkutane, Katheterbasierte Behandlung der "schweren" Mitralklappeninsuffizienz bei Eignung ermöglicht werden.**

Alle Patientinnen und Patienten sind in einem Register für die perkutane, Katheterbasierte Behandlung der "schweren" Mitralklappeninsuffizienz aufzunehmen.¹⁰

Um den Nutzen bei dieser Patientengruppe nachzuweisen, erachtet das Medical Board die Durchführung einer internationalen, randomisierten Studie, welche die medikamentöse Behandlung mit der Kombination von Medikamenten und Clip-Verfahren in dieser Patientengruppe vergleicht, als sinnvoll.

In diesem Sinne werden folgende Massnahmen vorgeschlagen:

- Information betreffend dieses Vorgehens an die Kardiologen und die Herzchirurgen der ganzen Schweiz.
- Einrichten eines (befristeten) Registers für die perkutane, Katheter-basierte Behandlung der "schweren" Mitralklappeninsuffizienz mit der Verpflichtung, sämtliche behandelte Patientinnen und Patienten zu erfassen.
- Vorläufige Kostenübernahme durch die OKP.
- Halbjährliche Auswertung der Daten und Überprüfung der Empfehlung gemäss den Erwägungen im vorliegenden Bericht. Dabei sollen auch Daten und Informationen aus dem Ausland gebührend berücksichtigt werden. Bei Bedarf, spätestens jedoch im Jahr 2013, ist der vorliegende Bericht durch das Medical Board zu überarbeiten.

¹⁰ Gemäss Angaben eines Fachspezialisten sind zurzeit Arbeiten im Gange, um im Jahr 2011 sowohl in der Schweiz als auch in Europa ein solches Register einzuführen.

- 2. Bei Patientinnen und Patienten, die operabel sind (Patientengruppen B und C) soll die perkutane, Katheter-basierte Behandlung der "schweren" Mitralklappeninsuffizienz bis auf weiteres nur im Rahmen von (internationalen) randomisierten, kontrollierten Studien angewendet werden.**

Um dies zu erreichen, werden folgende Massnahmen vorgeschlagen:

- Information betreffend dieser Möglichkeit an die Kardiologen und die Herzchirurgen der ganzen Schweiz.
- Keine Kostenübernahme durch die OKP.

A1 Quellennachweis

- (1) Alfieri O, De Bonis M, Maisano F, LaCanna G. Future Directions in Degenerative Mitral Valve Repair, *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2007;19:127-132.
- (2) Argenziano M, Skipper E, Heimansohn D, Letsou GV, Woo YJ, Kron I, et al. Surgical revision after percutaneous mitral repair with the MitraClip device. *Ann Thorac Surg* 2010 Jan;89(1):72-80.
- (3) Avierinos JF, Gersh BJ, Melton LJ, III, Bailey KR, Shub C, Nishimura RA, et al. Natural history of asymptomatic mitral valve prolapse in the community. *Circulation* 2002 Sep 10;106(11):1355-61.
- (4) Block PC. Percutaneous Mitral Valve Repair. Are They Changing the Guard? *Circulation.* 2005;111:2154-2156.
- (5) Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, de Leon ACJ, Faxon DP, Freed MD, et al. 2008 focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease). Endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2008 Sep 23;52(13):e1-142.
- (6) Carabello BA. The Management of Functional Mitral Regurgitation, *Curr Cardiol Rep.* 2007;9:112-117.
- (7) Condado J, Acquatella H, Rodriguez L, Whitlow P, Velez-Gimo M, St Goar FG. Percutaneous Edge-to-Edge Mitral Valve Repair: 2-Year Follow-up in the First Human Case, *Cathet Cardiovasc Interven.* 2006;67:323-325.
- (8) Condado JA, Velez-Gimon M. Catheter-Based Approach to Mitral Regurgitation, *J Interven Cardiol.* 2003;16:523-534.
- (9) Dang NC, Aboodi MS, Sakaguchi T, et al. Surgical Revision After Percutaneous Mitral Valve Repair With a Clip: Initial Multicenter Experience, *Ann Thorac Surg.* 2005;80:2338-2342.

