

Metodrådet

Health Technology Assessment

HTA-rapport 2012:5



MitraClip®

vid behandling av svår mitralisinsufficiens

HTA-grupp

Magnus Settergren, med dr, överläkare
Peter Svenarud, med dr, överläkare
Bengt Ullman, med dr, överläkare

Projektledning inom Metodrådet

Elisabeth Persson, docent, ansvarig Metodrådet
Claes Lennmarken, docent, överläkare, Metodrådet
Natalia Berg, bibliotekarie, Karolinska Universitetssjukhuset

Granskare

Claes Hofman-Bang, med dr, överläkare
Jonas Sundström, docent, överläkare

Metodrådet SLL - Gotland

Ansvarig: Elisabeth Persson

Health Technology Assessment, HTA

HTA är en systematisk granskning av den vetenskapliga dokumentationen för en metod eller teknologi inom hälso- och sjukvården. Avsikten med ett HTA-projekt är att värdera en viss teknik eller metod avseende

- effekten i form av patientnytta och risker,
- etiska aspekter,
- organisatoriska aspekter,
- kostnader och kostnadseffektivitet.

Metodrådet SLL – Region Gotland använder sig av det internationellt utarbetade GRADE-systemet för att gradera evidensstyrkan i det sammanlagda vetenskapliga underlaget för slutsatsen avseende en viss fråga. Evidensstyrkan graderas i fyra olika nivåer.

	GRADE	
◆ Starkt vetenskapligt underlag	⊕⊕⊕⊕	Det är mycket osannolikt att ytterligare forskning kommer att ändra nuvarande estimat av metodens effekt
◆ Måttligt starkt vetenskapligt underlag	⊕⊕⊕	Det är sannolikt att ytterligare forskning kan ändra nuvarande effekt estimat
◆ Begränsat vetenskapligt underlag	⊕⊕	Det är mycket sannolikt att ytterligare forskning kan ändra nuvarande effekt estimat
◆ Otillräckligt vetenskapligt underlag	⊕	Alla estimat av effekterna är mycket osäkra

HTA-rapporten ger inga råd utan är ett underlag för beslutsfattande.

Innehållsförteckning

Health Technology Assessment, HTA	2
Projektprocess och deltagare	4
Sammanfattning och slutsatser	5
Förkortningar	7
Bakgrund	8
Metoder	9
Organisation	12
HTA-processen	13
Ställd fråga	13
Systematisk litteratursökning	13
Resultat	14
Sammanfattande kvalitetsbedömning	16
Etiska aspekter	17
Pågående studier	17
Ekonomi och hälsoekonomisk analys	17
Evidensgradering	17
Summary	18
Referenser	19
Bilaga 1 Flödesschema för Mitraclip	21
Bilaga 2	22
Bilaga 3 Inkluderade artiklar	23
Bilaga 4 Exkluderade artiklar	27
Illustration över HTA-processen	29
Metodrådets arbetsutskott, AU	29

Projektprocess och deltagare

Medarbetare i HTA-gruppen

Magnus Settergren, med dr, överläkare, Hjärtkliniken, Karolinska Universitetssjukhuset, Solna

Peter Svenarud, med dr, överläkare, Thoraxkliniken, Karolinska universitetssjukhuset, Solna

Bengt Ullman, med dr, överläkare, Verksamhetsområde Kardiologi, Södersjukhuset

Granskare

Claes Hofman-Bang, med dr, överläkare, Hjärtkliniken, Danderyds sjukhus

Johan Sundström, visiting professor, The George Institute for Global Health, Sydney, Australien

Vid Metodrådet har projektledningen bestått av:

Claes Lennmarken, docent, medicinsk rådgivare, Metodrådet,

Elisabeth Persson, docent, ansvarig Metodrådet,

Natalia Berg, bibliotekarie, Karolinska Universitetssjukhuset,

Christina Lindberg, bibliotekarie, Södersjukhuset.

Metodrådets arbetsutskott (*se rapportens baksida.*)

Slutsatser har diskuterats vid möten mellan HTA-gruppen och Metodrådets projektledning. Ett utlåtande har tagits fram, kvalitetssäkrats och fastställts i Metodrådets arbetsutskott. Projektet har pågått under perioden april 2012- oktober 2012. Den systematiska litteratursökningen sträckte sig fram till och med september 2012.

Jävsdeklaration

Magnus Settergren har varit konsult åt företaget Abbott Vascular som marknadsför MitraClip ® samt erhållit föreläsningens arvode.

Adress

Stöd för evidensbaserad medicin

Metodrådet SLL – Gotland

Box 17533

118 91 Stockholm

<http://produktionssamordning.se/HTA>

e-post: elisabeth.persson@sll.se

Sammanfattning och slutsatser

Intervention med MitraClip har introducerats som en behandling för patienter med uttalad mitralisinsufficiens och bedömda som inoperabla med öppen hjärtkirurgi. MitraClip är ett kateterburet system. Målsättningen är att med clips fästa samman mitralisklaffarna och därmed minska återflödet över klaffplanet resulterande i en förbättrad hjärtfunktion.

Frågeställning: Resulterar behandling med MitraClip, av patienter ≥ 18 år med degenerativ eller funktionell mitralisinsufficiens grad ≥ 3 och bedömda som inte operabla, jämfört med medicinsk behandling:

- i ett ökat välbefinnande (mätt som livskvalitet)?
- i en lägre mortalitet efter 30 dagar, 12 månader och 24 månader?
- i mindre behov av sjukhusvård för hjärtsvikt?
- i en bättre hjärtfunktion (mätt som klassificering enligt NYHA, 6-MWT, grad av MR samt NT-proBNP)?

Utvärderingen har gjorts på begäran av verksamhetschef Cecilia Linde, Hjärtkliniken, Karolinska sjukhuset.

I en systematisk utvärdering har 27 artiklar granskats av en HTA-grupp tillsammans med Metodrådet SLL Gotland. Alla medlemmar i HTA-gruppen har vetenskaplig kompetens och mångårig klinisk erfarenhet. Av granskade artiklar inkluderades tolv observationsstudier. Artiklarnas relevans och kvalitet värderades med stöd av SBU's mallar. Evidensgraden bedömdes enligt GRADE.

Utan någon identifierad randomiserad studie och utan adekvata kontrollgrupper med medicinskt behandlade patienter i de inkluderade observationsstudierna kan de ställda frågorna inte besvaras.

En sammanställning av resultaten över tid i de identifierade artiklarna visar dock att MitraClip kunde framgångsrikt placeras vid 92–100% av interventionerna. Samtliga studier redovisar förbättringar gällande livskvalitet. Året efter MitraClip vårdades 10–31% patienterna på sjukhus. Mortaliteten inom 30 dagar var 3% och efter 12 månader 13%. I en artikel anges 11% mortalitet efter 24 månader.

Före MitraClip bedömdes 90–100% av samtliga patienter ha en uttalat nedsatt funktionsnivå (NYHA klass III/IV) med en förbättring till 15% av patienterna efter interventionen. Innan MitraClip visade undersökning med ultraljud ett uttalat läckage i mitralisklaffarna (MR grad III/IV) hos 98% av patienterna med en förbättring till 15% av patienterna efter MitraClip. Alla förbättrades inte och enstaka patienter blev försämrade. Stenos i klaffplanet förekom inte.

Mätningarna med ultraljud av hjärtat visade övervägande förbättrade värden tydande på en reverserad remodelering av vänster kammare. I en del fall uppmättes vid uppföljning också en förbättrad pumpförmåga av vänster kammare, men inte alltid och huvudsakligen redovisade förbättring av gångförmågan och av NT-proBNP värden som tecken på mindre uttalad hjärtsvikt.

Kvalitetsbedömning av artiklarna visade att antalet patienter per centrum var relativt lågt, uppföljningstiden förhållandevis kort och vid uppföljning var bortfallet

stort - ibland mycket stort. Studierna är väsentligen inte blindade utom vad som anges för de ekokardiografiska bedömningarna. Företaget Abbott Vascular har medverkat vid planeringen av studierna och deltagit med observatörer vid alla interventionerna. Flera av författarna till de utvärderade artiklarna har haft konsultuppdrag eller mottagit forskningsbidrag från företaget.

Utan någon identifierad randomiserad studie och utan adekvata kontrollgrupper med medicinskt behandlade patienter i de inkluderade observationsstudierna kan de ställda frågorna inte besvaras. Tillsammans med kvalitetsbristerna i studierna bedöms sammantaget enligt GRADE det nuvarande vetenskapliga underlaget vara otillräckligt ⊕ för att besvara ställda frågor om behandling med MitraClip jämfört med medicinsk behandling ger en ökad livskvalitet, ett minskat behov av sjukhusvård för hjärtsvikt, en lägre mortalitet samt en bättre hjärtfunktion. Mer forskning behövs för att utvärdera behandlingsresultat efter MitraClip.

Kommittén för kunskapsstyrning (KUST) har vid sammanträde den 16 november 2012 diskuterat rapporten MitraClip vid behandling av mitralisinsufficiens. KUST rekommenderade att behandling av hjärtsvikt med MitraClip ännu inte utgör en evidensbaserad behandlingsmetod samt att behandling med MitraClip endast skall ges inom ramen för forskningsprojekt.

