

Perkutane Mitralklappenintervention mittels Mitralclip bei Mitralklappeninsuffizienz

1. Update 2012

Systematischer Review



MDS

Medizinischer Dienst
des Spitzenverbandes Bund
der Krankenkassen e.V.



Ludwig Boltzmann Institut
Health Technology Assessment

Decision Support Dokument Nr.: 41 – 1. Update
ISSN-online: 1998-0469

Perkutane Mitralklappenintervention mittels Mitralclip bei Mitralklappeninsuffizienz

1. Update 2012

Systematischer Review



Ludwig Boltzmann Institut
Health Technology Assessment

Wien, März 2012

Projektteam

Projektleitung: Dr. med. Anna Nachtnebel, MSc (LBI-HTA)
Projektbearbeitung: Dr. med. Anna Nachtnebel, MSc (LBI-HTA)
Mag. rer. nat. Inanna Reinsperger (LBI-HTA)
Interne Review: Dr. med Marisa Warmuth, MPH (LBI-HTA)
Dr. sc. hum. Sandra Janatzek (MDS)

Disclaimer:

Dieser Bericht ist in Kooperation mit dem Medizinischen Dienst des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen[®] und dem Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment entstanden und basiert auf der vom MDS im Mai 2011 verfassten Aktualisierung „Perkutane Mitralkappenintervention mittels Mitralklip bei Mitralklappeninsuffizienz - Aktualisierung des Gutachtens“ .

Projektbeteiligung

Systematische Literatursuche: Tarquin Mittermayr, BA

Korrespondenz

Anna Nachtnebel: anna.nachtnebel@hta.lbg.ac.at

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

Nachtnebel, A., Reinsperger, I. Perkutane Mitralkappenintervention mittels Mitralklip bei Mitralklappeninsuffizienz- 1. Update. 2012; Decision Support Document Nr 41/ 1. Update 2012. Wien: Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment.

Interessenskonflikt

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

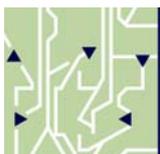
Im **Auftrag des österreichischen Gesundheitsministeriums** wurde unter anderen die in diesem Manuskript beschriebene Intervention als Entscheidungsgrundlage zur Aufnahme in den Leistungskatalog systematisch bewertet.

IMPRESSUM

Medieninhaber und Herausgeber:

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

Für den Inhalt verantwortlich:



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

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

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

Decision Support Dokument Nr.: 41 – 1. Update
ISSN-online: 1998-0469

© 2012 LBI-HTA – Alle Rechte vorbehalten

Inhalt

Zusammenfassung	5
Executive Summary	7
1 Zusammenfassung des Gutachtens 2010 und der Aktualisierung 2011	9
1.1 Hintergrund	9
1.2 Beschreibung der Leistung	9
1.3 Indikation und therapeutisches Ziel	10
1.4 Geschätzter Leistungsumfang und Kosten	11
1.5 Fragestellung, Einschlusskriterien 2010, 2011	11
1.6 Wirksamkeit und Sicherheit 2010-2011	12
1.7 Empfehlungen 2010 - 2011	12
2 Update 2012: Literatursuche und –auswahl	13
2.1 Fragestellung	13
2.2 Einschlusskriterien	13
2.3 Literatursuche	14
2.4 Literaturauswahl	14
3 Beurteilung der Qualität der Studien	17
4 Datenextraktion	17
4.1 Darstellung der Studienergebnisse	17
4.1.1 Studien bei operablen PatientInnen	18
4.1.2 Studien bei inoperablen PatientInnen bzw. PatientInnen mit hohem Risiko, beim offenen chirurgischen Eingriff zu versterben	29
5 Qualität der Evidenz	39
6 Diskussion	45
7 Empfehlung	47
8 Literaturverzeichnis	49
Anhang	53

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 2.4-1: Darstellung des Auswahlprozesses (PRISMA Flow Diagram) für die Aktualisierung 2012	15
---	----

Tabellenverzeichnis

Tabelle 2.2-1: Einschlusskriterien	13
Tabelle 4.1-1: Darstellung der wesentlichen Charakteristika und Ergebnisse der eingeschlossenen Studien bei operablen PatientInnen	19
Tabelle 4.1-2: Darstellung der wesentlichen Charakteristika und Ergebnisse der eingeschlossenen Studien bei inoperablen PatientInnen bzw. PatientInnen mit hohem Risiko, beim offen-chirurgischen Eingriff zu versterben.....	31
Table 5.1-1: Evidence profile – efficacy and safety of MitraClip® for operable patients	40
Table 5.1-2: Evidence profile – efficacy and safety of MitraClip® for inoperable/high-risk patients.....	42
Tabelle 7-1: Schema für Empfehlungen auf Basis der Evidenzlage für MitraClip® zur Behandlung von Mitralklappeninsuffizienz bei operablen und inoperablen, bzw bei PatientInnen mit hohem Risiko beim offen-chirurgischen Verfahren zu versterben.....	47

Zusammenfassung

Hintergrund und Fragestellung

Die Mitralclip-Prozedur ist eine perkutane Intervention zur Reduzierung der Mitralinsuffizienz (MI). Als Indikation für dieses Mitralclip-System wird die mittelschwere bis schwere sowie die schwere MI (Grad 3+ und 4+) angegeben. Diskutiert wird sowohl die Anwendung bei operablen PatientInnen als auch bei inoperablen PatientInnen, bzw. bei PatientInnen mit hohem Mortalitätsrisiko bei offen-chirurgischem Eingriff.

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

Mitralclip für MI \geq 3+ bei operablen, als auch bei inoperablen PatientInnen

Ziel: Leistungsfähigkeit + Lebensqualität zu steigern, Symptome zu reduzieren, Leben zu verlängern

Methode

Es wurde eine systematische Literatursuche in mehreren Datenbanken durchgeführt. Die Literatursuche sowie der Studienein- bzw. ausschluss erfolgte durch zwei Wissenschaftlerinnen unabhängig voneinander. Differenzen wurden durch Diskussion und Konsens oder die Einbindung einer dritten Person gelöst. Die Datenextraktion wurde von einer Autorin durchgeführt und von einer zweiten Autorin überprüft. Es wurden (randomisierte) kontrollierte Studien sowie prospektive (unkontrollierte) Fallserien eingeschlossen. Die Qualität der Evidenz wurde anhand von GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) bewertet.

Literatursuche

GRADE-Beurteilung der Qualität der Evidenz

Ergebnisse

Für die Behandlung von *operablen* PatientInnen mit MI \geq 3+ wurde 1 randomisiert kontrollierte Studie (RCT) und 1 unkontrollierte Vorher-Nachher-Studie eingeschlossen. In dem RCT, einer Nicht-Unterlegenheitsstudie, werden unterschiedliche Ergebnisse zu dem Anteil der PatientInnen, die nach 12 Monaten wieder eine MI vom Grad 3+ oder 4+ aufwiesen, präsentiert, sodass nicht auszuschließen ist, dass das Clipping im Vergleich zur Operation zu einem deutlich erhöhten Anteil von PatientInnen mit erneuter MI vom Grad 3+ oder 4+ nach 12 Monaten führen kann. Bessere Ergebnisse zeigten sich jedoch bei mit dem Clip Behandelten in Bezug auf die Leistungsfähigkeit und bei kurzfristigen Risiken, hauptsächlich verursacht durch den geringeren Bedarf an Bluttransfusionen. Hinsichtlich der Mortalität fand sich kein Unterschied zwischen dem Mitralclip und offen-chirurgischen Verfahren. Allerdings benötigten 20% der PatientInnen der Clip-Gruppe innerhalb der ersten 12 Monate eine offen-chirurgische Intervention, aber eine offen-chirurgische Reintervention war nur bei 2% der PatientInnen der OP-Gruppe nötig. Nach 24 Monaten lagen die Reinterventions-Raten bei 22% vs 4%

1 RCT + prospektive Vorher-Nachher-Studie für operable PatientInnen

Der Einsatz von Mitralclips bei *inoperablen* bzw. bei PatientInnen mit hohem Operationsrisiko war in 9 unkontrollierten, prospektiven Studien untersucht worden. Dabei zeigte sich, dass die Prozedur bei mindestens 72% der PatientInnen akut erfolgreich (d.h. bei Krankenhausentlassung ist die MI auf Grad \leq 2+ reduziert) verlief, nach 6 Monaten bzw. 12 Monaten wiesen mindestens 73%, bzw. 78% eine MI \leq 2+ auf. Mindestens 59% der PatientInnen hatten bis 1 Monat nach dem Clipping eine

9 unkontrollierte Vorher-Nachher Studie für inoperable PatientInnen

bessere Leistungsfähigkeit als vor dem Clipping. Nach 6-12 Monaten war eine NYHA-Klasse ≤ 2 bei mindestens 65% zu beobachten und eine Zunahme beim 6-Minuten-Gehtest wurde bei insgesamt 111 PatientInnen festgestellt. Verbesserungen der Lebensqualität zeigten sich in insgesamt 192 PatientInnen nach 1-12 Monaten. Nach 1 Jahr waren 10%-24% aller Behandelten verstorben. Bei etwa 3%-38% der PatientInnen trat in den ersten 30 Tagen ein „major adverse event“ auf. Die 30-Tage-Mortalitätsraten variierten zwischen 0% und 8%.

Schlussfolgerung und Empfehlung

**sehr niedrige - mittlere
Qualität der Evidenz –
Aufnahme in
Leistungskatalog nicht
empfohlen**

Aufgrund von methodischen Mängeln der randomisiert kontrollierten Studie sowie des unkontrollierten Studiendesigns der prospektiven Vorher-Nachher-Studie ist die Qualität der vorliegenden Evidenz bei *operablen* PatientInnen gemäß GRADE als niedrig - mittel zu bewerten. Aufgrund der unkontrollierten Studiendesigns ist die Qualität der vorliegenden Evidenz bei *inoperablen* PatientInnen sehr niedrig.

Insgesamt ist die vorhandene Evidenz nicht ausreichend, um die Wirksamkeit und Sicherheit des Mitralclips im Vergleich zur jeweiligen Standardtherapie abschließend beurteilen zu können. Die Aufnahme in den Leistungskatalog wird derzeit daher weder für operable noch für inoperable PatientInnen empfohlen.

Executive Summary

Background and research question

Percutaneous mitral valve repair using the MitraClip® device intends to reduce severity of mitral valve regurgitation (MR) in patients with moderate-to-severe or severe MR. It might be used for patients eligible for surgery as well as for those at high surgical risk. Therapeutic aim of this intervention is to reduce symptoms of MR, to improve NYHA-Class and quality-of-life and to prolong life.

MitraClip® for MR ≥3+ to improve NYHA functional class and quality-of life, to reduce symptoms and to prolong life

Methods

A systematic literature search was conducted in various databases. Two review authors independently screened and selected the literature and included eligible studies. In cases of disagreement, consensus was achieved through discussion or by involving a third person. The data was extracted by one author and checked by a second author. In the absence of (randomised) controlled trials, we included prospective (uncontrolled) before-after studies as best available evidence and assessed the quality of evidence according to the GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) approach.

literature search quality of evidence according to GRADE

Results

1 randomised controlled trial (RCT) and one uncontrolled before-after study were found assessing the MitraClip® system in operable patients suffering from MR≥3+. The RCT, a non-inferiority study, compared the MitraClip device to mitral-valve surgery. Since differing results for reduction of MR severity are presented, it is possible that more patients treated with this device will experience re-occurrence of MR≥3+ than surgical patients at 12 months. However, improvements in NYHA functional class were more common in the clip group and fewer major adverse events were observed. In terms of mortality no difference between the two groups was found. After 12 months, however, 20% of patients in the percutaneous-repair group had to undergo mitral-valve surgery, in comparison to 2% in the surgery group. After 24 months, the respective rates were 22% and 4%.

1 RCT + 1 prospective before-after study for operable patients

MitraClip® for inoperable patients/patients at high surgical risk, was evaluated in 9 uncontrolled, prospective studies. Acute procedural success (defined as MR≤2+ at hospital discharge) was observed in at least 72% of all patients; corresponding numbers after 6 and 12 months were 73% and 78%, respectively. A NYHA-Class of ≤2 was achieved in 65% after 6-12 months and improvements in the 6-minutes walking test was observed in overall 111 patients. Quality-of-life related outcomes were better after 1-12 months in 192 individuals overall. 1-year mortality rates ranged from 10%-24%. Major adverse events within 30 days occurred in 3%-38% and 30-day mortality in 0% - 8%.

9 uncontrolled, prospective before-after studies for inoperable patients

Conclusions and recommendations

**low – moderate
evidence for operable
patients, very low
evidence for inoperable
patients**

Due to methodological limitations of the RCT and due to the uncontrolled study design of the before-after study, the quality of evidence is low-medium for *operable* patients. For *inoperable* patients/patients at high surgical risk the quality of evidence of the included before-after studies is very low due their uncontrolled study design.

Overall, the available evidence is currently insufficient to assess the efficacy and safety of MitraClip® in comparison to the respective standard therapy for patients with MR.

Therefore, the inclusion into the hospital benefit catalogue is not recommended, either for operable or for inoperable patients.

1 Zusammenfassung des Gutachtens 2010 und der Aktualisierung 2011

Der erste Bericht zu „Perkutaner Mitralkappenintervention mittels Mitralkclip bei Mitralkappeninsuffizienz“ wurde im März 2010 von MitarbeiterInnen des Deutschen „Medizinischen Dienst des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen“ (MDS) für das Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment (LBI-HTA) erarbeitet [1].

ursprünglicher Bericht: 2010, Aktualisierung durch den MDS: 2011

Im Mai 2011 erfolgte durch den MDS eine erste Aktualisierung [2]. Da Struktur und Gliederung des Vorgutachtens vom MDS weitgehend beibehalten wurden, konnte diese Aktualisierung als Grundlage für das jetzige Update herangezogen werden.

1.1 Hintergrund

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

Mitralkappeninsuffizienz: Druckanstieg in linkem Vorhof, verminderte Leistungsfähigkeit der linken Herzkammer

Rückstau in Lunge, Unterversorgung der Organe

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

Beschwerden: Atemnot, Leistungsminderung, Herzrhythmusstörung, reduzierte Lebenserwartung

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

medikamentöse Therapie bei leichten Formen, sonst chirurgisch

1.2 Beschreibung der Leistung

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

Mitralkclip: Clip wird perkutan gesetzt, um kleinere Öffnungen zu schaffen

Die Mitralkclip-Prozedur geht auf eine von Alfieri entwickelte chirurgische

Methode zurück. Bei der sog. Alfieri-Operation (Edge-to-Edge-Technik) werden die beiden Segel der Mitralklappe zusammengenäht, um so den Rückstrom zu reduzieren [3]. Bei der hier untersuchten Katheter-Intervention wird im Prinzip lediglich das Nähen durch das Klammern ersetzt.