- (10) Detaint D, Sundt TM, Nkomo VT, Scott CG, Tajik AJ, Schaff HV, et al. Surgical correction of mitral regurgitation in the elderly: outcomes and recent improvements. *Circulation* 2006 Jul 25;114(4):265-72.
- (11) Enriquez-Sarano M, Avierinos JF, Messika-Zeitoun D, Detaint D, Capps M, Nkomo V, et al. Quantitative determinants of the outcome of asymptomatic mitral regurgitation. *N Engl J Med* 2005 Mar 3;352(9):875-83.
- (12) Enriquez-Sarano M, Akins CW, Vahanian A. Mitral regurgitation. *Lancet* 2009 Apr 18;373(9672):1382-94.
- (13) Feldman T. Percutaneous Valve Repair and Replacement. Challenges Encountered, Challenges Met, Challenges Ahead, *Circulation*. 2006;113:771-773.
- (14) Feldman T. Percutaneous Mitral Valve Repair, *J Interven Cardiol*. 2007;20:488-494.
- (15) Feldman T, Leon MB. Prospects for Percutaneous Mitral Valve Therapies, *Circulation*. 2007;116;2866-2877.
- (16) Feldman T, Glower D. Patient selection for percutaneous mitral valve repair: insight from early clinical trial applications, *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2008;5:84-90.
- (17) Feldman T, Wasserman HS, Herrmann HC, Gray W, Block PC, Whitlow P, et al. Percutaneous mitral valve repair using the edge-to-edge technique: six-month results of the EVEREST Phase I Clinical Trial. *J Am Coll Cardiol* 2005 Dec 6;46(11):2134-40.
- (18) Feldman T, Kar S, Rinaldi M, Fail P, Hermiller J, Smalling R, et al. 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 Aug 18;54(8):686-94.
- (19) Franzen O, Baldus S, Rudolph V, Meyer S, Knap M, Koschyk D, et al. Acute outcomes of MitraClip therapy for mitral regurgitation in high-surgical-risk patients: emphasis on adverse valve morphology and severe left ventricular dysfunction [In Process Citation]. *Eur Heart J* 2010 Jun;31(11):1373-181.
- (20) Foster E, Wasserman HS, Gray W, et al. Quantitative Assessment of Severity of Mitral Regurgitation by Serial Echocardiography in Multicenter Clinical Trial of Percutaneous Mitral Valve Repair, *Am J Cardiol*. 2007;100;1577-1583.
- (21) Fukamachi K. Percutaneous and off-pump treatments for functional mitral regurgitation, *J Artif Organs*. 2008;11:12-18.

-
- (22) Garg P, Walton AS. The New World of Cardiac Interventions: A Brief Review of the Recent Advances in Non-Coronary Percutaneous Interventions, *Heart, Lung Circ.* 2008;17:186-199.
- (23) Herrmann HC, Rohatgi S, Wasserman HS, et al. Mitral Valve Hemodynamic Effects of Percutaneous Edge-to-Edge Repair With the MitraClip Device for Mitral Regurgitation, *Cathet Cardiovasc Interven.* 2006;68:821-828.
- (24) Herrmann HC., Kar S, Siegel R, et al. Effect of percutaneous mitral repair with the MitraClip® device on mitral valve area and gradient, *Euro Interv.* 2008;4:437-442.
- (25) Iung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Barwolf C, Levang OW, et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J* 2003 Jul;24(13):1231-43.
- (26) Janatzek S, Thomas S, Mad P. Perkutane Mitralklappenintervention mittels Mitraclip bei Mitralklappeninsuffizienz; Decision Support Document No.41. Wien Austria; 2010 Mar.
- (27) Mitka M. Noninvasive Heart Valve Procedures Seen as Potential Alternative to Surgery, *JAMA.* 2004;292:2566-2567.
- (28) Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet* 2006 Sep 16;368(9540):1005-11.
- (29) Pedrazzini G, Sürder D, Moccetti M, Hürlimann D, Faletra F, Felix C, et al. Perkutane Katheter-basierte Behandlung der schweren Mitralsuffizienz. Erste Schweizer Erfahrungen mit dem MitraClip-System. *Cardiovascular Medicine* 2010;13(4):122-9.
- (30) Pedrazzini GB, Faletra F, Vassalli G, Demertzis S, Moccetti T. Mitral regurgitation. *Swiss Med Wkly* 2010 Jan 23;140(3-4):36-43.
- (31) Percutaneous mitral valve leaflet repair for mitral regurgitation. National Institute for Health and Clinical Excellence; 2009 Aug.
- (32) Rogers JH, Yeo KK, Carroll JD, et al. Late Surgical Mitral Valve Repair after Percutaneous Repair with the MitraClip® System, *J Card Surg.* 2009;24:677-681.
- (33) Rosenhek R, Rader F, Klaar U, Gabriel H, Krejc M, Kalbeck D, et al. Outcome of watchful waiting in asymptomatic severe mitral regurgitation. *Circulation* 2006 May 9;113(18):2238-44.

- (34) Shemin RJ. Percutaneous Valve Intervention. A Surgeon's Perspective, *Circulation*.2006;113:774-775.
- (35) Silvestry FE, Rodriguez LL, Herrmann HC, et al. Echocardiographic Guidance and Assessment of Percutaneous Repair for Mitral Regurgitation With the Evalve MitraClip: Lessons Learned from EVEREST I, *J Am Soc Echocardiogr*. 2007; 20:1131-1140.
- (36) Singh JP, Evans JC, Levy D, Larson MG, Freed LA, Fuller DL, et al. Prevalence and clinical determinants of mitral, tricuspid, and aortic regurgitation (the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 1999 Mar 15;83(6):897-902.
- (37) Swaans MJ, Van den Branden BJL, Van der Heyden JAS, et al. Three-dimensional transoesophageal echocardiography in a patient undergoing percutaneous mitral valve repair using the edge-to-edge clip technique, *Euro J Echocardiogr*. 2009;10:982-983.
- (38) Tamburino C, Ussia GP, Maisano F, Capodanno D, La Canna G, Scandura S, et al. Percutaneous mitral valve repair with the MitraClip system: acute results from a real world setting [In Process Citation]. *Eur Heart J* 2010 Jun;31(11):1382-139.
- (39) Vahanian A, Baumgartner H, Bax J, Butchart E, Dion R, Filippatos G, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease: The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007 Jan;28(2):230-68.
- (40) Vahanian A, lung B. 'Edge to edge' percutaneous mitral valve repair in mitral regurgitation: it can be done but should it be done? [In Process Citation]. *Eur Heart J* 2010 Jun;31(11):1301-134.