Förkortningar

ACE= Angiotensin Converting Enzyme

CE= Conformité Européenne ("i överensstämmelse med EG-direktiven")

Euro SCORE= Logistic European System for Cardiac Operative Risk Evaluation

LVEDV= left ventricular end-diastolic volume

LVESV= left ventricular end-systolic volume

LVEDD= left ventricular end-diastolic diameter

LVESD= left ventricular end-systolic diameter

LVEF= left ventricular ejection fraction

MI= mitral insufficiency

MLWHF Qol score= Minnesota Living With Heart Failure Quality of Life score

MR= mitral regurgitation

MV= mitral valve

6-MWT= 6 Minutes Walk Test

6-MWD= 6 Minutes Walk Distance

NYHA= New York Heart Association

NT-proBNP= N-terminal pro brain natriuretic peptide

PAPsyst= systolic pulmonary arterial pressure

PCWP= pulmonary capillary wedge pressure

QoL= Quality of Life

STS-PROM= Society of Thoracic Surgeons Predicted Risk of Mortality

SF-12= The Medical Outcomes Trust Short – Form Health Survey

TEE= transoesophageal echocardiography

Bakgrund

MitraClip är ett perkutant och kateterbaserat system för att fästa samman mitralisklaffarna vid mitralisinsufficiens. Målsättningen med rapporten är att utvärdera behandling med MitraClip av patienter med uttalad mitralisinsufficiens och som bedöms som inoperabla med öppen hjärtkirurgi beroende på andra komplicerade sjukdomar och hög ålder. Hittills har läkemedelsbehandling varit den enda som kunnat erbjudas denna patientgrupp. Intervention med MitraClip är därför en ny behandlingsform som har introducerats för denna grupp svårt sjuka patienter (1,2,3).

Mitralisinsufficiens (MI) är efter aortastenosen den vanligaste klaffsjukdomen i västvärlden och är en sjukdom som ökar med åldern. Förekomsten av moderat till uttalad sjukdom i mitralisklaffarna hos befolkningen över 75 år är omkring 10%.

Graden av insufficiens i mitralisklaffarna bedöms vanligen med ekokardiografi. Storleken på återflödet (regurgitation) kan graderas som MR grad 1-4. Mitralisinsufficiens grad 1-2 behöver inte behandlas medan behandling vid grad 3-4 är motiverad.

Klinisk bedömning av patientens symptom görs oftast genom gradering enligt New York Heart Association (NYHA), klass I-IV, se nedan.

Mitralisinsufficiens delas upp i två grupper beroende på etiologin: primär eller degenerativ respektive sekundär eller funktionell insufficiens.

Degenerativ MI beror på strukturella förändringar i själva klaffapparaten eller subvalvulärt. Exempel på degenerativa förändringar är mitralklaffprolaps, myxomatös degeneration av klaffen eller tillstånd efter mitralisendocardit eller reumatisk feber.

Funktionell MI beror på dilatation av mitralisklaffringen hos patienter med underliggande myocardsvikt. I dag är detta i västvärlden den vanligast förekommande orsaken till mitralisinsufficiens. Bakomliggande orsak är till exempel ischemisk hjärtsjukdom eller cardiomyopati resulterande i hjärtsvikt och dilaterad vänsterkammare. Dilatationen leder också till papillarmuskelförflyttning och därmed ändrad traktion av klaffbladen vilket kan bidra till dilatationen i klaffplanet. Det ger i sin tur en negativ utveckling med successiv försämring av hjärtsvikten och MI liksom en ökad risk för förmaksflimmer.

Målsättningen med medicinsk behandling är att förhindra försämring av hjärtats pumpfunktion och lindra patienternas symptom. Medicinsk behandling av MI är således inte kurativ. Goda kliniska kurativa resultat kan däremot uppnås med öppen kirurgi med klaffplastik alternativt klaffbyte för att mekaniskt åtgärda klaffläckaget. Öppen kirurgi rekommenderas patienter med MI grad 3-4 med kliniska symptom och för patienter med MI grad 3-4 utan kliniska symptom men som har en diagnosticerad vänsterkammardysfunktion/dilatation.

Studier har visat att cirka 50% av patienterna med en uttalad MI grad 3-4 och som inte genomgår kirurgisk behandling är döda inom 5 år. Ännu högre mortalitetsfigurer har rapporterats för patienter som också har uttalade symptom. Dessa siffror till trots, opereras endast ungefär hälften av patienterna med en symptomgivande uttalad MI med öppen kirurgi. Den vanligaste orsaken till att dessa svårt sjuka patienter inte erbjuds öppen kirurgi är komplicerande sjukdomar och hög ålder och därmed ökad risk för komplikationer i samband med kirurgi. En annan orsak är att patienter med

hjärtsvikt och mitralisinsufficiens på grund av dilatation av vänster-kammaren och inte av sjukdom i hjärtklaffen, inte är betjänta av kirurgi (5,6,7,8).

Det finns således ett betydande och icke tillgodosett medicinskt behov av att kunna behandla uttalad MI även hos patienter i allt högre ålder och med andra komplicerande sjukdomar.

Metoder

Medicinsk behandling av mitralisinsufficiens

Medicinsk behandling av mitralisinsufficiens följer väsentligen de generella principerna för behandling av hjärtsvikt där grundsjukdomen resulterar i inskränkt pumparbete och/eller ökade fyllnadstryck som ger bakåtflyde av blodströmmen och därmed ökat ventryck. Detta resulterar i minskad pumpförmåga och därmed minskad minutvolym. I sin tur leder det till aktivering av sympatiska nervsystemet och renin-angiotensin-aldosteron systemet. En bestående aktivering av dessa system ger bland annat salt och vätskeretention, ökad systemvaskulär resistans och försämrad cirkulation i hjärtats koronarkärl. Vid långvarig belastning ger det också hypertrofi av hjärtmuskeln med bindvävsinlagring. Resultatet blir en progredierande nedsättning av vänsterkammarens funktion och därmed ökad grad av hjärtsvikt. Samtidigt sker en ökad frisättning av natriuretiska peptider som till exempel NT-proBNP med effekter som motverkar sympatiska nervsystemets effekt liksom renin-angiotensin-aldosteron systemet.

Modern medicinsk/farmakologisk behandling vid mitralisinsufficiens baseras på några grundprinciper som:

- Diuretika mot vätskeretention.
- Vasodilaterare för att minska vänster kammarens ”afterload” vid stor regurgitationsvolym.
- Antiarytmika och antikoagulantia när det föreligger förmaksflimmer sekundärt till klaffinsufficiensen.

Vid funktionell mitralisinsufficiens bör den medicinska behandlingen också inriktas på grundsjukdomen exempelvis hypertoni, coronarsjukdom, cardiomyopati. Diuretika har symtomlindrande effekt vid lungstas och lungödem. Behandling med ACE-hämmare har också visat symtomlindrande effekt. Hos asymtomatiska patienter saknas däremot bevis för att ACE-hämmare skulle ha effekt avseende prognos.

Kirurgisk behandling av mitralis-insufficiens

Mitralisinsufficiens åtgärdas kirurgiskt antingen med implantation av en klaffprotes eller med reparation av den befintliga klaffen, klaffplastik.

Klaffprotes

Det finns två olika typer av klaffproteser; biologisk respektive mekanisk. En mekanisk klaffprotes är gjord av syntetiskt material. En av fördelarna med en mekanisk klaffprotes är att hållbarheten är mycket god. En nackdel är att livslång antikoagulationsbehandling behövs.

En biologisk klaffprotes är vanligen gjord av hjärtklaff från gris eller av hjärtsäck från kalv. Fördelarna med en biologisk klaffprotes är att man inte behöver livslång antikoagulationsbehandling. Nackdelen är framförallt en begränsad hållbarhet, 10–12 år.

Klaffplastik

Kirurgisk behandling av mitralisinsufficiens har under senare år omvärderats i och med de goda resultaten med lyckade klaffplastiker. Trots att det inte finns några randomiserade undersökningar som direkt jämför resultaten mellan klaffprotes och klaffplastik betraktas klaffplastik idag som den optimala kirurgiska behandlingen av mitralisinsufficiens. Klaffplastik bedöms ge lägre morbiditet och mortalitet, bättre vänsterkammarmfunktion och förbättrad överlevnad. För operationsindikationer finns guidelines (9).

Klaffplastik kan utföras på olika sätt beroende på vilken sorts defekt mitralisklaffen uppvisar. Rupturerade chordae kan ersättas med nya chordae av GoreTex. Defekta, prolaberande segment kan recesseras. En annan metod är att sy ihop mitralisklaffens fram- och baksegel med ett stygn (Alfieri-stich). Klaffplastiker kombineras i princip alltid med implantation av en annuloplastikring i mitralisannulus vilket förbättrar långtidsresultaten.

Möjligheten att utföra en klaffplastik är beroende av vilken sorts defekt mitralisklaffen har. Degeneration av klaffen med segmentell prolaps kan vanligen repareras med låg risk för återkommande läckage, medan reumatiska förändringar och förkalkningar i klaffsegel eller mitralisannulus vanligen är svåra att reparera. Generellt är prolaps av bakseglet lättare att reparera än prolaps av framseglet eller prolaps av bägge seglen. Kirurgens erfarenhet av ingreppet har stor betydelse för operationsresultatet.