Clip über Leistenvene durch Vorhofscheidewand in linken Vorhof um Mitralsegel zusammenzuklammern

Die Mitralclip-Prozedur läuft so ab, dass zunächst ein Katheter, an dem der Clip vormontiert ist, über die Leistenvene zum rechten Vorhof und dann durch die Vorhofscheidewand in den linken Vorhof gebracht wird. Von dort aus wird der Mitralclip – geführt unter transösophagealer Echokardiographie – in die richtige Position gebracht, um die beiden Segel an geeigneter Stelle zusammenzuklammern.

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

Clip als Alternative zu offen-chirurgischen Eingriffen bei operablen PatientInnen, aber auch Option für inoperable

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

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

CE-Zertifizierung in Europa, in USA: „investigational“

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

Es gibt noch ein zweites perkutanes System zur Behandlung der MI, das nach dem Alfieri-Prinzip arbeitet: MOBIUS-II der Firma Edwards Lifesciences. Dieses System unterscheidet sich vom Mitralclip dadurch, dass die Klappensegel *zusammengenäht* werden, während sie beim Mitralclip *zusammengeklammert* werden. Ein Clip kommt beim MOBIUS-II-System lediglich zum „Verknoten“ des Fadens zum Einsatz [4]. Die Herstellerfirma hat die Produktion und Erprobung dieses Systems jedoch eingestellt [5, 6]. Das MOBIUS-II-System ist nicht Gegenstand dieses Gutachtens.

1.3 Indikation und therapeutisches Ziel

für MI Grad ≥ 3 bei inoperablen PatientInnen

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

mit dem Ziel: Leistungsfähigkeit + Lebensqualität zu steigern, Symptome zu reduzieren, Leben zu verlängern

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

Einschub:

Der **Schweregrad** der Mitralklappeninsuffizienz (MI) wird nach vorgegebenen Kriterien eingeteilt in: „leicht“ (1+), „mittelschwer“ (2+), „mittelschwer bis schwer“ (3+) und „schwer“ (4+) [7].

Die Leistungsfähigkeit der PatientInnen kann z.B. durch seine **NYHA-Klasse** abgebildet werden (NYHA = New York Heart Association). Die NYHA-Klassifikation zur Einteilung von Herzkrankheiten unterscheidet 4 Kategorien [8]:

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

Leistungsfähigkeit durch NYHA-Klasse abgebildet, 4 Kategorien

1.4 Geschätzter Leistungsumfang und Kosten

Eine Schätzung des Leistungsumfanges für Gesamtösterreich sowie eine Kostenabschätzung liegen nicht vor.

Kostenangaben aus Deutschland: 21.000 €

In Deutschland werden die Kosten pro Eingriff mit **ca. EUR 21.000** beziffert [9].

1.5 Fragestellung, Einschlusskriterien 2010, 2011

Population	PatientInnen mit mittelschwerer bis schwerer oder schwerer Mitralklappeninsuffizienz (Grad 3+ oder 4+); sowohl <i>operable</i> als auch <i>inoperable</i> PatientInnen
Intervention	Perkutane, katheterbasierte Implantation eines Mitralsclips zur Reparatur der Mitralklappe
Kontrollintervention	<ul style="list-style-type: none"> • chirurgische Mitralklappenrekonstruktion • chirurgischer Mitralklappenersatz • medikamentöse Therapie der Mitralklappeninsuffizienz (bei inoperablen PatientInnen) • andere Methoden der perkutanen Mitralklappenintervention
Outcomes (Zielvariablen)	<ul style="list-style-type: none"> • Physische Belastbarkeit / Leistungsfähigkeit • Lebensqualität • Symptomatik • Mortalität • Komplikationen während oder nach Eingriff • Schweregrad der Mitralklappeninsuffizienz

Studiendesign	Für Wirksamkeit: alle prospektiven Studien (2010) alle Studien (excl. Case Reports) (2011) Für Sicherheit: alle Studien (excl. Case Reports) (2010)
---------------	---

1.6 Wirksamkeit und Sicherheit 2010-2011

2010: 1 unkontrollierte Studie – sehr niedrige Qualität der Evidenz

Im ursprünglichen Bericht 2010, konnte lediglich eine unkontrollierte Vorher-Nachher Studie eingeschlossen werden, sodass die Qualität der Evidenz insgesamt als sehr niedrig eingestuft wurde.

2011: 2 Studien, davon 1 RCT, für operable PatientInnen, 4 unkontrollierte Studien für inoperable PatientInnen

In der Aktualisierung des MDS 2011, wurden für operable PatientInnen bereits 2 Studien (1 RCT, 1 unkontrollierte Vorher-Nachher Studie), für inoperable PatientInnen 4 unkontrollierte Vorher-Nachher Studien (2 prospektive, 1 retrospektive und eine Studie, bei der unklar blieb, ob sie retro- oder prospektiv durchgeführt worden war) gefunden. Eine Einschätzung der Qualität der Evidenz anhand von GRADE erfolgte nicht.

1.7 Empfehlungen 2010 - 2011

2010 + 2011: Intervention nicht empfohlen

Aufgrund der sehr niedrigen Qualität der Evidenz wurde die Aufnahme in den Leistungskatalog 2010 nicht empfohlen.

Fazit der Aktualisierung 2011 war, dass der Nutzen der Mitralclip-Prozedur bei *operablen* PatientInnen derzeit nicht belegt ist und für *inoperable* PatientInnen keine Aussagen über Nutzen und Risiken gemacht werden können, da keine vergleichenden Studien (z.B. Clipping vs alleinige medikamentöse Therapie) vorlagen.

Die Anwendung der Mitralclip-Prozedur, sowohl für operable als auch für inoperable PatientInnen, außerhalb von klinischen Studien wurde daher nicht empfohlen.

2 Update 2012: Literatursuche und –auswahl

2.1 Fragestellung

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

PICO- Frage

2.2 Einschlusskriterien

Die PICOS Fragestellung wurde im Update 2012 modifiziert, da nur noch prospektive Studien berücksichtigt wurden.

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

Tabelle 2.2-1: Einschlusskriterien

Population	PatientInnen mit mittelschwerer bis schwerer oder schwerer Mitralklappeninsuffizienz (Grad 3+ oder 4+); sowohl <i>operable</i> als auch <i>inoperable</i> PatientInnen
Intervention	Perkutane, katheterbasierte Implantation eines Mitralclips zur Reparatur der Mitralklappe
Kontrollintervention	<ul style="list-style-type: none">• chirurgische Mitralklappenrekonstruktion• chirurgischer Mitralklappenersatz• medikamentöse Therapie der Mitralklappeninsuffizienz (bei inoperablen PatientInnen)• andere Methoden der perkutanen Mitralklappenintervention
Outcomes (Zielvariablen)	Wirksamkeit: <ul style="list-style-type: none">• Lebensqualität• Schweregrad der Mitralklappeninsuffizienz• Physische Belastbarkeit / Leistungsfähigkeit• Offene – chirurgische Reintervention (bei operablen PatientInnen)• Mortalität Sicherheit: <ul style="list-style-type: none">• Komplikationen während oder nach Eingriff• 30-Tage-Mortalität
Studiendesign	Wirksamkeit: prospektive Studien (excl. Fallberichte) Sicherheit: prospektive Studien (excl. Fallberichte)

2.3 Literatursuche

systematische Literatursuche

Die systematische Literatursuche wurde am 14. Februar 2012 in folgenden Datenbanken durchgeführt:

- ✿ Medline via OVID
- ✿ Embase
- ✿ Cochrane CENTRAL
- ✿ NHS CRD-Datenbanken.

Da die Aktualisierung des MDS Studien, die bis 2011 publiziert worden waren, eingeschlossen hatte, wurde der Zeitraum für dieses Update auf die Jahre 2011-2012 beschränkt. Die Suchstrategie ist im Anhang dargestellt.

Im Rahmen der Gutachten-Erstellung 2010 wurde beim Hersteller (deutsche Niederlassung von Abbott) bezüglich Literatur und Informationen angefragt, bei der Aktualisierung 2012 wurde auf eine erneute Anfrage verzichtet.

2.4 Literaturauswahl

**insgesamt 228
Publikationen**
**Einschluss von 12
Publikationen über 11
Studien**

Bei der Erarbeitung der Aktualisierung 2012 standen insgesamt 222 neue Abstracts aus der systematischen Literatursuche für die Literaturauswahl zur Verfügung. Weitere 7 Publikationen wurden aus der Aktualisierung des MDS aus dem Jahr 2011 berücksichtigt. Nach De-duplizierung der Referenzen lagen somit insgesamt 228 Publikationen vor. Das Abstract-Screening lieferte 77 im Volltext zu bearbeitende Publikationen. Das Volltext-Screening ergab 12 einzuschließende Arbeiten, in denen über 11 Studien berichtet wurde. Ein zweiter Autor führte unabhängig eine Doppelbegutachtung der Abstracts und Volltexte durch, Differenzen wurden durch Diskussion und Konsens oder die Einbindung einer dritten Person gelöst. Der Auswahlprozess ist in Abb. 2.4-1 dargestellt:

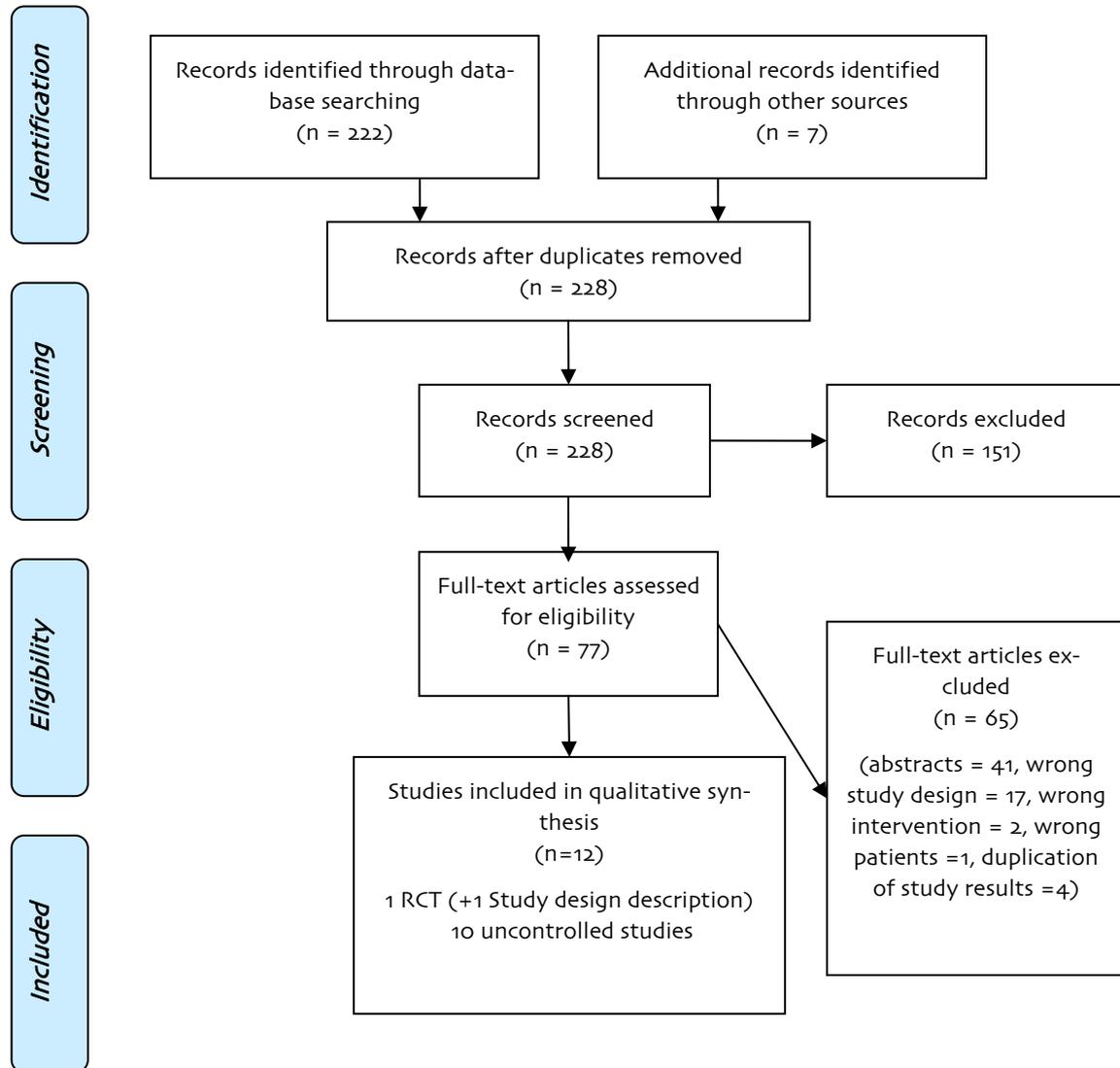


Abbildung 2.4-1: Darstellung des Auswahlprozesses (PRISMA Flow Diagram) für die Aktualisierung 2012

3 Beurteilung der Qualität der Studien

Die Beurteilung der internen Validität der Studien erfolgte durch zwei WissenschaftlerInnen, unabhängig voneinander. Differenzen wurden durch Diskussion und Konsens oder die Einbindung einer dritten Person gelöst. Eine genaue Auflistung der Kriterien, die für die Beurteilung der internen Validität einzelner Studientypen verwendet wurden, ist im Internen Manual des LBI-HTA zu finden [10].

interne Validität durch
2 WissenschaftlerInnen
beurteilt

4 Datenextraktion

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

Datenextraktion

4.1 Darstellung der Studienergebnisse

In das Gutachten 2010 wurde eine Studie eingeschlossen; dies war die unkontrollierte Vorher-Nachher-Studie EVEREST-I/II [11]. Im Rahmen der Aktualisierung des Gutachtens durch den MDS wurden 5 weitere Studien (1 Studie zu operablen PatientInnen, 4 Studien zu inoperablen bzw. PatientInnen mit hohem Risiko, beim offen-chirurgischen Eingriff zu versterben) eingeschlossen.

Im Rahmen des jetzigen Updates wurden keine neuen Studien für *operable* PatientInnen identifiziert, sodass die Darstellung der Ergebnisse aus insgesamt 2 Studien [11, 12], und deren Zusammenfassung weitgehend aus der Aktualisierung 2011 übernommen wurden.

1.Update: 1 RCT, 1
prospektive,
unkontrollierte Studie
zu operablen
PatientInnen

Für *inoperable* PatientInnen wurden insgesamt 9 Studien eingeschlossen [13-21]. Aufgrund der Änderung der Einschlusskriterien (nur prospektive Studien wurden berücksichtigt) erfüllten nur zwei Studien aus der Aktualisierung die Einschlusskriterien [14, 22]. Eine dieser Studien [22] umfasste jedoch eine Teilpopulation einer der neuen Studien [16] und wurde deshalb ausgeschlossen. Insgesamt wurden daher 8 neue Studien in diesem Update dargestellt.

9 prospektive,
unkontrollierte Studien
zu inoperablen
PatientInnen

Somit liegen **12 Referenzen vor, die sich auf insgesamt 11 Studien** beziehen, die die dargestellten Einschlusskriterien erfüllten:

- ✿ 2 Studien (+1 Beschreibung des Studiendesigns) schließen **operable** PatientInnen ein,
- ✿ die anderen 9 Studien schließen **inoperable** PatientInnen bzw. PatientInnen mit hohem Risiko, beim offen-chirurgischen Eingriff zu versterben, ein.

Die Studien zu operablen PatientInnen werden in Abschnitt 4.1.1 dargestellt und bewertet. Die Studien zu inoperablen PatientInnen bzw. PatientInnen mit hohem Risiko, beim offen-chirurgischen Eingriff zu versterben, werden in Abschnitt 4.1.2 dargestellt und bewertet.

4.1.1 Studien bei operablen PatientInnen

<p>insgesamt 386 PatientInnen eingeschlossen</p>	<p>Die beiden eingeschlossenen Studien [11, 12] zu operablen PatientInnen sind in der nachfolgenden Tabelle 4.1-1 mit ihren Ergebnissen dargestellt. Eine Studie von <i>Siegel et al.</i> [23] wurde nicht extrahiert, da sie dieselbe Population wie <i>Feldman et al.</i> (2009) [11] umfasst und außer hämodynamischen Ergebnissen keine zusätzlichen Ergebnisse für klinisch relevante Endpunkte liefert.</p>
<p>RCT: Vergleich von Mitralclip mit offen-chirurgischer Intervention</p>	<p>Die beiden eingeschlossenen Studien zum Einsatz des Mitralclips bei operablen PatientInnen schließen zusammen 386 PatientInnen ein (291 Mitralclip, 95 offen-chirurgische Intervention). Eine der beiden Studien mit 279 PatientInnen [12] ist eine randomisiert, kontrollierte Studie (RCT), in der die Mitralclip-Intervention mit der offen-chirurgischen Mitralklappenintervention verglichen wurde. Die zweite Studie ist eine prospektive Vorher-Nachher-Studie ohne Kontrollgruppe [11].</p>
<p>Einschluss von PatientInnen mit MI\geq3+ in RCT aber auch einige PatientInnen mit MI\leq2+</p>	<p>In beiden Studien wurden PatientInnen mit MI vom Grad 3+ oder 4+ mit Indikation und Eignung für die offen-chirurgische Intervention eingeschlossen. In dem RCT wurden allerdings 15 PatientInnen eingeschlossen, die mit MI Grad \leq 2+ die Einschlusskriterien bzgl. des Baseline-MI-Grades nicht erfüllten (8 in Mitralclip-Gruppe, 7 in OP-Gruppe). Wie mit diesen PatientInnen umgegangen wurde (Wurden sie trotzdem behandelt? Wurden sie bei den statistischen Analysen berücksichtigt, und falls ja, wie?) ist unklar.</p>
<p>MI hauptsächlich degenerativ</p>	<p>Die in den Studien eingeschlossenen PatientInnen mussten spezielle anatomische Bedingungen in Bezug auf deren Mitralklappe erfüllen (siehe „Patientenkollektiv“ in Tabelle 4.1-1). Diese Bedingungen werden als Voraussetzung für die Mitralclip-Implantation – im Sinne von Eignungskriterien – angesehen [11]. In beiden Studien wurden vorwiegend PatientInnen mit degenerativer MI eingeschlossen.</p>
<p>Hauptendpunkt des RCTs zusammengesetzt aus Einzelereignissen unterschiedlicher Schwere: nicht relevant für Bewertung</p> <p>RCT: Nicht-Unterlegenheitsstudie</p>	<p>Der im Studienprotokoll definierte Hauptendpunkt für die Wirksamkeit der randomisierten Studie, eine Nicht-Unterlegenheits-Studie, war Freiheit von Tod, offen-chirurgischer Intervention wegen Mitralklappendysfunktion und MI vom Grad \geq 3+ nach 12 Monaten in der Per-Protokoll (PP) Population [12]. Da sich dieser Endpunkt aus Einzelereignissen sehr unterschiedlicher Schwere zusammensetzt, ist das Gesamtergebnis im Vergleich zu den Ergebnissen der Einzelkomponenten wenig relevant. Demzufolge ist auch der Nachweis der Nicht-Unterlegenheit im Sinne der Studie für das vorliegende Gutachten nicht bewertungsrelevant.</p>
<p>Ergebnisse für Wiederauftreten einer MI 3+ oder 4+ von eingeschränkter Aussagekraft</p>	<p>In der Publikation selbst werden Ergebnisse der Intention-to-treat (ITT) Analyse präsentiert, nur im „Supplementary Appendix“ sind Ergebnisse der PP-Analyse verfügbar [12]. Die ITT-Analyse für die Häufigkeit des Wiederauftretens einer MI vom Grad 3+ oder 4+ sowie die ITT-Analyse für den zusammengesetzten primären Wirksamkeitsendpunkt sind von erheblich eingeschränkter Aussagekraft, da eine Imputation für fehlende Werte verwendet wurde, die zu einer relevanten Verzerrung zugunsten des Mitralclips geführt haben könnte (siehe unter Kapitel „Schweregrad der MI“).</p> <p>Zu erwähnen ist, dass in dem RCT weder die PatientInnen noch die BehandlerInnen verblindet waren und auch die Endpunkterhebung nicht unter Verblindung stattfand. Allerdings beurteilte ein unabhängiges Bewertungsgremium oder ein echokardiographisches Referenzlabor die Einzelkomponenten der Hauptzielkriterien.</p>

Tabelle 4.1-1: Darstellung der wesentlichen Charakteristika und Ergebnisse der eingeschlossenen Studien bei operablen PatientInnen

Name der Studie	EVEREST-I/II	EVEREST-II
Autor, Jahr	Feldman 2009 [11]*	Feldman 2011 [12] (Haupt-Publikation) Mauri 2010 [24] (Beschreibung des Studiendesigns)
Land	USA + Kanada	USA + Kanada
Studiendesign	Prospektive, unkontrollierte Vorher-Nachher-Studie	<ul style="list-style-type: none"> • RCT (2:1 Randomisierung (Mitralclip : OP) • 2-armig: Mitralclip vs. (offen-chirurgische Mitralklappenreparatur bzw. offen-chirurgischer Mitralklappenersatz) • Nicht-Unterlegenheits-Studie • Studienziele: Nicht-Unterlegenheit des Mitralclips gegenüber dem offen-chirurgischen Vorgehen hinsichtlich des primären Wirksamkeits-Zielkriteriums (dabei Nicht-Unterlegenheits-Grenze - 31% auf der Risikodifferenz-Skala –(> sehr hoher Wert, d.h. großes Ausmaß an Unterlegenheit wird noch akzeptiert) bei PP-Analyse und auch bei ITT-Analyse; einseitige Testung zum Niveau 5%). Überlegenheit des Mitralclips gegenüber dem offen-chirurgischen Vorgehen hinsichtlich des primären Sicherheits-Zielkriteriums
Endpunkte		<p><u>Primärer Endpunkt (Wirksamkeit):</u> Nach 12 Monaten laut Studienprotokoll „Per Protokoll Analyse“ von Freiheit von</p> <ul style="list-style-type: none"> o Tod, o offen-chirurgischer Intervention wegen Mitralklappendysfunktion und o MI vom Grad $\geq 3+$ <p><u>Sekundäre Endpunkte (Wirksamkeit):</u> Veränderung der NYHA-Klasse, QoL anhand Short-Form Health Survey 36</p> <p><u>Primärer Endpunkt (Sicherheit):</u> „Major adverse event“ bis 30 Tage (definiert als kombinierter Endpunkt aus: Tod, Herzinfarkt, Reoperation nach fehlgeschlagener offenchirurgischer Mitralklappen-intervention, Nicht-elektive kardiovaskuläre Operation wegen unerwünschter Ereignisse, Schlaganfall, Niereninsuffizienz, Tiefe Wundinfektion, Beatmung > 48 h, Operationsbedürftige gastrointestinale Komplikationen, Neues Auftreten permanenten Vorhofflimmerns, Sepsis, Bluttransfusion ≥ 2 U)</p>

<p>Patientenanzahl</p>	<p>107 (weiblich: 38%)</p>	<p>Gesamt: 279 (weiblich: 36%) Mitralclip: 184 vs Operation: 95</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tatsächlich behandelt: 258 (178 / 80) • Zum Patientenfluss: <ul style="list-style-type: none"> ○ 21 PatientInnen zogen nach Randomisation (unverblindete Studie!) ihr Einverständnis zur Therapie zurück und erhielten <i>keine</i> Therapie und keine weitere Bewertung der MI (6 Mitralclip-Gruppe, 15 OP-Gruppe). ○ In der ITT-Analyse für die Wirksamkeit wurde mit diesen PatientInnen offenbar wie folgt umgegangen: Der Patient wurde als „Misserfolg“ im zusammengesetzten Wirksamkeitsendpunkt kategorisiert, indem sein 12-Monats MI-Grad auf $\geq 3+$ gesetzt wurde. Die Idee dieser Imputation ist, dass der MI-Grad ohne Therapie unverändert bleibe. ○ Problem: Diese Imputation kann zu einer Verzerrung zu Gunsten der Mitralclip-Gruppe führen, da sich die 21 PatientInnen nicht gleichmäßig auf die beiden Gruppen verteilen, sondern 3% der Clip-Gruppe und 16% der OP-Gruppe betreffen.
<p>Patientenkollektiv</p>	<p>Alle PatientInnen der EVEREST-I-Studie (n=55) sowie „roll-in“-PatientInnen der randomisierten EVEREST-II-Studie (n=52)</p> <p>Wesentliche Einschlusskriterien: genauso wie rechts für die randomisierte EVEREST-II-Studie beschrieben</p>	<p>Wesentliche Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • MI Grad 3+ oder 4+ • Symptomatische PatientInnen mit: LVEF > 25% und „left ventricular end systolic diameter“ ≤ 55 mm sowie asymptomatische PatientInnen, die mindestens eines dieser Kriterien erfüllen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Linksventrikuläre Ejektionsfraktion: 25 - 60% ○ Linksventrikuläre endsystolische Dimension: 40 - 55 mm ○ Neues Vorhofflimmern ○ Pulmonale Hypertension • Kandidaten für offen-chirurgische Mitralklappenreparatur oder offen-chirurgischen Mitralklappenersatz • definierte anatomischen Voraussetzungen hinsichtlich der Mitralklappe (insbesondere: Rückstrom originär im Zusammenhang mit den A2-P2-Segmenten der Mitralklappe; Koaptations-Länge ≥ 2mm, Koaptations-Tiefe < 11 mm; bei Flail Leaflet: Spalt ≤ 10 mm, Breite < 15 mm) <p>Rekrutierungszeitraum: 09/2005 – 11/2008</p>

Anzahl Zentren	31	37
Produktname	MitraClip®	MitraClip®
Details der Prozedur	<p>Vollnarkose; Führung unter transösophagealer (gelegentlich auch transthorakaler) Echokardiographie; Fluoroskopie</p> <p>Antikoagulation nach dem Eingriff: Aspirin (325 mg/Tag) für 6 Monate, Clopidogrel (75 mg/Tag) für 30 Tage</p>	<p>Vollnarkose; Führung unter fluoroskopischer und transösophagealer Echokardiographie</p> <p>Antikoagulation nach dem Eingriff: Aspirin (325 mg/Tag) für 6 Monate, Clopidogrel (75 mg/Tag) für 30 Tage</p> <p>→ Es war vorgesehen, PatientInnen, die nach der Mitralclip-Prozedur (vor KH-Entlassung) eine MI vom Grad $\geq 3+$ hatten, elektiv offen-chirurgisch zu behandeln.</p>
Indikation	<ul style="list-style-type: none"> • Operable PatientInnen • mit mittelschwerer bis schwerer MI (3+) oder schwerer MI (4+) • und definierten anatomischen Voraussetzungen hinsichtlich der Mitralklappe (insbesondere: Rückstrom originär im Zusammenhang mit den A2-P2-Segmenten der Mitralklappe; bei PatientInnen mit funktioneller MI: Koaptations-Länge ≥ 2mm, Koaptations-Tiefe ≤ 11 mm; bei Flail Leaflet: Spalt ≤ 10 mm, Breite < 15 mm) 	<ul style="list-style-type: none"> • Operable PatientInnen • mit mittelschwerer bis schwerer MI (3+) oder schwerer MI (4+) • und definierten anatomischen Voraussetzungen hinsichtlich der Mitralklappe (siehe oben)
Beobachtungsdauer	Median: 680 Tage (~22 Monate), Range: NV	<ul style="list-style-type: none"> • 12 Monate (Hauptzielkriterium für Wirksamkeit) • 24 Monate (einige Ergebnisse berichtet) • 5 Jahre geplant, aber noch keine Ergebnisse verfügbar
Baseline-Merkmale		
Alter PatientInnen (Jahren)	Ø 71 (26-88)	Mitralclip: 67 ± 13 Jahre vs OP: 66 ± 13 Jahre
Typ der MI	funktionell: 21% degenerativ: 79%	funktionell: 27% degenerativ: 73%
Leistungsfähigkeit (NYHA-Klasse)	III oder IV: 46%	III oder IV: 50%
Clip konnte implantiert werden	96/107 (90%) 1 Clip: 68% 2 Clips: 32%	NV