För bedömning av operationsrisken användes STS-PROM=Society of Thoracic Surgeons Predicted Risk of Mortality och EuroSCORE= Logistic European System for Cardiac Operative Risk Evaluation.

MitraClip®

MitraClip® (Evalve Inc, Menlo Park, CA, USA) är den kommersiellt tillgängliga utrustningen med vilken man har störst klinisk erfarenhet av att perkutant åtgärda mitralisinsufficiens. De första interventionerna gjordes 2003. Strax därefter påbörjades de första kliniska utvärderingarna. MitraClip® blev CE godkänt 4 mars, 2008. Drygt 6100 interventioner är gjorda i världen idag. Med MitraClip® kan man behandla både funktionell och degenerativ mitralisinsufficiens.

Metoden efterliknar operationsmetoden som initierades i början av 1990 talet med benämningen Alfieri stitch då man syr ihop mittsegmentet av främre klaffbladet med motsvarande bakre segment och åstadkommer ett blodflöde på båda sidorna om suturen. MitraClip® är ett perkutant och kateterbaserat system och består av ett clips, en styrbar guidekateter och ett levereringssystem. MitraClip® intervention utförs i narkos på ett "angiolab" eller i en hybridsal och operatören vägleds dels med genomlysning, men framför allt genom två- och tredimensionell transoesofageal ekokardiografi. Vena femoralis punkteras och vänster förmak nås genom en transseptal punktion. Via en guidekateter kan levereringssystem och clips styras till optimalt läge. Innan man frigör clipset bedömer man graden av reduktion av insufficiensen och avgör om man nöjd med resultatet, eller om man bör repositionera clipset eller applicera ytterligare ett clips. Det senare sker i ca 30% av fallen. Man säkerställer också att man inte åstadkommit någon stenosis. Ett ingrepp tar ca 1,5–3 timmar och patienterna vårdas 3–5 dagar på sjukhus.

Utvärdering av livskvalitet

Livskvalitet (Quality of Life=QoL) är ett sammansatt mått på individens egen subjektiva värdering av sitt fysiska, psykiska och sociala välbefinnande i relation till rådande kultur och normer. Livskvalitet är en subjektiv upplevelse som påverkas av förändringar i livssituationen och varierar över tid.

Formuläret Minnesota Living With Heart Failure Quality of Life score (MLWHF QoL) har utvecklats för att kunna värdera olika aspekter på den subjektivt upplevda dagliga tillvaron/livskvalitet hos individer med hjärtsvikt (www.mapi-trust.org).

Short Form-12 (SF-12, The Medical Outcomes Trust Short – Form Health Survey) är en kortare version av SF-36 och består av tolv frågor fördelade inom två sammanfattande mått, Physical Health Score (PCS) och Mental Health Score (MCS). Högre poäng indikerar bättre hälsa (www.SF-36.org/tools/SFR)

Båda skattningsformulären är väl etablerade. SF-12 är att betrakta som ett mer allmänt formulär medan MLHF är ett formulär för ett specifikt sjukdomstillstånd, i det här fallet hjärtsvikt.

NYHA klassifering

Graden av hjärtsvikt kan graderas med NYHA klassifering (New York Heart Association)(www.abouth.org). Klassiferingen görs vanligen av behandlande läkare/sjuksköterska och används för att bedöma patientens funktionsgrad vid påvisad hjärtsjukdom.

NYHA I: Inga symtom på hjärtsvikt trots en aktiv livsstil.

NYHA II: Symtom av hjärtsvikt som andnöd eller trötthet vid tyngre kroppsansträngning såsom promenad i backe.

NYHA III: Symtom vid promenad på plan mark. Kan delas upp i IIIa, kan gå mer än 200 m och IIIb, kan ej gå 200 meter.

NYHA IV: Innebär symtom i vila.

Således ju högre NYHA klass patienten har desto sämre mår patienten. I prospektiva studier (10) finns rapporterat att en hög NYHA klass är korrelerad till en ökad mortalitetsrisk. Funktionsklassifering enligt NYHA är en jämförelsevis grov skattningsmetod med särskilt stor skillnad mellan klassifering till NYHA II och NYHA III. NYHA-bedömningen avspeglar inte specifikt graden av hjärtsvikt och det finns ingen visad direkt korrelation mellan NYHA-klass och grad eller typ av ekokardiografisk kammardysfunktion eller grad av klaffvitium. Patienter kan därför ha ringa symptom men uttalat nedsatt pumpförmåga hos hjärtat och tvärtom. En annan väsentlig svaghet med NYHA-systemet är att det är en subjektiv bedömning som görs av en yttre bedömare. Om bedömaren inte är blindad beträffande vilken behandling patienten erhållit så finns därför risk för bias. Det finns också en stor interindividuell variation mellan olika bedömare.

Six-minutes walk test (6-MWT)

För att bedöma patienters funktionsförmåga kan 6-MWT användas. Man mäter hur lång sträcka (6-MWD= six-minutes walk distance) patienten kan gå på sex minuter. Metoden är väl beskriven och prövad hos patienter med hjärt- och lungsjukdom (www.thoracic.org). Ofta mäter man puls, blodtryck och syresättningsförmåga före och efter testet. Vanlig distans hos friska är 500–600 meter. Låg 6-MWD är

korrelerat både till sämre livskvalitet (11) och till en ökad mortalitetsrisk som är oberoende av NYHA klass (12). Riktlinjer för hur testet ska genomföras finns (13). 6-MWT korrelerar bättre till patients förmåga avseende vardagsmotion än till exempel arbetsprov på cykel.

Testet mäter en sammanlagd funktion av hjärta, lungor och muskuloskeletala systemet och är således inte specifikt för hjärtfunktionen. Andra faktorer som påverkar är kön, kroppsvikt, motivation och om man tidigare utfört 6-MWT. Viss ”träningseffekt” måste även beaktas vid upprepad test. Eftersom det finns en stor interindividuell variation för presterad gångsträcka är rekommendationen att man jämför 6-MWT hos en enskild individ före och efter intervention.

NT-proBNP

N-Terminal pro-BNP (NT-proBNP) är en del av det inaktiverade BNP (Brain Natriuretic Peptide), en peptid som produceras i myocardceller och i hjärnan. Förhöjda NT-proBNP värden i plasma kan påvisas vid alla typer av hjärtsjukdom men speciellt vid hjärtsvikt. Förhöjda värden ses även hos äldre friska personer och personer med nedsatt njurfunktion eller vid svikt sekundärt till lungsjukdom.

Plasma koncentrationen av NT-proBNP varierar mycket mellan individer men är hos den enskilda individen relaterad till graden av hjärtsvikt och kan följas över tid. Stigande värden hos den enskilda patienten indikerar därför en ökad grad av hjärtsvikt och sämre prognos avseende mortalitet men också en ökad risk för behov av sjukhusvård. Möjligen kan behandling av hjärtsvikt styras efter nivåer av NT-proBNP. Om behandling av hjärtsvikt leder till lägre NT-proBNP så mår patienterna bättre och mortalitetsrisken minskar (14,15). Patienter med kronisk hjärtsvikt och plasma NT-pro BNP över 1800 ng/l har i en studie haft ett års mortalitet på 22% medan de med lägre värden haft 7% mortalitet (14). Även om en stor interindividuell variation föreligger gällande NT-proBNP bedöms mätning av peptiden som en mer objektiv värdering jämfört med NYHA klassificering.

Ekokardiografi

Ultraljud av hjärtat (ekokardiografi) är den metod som används för att gradera svårighetsgraden av läckaget (insufficiens) genom mitralisklaffen. Graden av insufficiens anges idag som lindrig, måttlig eller uttalad. Tidigare har man dock graderat insufficiensen i fyra grader, grad 1–4, där grad 3–4 motsvarar uttalad insufficiens. För att kunna avgöra graden av insufficiens gör man med ekokardiografi bedömningar av vänster kammars och förmaks storlek, doppler-mätningar för att bedöma utbredningen av insufficiensen i förmaket, förekomst av backflöde i lungvenerna samt kvantitativa beräkningar av hur stor blodvolym som läcker genom klaffen och hur stor andel den volymen är i förhållande till den blodvolym som passerar genom aortaklaffen. Bedömning av graden av mitralisinsufficiens är till en del subjektiv även om införandet kvantitativa beräkningar har minskat subjektiviteten.

Organisation

Intervention med MitraClip görs idag i Sverige på två sjukhus, Hjärtkliniken, Karolinska Universitetssjukhuset, Solna och Thorax-Kärl kliniken, Universitetssjukhuset, Linköping. Huvuddelen av interventionerna har utförts av teamet på Karolinska Universitetssjukhuset. Antalet interventioner gjorda i Sverige är hittills omkring 100.

HTA-processen

Utvärderingen har gjorts på begäran av verksamhetschef Cecilia Linde, Hjärtkliniken, Karolinska Universitetssjukhuset, Solna.

Ett PICO (Patient, Intervention, Control, Outcome) formulerades, *se nedan*. Därefter gjordes en systematisk litteratursökning och en granskning av litteraturen genomfördes.

Den systematiska litteratursökningen inkluderade publikationer fram till och med september 2012.

Litteratursökningen har gjorts av Natalia Berg och Christina Lindberg. Litteraturen har granskats av Magnus Settergren, Peter Svenarud, Bengt Ullman Claes Lenmarken och Elisabeth Persson.