Wirksamkeit - Kurzfristige Ergebnisse		
Clip implantiert mit MI-Reduktion auf $\leq 2+$ bei KH-Entlassung	79/107 (74%)	137/178 (77%, bezogen auf die 178 behandelten Patienten in der Clip-Gruppe)
MI-Grad $\leq 2+$ (n/Gesamtanzahl) bei KH-Entlassung	79/107 (74%)	Mitralkclip: 137/178 (77%) vs OP: 80/80 (100%)
30 Tage	NV	NV
Leistungsfähigkeit (NYHA-Klasse) bei KH-Entlassung	NV	NV
30 Tage	NV	NV
3 Monate	NV	NV
Wirksamkeit - Längerfristige Ergebnisse		
Hauptzielkriterium für Wirksamkeit der EVEREST-II (n/Gesamtanzahl) (12 Monate)	NV	<p><u>Freiheit von Tod, offen-chirurgischer Intervention wegen Mitralklappendysfunktion sowie von MI vom Grad $\geq 3+$ (12 Monate):</u> Mitralkclip: 100/181 (55%) vs OP: 65/89 (73%) (P = 0,007 (Test auf Unterschied) → signifikanter Unterschied zugunsten OP))</p> <p>Risikodifferenz = -18%, 95% KI = (-30% ; -6%) → Damit ist die Nicht-Unterlegenheit der Clip-Prozedur gegenüber der OP im Sinne der Studie gezeigt, da die untere Grenze des KI oberhalb der vorab festgelegten Nicht-Unterlegenheits-Grenze von -31% liegt.</p> <p>Ergebnisse der Einzelkomponenten (ITT-Analyse aus Table 2 bei Feldman 2011): <u>Tod</u> (12 Monate): Mitralkclip: 11/181 (6%) vs OP: 5/89 (6%), P=1,00 <u>Offen-chirurgische Intervention wegen Mitralklappendysfunktion</u> (12 Monate): Mitralkclip: 37/181 (20%) vs OP: 2/89 (2%) (P < 0,001) <u>MI $\geq 3+$</u> (12 Monate): Mitralkclip: 38/181 (21%) vs OP: 18/89 (20%)(P=1,00)</p> <p>Aus Table 3 bei Feldman 2011 lassen sich hingegen diese ITT-Ergebnisse ableiten: <u>MI $\geq 3+$</u> (12 Monate): 28/153 (18%) vs 3/69 (4%), (P=0,0057)</p>

<p>Schweregrad der MI (n/Gesamtanzahl) (24 Monate)</p>	<p>NV</p>	<p>MI \geq 3+ nach 12 Monaten: Aus Table 2 bei Feldman 2011 (ITT): Mitralclip: 38/181 (21%), OP: 18/89 (20%) (P = 1,00) Aus dem Supplementary Appendix (PP): Mitralclip: 23/134 (17%), OP: 3 /74 (4%) (P=0,01) Aus Table 3 bei Feldman 2011: Mitralclip: 28/153 (18%), OP: 3/69 (4%) (P = 0,0057) → Erhebliche Diskrepanz ! → Deshalb Aussagekraft dieser Analysen unklar!</p> <p>MI \geq 3+ nach 24 Monaten: Mitralclip: 34/172 (20%), OP: 18/83 (22%) → Aussagekraft dieser Analyse unklar, da höchstwahrscheinlich auch hier die Imputations-Technik bei fehlenden 12-Monats-Werten zur Anwendung gekommen ist.</p> <p>MI \geq 2+ nach 12 Monaten: Aus Table 3 bei Feldman 2011: Mitralclip: 69/153 (45%), OP: 12/69 (17%) (P < 0,001)</p>
<p>Notwendigkeit einer offen-chirurgischen Reintervention (n/Gesamtanzahl) (12 bzw. 24 Monate)</p>	<p>Nach ca. 24 Monaten: Bezogen auf alle 107 PatientInnen: 32/107 (30%) ## Bezogen auf die 79 PatientInnen mit akut erfolgreicher Clip-Prozedur: 17% #</p>	<p><u>Nach 12 Monaten:</u> Mitralclip: 37/181 (20%) vs OP: 2/89 (2%) (P < 0,001)</p> <p><u>Nach 24 Monaten:</u> Mitralclip: 38/172 (22%) vs OP: 3/83 (4%)</p>
<p>Bei chirurgischer Reintervention: Ursprünglich geplante Art des Eingriffs (Mitralklappenrekonstruktion / -ersatz) durchführbar*** (n/Gesamtanzahl) (ca. 24 Monate)</p>	<p>27/31 (87%), n=1: NV (4/31: Wechsel von geplanter Mitralklappenrekonstruktion zu Mitralklappenersatz)</p>	<p>NV</p>

<p>Leistungsfähigkeit (NYHA-Klasse) zu 12 Monaten</p>	<p>≥ III zu Baseline: 36/65 (55%) ≥ III zu 12 Monaten: 5/65 (8%)</p> <p>Verbesserung (Baseline → 12 Monate): 48/65 (74%) keine Veränderung: 14/65 (21%) Verschlechterung: 3/65 (5%)</p>	<p>≥ III zu Baseline: Mitralclip: 51% vs OP: 47% ≥ III zu 12 Monaten: Mitralclip: 2% vs OP: 13%, (P=0,002 (zugunsten Clip))</p>
<p>Lebensqualität (12 Monate)</p>	<p>NV</p>	<p>Differenz zwischen Baseline und 12 Monaten in der „physical component summary“ des SF-36: Mitralclip: 4,4 ± 9,8 (n=132), OP: 4,4 ± 10,4 (n=60) (P = 0,98)</p> <p>Differenz zwischen Baseline und 12 Monaten in der „mental component summary“ des SF-36: Mitralclip: 5,7 ± 9,9 (n=133), OP: 3,8 ± 10,3 (n=60) (P = 0,24 (zugunsten Clip))</p>
<p>Mortalität 12 Monate</p>	<p>Bezogen auf die 79 PatientInnen mit akut erfolgreicher Clip-Prozedur: 4,1% # Bezogen auf alle PatientInnen: NV</p>	<p>Mitralclip: 11/181 (6%) vs OP: 5/89 (6%) (P = 1,00)</p>
<p>24 Monate</p>	<p>Bezogen auf die 79 PatientInnen mit akut erfolgreicher Clip-Prozedur: 6,0% # Bezogen auf alle PatientInnen: NV</p>	<p>Mitralclip: 19/172 (11%) vs OP: 9/83 (11%)</p>
<p>3 Jahre</p>	<p>Bezogen auf die 79 PatientInnen mit akut erfolgreicher Clip-Prozedur: 9,9% # Bezogen auf alle PatientInnen: NV</p>	<p>NV</p>

Sicherheit		
Major adverse event (30 Tage) (n/Gesamtanzahl)	10/107 (9%) Tod (1%), Reoperation nach fehlgeschlagener offen-chirurgischer Mitralklappenintervention (1%), Nicht-elektive kardiovaskuläre Operation wegen unerwünschter Ereignisse (2%), Schlaganfall (1%), Beatmung > 48 Stunden (1%), Bluttransfusion ≥ 2 U (4%)	(Mitrалclip vs OP) 27/180 (15%) vs 45/94 (48%) (P<0,001) Tod (1% vs 2%), Reoperation nach fehlgeschlagener offen-chirurgischer Mitralklappenintervention (0% vs 1%), Nicht-elektive kardiovaskuläre Operation wegen unerwünschter Ereignisse (0% vs 1%), Schlaganfall (1% vs 2%), Niereninsuffizienz (1% vs 0%), Beatmung > 48 (0% vs 4%), Operationsbedürftige gastrointestinale Komplikationen (1% vs 0%), Neues Auftreten permanenten Vorhofflimmerns (1% vs 0%), Bluttransfusion ≥ 2 U (13% vs 45%)
Clip-Embolisation (n/Gesamtanzahl) bis KH-Entlassung	0/96 (0%)	0/184 (0%)
30 Tage	0/96 (0%)	0/184 (0%)
12 bzw. 24 Monate	Nach ca. 24 Monaten: 0/96 (0%)	<u>Nach 12 Monaten:</u> 0/184 (0%) <u>Nach 24 Monaten:</u> 0/172 (0%)
Komplikationen (bis KH-Entlassung)	NV	NV
Mortalität (n/Gesamtanzahl) 30 Tage	1/107 (0,9%)	2/180 (1%) vs 2/94 (2%)
bis KH-Entlassung	NV	NV

Abkürzungen: KH = Krankenhaus; NV = keine Daten aus Studienpublikationen ablesbar; MI = Mitralklappeninsuffizienz; PP = per protocol; ITT = intention to treat,

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

#Kaplan-Meier-Schätzer; keine Patientenzahlen genannt

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

Die Zeit zwischen der Clip-Prozedur und der chirurgischen Reintervention betrug [25]:

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

Wirksamkeit

Durchführbarkeit der Clip-Prozedur & MI Reduktion auf $\leq 2+$ bei Entlassung

MI Reduktion auf $\leq 2+$ bei 74% und 77% bei Krankenhausentlassung

In der nicht-randomisierten Studie [11] konnte bei 90% der PatientInnen der Mitralclip auch tatsächlich implantiert werden. Bei 33% dieser PatientInnen war die Implantation von 2 Clips erforderlich. Bei 74% aller eingeschlossenen PatientInnen verlief die Clip-Prozedur akut erfolgreich (d.h. MI vom Grad $\leq 2+$ bei Krankenhaus-Entlassung). In der randomisierten Studie verlief die Clip-Prozedur bei 77% der mit dem Clip behandelten PatientInnen akut erfolgreich [12].

Die Dauer des Krankenhaus-Aufenthaltes für die Mitralclip-Prozedur betrug in der nicht-randomisierten Studie im Mittel $3,2 \pm 3,9$ Tage [11].

Hinweise auf Lerneffekt

Es gibt deutliche Hinweise auf einen Lerneffekt der Behandelnden, der sowohl die Dauer des Eingriffs als auch den akuten Erfolg der Prozedur beeinflusst [11, 26].

Schweregrad der MI

RCT Publikation berichtet unterschiedliche Ergebnisse für $MI \leq 2+$ nach 12 Monaten unklar wie diese Unterschiede zustande kamen

Längerfristige Ergebnisse zum Schweregrad der MI liegen nur aus der randomisierten Studie vor [12]. Erwähnenswert ist, dass in dieser Publikationen zwei unterschiedliche Ergebnisse für diesen Endpunkt nach 12 Monaten präsentiert werden: Der Anteil der PatientInnen, die nach 12 Monaten wieder eine MI vom Grad 3+ oder 4+ aufwiesen, beträgt gemäß der primären ITT-Analyse 21% in der Clip-Gruppe und 20% in der OP-Gruppe. Diese Analyse gibt also keinen Hinweis auf einen Unterschied zwischen Clip und Operation. Einer ergänzenden Analyse, die auf kleineren Patientenzahlen basiert, wobei allerdings unklar bleibt wie diese zugrundeliegenden Patientenzahlen (153 bzw. 69) zustande gekommen sind, sind hingegen folgende Ergebnisse zu entnehmen: 18% vs 4% ($P=0,006$). Hier ist also ein deutlicher Nachteil des Clips im Vergleich zur Operation zu sehen.

möglicherweise durch Imputieren der fehlenden 12 Monatswerte von 3% der PatientInnen in Clip-Gruppe und 16% der PatientInnen in OP-Gruppe

Die Diskrepanz der Ergebnisse wird in der Publikation nicht thematisiert und es ist auch nicht zu klären, wodurch dieser Unterschied zustande gekommen ist. Möglicherweise ist dies aber durch das Imputieren der fehlenden 12-Monats-Werte der 21 PatientInnen, die keinerlei Therapie erhielten, bedingt. Da diese Imputation immerhin 16% der PatientInnen der OP-Gruppe und 3% der PatientInnen der Clip-Gruppe betrifft, kann sie zu erheblichen Veränderungen gegenüber Analysen, die diese 21 PatientInnen unberücksichtigt lassen, führen. Die zweite Analyse hat die kritische Imputation möglicherweise nicht verwendet.

solange Diskrepanz nicht geklärt, ist nicht auszuschließen, dass mehr PatientInnen in Clip-Gruppe nach 12 Monaten $MI \geq 3+$ hatten als bei OP

Solange diese Diskrepanz nicht geklärt werden kann und aussagekräftige Analysen zu diesem Endpunkt vorliegen, ist zusammenfassend festzustellen: Es ist nicht auszuschließen, dass das Clipping im Vergleich zur Operation zu einem deutlich erhöhten Anteil von PatientInnen mit erneuter MI vom Grad 3+ oder 4+ nach 12 Monaten führen kann.

3. Analyse (Per-Protokoll) im Appendix

Die Ergebnisse der Per-Protokoll-Analyse (im „Supplementary Appendix“) zeigte ähnliche Ergebnisse wie die zweite in der Publikation angeführte Analyse (Mitralclip 17% vs OP 4%), allerdings korrespondieren die zu Grunde liegenden Patientenzahlen der beiden Analysen nicht, da in der Per-Protokoll-Analyse 134 PatientInnen mit dem Mitralclip und 74 operativ behandelt worden waren.

Leistungsfähigkeit

Hinsichtlich der Leistungsfähigkeit der PatientInnen nach 12 Monaten wurde in dem RCT ein Vorteil des Mitralclips gegenüber der offen-chirurgischen Intervention beobachtet [12]: Nach 12 Monaten hatten 2% der PatientInnen der Clip-Gruppe und 13% der PatientInnen der OP-Gruppe eine deutlich eingeschränkte Leistungsfähigkeit (NYHA-Klasse \geq III, $P=0,002$). Die Aussagekraft dieser Analyse ist allerdings dadurch eingeschränkt, dass die zugrundeliegenden Patientenzahlen nicht angegeben sind und deshalb unklar ist, welche PatientInnen in die Analyse eingingen.

Wie erklärt werden kann, dass hinsichtlich der Leistungsfähigkeit ein Vorteil des Clips gegenüber der Operation, hinsichtlich des MI-Grades hingegen ein möglicher Nachteil beobachtet wurde, ist unklar.

Auch aus der nicht-randomisierten Studie liegen Ergebnisse zur Leistungsfähigkeit nach 12 Monaten vor: Bei 74% der PatientInnen wurde eine Verbesserung der Leistungsfähigkeit gegenüber Baseline festgestellt; nach 12 Monaten hatten 8% der PatientInnen eine deutlich eingeschränkte Leistungsfähigkeit (NYHA-Klasse \geq III).

Lebensqualität

Zur Lebensqualität der PatientInnen nach 12 Monaten liegen Ergebnisse aus der randomisierten Studie vor [12]. Diese zeigen keinen Unterschied zwischen der Clip-Gruppe und der OP-Gruppe hinsichtlich der „physical component summary“ des Short Form 36 Health Survey Questionnaire (SF-36; Messinstrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität) und einen leichten (nicht-signifikanten) Vorteil der Clip-Gruppe hinsichtlich der „mental component summary“ des SF-36.

Notwendigkeit einer offen-chirurgischen Reintervention

In der randomisierten Studie benötigten 20% der PatientInnen der Clip-Gruppe innerhalb der ersten 12 Monate eine offen-chirurgische Intervention, wohingegen in diesem Zeitraum nur 2% der PatientInnen der OP-Gruppe eine offen-chirurgische Reintervention benötigten ($P<0,001$). Nach 24 Monaten lagen die Reinterventions-Raten bei 22% vs 4% [12].

In der nicht-randomisierten Studie war der Anteil der Clip-PatientInnen, die innerhalb von 24 Monaten eine offen-chirurgische Intervention der Mitralklappe benötigten, mit 24% ähnlich hoch wie in der randomisierten Studie [11].

In der nicht-randomisierten Studie konnten alle Clip-PatientInnen mit offen-chirurgischer Reintervention mit Standardmethoden der Mitralklappen-chirurgie behandelt werden [11]. Bei 13% dieser PatientInnen musste abweichend von der zum Zeitpunkt der Mitralclip-Prozedur getroffenen Planung ein Mitralklappenersatz anstelle einer Mitralklappenrekonstruktion durchgeführt werden (in der Regel aufgrund von Beschädigungen der Klap-pensegel oder der Sehnenfäden durch die Implantation oder die Explantation des Mitralclips). Bei den restlichen 87% war immer noch, wie ursprünglich geplant, eine Mitralklappenrekonstruktion möglich.

Trotz der recht hoch erscheinenden offen-chirurgischen Reinterventionsrate nach Clipping von mehr als 20% ist ein Nutzen der Clip-Implantation nicht grundsätzlich zu verwerfen. Vielmehr ist es sinnvoll, das Clipping inklusive der Reinterventionen als eine Therapiestrategie („Clip + bei Bedarf OP“) zu betrachten und zu bewerten. Hierbei ist die Beobachtung, dass bei Wiederauftreten einer behandlungsbedürftigen MI nach Clipping die Standardme-

NYHA-Klasse \geq 3 bei 2% der Clip-Gruppe aber bei 13% der OP-Gruppe

unkontrollierte Studie: 74% zeigten Verbesserung gegenüber Ausgangswert

QoL: RCT zeigte keinen Unterschied

20% der Clip-Gruppe und 2% der OP-Gruppe wurden innerhalb von 12 Monaten (erneut) operiert

ähnliche Ergebnisse aus unkontrollierter Studie

in unkontrollierter Studie konnten alle PatientInnen mit Standardmethoden operiert werden

Clipping als Teil einer Therapiestrategie vor OP

thoden der chirurgischen Mitralklappenintervention noch anwendbar sind, wesentlich.

Mortalität

RCT: kein Unterschied hinsichtlich Mortalität (bis 2 Jahre)

Hinsichtlich der Mortalität sind in der randomisierten Studie keine Unterschiede zwischen Clip und offen-chirurgischem Eingriff zu erkennen [12]: Nach 1 Jahr lag die Mortalitätsrate in der Clip-Gruppe ebenso wie in der OP-Gruppe bei 6%. Nach 2 Jahren lag die Mortalitätsrate in der Clip-Gruppe ebenso wie in der OP-Gruppe bei 11%. Allerdings ist die Studie zu klein bzw. besitzt eine zu geringe Power, um mögliche Unterschiede hinsichtlich der Mortalität verlässlich aufdecken zu können: Beispielsweise besitzt die Studie eine Power von nur 29%, um eine deutliche Erhöhung der 12-Monats-Mortalitätsrate von 6% (OP) auf 12% (Clip) – wenn sie tatsächlich vorläge – aufdecken zu können (MDS Berechnung mittels nQuery Advisor® 7.0 auf Basis des 2-seitigen Fisher-Tests zum Signifikanzniveau 5%).

niedrigere Mortalitätsraten in unkontrollierter Studie (4-10% nach bis zu 3 Jahren)

In der nicht-randomisierten Studie wurden etwas niedrigere Mortalitätsraten beobachtet als in der randomisierten Studie [11]: 4% nach 1 Jahr, 6% nach 2 Jahren und 10% nach 3 Jahren, allerdings beziehen sich diese Angaben nur auf PatientInnen mit akut erfolgreicher Clip-Prozedur.

Sicherheit

Kurzfristige Risiken

kurzfristige Risiken seltener in Clip-Gruppe als bei OP

Hinsichtlich der kurzfristigen Risiken (30 Tage) zeigt der Clip Vorteile gegenüber dem offen-chirurgischen Eingriff: In der randomisierten Studie ist die Rate der „major adverse events“ in der Clip-Gruppe mit 15% deutlich geringer als in der OP-Gruppe (48%) [12].

hauptsächlich durch weniger Bluttransfusionen bedingt, bei anderen Nebenwirkungen kein Unterschied

Dieser deutliche Vorteil des Clips ist im Wesentlichen auf zwei Einzelkomponenten des zusammengesetzten Endpunktes „major adverse events“ zurückzuführen: vor allem auf die Bluttransfusion von mindestens 2 Units (13% vs 45%, $P < 0,001$), aber auch auf die künstliche Beatmung über mehr als 48 Stunden (0% vs 4%, $P = 0,013$).

unkontrollierte Studie zeigte „major adverse events“ bei 9%

Hinsichtlich der anderen in den ersten 30 Tagen auftretenden Komplikationen ist kein Unterschied zwischen der Clip-Gruppe und der OP-Gruppe zu erkennen. (Die Studie hatte jedoch keine ausreichende Power, um mögliche Unterschiede hinsichtlich dieser eher seltenen Ereignisse verlässlich aufdecken zu können.)

In der nicht-randomisierten Studie lag die Rate der „major adverse events“ nach 30 Tagen mit 9% in ähnlicher Größenordnung wie die in der Clip-Gruppe der randomisierten Studie beobachtete Rate [11].

Transseptale Komplikationen wurden in der nicht-randomisierten Studie für 3 der 107 PatientInnen (3%) berichtet. Aus der randomisierten Studie liegen hierzu keine Daten vor.

Längerfristige Risiken

keine Clip-Embolisation innerhalb von 2 Jahren

Clip-Embolisationen innerhalb der ersten 2 Jahre traten in keiner der beiden Studien auf [11, 12].

30-Tages Mortalität

Innerhalb von 30 Tagen, verstarben in dem RCT 2 PatientInnen in der Clip-Gruppe (=1%) und 2 PatientInnen in der OP-Gruppe (=2%) [12]. Die unkontrollierte Studie berichtete, dass ebenfalls 1% der mit dem Clip Behandelten innerhalb von 30 Tagen verstorben sind [11].

1% verstarb innerhalb von 30 Tagen in Clip-Gruppe und 2% in der OP-Gruppe

4.1.2 Studien bei inoperablen PatientInnen bzw. PatientInnen mit hohem Risiko, beim offenen chirurgischen Eingriff zu versterben

Die 9 eingeschlossenen, prospektiven unkontrollierten Studien zu operablen PatientInnen sind in der nachfolgenden Tabelle 4.1-2 mit ihren Ergebnissen dargestellt. In der Tabelle nicht dargestellt sind zwei Publikationen [22, 27], da diese vom selben Autoren-Team wie *Treede et al. 2012* [16], am selben Zentrum und während des gleichen Zeitraums durchgeführt worden waren, sodass es sich um Doppelpublikationen mit einer kürzeren Studiendauer handeln dürfte. Ebenfalls als Doppelpublikation betrachtet wurde *Schilling et al.* [28], da angenommen wurde, dass es sich um dieselben PatientInnen handelt wie in einer anderen Publikation des Autors [13].

9 prospektive unkontrollierte Studien

Bei Unklarheit bezüglich des Studiendesigns (pro-/retrospektiv) wurden die AutorInnen per E-Mail kontaktiert [16, 21, 29-31]. Bei Ausbleiben einer Antwort wurden die Studien nach erneuter Begutachtung durch die AutorInnen dieses Reviews konsensuell ein- oder ausgeschlossen.

wenn Studiendesign unklar: Anfrage an AutorInnen

Bei allen 9 eingeschlossenen Studien zum Einsatz des Mitralclips bei inoperablen PatientInnen bzw. PatientInnen mit hohem Risiko, beim offenen chirurgischen Eingriff zu versterben, handelt es sich um Vorher-Nachher-Studien [13-21]; nur eine Studie [20] verglich die Mitralclip-Gruppe für einige wenige Endpunkte mit einer retrospektiv identifizierten Kontrollgruppe. Aufgrund der limitierten methodischen Qualität dieses Studiendesigns, wird die Publikation in weitere Folge gemeinsam mit allen anderen Vorher-Nachher Studien besprochen. 8 Studien wurden in europäischen Ländern (Deutschland, Niederlande, Italien und Schweiz), alle davon etwa im selben Zeitraum, 2008-2011, durchgeführt. Nur eine Studie [20] war in den USA durchgeführt worden und enthält HochrisikopatientInnen des High-Risk Study Armes der EVEREST II Studie, die entweder nicht die anatomischen Bedingungen an die Mitralklappe aufwiesen, die Voraussetzung für die Clip-Implantation sind, oder die nicht an der Studie teilnehmen wollten

PatientInnen mit hohem OP-Risiko

hauptsächlich europäische Studien

Zusammen schließen die 9 Studien 631 PatientInnen ein. Davon wurden 595 mit dem Mitralclip behandelt, 36 PatientInnen bildeten eine retrospektive Kontrollgruppe, die hauptsächlich medikamentös (medikamentös: 86%; operativ: 14%) therapiert worden war. Die kleinste Studie [14] schließt 31 Patienten ein, die größte Studie 202 PatientInnen [16].

insgesamt 631 PatientInnen

zwischen 31 und 202 PatientInnen eingeschlossen

Leistungsfähigkeit deutlich schlechter als bei operablen PatientInnen	In allen 9 Studien wurden vorwiegend PatientInnen mit MI vom Grad 3+ oder 4+ und hohem Operationsrisiko eingeschlossen. Der Anteil an PatientInnen mit funktioneller MI variierte zwischen 56%-100%. Die Leistungsfähigkeit der PatientInnen zu Studienbeginn war deutlich geringer als in den beiden Studien bei operablen PatientInnen (hier: Anteil PatientInnen mit NYHA-Klasse \geq III: 84 - 100%).
Beobachtungsdauer: zwischen 10 Tagen und 14 Monaten	Die Beobachtungsdauer in den 9 Studien variierte zwischen 10 Tagen und 14 Monaten.
aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe sind Aussagen zu Nutzen nicht möglich	Aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe ist keine der 9 Studien für eine Bewertung des Nutzens des Clippings geeignet. Die weitgehend transparent dargestellten Ergebnisse der Studien können Hinweise zur Durchführbarkeit der Clip-Prozedur sowie erste orientierende Hinweise zum Nutzen und zu Risiken des Clippings bei inoperablen PatientInnen bzw. PatientInnen mit hohem Operationsrisiko geben.

Tabelle 4.1-2: Darstellung der wesentlichen Charakteristika und Ergebnisse der eingeschlossenen Studien bei inoperablen PatientInnen bzw. PatientInnen mit hohem Risiko, beim offenen chirurgischen Eingriff zu versterben

Autor, Jahr, Referenznummer	Schillinger 2011 [13]	Tamburino 2010 [14]	Auricchio 2011 [15]	Treede 2012 [16]	Pleger 2011 [17]	Divchev 2011 [18]	Gaemperli 2012 [19]	Whitlow 2012 [20]	Ussia 2011 [21]
Land	Deutschland	Italien	Schweiz, Deutschland, Italien, Niederlande	Deutschland	Deutschland	Deutschland	Schweiz	USA	Italien
Studiendesign	Prospektive, unkontrollierte Vorher-Nachher-Studie	Prospektive, unkontrollierte Vorher-Nachher-Studie	Prospektive, unkontrollierte Vorher-Nachher-Studie	Prospektive, unkontrollierte Vorher-Nachher-Studie	Prospektive, unkontrollierte Vorher-Nachher-Studie	Prospektive, unkontrollierte Vorher-Nachher-Studie	Prospektive, unkontrollierte Vorher-Nachher-Studie	Prospektive Vorher-Nachher Studie mit retrospektiver Kontrollgruppe	Prospektive, unkontrollierte Vorher-Nachher-Studie
Patientenanzahl	75 (weiblich 31%)	31 (weiblich: 19%)	51 (weiblich: 14%)	202 (weiblich: 37%)	36 (weiblich: 39%)	33 (weiblich: 42%)	50 (weiblich: 36%)	Intervention): 78 (weiblich: 37%) Retrospektive Kontrollgruppe): 36 (weiblich: 50%)	39 (weiblich: 18%)
Patientenkollektiv	Alle PatientInnen, die zwischen 04/2009 und 01/2011 am teilnehmenden Zentrum (Göttingen) mit dem Mitraclip behandelt wurden	Alle PatientInnen, die zwischen 08/2008 und 07/2009 an einem der beiden teilnehmenden Zentren mit dem Mitraclip behandelt wurden	Konsekutiv behandelte PatientInnen an 7 europäischen Zentren, die trotz kardialer Resynchronisationstherapie symptomatisch waren	Alle PatientInnen, die zwischen 09/2008 und 01/2011 am teilnehmenden Zentrum (Hamburg) mit dem Mitraclip behandelt wurden	Alle PatientInnen, die zwischen 10/2009 und 01/2011 am teilnehmenden Zentrum (Heidelberg) mit dem Mitraclip behandelt wurden	Alle PatientInnen, die zwischen 05/2010 und 01/2011 am teilnehmenden Zentrum (Rostock) mit dem Mitraclip behandelt wurden	Alle PatientInnen, die zwischen 05/2009 und 12/2010 an dem teilnehmenden Zentren mit dem Mitraclip behandelt wurden	Hochrisikopatienten der EVEREST II Studie Kontrollgruppe: Patienten die für Hochrisikogruppe der EVEREST II Studie gescreent worden waren, aber nicht eingeschlossen wurden, PatientInnen wurden medikamentös (86%) und operativ (14%) behandelt	Konsekutiv eingeschlossene PatientInnen, die zwischen 10/2008 und 01/2011 am teilnehmenden Zentrum (Catania) mit dem Mitraclip behandelt wurden
Anzahl Zentren	1	2	7	1	1	1	1	multizentrisch	1
Produktname	MitraClip®	MitraClip®	MitraClip®	MitraClip®	MitraClip®	MitraClip®	MitraClip®	MitraClip®	MitraClip®