Slutsatser har diskuterats vid möten i Metodrådet.

Rapporten har granskats av Claes Hofman-Bang och Johan Sundström.

Metodrådets arbetsutskott har följt granskningsprocessen och godkänt rapporten.

Ställd fråga

Resulterar behandling med MitraClip, av patienter ≥ 18 år med degenerativ eller funktionell mitralisinsufficiens grad ≥ 3 och bedömda som inoperabla, jämfört med medicinsk behandling...

.... i ett ökat välbefinnande (mätt som livskvalitet)?

.... i en lägre mortalitet efter 30 dagar, 12 månader och 24 månader?

.... i mindre behov av sjukhusvård för hjärtsvikt?

.... i en bättre hjärtfunktion (mätt som klassificering enligt NYHA, 6-MWT, grad av MR samt NT-proBNP)?

Systematisk litteratursökning

PICO (Patients, Intervention, Comparison, Outcome)

- P:** Patienter > 18 år, mitralisinsufficiens grad ≥ 3 , bedömda som inte operabla (öppen kirurgi), high risk score, degenerativ eller funktionell MR, hjärtsvikt/inte hjärtsvikt
- I:** MitraClip
- C:** Medicinsk behandling
- O:** Mortalitet, 30 dagar, 12 månader, 24 månader, livskvalitet, sjukhusvård för hjärtsvikt, hjärtfunktion

Inklusionkriterier: Randomiserade kontrollerade studier, observationsstudier.
Språk: engelska, svenska, norska, danska.

En systematisk litteratursökning gjordes av två bibliotekarier i mars 2012. Databaserna PubMed, Cochrane Library, Web of Science, EMBASE samt Centre for Reviews and Dissemination bedömdes vara relevanta för frågan. En kontrollsökning gjordes i september 2012. Sökningarna gjordes i PubMeds gränssnitt för Medline. Alla relevanta MeSH-termer identifieras och skrevs i söksträngen som fritextord.

Denna rutin användes eftersom det kan finnas en viss fördröjning i indexeringen. Det var därför extra viktigt att söka på aktuella termer som ord i titel eller abstract. Av samma anledning användes fritextord med samma eller liknande betydelse. Detta för att höja sökningens sensitivitet, då det kan förekomma variationer i indexeringen. Andra databaser som EMBASE, CINAHL, PsycInfo har egna indexeringstermer. På samma sätt som i Pubmed identifierades även dessa termer och skrevs som fritextord enligt ovan.

Sammanlagt identifierades 749 referenser. Efter att dubletter sorterades bort återstod 486 referenser för genomgång av abstrakten. Av dessa valdes 36 artiklar för genomgång i fulltext. Ytterligare nio artiklar som inte stämde med inklusionskriterierna sorterades bort (Bilaga 1 och 2). Abstracts eller annan opublicerad vetenskap inkluderades inte. Sökning i Clinical Trials.gov har gjorts.

HTA gruppen granskade 27 artiklar. Med stöd av SBUs mallar för relevansbedömning exkluderades ytterligare 15 artiklar. Tolv artiklar med observationsstudier inkluderades i rapporten. Med stöd av SBUs mallar för kvalitetsbedömning kategoriserades sedan artiklarna till något av alternativet; hög, medelhög eller låg kvalitet. De inkluderade, respektive exkluderade artiklarna listas och kommenteras i respektive bilaga 3 och 4.

Resultat

Någon randomiserad kontrollerad studie enligt PICO kunde inte identifieras. Samtliga bedömda artiklar är observationsstudier där patienter behandlade med MitraClip följs över tid. Kontrollgrupp saknas i elva studier. I en av studierna finns en retrospektivt identifierad "comparator group" beskriven. Majoriteten av den gruppens 36 patienterna var medicinskt behandlade patienter men ett mindre antal patienter blev opererade med öppen klaffkirurgi. Utan adekvata kontrollgrupper med medicinskt behandlade patienter i de inkluderade observationsstudierna och utan någon identifierad randomiserad studie kan de ställda frågorna därför inte besvaras. En sammanställning av studieresultaten över tid relaterade till respektive fråga visar

Sammanställning av studieresultat

Resulterar behandling med MitraClip, av patienter ≥ 18 år med degenerativ eller funktionell mitralisinsufficiens grad ≥ 3 och bedömda som inte operabla, jämfört med medicinsk behandling....

... i ett ökat välbefinnande (mätt som livskvalitet)?

Livskvalitet värderades utifrån självskattning med The Medical Outcomes Trust Short Form 12-item Survey (SF-12) eller med Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHFQ).

I tre studier redovisas en förbättrad livskvalitet efter MitraClip. Med SF-12 var förbättringen från $28,3 \pm 21,1$ till $57,5 \pm 18,5$ ($p < 0,0001$), samt med MLHFQ $56,5 \pm 21,9$ till $39,4 \pm 20,5$ ($p < 0,001$) och 54 ± 22 till 32 ± 20 ($p < 0,004$) i respektive studie. Av totalt inkluderade 141 patienter blev 99 av dessa utvärderade efter 6 månader. Bortfallet i respektive studie var 20%, 16%, 60%.

I tre studier redovisas uppföljning av livskvalitet efter tolv månader jämfört med mätningar innan MitraClip. I en studie redovisas en förbättring av endast den fysiska komponenten (SF-12) från $31,6 \pm 9,1$ till $36,5 \pm 10,6$ ($p < 0,01$) men ett oförändrat resultat för den mentala komponenten ($p < 0,06$). Resultaten i en annan studie var 38 (25–68) respektive 28(8–68) (MLHFQ, $p < 0,0009$) och i den tredje studien redovisas

signifikanta förbättringar ($p < 0,001$) både för den fysiska som den mentala komponenten. Bortfallet i respektive studier var efter tolv månader 40%, 51% samt 27%.

....i mindre behov av sjukhusvård för hjärtsvikt?

I tre artiklar med 12 månaders uppföljning och totalt 225 patienter redovisas behovet av sjukhusvård. Efter MitraClip togs 10-31% av patienterna in på sjukhus. I en av studierna redovisas behovet av sjukhusvård hos 78 patienter under hela året före MitraClip jämfört med behovet under året efter MitraClip, 33/78 respektive 12/75 motsvarande en minskning med 45 % ($p < 0,02$). Tre patienter avled under året. Om de tre patienter som avled räknas med kvarstår inte den signifikanta skillnaden. Behovet av sjukhusvård för de patienter som avled redovisas inte.

....i en lägre mortalitet efter 30 dagar, 12 månader och 24 månader?

Mortalitet inom 30 dagar efter intervention med MitraClip finns redovisad i åtta av artiklarna med totalt 22 avlidna patienter av totalt 677 motsvarande 3% mortalitet. Mortaliteten varierade och var i respektive studie 7,7% 3,5% 4,2% 6% 0% 0% 2% samt 3,2% .

Vid 12 månaders uppföljning redovisas mortaliteten i 5 artiklar; med en variation mellan 10-24%. Av inkluderade 608 patienter i studierna avled 76 motsvarande 13% mortalitet under 12 månader.

I en artikel med initialt 181 patienter finns angivet en mortalitet på 11% efter 24 månader.

....i en bättre hjärtfunktion (mätt som klassifering enligt NYHA, 6-MWT, grad av MR samt NT-proBNP)?

NYHA

I fyra artiklar med initialt 190 inkluderade patienter redovisas klassificeringen enligt NYHA före MitraClip och vid uppföljning efter 6 månader av 165 patienter. MitraClip behandling resulterade i en förbättring. Innan MitraClip, var andelen NYHA III/IV patienter 90, 98, 98 respektive 100 %. Efter MitraClip var motsvarande andel i respektive studie, 5% ($p < 0,0001$), 16% ($p < 0,001$), 35% ($p < 0,001$) respektive 28% ($p < 0,0001$).

6-MWT

I fyra artiklar omfattande totalt 137 utvärderade patienter redovisas signifikanta förbättringar av gångsträckan i samtliga studier. Förbättring av gångsträckan var i medeltal 81 meter. Medelvärde för gångsträckan i respektive artikel var före MitraClip 300, 230, 210 och 194 meter med en respektive förbättring efter MitraClip till 339 ($p < 0,02$), 311 ($p < 0,005$), 300 ($p < 0,0005$), 300 ($p < 0,01$) meter. Uppföljningen av förändring av gångsträcka visade från ingen förbättring alls till 480 m förbättring som högst redovisat värde. Bortfallen är 35%, 60%, 43% i studierna med respektive 6, 6,12 månaders uppföljning men 3% i studien med 30 dagars uppföljning.

MR gradering med ultraljud

Gradering av MR gjordes i alla studier. Före MitraClip (842 patienter) graderades 97% av patienterna som MR grad III/IV. Efter MitraClip (686 patienter) graderades 37% av patienterna som MR grad I, 48% bedömdes som MR grad II och 15% hade en kvarstående MR grad III/IV. Enstaka patienter blev graderade som försämrade. Ingen av studierna redovisar förekomst av stenosis i klaffplanet efter MitraClip, *se fig sid 16*.