Indikation	Mehrzahl (73%) der PatientInnen mit hohem Operationsrisiko mit mittelschwerer bis schwerer MI (3+) oder schwerer MI (4+)	PatientInnen mit hohem Operationsrisiko mit mittelschwerer bis schwerer MI (3+) oder schwerer MI (4+)	Mehrzahl der PatientInnen mit hohem Operationsrisiko Non-Responder auf kardiale Resynchronisationstherapie mit mittelschwerer bis schwerer MI (MI 3+) oder schwerer MI (4+)	PatientInnen mit hohem Operationsrisiko mit mittelschwerer bis schwerer MI (3+) oder schwerer MI (4+)	PatientInnen mit hohem Operationsrisiko mit mittelschwerer bis schwerer MI (3+) oder schwerer MI (4+)	PatientInnen mit hohem Operationsrisiko mit mittelschwerer bis schwerer MI (3+) oder schwerer MI (4+) Zustand nach Herzinsuffizienz	PatientInnen mit hohem Operationsrisiko mit mittelschwerer bis schwerer MI (3+) oder schwerer MI (4+)	PatientInnen mit hohem Operationsrisiko mit mittelschwerer bis schwerer MI (3+) oder schwerer MI (4+)	PatientInnen mit hohem Operationsrisiko hauptsächlich mit mittelschwerer (3+) bis schwerer MI (4+)
Beobachtungsdauer	11 Monate (median)	1 Monat (median)	14 Monate (median)	Bis 12 Monate	Bis 1 Monat	Bis 10 Tage	220 Tage (median)	Bis 12 Monate	Bis 6 Monate
Alter PatientInnen	73 ± 2 Jahre	Median: 71 Jahre, Quartilsabstand: 62 – 79 Jahre	70 ± 9 Jahre	75 ± 9 Jahre	76 ± 13 Jahre	78 ± 7 Jahre	74 ± 14 Jahre	I: 77 ± 10 Jahre K: 77 ± 13 Jahre	72 ± 11 Jahre
Typ der MI	funktionell: 65% organisch: 35%	funktionell: 58% degenerativ: 42%	funktionell: 100%	funktionell: 65% degenerativ: 27% gemischt: 8%	funktionell: 63% degenerativ: 36%	funktionell: 70% degenerativ: 30%	funktionell: 56% degenerativ: 30% gemischt: 14%	I: funktionell: 59% degenerativ: 41% K: funktionell: 64% degenerativ: 36%	funktionell: 64% degenerativ: 36%
Leistungsfähigkeit (NYHA-Klasse)	III oder IV: 88%	III oder IV: 87%	III oder IV: 98%	III oder IV: 98%	III oder IV: 100%	III oder IV: 100%	III oder IV: 86%	III oder IV: I 90% vs K 84%	III oder IV: 85%
Clip konnte implantiert werden (n/Gesamtanzahl)	74/75 (99%) NA	31/31 (100%) 1 Clip: 61% 2 Clips: 39%	NV /51 (95%) 1 Clip: 49% 2 Clips: 46%	196/202 (97%) 1 Clip: 62% 2 Clips: 32% ≥3 Clips: 4%	33/36 (92%) 1 Clip: 73% 2 Clips: 27%	33/33 (100%) 1 Clip: 21% 2 Clips: 61% 3 Clips: 12% 4 Clips: 6%	50/50 (100%) 1 Clip: 36% 2 Clips: 56% 3 Clips: 8%	75/78 (96%) 1 oder 2 Clips: 96%	39/39 (100%) 1 Clip: 67% 2 Clips: 33%
Wirksamkeit - Kurzfristige Ergebnisse									
Clip implantiert mit MI-Reduktion auf ≤ 2+ bei KH-Entlassung (n/Gesamtanzahl)	63/75 (84%)	30/31 (97%)	NV/NV (>80%)	186/202 (92%)	NV	31/33 (97%)	46/50 (92%)	56/78 (72%)	39/39 (100%)
Schweregrad der MI (≤1 Monat)	NV	MI ≥ 3+ nach 30 Tagen: 1/31 (3%)	NV	NV	Von Baseline 2,9±0.2 auf 1,7±0,7 (p<0,0001)	NV	NV	MI ≤2 in 73%	NV

Beurteilung der Qualität der Studien

Leistungsfähigkeit bei KH-Entlassung	NV	NV	Verbesserung (NYHA-Klasse): (Baseline -> KH Entlassung): NV/51 (73%) (p=NV)	Verbesserung um ≥ 1 NYHA Klasse (Baseline -> KH Entlassung): 74% (p<0,0001) NYHA Klasse I/ II: 59%	NV	Verbesserung: NYHA III (mean) zu NYHA II (mean): 85% (p>0,001) Keine Veränderung: 3/33 (9%)	NV	NV	Verbesserung von NYHA 2,9 \pm 0,6 (Baseline) auf 2,0 \pm 0,7 (p<0,0001) NYHA Klasse I/II : von Baseline 15% -> 92% NYHA Klasse III/IV von Baseline 85% -> 8%
zu 30 Tagen	NV	Verbesserung (NYHA-Klasse) (Baseline - 30 Tage): 100% Keine Veränderung oder Verschlechterung: 0% \geq III zu Baseline: 87% \geq III zu 30 Tagen: 0%	NV	NV	Verbesserung von NYHA Klasse 3,4 \pm 0,6 auf NYHA 2,2 \pm 0,4 (p<0,001) Verbesserung von 6 MWT von 194 \pm 44 auf 300 \pm 70m (p=0,01)	NV	NV	NYHA Klasse I/II: 52/71 (73%) NYHA Klasse III/IV: 19/71 (27%)	NV
zu 3 Monaten	NV	NV	NV	NV	NV	NV	NV	NV	NV
QoL (≤ 1 Monat)	NV	NV	NV	NV	NV	NV	NV	QoL (SF 36 score): Physical Component: Verbesserung von 32 \pm 9 bei Baseline auf 37 \pm 10 nach 30 Tagen (p=NV) Mental Component: Verbesserung von 44 \pm 13 bei Baseline auf 47 \pm 12 nach 30 Tagen (p=NV)	NV

Wirksamkeit - Längerfristige Ergebnisse										
6 Monate										
Schweregrad der MI	MI ≤2: 76% (von 59 PatientInnen)	NV	NV	NV	NV	NV	NV	NV	MI ≤2: 73% (44/60 PatientInnen)	MI ≤1: 86% MI 2: 14%
Leistungsfähigkeit	NYHA Klasse I/II: 71% 6 MWT von Baseline 257m ±45 auf 311m±45 (p=0,002)	NV	NV	NV	NV	NV	NV	NV	NYHA Klasse I/II: von Baseline 10% (von 78 PatientInnen) auf 80% (von 61 PatientInnen) NYHA Klasse III/IV: von Baseline 90% (von 78 PatientInnen) auf 20% (von 61 PatientInnen)	Verbesserung von NYHA-Klasse von 2,9±0,6 (Baseline) auf 1,5±0,5 (p<0,001) NYHA Klasse I/II : von Baseline 15% -> 97% NYHA III/IV von Baseline 85% -> 3%
QoL	MLWHF score: von Baseline 43±6 auf 35±6 (p<0,05)	NV	NV	NV	NV	NV	NV	NV	NV	Mental component summary und physical component summary (Short Form 12): Verbesserung von Baseline (p<0,0001)
Mortalität	15%	NV	NV	NV	NV	NV	NV	NV	NV	NV
12 Monate										
Schweregrad der MI	MI ≤2 in 78% (von 37 PatientInnen)	NV	NV	MI ≤1: 28%	NV	NV	NV	NV	MI ≤2 in 42/54 (78%), davon: 33% MI ≤1	NV
Leistungsfähigkeit	NYHA Klasse I/II in 73%	NV	NV	NYHA Klasse I/II: 65%, Verbesserung von Baseline (p<0,0001)	NV	NV	NV	NV	NYHA Klasse I/II: von Baseline 10% (von 78 PatientInnen) auf 74% (von 54 PatientInnen), (p<0,0001) NYHA Klasse III/IV: von Baseline 90% (von 78 PatientInnen) auf 26% (von 54 PatientInnen), (p<0,0001)	NV

Beurteilung der Qualität der Studien

QoL	NV	NV	NV	NV	NV	NV	NV	QoL (SF 36 score): Physical Component: Verbesserung von 32 ± 9 bei Baseline auf 37 ± 11 nach 12 Monaten (p=0,01) Mental Component: Verbesserung von 44 ± 13 bei Baseline auf 49 ± 12 nach 12 Monaten (p=0,06)	NV
Mortalität	23%	NV	18%	10%	NV	NV	14%	I 24% vs K 45%	NV
Sicherheit									
Major adverse event¹ (n/Gesamtanzahl) (30 Tage)	7/75 (9%) Tod durch Sepsis (n=2), Herzoperation (n=1), schwere Blutung (n=3), akutes Nierenversagen (n= 2)	2/31 (7%) Tod (n=1), Transfusion ≥ 2 U (n=1)	10/51 (20%) Tod (n=4), Transfusion (n=5), Herzoperation (n=1)	7/202 (3%) Tod (n=7)	1/33 (3%) Transfusion (n=1)	1/33 (3%) Herzoperation (n=1)	3/50 (6%) Tod (n=1), Herzoperation (n =2)	30/78 (38%) Tod (n=6), Herzinfarkt (n=2), Schlaganfall (n=2), Nierenversagen (n=3), Beatmung > 48h (n=2), Transfusion ≥ 2 U (n=14), gastrointestinale Komplikationen mit OP (n= 1)	NV
Clip-Embolisation bis KH-Entlassung (n/Gesamtanzahl)	0/75 (0%)	0/31 (0%)	NV	NV	NV	NV	NV	0/78 (0%)	0/39 (0%)
30 Tage	0/75 (0%)	0/31 (0%)	NV	NV	NV	NV	NV	0/78 (0%)	0/39 (0%)
Komplikationen bis KH-Entlassung (n/Gesamtanzahl)	NV	NV	NV	NV	NV	1/33 (3%) Herzoperation (n=1)	NV	NV	NV
Mortalität (n/Gesamtanzahl) bis KH-Entlassung	NV	NV	2/51 (4%)	NV	0/33 (0%)	0/33 (0%)	1/50 (2%)	3/78 (4%)	0/39 (0%)
30 Tage	2/75 (3%)	1/31 (3%)	4/51 (8%)	7/202 (3%)	0/33 (0%)	NV	1/50 (2%)	I: 6/78 (8%) C: 3/36 (8%)	0/39 (0%)

Abkürzungen: KH = Krankenhaus; NV = keine Daten aus Studienpublikationen ablesbar; QoL = Quality-of-life, MI = Mitralklappeninsuffizienz; MLWHF = Minnesota Living with heart failure quality of life score, 6-MWT= 6 Minutes Walking Test, SF = short form questionnaire

¹ Definiert als: Tod, Herzinfarkt, nicht-elektive kardiovaskuläre Operation wegen unerwünschter Ereignisse, Schlaganfall, Beatmung > 48h, Nierenversagen, gastrointestinale Komplikationen mit anschließender OP, de-novo Vorhofflimmern, Sepsis, Transfusion ≥ 2 U of blood

Wirksamkeit

Durchführbarkeit der Clip-Prozedur & MI Reduktion auf $\leq 2+$ bei Entlassung

MI Reduktion auf $\leq 2+$ bei 72-100%

In den 9 Studien konnte bei zwischen 92% und 100% der PatientInnen der Mitralclip auch tatsächlich implantiert werden. Der Anteil an PatientInnen, bei denen die Implantation von 2 Clips erforderlich war, betrug zwischen 27% und 61%. Drei Studien berichteten [16-18], dass ≥ 3 Clips gesetzt wurden, wobei dies in 4%-18% aller PatientInnen erforderlich war. Die Clip-Prozedur war bei 72%-100% der behandelten PatientInnen akut erfolgreich (d.h. MI vom Grad $\leq 2+$ bei Krankenhaus-Entlassung).

Krankenhausaufenthalt 5-10 Tage

Die Dauer des Krankenhausaufenthaltes betrug zwischen 5 [21] und 10 Tagen [18].

Schweregrad der MI

MI $\leq 2+$ nach 30 Tagen bei mindestens 73%, nach 6 Monaten bei 73% und nach 12 Monaten bei 78%

Mehrere Studien liefern Follow-up-Ergebnisse zum Schweregrad der MI: In zwei Studien [14, 20] wiesen zwischen 73% und 97% der PatientInnen nach 30 Tagen eine MI $\leq 2+$ auf. *Schillinger et al.* [13] und *Whitlow et al.* [20] berichten darüber hinaus MI $\leq 2+$ bei 73%-76% nach 6 Monaten und bei jeweils 78% nach 12 Monaten. MI ≤ 1 wurde in zwei Publikationen erhoben, wobei einmal in einer kleinen Studie mit insgesamt 39 StudienteilnehmerInnen 86% nach 6 Monaten [21] in diesem Stadium waren und einmal 28% (von insgesamt 88 PatientInnen) [16] nach 12 Monaten.

Leistungsfähigkeit

Verbesserungen der NYHA-Klasse bei KH-Entlassung in 4 Studien

Verbesserungen der NYHA-Klasse bei Krankenhausentlassung wurden in 4 Studien berichtet [15, 16, 18, 21]. Da die Darstellung der Ergebnisse allerdings sehr unterschiedlich ist (z.B. Verbesserung um ≥ 1 NYHA-Class oder Verbesserung von NYHA III auf NYHA II), ist eine zusammenfassende Beschreibung nicht möglich.

nach 30 Tagen in 3 Studien

Nach 30 Tagen wurde von *Tamburino et al.* [14] eine Verbesserung bei allen PatientInnen nachgewiesen. Eine andere Studie [20] zeigte, dass statt 90% nach 30 Tagen nur noch 27% der PatientInnen NYHA-Klasse III oder IV zuzuordnen waren. Eine statistisch signifikante Verbesserung wurde auch von *Pleger et al.* [17] berichtet.

nach 6-12 Monaten: mindestens 71% in NYHA-Klasse 1 oder 2

Längerfristige Ergebnisse sind für 6 und 12 Monate verfügbar. Nach 6 und 12 Monaten waren 71%/73% (Baseline: 12% in Klasse I/II) [13], 80%/74% (Baseline: 10%) [20], sowie 97% der PatientInnen (Baseline 15%) [21] in NYHA-Klasse I/II.

Neben Veränderungen der NYHA-Klasse, zeigte eine Studie eine deutliche Verbesserung der Gehstrecke beim 6-Minuten-Geh-Test ($194 \pm 44\text{m}$ auf $300 \pm 70\text{m}$ ($p=0,01$)) nach 30 Tagen [17] und Ergebnisse nach 6 Monaten sind aus einer anderen Studie verfügbar ($+54\text{m}$; $p=0,002$) [13].

Lebensqualität

Verbesserung von QoL in 3 Studien

Kurzfristige Ergebnisse zu Lebensqualität wurden nur in einer Studie nach 30 Tagen erhoben: *Whitlow et al.* [20] präsentierten absolute Zahlen für Ergebnisse des SF-36 ohne allerdings Aussagen zu treffen, ob die Veränderung zum Ausgangswert statistisch signifikant war.

Verbesserungen des „Minnesota Living with heart failure quality of life scores“ (=Instrument zur Erhebung der Auswirkungen von Herzinsuffizienz und deren Behandlung auf die Lebensqualität) wurden nach 6 Monaten

nachgewiesen [13], während *Ussia et al.* [21] für das SF-12 eine Zunahme der Punkteanzahl zeigten. In einer anderen Studie erreichten 51 PatientInnen (=91%) Verbesserungen in der „Physical Component“ des SF-36 nach 12 Monaten, aber kein Unterschied zum Ausgangspunkt fand sich bei der mentalen Komponente dieses Tests [20].

Mortalität

Angaben zur Mortalität nach 6 Monaten sind nur einer Studie zu entnehmen, in der 15% der PatientInnen innerhalb dieses Zeitraumes verstorben sind [13]. 5 Studien präsentieren hingegen Mortalitätsraten nach 1 Jahr, wobei in insgesamt 456 PatientInnen zwischen 10% und 24% verstorben sind.

Mortalitätsrate nach 1 Jahr: 10-24%

Sicherheit

Kurzfristige Risiken

Ein „major adverse event“ innerhalb der ersten 30 Tage wurde bei 3% [16-18] - 38% [20] der PatientInnen beobachtet. Die hohe Rate in der letztgenannten Studie wurde hauptsächlich durch eine beträchtliche Anzahl an Transfusionen (n=14) verursacht.

major adverse events bei 3-38%

Längerfristige Risiken

Clip-Embolisationen traten im jeweiligen Beobachtungszeitraum nicht auf bzw. es liegen keine Angaben hierzu vor.

30-Tages Mortalität

Die 30-Tage-Mortalitätsrate liegt in den Studien zwischen 0% und 8%.

30- Tages Mortalität: 0-8%

5 Qualität der Evidenz

Zur Beurteilung der Qualität der Evidenz wird das Schema der GRADE Working Group verwendet (siehe [32]). GRADE benutzt folgende Klassifizierungen und Definitionen, um die Qualität der Evidenz zu beurteilen:

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

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

- ✿ bei operablen PatientInnen *niedrig–mittel*
- ✿ bei inoperablen PatientInnen, bzw bei PatientInnen mit hohem Risiko beim offen-chirurgischen Eingriff zu versterben *sehr niedrig*.

Aufgrund des Fehlens (randomisierter) kontrollierter Studien ist eine abschließende Beurteilung der Effektivität der Mitralclip-Prozedur bei *inoperablen* PatientInnen im Vergleich zur medikamentösen Therapie der Mitralklappeninsuffizienz nicht möglich.

Qualität der Evidenz nach GRADE

niedrig – mittel bei operablen, sehr niedrig bei inoperablen PatientInnen

aufgrund des Fehlens von kontrollierten Studien bei inoperablen PatientInnen keine abschließende Beurteilung der Effektivität möglich

Table 5.1-1: Evidence profile – efficacy and safety of MitraClip® for operable patients

Number of studies/ patients	Design	Limitations	Consistency	Directness	Effect size	Other modifying factors*	Quality of evidence
Efficacy							
QoL							
1/279	RCT	serious limitations ^{1,2,3,4,5} (-2)	only one trial	direct	At 12 months: no difference	sparse data	low
Surgery for mitral-valve dysfunction							
1/279	RCT	minor limitations ^{1,2}	only one trial	direct	After 12 months: I 20% vs C 2% (p<0.001) After 24 months: I 22% vs C 4%	sparse data	moderate
1/107	Uncontrolled, prospective before-after study	serious limitations ⁶ (-1)	only one trial	direct	After 24 months: 30%	sparse data	very low
NYHA class							
1/279	RCT	serious limitations ^{1,2,4,5} (-2)	only one trial	direct	At 12 months NYHA class ≤2: I 98% vs C 87% (p=0.002)	sparse data	low
1/107	Uncontrolled, prospective before-after study	serious limitations ⁶ (-1)	only one trial	direct	At 12 months: 92%	sparse data	very low
MI ≤2+							
1/279	RCT	serious limitations ^{1,2,4,7} (-2)	only one trial	direct	At hospital discharge: I 77% vs C 100%	sparse data	low
1/279	RCT	serious limitations ^{1,2,5,7,8} (-2)	only one trial	direct	At 12 months: I 79-83% vs C 80-96% (from p<0.05 to p=1.0) At 24 months: I 80% vs C 78%	sparse data	low
1/107	Uncontrolled, prospective before-after study	serious limitations ⁶ (-1)	only one trial	direct	At hospital discharge: 74%	sparse data	very low

Mortality							
1/279	RCT	minor – serious limitations ^{1,2,5} (-2)	only one trial	direct	At 12 months: 6% vs 6% (p=1.0) At 24 months: 11% vs 11% (p=1.0)	sparse data	low
1/107	Uncontrolled, prospective before-after study	serious limitations ⁶ (-1)	only one trial	direct	At 12 months: 4% At 24 months: 6% At 36 months: 10%	sparse data	very low
Safety							
Major adverse event (30 days)							
1/279	RCT	minor limitations ¹	only one trial	direct	I 15% vs C 48% (p<0.001)	sparse data	moderate
1/107	Uncontrolled, prospective before-after study	serious limitations ⁶ (-1)	only one trial	direct	9%	sparse data	very low
Mortality (30 days)							
1/279	RCT	minor limitations ^{1,2}	only one trial	direct	At 30 days: 1% vs 2%	sparse data	moderate
1/107	Uncontrolled, prospective before-after study	serious limitations ⁶ (-1)	only one trial	direct	1%	sparse data	very low
Clip-Embolisation (2 years)							
1/279	RCT	minor limitations ¹	only one trial	direct	0%	sparse data	moderate
1/107	Uncontrolled, prospective before-after study	serious limitations ⁶ (-1)	only one trial	direct	0%	sparse data	very low

* = low incidence, lack of precise data, sparse data, strong or very strong association, high risk of publication bias, dose-efficacy gradient, residual confounding plausible, 1 = random sequence generation unclear, 2 = despite the inclusion criteria, also patients with MI ≤ 2 (8 pts (4%) in MitraClip group vs 7 (7%) in OP group) were included and no information on actual treatment received is available, 3 = not possible to blind patients to intervention received, outcome assessors not blinded, 4 = unclear which analyses were used according to protocol, 5 = of 178 pts treated with the clip, 28 pts (16%) underwent subsequent mitral-valve surgery, 6 = All before-after studies were downgraded from low to very low quality of evidence because of lack of control group, 7 = 21 pts (MitraClip: 3% vs OP 16%) withdrew consent after randomisation; these patients were treated at 12 months as MI ≥ 3 potentially favouring the MitraClip group, 8 = several different results available, but unclear which calculations were used for each of these calculations

Table 5.1-2: Evidence profile – efficacy and safety of MitraClip® for inoperable/high-risk patients

Number of studies/patients	Design	Limitations	Consistency	Directness	Effect size	Other modifying factors ⁺	Quality of evidence
Efficacy							
QoL							
1/78	Uncontrolled, prospective before-after study	serious limitations (-1) ¹	only one trial	direct	At 1 month: QoL (SF 36 score): Physical Component: change from 32 ± 9 at baseline to 37 ± 10 (p=NV) Mental Component: change from 44 ± 13 at baseline to 47 ± 12 (p=NV)	sparse data	very low
3/192	Uncontrolled, prospective before-after studies	serious limitations (-1) ¹	no important inconsistency	direct	At 6 months: improvements in MLWHF, SF-12 At 12 months: improvements SF-36 (physical component), no improvement SF-36 (Mental Component)	sparse data	very low
NYHA class							
7/470	Uncontrolled, prospective before-after studies	serious limitations (-1) ¹	important inconsistency	direct	At ≤ 1 month: NYHA class ≤ 2: 59%-100% improvements by ≥ 1 NYHA class: 74% improvements from mean NYHA class III to mean NYHA class II: 85%	none	very low
4/394	Uncontrolled, prospective before-after studies	serious limitations (-1) ¹	no important inconsistency	direct	At 6-12 months: NYHA class ≤ 2: 65%-97%	none	very low
MI ≤ 2+							
8/559	Uncontrolled, prospective before-after studies	serious limitations (-1) ¹	no important inconsistency	direct	At hospital discharge: 72%-100%	none	very low

4/394	Uncontrolled, prospective before-after studies	serious limitations (-1) ¹	no important inconsistency ²	direct	At 6 – 12 months: 28% - 100%	none	very low
Mortality							
5/456	Uncontrolled, prospective before-after studies	serious limitations (-1) ¹	important inconsistency	direct	At 12 months: 10% -24%	none	very low
Safety							
Major adverse event (30 days)							
8/553	Uncontrolled, prospective be-fore-after studies	serious limitations (-1) ¹	no important inconsistency ³	direct	9% -38%	none	very low
Mortality (30 days)							
8/562	Uncontrolled, prospective be-fore-after studies	serious limitations (-1) ¹	no important inconsistency	direct	0%-8%	none	very low
Clip-Embolisation (≤30 days)							
4/223	Uncontrolled, prospective be-fore-after studies	serious limitations (-1) ¹	no important inconsistency	direct	0%	sparse data	very low

** = low incidence, lack of precise data, sparse data, strong or very strong association, high risk of publication bias, dose-efficacy gradient, residual confounding plausible, 1 = All before-after studies were downgraded from low to very low quality of evidence because of lack of control group, 2 = the lower boundary can be explained due to the fact that 28% refers to patients with MI≤1, whereas the other results comprise patients with MI≤2, 3 = definitions of major adverse events differed, thus not all studies evaluated the same outcomes*

6 Diskussion

Zusammenfassung der Ergebnisse bei operablen PatientInnen

Zum Einsatz des Mitralclips bei operablen PatientInnen wurden 2 Studien identifiziert mit (insgesamt) 386 PatientInnen, die die Einschlusskriterien erfüllen: eine randomisierte Studie (EVEREST-II), in der die Mitralclip-Intervention mit der offen-chirurgischen Mitralklappenoperation verglichen wird, und eine prospektive Vorher-Nachher-Studie ohne Kontrollgruppe.

Die Studienergebnisse zeigten, dass die Clip-Implantation bei dem betrachteten Patientenkollektiv (PatientInnen mit MI vom Grad $\geq 3+$, Indikation und Eignung für die offen-chirurgische Mitralklappenintervention sowie spezifischer Anatomie der Mitralklappe) durchführbar ist.

Allerdings ist bei ca. 20% der mit dem Mitralclip behandelten PatientInnen innerhalb des ersten Jahres eine offen-chirurgische Reintervention erforderlich, wohingegen nur 2% der (sofort) offen-chirurgisch behandelten PatientInnen innerhalb des ersten Jahres eine offen-chirurgische Reintervention benötigten. Die Reinterventionen nach Clipping sind offenbar mit Standardmethoden der chirurgischen Mitralklappenintervention durchführbar.

Der Mitralclip ist der Operation hinsichtlich kurzfristiger Risiken (Bluttransfusion von mindestens 2 Units, künstliche Beatmung über mehr als 48 Stunden) überlegen. Bedingt durch die hohe Rate an notwendigen offen-chirurgischen Eingriffen nach Mitralclip (20%) ist dieser Vorteil allerdings zu hinterfragen.

Hinsichtlich des Wiederauftretens einer MI vom Grad 3+ oder 4+ innerhalb des ersten Jahres hingegen ist ein deutlicher Nachteil des Clippings gegenüber der Operation nicht auszuschliessen; hierzu liegen widersprüchliche Ergebnisse aus der einzigen vergleichenden Studie (EVEREST-II) vor. Gleichzeitig wurde ein Vorteil bzgl. der Leistungsfähigkeit nach 1 Jahr im Vergleich zur Operation beobachtet, allerdings hat auch diese Analyse nur eingeschränkte Aussagekraft.

Die Ergebnisse zur 1-Jahres- und 2-Jahres-Mortalität geben keinen Hinweis auf einen Unterschied zwischen der Mitralclip-Prozedur und dem offen-chirurgischen Eingriff, jedoch ist die Power der einzigen vergleichenden Studie zu gering, um mögliche Unterschiede verlässlich aufdecken zu können. Auch deshalb bleibt die Frage unbeantwortet, ob sich der potentielle Nachteil des Clippings gegenüber der Operation hinsichtlich des Wiederauftretens einer MI vom Grad 3+ oder 4+ langfristig auf die Mortalität auswirken könnte. Möglicherweise können die heute noch nicht vorliegenden 5-Jahres-Ergebnisse der randomisierten EVEREST-II-Studie zukünftig zur Klärung beitragen.