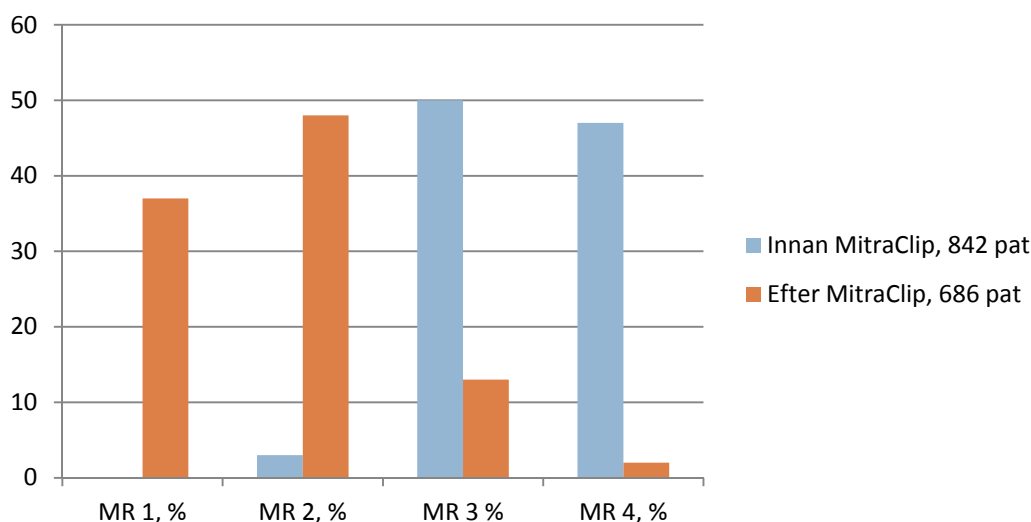


Fig. Procentuell fördelning gällande MR gradering före och efter MitraClip.

I tre studier redovisas vid 6 månaders uppföljning ibland men inte alltid en signifikant minskning av med ekokardiografi uppmätta LVEDV, LVESD eller ökning av LVEF. I en av studierna redovisas också direkt efter MitraClip med pulmonaliskateter uppmätta sänkta tryck, som PAP (mm Hg) 59,2±18,6 till 46,9±15,3, ($p < 0,0001$) och för PCWP 21,2±6,7 till 8,0±3,3 ($p < 0,009$).

NT-proBNP

Mätning av NT-proBNP (pg/ml) före och efter MitraClip redovisas i fem artiklar med signifikanta förbättringar i tre studier, 7,7±1,0 till 7,1±1,2, ($p < 0,02$), 4,9 (3,2–9,5) till 3,3 (1,5–5,1) ($p < 0,005$) respektive 3,4 (0,6–11,8) till 2,3 (0,5–8,0) ($p < 0,0028$). Bortfallet i dessa tre studier var 21%, 62,5% respektive 46%. I en fjärde studie där uppföljningstiden var 30 dagar uppmättes ingen skillnad. I en femte artikel redovisas inte uppföljningsresultatet.

Komplikationer

Komplikationer inom 30 dagar efter intervention med MitraClip är listade i fyra artiklar. Komplikationer är dislocerat clips, chordaeruptur, hjärtinfarkt, hjärtarytmi, stroke, njurinsufficiens, respiratorbehandling, svårare infektion, gastrintestinal blödning eller annan kirurgi indicerad beroende på interventionen samt död. Trettiosex komplikationer finns redovisade hos totalt 341 patienter motsvarande 11%.

Sammanfattande kvalitetsbedömning

Antalet patienter per hjärtcentrum där interventionerna med MitraClip har utförts är relativt lågt och uppföljningstiden är i några artiklar endast 30 dagar. Resultaten får därför i flera fall betraktas som preliminära. Studierna och utvärderingarna är inte blindade. Dock har ambitionen varit att de ekokardiografiska bedömningarna har handlagts av antingen ett oberoende laboratorium eller minst två oberoende observatörer. Risken för subjektiv påverkan finns även för andra variabler som bedömning av livskvalitet, NYHA klass och 6-MWT. Vid uppföljning är bortfallet ibland stort eller mycket stort. Företaget Abbott har medverkat vid planeringen av samtliga studier och deltagit med proctors (övervakare) vid interventionerna. Flera av författarna till de utvärderade artiklarna har haft konsultuppdrag och mottagit forskningsbidrag från företaget.

Etiska aspekter

Det finns ett betydande och icke tillgodosett medicinskt behov av att med mer skonsamma metoder effektivt kunna behandla uttalad MI även hos patienter med andra komplicerande sjukdomar och med hög ålder och som därför bedöms inte kan opereras med öppen kirurgi. Intervention med MitraClip kan vara ett sådant alternativ. Begreppet operabilitet är dock inte entydigt då bedömningen väsentligen är subjektiv. Ett sätt att objektivisera begreppet är därför att utnyttja någon form av riskbedömningssystem till exempel EuroScore eller STS-score för att välja ut patienter för behandling med MitraClip.

Indikationen för intervention med MitraClip är att patienten är bedömd som inoperabel med öppen kirurgi. Inför varje intervention med MitraClip är det därför viktigt att också ta ställning till hur patienten skall handläggas även i eventuellt akut uppkomna situationer om interventionen inte lyckas.

Behandlingen med MitraClip förenad med risker varför det är viktigt att patientens allmänna hälsotillstånd och förväntade livslängd nogta vägs in. Vidare är det viktigt att såväl patient som anhöriga får nödvändig information om alternativa behandlingsalternativ. Behandlingen med MitraClip är också kostsam.

Pågående studier

The Reshape-HF-Trial är planerad i Europa; en prospektiv, randomiserad, kontrollerad, multi-center klinisk utvärdering av MitraClip plus optimal medicinsk/farmakologisk behandling jämfört med en patientgrupp med enbart optimal medicinsk/farmakologisk behandling. Randomisering av 800 patienter vid upp till 75 centrum i Europa och med 24 månaders uppföljning. Primära uppföljningsvariabler är mortalitet och intagning på sjukhus på grund av hjärtsvikt. Sekundära variabler är mortalitet, stroke, hjärtinfarkt, behov av behandling för njurinsufficiens, behov av hjärtkirurgi beroende på MitraClip interventionen, MR grad, LVEDV, LVEDS, 6-MWT, livskvalitet samt NYHA klass.

Motsvarande studie; Clinical Outcomes Assessment of MitraClip Percutaneous Therapy for High Surgical Risk Patients (COAPT) är planerad i USA.

Ekonomi och hälsoekonomisk analys

Kostnaden för MitraClip utrustningen per intervention är 20 000 pund (augusti 2012). I de bedömda artiklarna saknas väsentliga resultat som är nödvändiga för att kunna göra relevanta antaganden för en hälsoekonomisk analys.

Evidensgradering

Någon randomiserad kontrollerad studie kunde inte identifieras och i de utvärderade observationsstudierna finns inte adekvata kontrollgrupper varför det saknas underlag för att besvara frågorna enligt PICO. I studierna finns också kvalitetsbrister varför den sammantagna bedömningen enligt GRADE var att det vetenskapliga underlaget var otillräckligt ⊕ för att besvara de ställda frågorna om behandling med MitraClip jämfört med medicinsk behandling av patienter med mitralisinsufficiens grad ≥ 3 och bedömda som inoperabla. Mer forskning behövs för att kunna utvärdera behandlingsresultat efter MitraClip.

Summary

The present report conducted by the Health Technology Assessment Centre of Stockholm County Council, is an evaluation of the quality of evidence in studies of treatment with MitraClip. The MitraClip system consists of a catheter guided steerable device to perform an edge to edge repair of the insufficient mitral valve.

Question: Does treatment with MitraClip, compared with the best available medical treatment of patients with severe mitral insufficiency, improve quality of life and heart function or reduce mortality and hospitalization.

A systematic search of the literature identified 12 articles that were assessed. No randomized controlled study was identified and none of the observational studies report results from an adequate control group of patients with medical treatment only. The number of patients per study centre was low, the follow up time relatively short and there was a loss of patients at follow up. The studies are not blinded, except attempts regarding echocardiography. The manufacturing company has taken part in planning of the studies and with proctors at all interventions. Some of the authors of the studies have been consultants for the company and received research grants.

MitraClip was successfully positioned in 92-100% of the interventions. The incidence of severe adverse events was considered low. All studies showed significant improvements in quality of life. The year after MitraClip 10-31% of the patients were hospitalized. Mortality within 30 days was 3% and after 12 and 24 months 13% and 11% respectively. Before MitraClip 90-100% patients were classified as NYHA III/IV with a significant improvement after MitraClip. Significant improvements of 6-MWT and NT-proBNP were found.

Before MitraClip 98% of the patients were assessed as MR grade III/IV. After the intervention the MR assessment was significantly improved to 37% as MR grade I, 49% as MR grade II and 15% as MR grade III/IV. A few patients got worse. No stenosis was reported. Echocardiography measurements indicated reverse remodeling of the heart and in some articles also an improvement in heart function.

Without any study with an adequate control group and due to low quality of the assessed observational studies the level of evidence according to GRADE was assessed as very low ⊕. Therefore the questions could not be answered whether intervention with MitraClip, compared with medical treatment of patients with severe mitral insufficiency, results in improved quality of life and heart function or reduced hospitalization and mortality. More research is necessary for further evaluation of MitraClip.

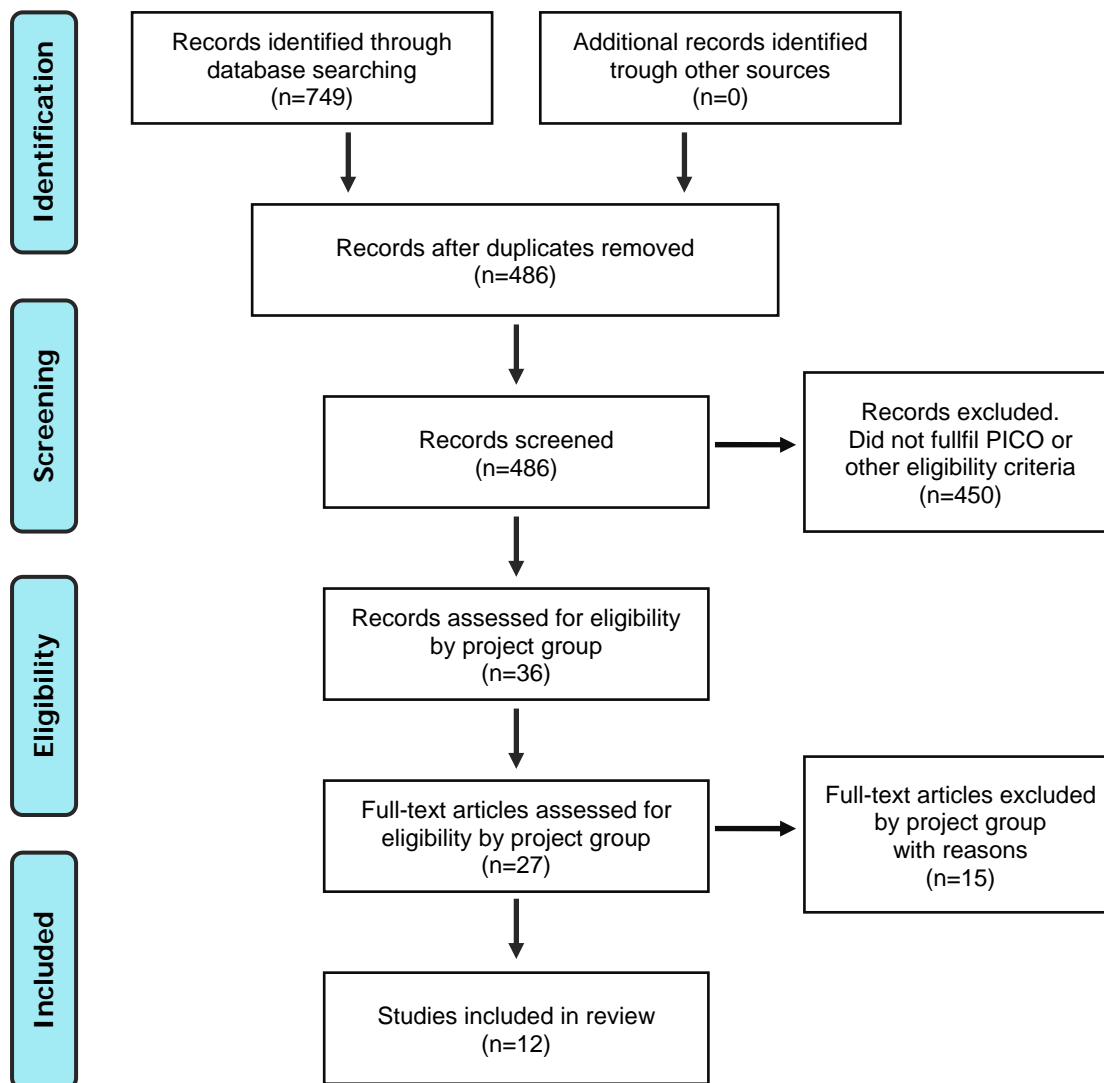
Referenser

1. Settergren M, Nielsen NE, Jönsson A, Erlinge D, Nylander E, Harnek J. [Mitral valve disease: "Now we can both open and close"]. *Lakartidningen*. 2011 May;18-24; 108(20):1117-22. Review. Swedish.
2. Jönsson A, Settergren M. MitraClip catheter-based mitral valve repair system. *Expert Rev Med Devices*. 2010 Jul;7(4):439-47.
3. Mirabel M, Iung B, Baron G, Messika-Zeitoun D, Détaint D, Vanoverschelde JL, Butchart EG, Ravaut P, Vahanian A. What are the characteristics of patients with? severe, symptomatic, mitral regurgitation that are denied surgery? *Eur Heart J*. 2007 Jun; 28(11):1358-65. Epub 2007 Mar 9.
4. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet*. 2006 Sep 16; 368(9540):1005-11.
5. Enriquez-Sarano M, Avierinos JF, Messika-Zeitoun D, Detaint D, Capps M, Nkomo V, Scott C, Schaff HV, Tajik AJ. Quantitative determinants of the outcome of asymptomatic mitral regurgitation. *N Engl J Med*. 2005 Mar 3;352(9):875-83.
6. Wu AH, Aaronson KD, Bolling SF, Pagani FD, Welch K, Koelling TM. Impact of mitral valve annuloplasty on mortality risk in patients with mitral regurgitation and left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2005 Feb 1;45(3):381-7.
7. Mehta RH, Eagle KA, Coombs LP, Peterson ED, Edwards FH, Pagani FD, Deeb GM, Bolling SF, Prager RL; Society of Thoracic Surgeons National Cardiac Registry. Influence of age on outcomes in patients undergoing mitral valve replacement. *Ann Thorac Surg*. 2002 Nov;74(5):1459-67.
8. Ling LH, Enriquez-Sarano M, Seward JB, Tajik AJ, Schaff HV, Bailey KR, Frye RL. Clinical outcome of mitral regurgitation due to flail leaflet. *N Engl J Med*. 1996 Nov 7;335(19):1417-23.
9. 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); Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, de Leon AC Jr, Faxon DP, Freed MD, Gaasch WH, Lytle BW, Nishimura RA, O'Gara PT, O'Rourke RA, Otto CM, Shah PM, Shanewise JS, Smith SC Jr, Jacobs AK, Adams CD, Anderson JL, Antman EM, Fuster V, Halperin JL, Hiratzka LF, Hunt SA, Lytle BW, Nishimura R, Page RL, Riegel B. 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) developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll*

- Cardiol. 2006 Aug 1;48(3):e1-148. Erratum in: J Am Coll Cardiol. 2007 Mar 6;49(9):1014.
10. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. The SOLVD Investigators. N Engl J Med. 1992;327(10):685
 11. Flynn KE, Lin L, Moe GW, Howlett JG, Fine LJ, Spertus JA, McConnell TR, Piña IL, Weinfurt KP. Relationships between changes in patient-reported health status and functional capacity in outpatients with heart failure. Am Heart J. 2012 Jan;163(1):88-94.e3
 12. Passantino A, Lagioia R, Mastropasqua F, Scrutinio D. Short-term change in distance walked in 6 min is an indicator of outcome in patients with chronic heart failure in clinical practice. J Am Coll Cardiol. 2006;48(1):99
 13. American Thoracic Society Statement: Guidelines for the Six-Minute Walk Test. Am J Respir Crit Care Med Vol 166. pp 111–117, 2002.
 14. Porapakkham P, Porapakkham P, Zimmet H, Billah B, Krum H. B-type natriuretic peptide-guided heart failure therapy: A meta-analysis. Arch Intern Med. 2010;170(6):507-514
 15. Hartmann F, Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Krum H, Mohacsi P, Rouleau JL, Tendera M, Castaigne A, Anker SD, Amann-Zalan I, Hoersch S, Katus HA. Prognostic impact of plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide in severe chronic congestive heart failure: a substudy of the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) trial. Circulation. 2004;110(13):1780-6

Bilaga 1

Flödesschema för Mitraclip



From: Moher D, Liberati A, Tetziaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(6): e1000097. Doi:10.1371/journal.pmed.1000097
For more information, visit www.prisma-statement.org.