Zusammenfassend ist der Nutzen der Mitralclip-Prozedur bei operablen PatientInnen derzeit nicht belegt, da die kurzfristigen Sicherheits-Vorteile des Clippings gegenüber der Operation die möglichen Nachteile in Hinblick auf Wirksamkeitsendpunkte (Notwendigkeit der offen-chirurgischen Reintervention, MI-Rezidiv) im Langzeit-Verlauf nicht aufwiegen können. Solange nicht nachgewiesen ist, dass der Mitralclip längerfristig ähnlich gute Ergebnisse wie die Operation insbesondere bzgl. der Mortalität liefert, kann der Nutzen nicht als belegt angesehen werden.

2 Studien für operable PatientInnen, davon 1 RCT

Clip-Implantation möglich

aber 20% mussten offen-chirurgisch behandelt werden

Vorteile hinsichtlich kurzfristiger Risiken, hauptsächlich durch weniger Bluttransfusionen

möglicherweise Nachteil des Clips in Bezug auf Wiederauftreten von MI $\geq 3+$

kein Unterschied bei Mortalität

allerdings bleibt unklar, ob längerfristig Unterschiede bei Mortalität zu erwarten sind

Nutzen ist nicht belegt

9 unkontrollierte Studien über inoperable PatientInnen

Zusammenfassung der Ergebnisse bei nicht-operablen PatientInnen, bzw bei PatientInnen mit hohem Operationsrisiko

Zum Einsatz des Mitralclips bei inoperablen PatientInnen bzw. PatientInnen mit hohem Risiko, beim offen-chirurgischen Eingriff zu versterben, wurden 9 Studien mit insgesamt 631 PatientInnen identifiziert, die die Einschlusskriterien erfüllten. Alle 9 Studien sind Vorher-Nachher-Studien, wobei in einer die Ergebnisse mit einer retrospektiven Kontrollgruppe verglichen worden waren. Die kleinste Studie umfasste 31 PatientInnen, die größte 202 PatientInnen. Die Beobachtungszeit betrug maximal 14 Monate.

Die Studienergebnisse zeigten, dass die Clip-Implantation bei dem betrachteten Patientenkollektiv (PatientInnen mit MI vom Grad 3+ oder 4+, hohem Operationsrisiko) durchführbar ist.

ohne Kontrollgruppe: Nutzen und Risiken nicht abschließend zu bewerten

Die Frage nach dem Nutzen und den Risiken der Mitralclip-Prozedur kann allerdings nicht beantwortet werden, da in allen 9 Studien eine (prospektive) Kontrollgruppe (z.B. PatientInnen mit alleiniger medikamentöser Therapie) fehlt. Die 9 unkontrollierten Studien können daher nur orientierende Hinweise zu den Risiken und sehr eingeschränkt zur Wirksamkeit geben:

orientierende Hinweise für Wirksamkeit und Risiken

- ✿ Bei mindestens 72% der PatientInnen verlief die Clip-Prozedur akut erfolgreich (d.h. bei Krankenhausentlassung ist die MI auf Grad $\leq 2+$ reduziert), nach 6 Monaten bzw. 12 Monaten wiesen mindestens 73%, bzw 78% eine $MI \leq 2+$ auf.
- ✿ Mindestens 59% der PatientInnen wiesen bis 1 Monat nach dem Clipping eine bessere Leistungsfähigkeit auf als vor dem Clipping. Nach 6-12 Monaten war eine NYHA-Klasse ≤ 2 bei 65% zu beobachten. Verbesserungen des 6-Minuten-Gehtests wurden bei insgesamt 111 PatientInnen beobachtet, wobei die minimale Differenz +54m betrug.
- ✿ Eine Zunahme der Lebensqualität, gemessen mit unterschiedlichen Instrumenten (SF-12, SF-36, Minnesota Living with heart failure quality of life scores), zeigte sich in insgesamt 192 PatientInnen nach 1 – 12 Monaten.
- ✿ Von insgesamt 456 PatientInnen waren nach 1 Jahr zwischen 10% und 24% verstorben.
- ✿ Bei etwa 3%-38% der PatientInnen trat in den ersten 30 Tagen ein „major adverse event“ auf. Die 30-Tage-Mortalitätsraten variierten zwischen 0% und 8%.

Für einen Nutzenbeleg sind jedoch längerfristige Ergebnisse (möglichst über einen Zeitraum von mehreren Jahren) aus einer vergleichenden, möglichst randomisierten Studie unabdingbar.

7 Empfehlung

In Tabelle 7-1 ist das Schema dargestellt, auf das sich diese Empfehlung stützt. Die gewählte Option ist markiert.

Tabelle 7-1: Schema für Empfehlungen auf Basis der Evidenzlage für MitraClip® zur Behandlung von Mitralklappeninsuffizienz bei operablen und inoperablen, bzw bei PatientInnen mit hohem Risiko beim offen-chirurgischen Verfahren zu versterben

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

Begründung:

Die vorhandene Evidenz ist nicht ausreichend, um Wirksamkeit und Sicherheit von perkutanen Mitralclips sowohl bei operablen, als auch bei inoperablen PatientInnen im Vergleich zur jeweiligen Standardtherapie beurteilen zu können.

Die Anwendung dieses Verfahren sollte nur im Rahmen von klinischen Studien erfolgen und an ausgewählten Zentren durchgeführt werden. Eine Re-Evaluierung wird empfohlen, wenn aussagekräftige (Langzeit)Daten zur Verfügung stehen, die 2015 erwartet werden können.

Auf der Webseite www.clinicaltrials.gov² sind derzeit folgende Studien zum Mitralclip registriert:

NCT01431222: Deutschland, kontrollierte Phase IV Studie mit Vergleich von MitraClip vs medikamentöse Therapie bei inoperablen PatientInnen. Derzeit werden noch keine PatientInnen rekrutiert. Geplantes Studienende ist September 2014.

NCT00209339: entspricht der noch EVEREST I Studie, einer multizentrischen Phase I Studie. Geplantes Ende der Studie war im Juli 2011.

NCT00209274: entspricht der laufenden EVEREST II Studie, ein multizentrischer RCT. Geplantes Ende der Studie ist Dezember 2016.

² Zugriff am 09.3.2012

8 Literaturverzeichnis

1. Janatzek, S., S. Thomas, and P. Mad, *Perkutane Mitralklappenintervention mittels Mitralclip bei Mitralklappeninsuffizienz*. 2010, Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment: Vienna.
2. Janatzek, S. and C. Preuß, *Perkutane Mitralklappenintervention mittels Mitralclip bei Mitralklappeninsuffizienz - Aktualisierung des Gutachtens vom März 2010*. 2011, Medizinischer Dienst des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen e.V.: Essen.
3. Alfieri, O., et al., *Percutaneous mitral valve repair: an attractive perspective and an opportunity for teamwork*. *Ital Heart J*, 2004. **5**(10): p. 723-6.
4. Fukamachi, K., *Percutaneous and off-pump treatments for functional mitral regurgitation*. *J Artif Organs*, 2008. **11**(1): p. 12-8.
5. Brinkman, W.T. and M.J. Mack, *Transcatheter cardiac valve interventions*. *Surg Clin North Am*, 2009. **89**(4): p. 951-66, x.
6. Mack, M., *Percutaneous mitral valve therapy: when? Which patients?* *Current Opinion in Cardiology*, 2009. **24**(2): p. 125-9.
7. Bonow, R.O., 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*. *Circulation*, 2008. **118**(15): p. e523-661.
8. Pschyrembel. 258. Auflage ed. 1998, Berlin, New York: Walter de Gruyter.
9. Universitätsklinikum Aachen. *Krankenhausindividuelle Zusatzentgelte für neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden 2012*. 2012 [cited 2012 08.03]; Available from: http://www.ukaachen.de/go/show?ID=5395458&DV=0&COMP=download&NAVID=1026132&NAVDV=0,%20gelesen%20am%2013.04.2011;%20http://www.med.uni-goettingen.de/media/global/V2_medversorgung/entgelttarife.pdf.
10. Gartlehner, G., *Internes Manual. Abläufe und Methoden. Teil 2 (2. Aufl.)*, in *HTA Projektbericht Nr. 006*. 2009, Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment: Wien.
11. Feldman, T., 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*. *Journal of the American College of Cardiology*, 2009. **54**(8): p. 686-94.
12. Feldman, T., et al., *Percutaneous repair or surgery for mitral regurgitation.* [Erratum appears in *N Engl J Med*. 2011 Jul 14;365(2):189 Note: Glower, Donald G [corrected to Glower, Donald D]]. *New England Journal of Medicine*, 2011. **364**(15): p. 1395-406.
13. Schillinger, W., et al., *Impact of the learning curve on outcomes after percutaneous mitral valve repair with MitraClip and lessons learned after the first 75 consecutive patients*. *European Journal of Heart Failure*, 2011. **13**(12): p. 1331-9.

14. Tamburino, C., et al., *Percutaneous mitral valve repair with the MitraClip system: acute results from a real world setting*. European Heart Journal, 2010. **31**(11): p. 1382-9.
15. Auricchio, A., et al., *Correction of mitral regurgitation in nonresponders to cardiac resynchronization therapy by MitraClip improves symptoms and promotes reverse remodeling*. Journal of the American College of Cardiology, 2011. **58**(21): p. 2183-2189.
16. Treede, H., et al., *A heart team's perspective on interventional mitral valve repair: percutaneous clip implantation as an important adjunct to a surgical mitral valve program for treatment of high-risk patients*. Journal of Thoracic & Cardiovascular Surgery, 2012. **143**(1): p. 78-84.
17. Pleger, S.T., et al., *Acute safety and 30-day outcome after percutaneous edge-to-edge repair of mitral regurgitation in very high-risk patients*. American Journal of Cardiology, 2011. **108**(10): p. 1478-82.
18. Divchev, D., et al., *In-Hospital Outcome of Patients with Severe Mitral Valve Regurgitation Classified as Inoperable and Treated with the MitraClip(registered trademark) Device*. Journal of Interventional Cardiology, 2011.
19. Gaemperli, O., et al., *Acute haemodynamic changes after percutaneous mitral valve repair: relation to mid-term outcomes*. Heart, 2012. **98**(2): p. 126-32.
20. Whitlow, P.L., et al., *Acute and 12-Month Results With Catheter-Based Mitral Valve Leaflet Repair The EVEREST II (Endovascular Valve Edge-to-Edge Repair) High Risk Study*. Journal of the American College of Cardiology, 2012. **59**(2): p. 130-9.
21. Ussia, G.P., et al., *Quality of life following percutaneous mitral valve repair with the MitraClip System*. International Journal of Cardiology, 2011.
22. Franzen, O., 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*. European Heart Journal, 2010. **31**(11): p. 1373-81.
23. Siegel, R.J., et al., *The acute hemodynamic effects of MitraClip therapy*. Journal of the American College of Cardiology, 2011. **57**(16): p. 1658-65.
24. Mauri, L., et al., *The EVEREST II Trial: design and rationale for a randomized study of the evaluate mitraclip system compared with mitral valve surgery for mitral regurgitation*. American Heart Journal, 2010. **160**(1): p. 23-9.
25. Argenziano, M., et al., *Surgical revision after percutaneous mitral repair with the MitraClip device*. Annals of Thoracic Surgery, 2010. **89**(1): p. 72-80; discussion p 80.
26. Block, P.C. and A. Poppas, *Percutaneous mitral valve repair: where do we stand?*. ACC Cardiospirce Review Journal, 2007. **16**(7): p. 9-10.
27. Rudolph, V., et al., *Echocardiographic and clinical outcomes of MitraClip therapy in patients not amenable to surgery*. Journal of the American College of Cardiology, 2011. **58**(21): p. 2190-5.
28. Schillinger, W., et al., *Percutaneous mitral valve repair with MitraClip: Outcome in the first 50 patients from the University Medical Center in Gottingen*. Kardiologe, 2011. **5**(2): p. 91-97.
29. Ihlemann, N., et al., *Promising results after percutaneous mitral valve repair*. Danish Medical Bulletin, 2011. **58**(7): p. A4299.
30. Van den Branden, B.J.L., et al., *Percutaneous Edge-to-Edge Mitral Valve Repair in High-Surgical-Risk Patients Do We Hit the Target?* Jacc: Cardiovascular Interventions, 2012. **5**(1): p. 105-11.

31. Van den Branden, B.J., et al., *Percutaneous mitral valve repair using the edge-to-edge technique in a high-risk population*. Netherlands Heart Journal, 2010. **18**(9): p. 437-43.
32. Guyatt, G., et al., *GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables*. J Clin Epidemiol, 2011. **64**(4): p. 383-94.

Anhang

Rechercheprotokoll zum Gutachten von 2012

Appendix 1: Recherche in den „NHS CRD-Datenbanken“

Suchschritt Nummer	Suchschritt
1	mitral* NEAR clip*
2	Mitralclip*
3	(percutaneous OR endovascular OR catheter*) NEAR clip*
4	MitraClip*
5	evalve*
6	PMVr
7	#3 OR #4
8	* FROM 2011 TO 2012
9	#7 AND #8
Hits	0

Appendix 2: Suchstrategie Cochrane

Suchschritt Nummer	Suchschritt
#1	MeSH descriptor Heart Valve Prosthesis Implantation explode all trees
#2	MeSH descriptor Mitral Valve explode all trees
#3	(#1 OR #2)
#4	clip*
#5	(#3 AND #4)
#6	mitral* NEAR clip*
#7	(percutaneous OR endovascular OR catheter*) NEAR clip*
#8	Mitralclip*
#9	MitraClip*
#10	evalve*
#11	PMVr

#12	(#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10)
#13	(#12), from 2011 to 2012
Hits	3

Appendix 3: Suchstrategie Embase

Suchschritt Nummer	Suchschritt
#1	'mitral valve replacement'/exp OR 'mitral valve prosthesis'/exp OR 'mitral valve'/exp AND clip* OR mitral* NEAR/7 clip* OR mitralclip* OR mitraclip* OR (percutaneous OR endovascular OR 'catheter based') NEAR/4 clip* OR evalve* OR pmvr AND (2011:py OR 2012:py)
Hits	212

Appendix 4: Suchstrategie Ovid Medline

Suchschritt Nummer	Suchschritt
1	exp Heart Valve Prosthesis Implantation/
2	exp Mitral Valve/
3	1 or 2
4	clip*.mp.
5	3 and 4
6	(mitral* adj8 clip*).mp.
7	Mitralclip*.mp.
8	MitraClip*.mp.
9	((percutaneous or endovascular or catheter-based) adj5 clip*).mp.
10	evalve*.mp.
11	PMVr.mp.
12	5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11
13	limit 12 to yr="2011 - 2012"
Hits	97