Bilaga 2

PubMed 2012 03 09

254 träffar

mitral valve insufficiency OR mitral valve regurgitation OR mitral regurgitation OR mitral incompetence OR mitral insufficiency OR functional MR OR degenerative MR AND

mitraclip OR mitral clip OR implantable clip OR percutaneous mitral valve repair OR catheter based mitral valve repair OR transcatheter mitral valve repair OR endovascular valve edge to edge repair OR percutaneous edge to edge repair
English, German, Danish, Norwegian, Swedish, Publication Date from 2005 to 2012

Cochrane Library 2012 03 09

8 träffar

mitral valve insufficiency or mitral valve regurgitation or mitral regurgitation or mitral incompetence or mitral insufficiency or functional MR or degenerative MR [ti, ab, kw]

AND

mitraclip or mitral clip or implantable clip or percutaneous mitral valve repair or catheter based mitral valve repair or transcatheter mitral valve repair or endovascular valve edge to edge repair or percutaneous edge to edge repair [ti, ab, kw]

Web of Science 2012 03 09

260 träffar

mitral valve insufficiency or mitral valve regurgitation or mitral regurgitation or mitral incompetence or mitral insufficiency or functional MR or degenerative MR [topic]

AND

mitraclip or mitral clip or implantable clip or percutaneous mitral valve repair or catheter based mitral valve repair or transcatheter mitral valve repair or endovascular valve edge to edge repair or percutaneous edge to edge repair [topic]
2005-2012

EMBASE 2012 03 12

226 träffar

'mitral valve insufficiency' OR 'mitral valve regurgitation' OR 'mitral regurgitation' OR 'mitral incompetence' OR 'mitral insufficiency' OR 'functional mr' OR 'degenerative mr'

AND

Mitraclip OR "mitral clip" OR "inplantable clip" OR 'percutaneous mitral valve repair' OR 'percutaneous mitral valve repair' OR 'transcatheter mitral valve repair' OR 'percutaneous edge to edge'

Center for Review and Dissemination

1 träff

(mitral insufficiency OR mitral regurgitation) AND mitraclip

Bilaga 3

Inkluderade artiklar

	Författare, år	Studiedesign	Resultat	Kommentarer	Q
1	Ussia,GP et al. Quality of life following percutaneous mitral valve repair with the MitraClip System. Int J Cardiol, 2012. 155(2): p. 194-200.	Observational study 49 consecutive pts No control group Functional MR 64%, degenerative MR 36%	6 months follow up in 34 pts improved functional status (from MR+3 or worse to 86% \leq MR 1 and 14%, MR 2) . 5/39 (13%) pts with increased MR. Improvement of QoL (p<0,000, in most QoL variables) Better effect in functional MR pts(!?). NYHA improved in all patients (p<0,001)	Limited no of pts No control group Loss of 10 pts at follow up (5 deaths), PPT-analysis	Low
2	Van den Branden, B.J., et al., Percutaneous edge-to-edge mitral valve repair in high-surgical-risk patients: do we hit the target? JACC Cardiovasc Interv, 2012. 5(1): p. 105-11.	Observational study 52 consecutive pts Single center study	In hosp mortality 3,8% 48 pts evaluated at 6 months tot 11,5% mortality, 5 pts HF related, 1 pt non cardiac death 12,5% of pts were rehosp MR \leq 2 in 79% of pts after repair (p<0,001) Improvement of LVEDD (p<0,01), LVEF (p<0,05) (42 pts), QoL (p<0,001, 44 pts), 6-MWT (p<0,02, 31 pts) and NT-proBNP (p<0,001, 38 pts) and NYHA (p<0,001, 44 pts) 5 pts (11,4%) did not improve in NYHA	Limited no of pts No control group Loss of pts at follow up Functional MR pts (90%) PPT analysis Long walking distance in 6MWT	Low
3	Whitlow PL 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. J Am Coll Cardiol, 2012. 59(2): p. 130-9.	Prospective, multi-center single arm study, 78 pts 59% (46/78) functional MR, 41% (32/78) degen MR	30 day mortality, 7,7% 12 months mort 24,4% 78% of pts MR \leq 2 after MitraClip (p<0,0001) Improvement of LVEDV and LVESV (p<0,001)and clinical symptoms NYHA (p<0,0001) and QoL (p<0,01 physical component, mental component n.s.)	EVERESTII,high risk study. Retrospective comparator group,58 identified pts, 36 included, 21 pts met all criteria, 86% medical treatment, 14% MV surgery Rehospitalisation not sign decreased if cardiac death pts is included in calc! No data from pts who later died.	Low
4	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	Observational study 202 consecutive pts. Functional MR 65%, degen MR 27,mixed 8%.	186 implant (92% succ rate) Hospital stay 12 \pm 10 days. Hospitalization, mean 9 days (range 1-73) during the first year(?) 30 days mortality 3,5%	"Real-life" pts, i e high EuroSCORE 11 pts had open heart surgery No control group Major loss of pts to follow up, echocardiografi in 88 pts (47%) at 12 months	Low

	Författare, år	Studiedesign	Resultat	Kommentarer	Q
	high-risk patients. J Thorac Cardiovasc Surg, 2012. 143 (1): p. 78-84.		Estimated one year mortality 10,4% Improvement of MR grade ($p<0,001$) stable for 12 months, 10 pts (10%) no reduction in MR grade Improvement of NYHA ($p<0,0001$), stable for 12 months.		
5	Auricchio, A., et al., Correction of mitral regurgitation in nonresponders to cardiac resynchronization therapy by MitraClip improves symptoms and promotes reverse remodeling. J Am Coll Cardiol, 2011. 58 (21): p. 2183-9.	Multicenter prospective observational study, 51 unselected pts	Mort 5,8% periprocedural 30 days mort 4,2%, Follow up 8-17 months mean 14 months 12 months mort, 9 pts (18%) At 6 and 12 months, improvement of NYHA ($p<0,001$) and of LVEDD ($p<0,01$), LVESD ($p<0,03$), LVESV ($p<0,03$) LVEDV ($p<0,008$) and LVEF($p<0,0001$) 5 pts hospitalized during the follow up year	Some MR 2 pts (2%) are included No control group 18% loss of pts, 42 pts were evaluated after 12 months	Low
6	Divchev, D., et al., In-Hospital Outcome of Patients with Severe Mitral Valve Regurgitation Classified as Inoperable and Treated with the MitraClip(R) Device. J Interv Cardiol, 2011.	Prospective observational study, the first 33 unselected pats in the heartcentre Functional MR in 23 pts (69,7%), degenerative MR 10 pts (30,3%)	Hospital stay $10\pm 2,7$ days No major adverse events 81,7% improved from MR 3+ to MR ≤ 1 and 12,1% to MR2. ($p<0,0007$) Decreased PAP syst ($p<0,0001$) and PCWP ($p<0,009$) NYHA improved ($p<0,0008$)	No control group Limited no of pts Short observational time Intrahospital outcome	Low
7	Franzen, O., et al., MitraClip(R) therapy in patients with end-stage systolic heart failure. Eur J Heart Fail, 2011. 13 (5): p. 569-76.	Retrospective observational multicenter study (7 centers), 48 pts successfully treated	After MitraClip MR grade below grade 2+ (44 pts), 92% at discharge and 87% after 6 months (31 pts evaluated) 30 day mortality 6% 6 months mortality 18,8% 6 months follow up: NYHA improved ($p<0,000$, 32 pts) At six months 9/32 (28%) had NYHA III/IV 6 MWT (19pts) improvement ($p<0,0005$), very wide variation (median 100m increase, range 10-263 m) MLHFQ improved ($p<0,004$, 16 pts), wide variation NT-proBNP improved ($p<0,005$, 18 pts) 58% (38 pts) were rehospitalized during 6 months	Major loss of pts to follow up (8 pts died, 8 refused follow up) No uniform study protocol	Low

	Författare, år	Studiedesign	Resultat	Kommentarer	Q
8	Rudolph, V., et al., Echocardiographic and clinical outcomes of MitraClip therapy in patients not amenable to surgery. J Am Coll Cardiol, 2011. 58 (21): p. 2190-5.	Prospective observational study 104 unselected consecutive pats, 66% functional, 28% degen, 8% mixed,	96 pts succ MitraClip Follow up at 6 and 12 months 55% of pts had at least one major adverse event In hosp mort 3,8% 26 pts (25%) died between 10-698 days) Rehospitalisation 27% NYHA III/IV was 100% before MitraClip and 31% after MitraClip , 6-MWT (p<0,0005, 55 pts), NT-proBNP (p<0,0288, 52 pts) and MLHFQ (p<0,0009, 47 pts) LVEDV (p<0,0001, 63 pts)LVESV (p<0,0002, 63 pts), LVEF (ns)	Partly same pts as in article no 8?? Major loss of pts to follow up	Low
9	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. Am J Cardiol, 2011 108 (10): p. 147-82.	Prospective observational study of 33 pts Functional MR 63%,Degen MR 36%	32 pts evaluated 30 day follow up : no mortality improvement regarding mitral regurgitation (p<0,0001), NYHA (p<0,001) and 6-MWT (p<0,01) NT-proBNP (ns) LVEF, LVEDV and LAV unchanged (ns)	Short follow up "early results" No control group Limited no of pts High coorbidity	Low
10	Feldman, T., et al., Percutaneous repair or surgery for mitral regurgitation. N Engl J Med, 2011. 364 (15): p. 1395-406.	Multicenter study, 279 pts randomized (ratio 2:1) to MitraClip (184 pts) or open convent surgery(95pts)	Major adverse events 15% in MitraClip pts 181 MitraClip pts evaluated after 12 months ITT analyses Mort 6% In MitraClip group MR grade 3 or worse in 21% 30 days mortality 2% Improvement of LVEDV (p<0,001, 144-148 pts), LEVDD, LVESV and LVEF. LVESD (ns) Improvement of QoL (p<0,001, 147 and 132 pts) at 30 days and 12 months resp	Lower risk pts No control group (farm treatment) Major loss of pts at follow up 23% of MitraClip pts to open surgery	Low
11	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. Eur Heart J, 2010. 31 (11): p. 1373-81.	Prospective observational study, 51 consecutive pts Functional 69%, degen 31% Single center	49 implanted Mitraclip No procedure related major adverse events, No in hospital mort, Hospital stay mean 7,1 days. MR grade 3 or worse was treduced from 100% to 6% before and after MitraClip resp Improvement of NYHA (p< 0,0001)	Initial experience No control group Limited no of pts Partly the same pts as in article 8 and 9?	Low

	Författare, år	Studiedesign	Resultat	Kommentarer	Q
12	Tamburino, C., et al., Percutaneous mitral valve repair with the MitraClip system: acute results from a real world setting. Eur Heart J, 2010. 31(11): p. 1382-9	Observational study of 31 pts Functional MR 58%, degen MR 42%	Two site study 30 days follow up Major adverse events in 2 pts NYHA improved from 87% in class III/IV to 100% in class I/II Improvement of LVEDD (p<0,001), LVESD (p<0,001), LVEDV (p<0,001). LVEF (ns). Partly same pts as in article 1?	Limited no of pts No control group Non randomized Single assessor of echocard Low no pts Early outcome, preliminary data	

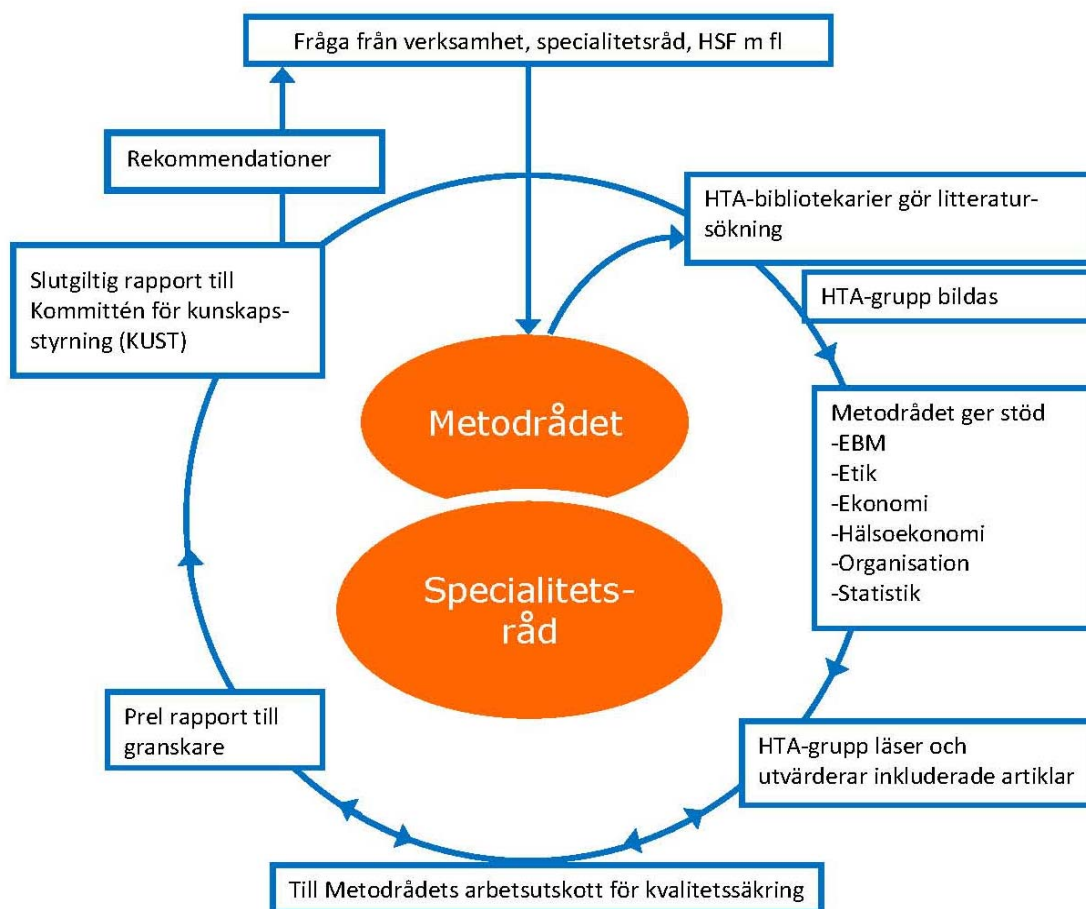
Bilaga 4

Exkluderade artiklar

	Författare, år	Kommentarer
1	Conradi, L., et al., Impact of MitraClip therapy on secondary mitral valve surgery in patients at high surgical risk. Eur J Cardiothorac Surg, 2011. 40 (6): p. 1521-6.	Prospective study of 6 pts with failed MitraClip intervention.
2	Gaemperli, O., et al., Acute haemodynamic changes after percutaneous mitral valve repair: relation to mid-term outcomes. Heart, 2012. 98 (2): p. 126-32.	Immediate hemodynamic evaluation after MitraClip.
3	Glower, D., et al., EVEREST II randomized clinical trial: Predictors of mitral valve replacement in de novo surgery or after the MitraClip procedure. J Thorac Cardiovasc Surg, 2012. 143 (4 Suppl): p. S60-3.	Surgical technical considerations.
4	Grayburn, P.A., et al., Mechanism and severity of mitral regurgitation by transesophageal echocardiography in patients referred for percutaneous valve repair. Am J Cardiol, 2011 108 (6): p. 882-7.	Transesophageal echocardiography is helpful in assessment of MR patients.
5	Herrmann, H.C., et al., Effects of atrial fibrillation on treatment of mitral regurgitation in the EVEREST II (Endovascular valve edge-to-edge Repair Study. Randomized Trial. J Am Coll Cardiol 2012. 59 (14): p. 1312-9.	Patients included in the EVEREST II study.
6	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. Eur J Heart Fail, 2011. 13 (12): p. 1331-9.	Evaluation of MitraClip intervention at one centre, impact of learning curve.
7	Herrmann, H.C., et al., Effect of percutaneous mitral repair with the MitraClip device on mitral valve area and gradient. EuroIntervention, 2009. 4 (4): p. 437-42.	Echocardiography results 24 months after MitraClip in 96 pts.
8	Herrmann, H.C., et al., Mitral valve hemodynamic effects of percutaneous edge-to-edge repair with the MitraClip device for mitral regurgitation. Catheter Cardiovasc Interv, 2006. 68 (6): p. 82 1-8.	Echocardiography results before and 12 months after MitraClip in 27 pts.

	Författare, år	Kommentarer
9	Mauri, L., et al., The EVEREST II Trial: design and rationale for a randomized study of the evalve mitraclip system compared with mitral valve surgery for mitral regurgitation. Am Heart J, 2010. 160 (1): p. 23-9.	Describing the rationale and design of the EVEREST II study.
10	Siegel, R.J., et al., The acute hemodynamic effects of MitraClip therapy. J Am Coll Cardiol, 2011. 57 (16): p. 1658-65.	Mix of pts from EVEREST I and II studies.
11	Silvestry, F.E., et al., Echocardiographic guidance and assessment of percutaneous repair for mitral regurgitation with the Evalve MitraClip: lessons learned from EVEREST I. J Am Soc Echocardiogr, 2007. 20 (10): p. 1131-40.	47 first pts enrolled in EVEREST I study. Evaluation of the echocardiography protocol.
12	Feldman, T., et al., Percutaneous mitral valve repair using the edge-to-edge technique: six-month results of the EVEREST Phase I Clinical Trial. J Am Coll Cardiol, 2005. 46 (11): p. 2134-40.	Six months result of the EVEREST I study.
13	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. J Am Coll Cardiol, 2009. 54 (8): p. 686-94.	Midterm results of the EVEREST study.
14	Van den Branden, B.J., et al., Percutaneous mitral valve repair using the edge-to-edge technique in a high-risk population. Neth Heart J, 2010. 18 (9): p. 437-43.	30 days follow up of initial nine pts at one center.
15	Foster, E., et al., Quantitative assessment of severity of mitral regurgitation by serial echocardiography in a multicenter clinical trial of percutaneous mitral valve repair. Am J Cardiol, 2007. 100 (10): p. 1577-83.	Echocardiographic study at 6 months of 55 pts in the EVEREST study

Illustration över HTA-processen



Metodrådets arbetsutskott, AU

Natalia Berg, bibliotekarie, Karolinska Universitetssjukhuset

Johannes Blom, med dr, bitr överläkare, Kirurgiska kliniken, Karolinska Universitetssjukhuset

Carl Gustaf Elinder, professor, avdelningschef Stöd för evidensbaserad medicin

Peter Gunvén, docent, överläkare, Onkologiska kliniken, Radiumhemmet, Karolinska Universitetssjukhuset

Catharina Ihre Lundgren, med dr, överläkare, Bröst-endokrinkirurgiska kliniken, Karolinska Universitetssjukhuset

Claes Lennmarken, docent, medicinsk rådgivare, Metodrådet SLL-Gotland

Olof Nyrén, professor i klinisk epidemiologi, Institutionen för Medicinsk Epidemiologi och Biostatistik, Karolinska Institutet

Thomas Kunze, chefläkare, Visby Lasarett, Region Gotland

Niklas Zethraeus, ekon dr, hälsoekonom, LIME, Karolinska Institutet

Gunnar Ljunggren, med dr, överläkare, Metodrådet SLL – Gotland

Elisabeth Persson, docent, ansvarig Metodrådet SLL – Gotland

Susanne Allander, med dr, specialistläkare, Metodrådet SLL – Gotland

May Blom, med dr, vetenskaplig projektledare, Metodrådet SLL – Gotland