

Rapport

Beoordeling DBC 'transkatheter aortaklep- en pulmonalisklepimplantatie'

Op 14 juli 2009 uitgebracht aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport, Stichting DBC Onderhoud en Nederlandse Zorgautoriteit.

<i>Uitgave</i>	College voor zorgverzekeringen Postbus 320 1110 AH Diemen Fax (020) 797 85 00 E-mail info@cvz.nl Internet www.cvz.nl
<i>Volnummer</i>	29022345
<i>Auteur</i>	Projectgroep DBC's
<i>Doorkiesnummer</i>	(020) 797 80 08
<i>Bestellingen</i>	Extra exemplaren kunt u bestellen via www.cvz.nl of telefonisch onder nummer (020) 797 88 88.

Inhoud:

Pag.

	Samenvatting
1	1. Inleiding
1	1.a. Aanleiding
1	1.b. Beoordelingsprocedures CVZ
2	1.c. Leeswijzer
3	2. Relevante wet- en regelgeving
5	3. Percutane of transapicale aortaklepimplantatie
5	3.a. Medische achtergrond
8	3.b. Duidelijk Pakket
9	3.b.1. Effectiviteit en complicaties
14	3.b.2. Reacties raadpleging externe deskundigen
15	3.b.3. Conclusie
17	4. Percutane pulmonalisklepimplantatie
17	4.a. Medische achtergrond
19	4.b. Duidelijk pakket
19	4.b.1. Effectiviteit en complicaties
21	4.b.2. Reacties raadpleging externe deskundigen
21	4.b.3. Conclusie
22	4.c. Passend Pakket
22	4.c.1. Noodzakelijkheid
23	4.c.2. Effectiviteit
23	4.c.3. Kosteneffectiviteit
24	4.c.4. Uitvoerbaarheid
26	5. Voorlopige conclusie CVZ
26	5.a. Risicoverevening
27	5.b. Reacties bestuurlijke raadpleging
30	6. Eindoordeel CVZ

Bijlage(n)

1. Indeling van methodologische kwaliteit van individuele studies
2. Doorzochte databases en websites van organisaties
3. Literatuursearch effectiviteit en kosten-effectiviteit
4. Overzicht studies percutane/transapicale aortaklepimplantatie
5. Overzicht kenmerken en resultaten studies percutane pulmonalisklepimplantatie
6. Overzicht gepubliceerde standpunten
7. Overzicht richtlijnen
8. Lopende studies
9. Literatuurlijst

Samenvatting

Transkatheter hartklepimplantatie Dit beoordelingsrapport beschrijft het advies van het College voor zorgverzekeringen (CVZ) ten aanzien van transkatheter hartklepimplantatie bij patiënten met aortaklepstenose of patiënten met een afwijking van de pulmonalisklep als gevolg van een aangeboren hartafwijking. De term transkatheter doelt op het inbrengen van de klep via een katheter en kan plaatsvinden via verschillende routes. Bij aortaklepimplantatie gebeurt dit percutaan of transapicaal^a en bij pulmonalisklepimplantatie alleen percutaan.

Aortaklepstenose

Percutane of transapicale aortaklepimplantatie

Als de aortaklep vernauwd (gestenoseerd) raakt, wordt de uitstroom van bloed belemmerd waardoor de linkerhartkamer harder moet werken om het bloed langs de vernauwde klep te pompen. Hierdoor wordt de hartspier op den duur dikker en stijver en uiteindelijk kan hartfalen ontstaan. De standaardbehandeling van symptomatische ernstige aortaklepstenose is een chirurgische correctie. Patiënten die niet in aanmerking komen voor deze zware ingreep worden conservatief behandeld. Transkatheter aortaklepimplantatie zou een alternatief kunnen zijn voor deze patiënten en patiënten die nu met een zeer hoog risico worden geopereerd. Bij de beoordeling is gebleken dat alleen niet-vergelijkende studies (level of evidence C) beschikbaar zijn. De interventie lijkt op korte termijn verbetering van symptomen en hemodynamische waarden te bieden. De interventie gerelateerde mortaliteit is aanzienlijk maar kan waarschijnlijk (deels) worden gerelateerd aan het a-priori risicoprofiel van de onderzochte groepen. De populatie bestaat uit patiënten met een hoog risico en veel comorbiditeit, het aantal complicaties is dan ook hoog. De lopende gerandomiseerde studie met hoog risico patiënten kan meer inzicht geven in het effect van de interventie ten opzichte van chirurgische klepimplantatie en conservatieve behandeling. Aangezien het geen zeldzame aandoening betreft vindt het CVZ dat er geen plausible redenen zijn waarom er geen bewijs met hogere bewijskracht beschikbaar is (level of evidence B). Het CVZ acht de behandeling dan ook nog geen zorg conform de stand van de wetenschap en praktijk.

Stand van de wetenschap en praktijk

Het feit dat de behandeling nog niet tot de te verzekeren prestaties hoort neemt niet weg dat het een veelbelovende innovatie betreft. Verscheidene koepels signaleren een behoefte aan tijdelijke financiering van de behandeling.

Afwijkingen van de pulmonalisklep

Percutane pulmonalisklepimplantatie

In 2000 werd de percutane pulmonalisklepimplantatie geïntroduceerd als niet-chirurgisch alternatief voor patiënten met stenose of insufficiëntie van een eerder ingebracht

^a Via de apex van het hart

<i>Stand van de wetenschap en praktijk</i>	<p>klephoudende conduit^b. Het betreft (jong)volwassenen die al eerder geopereerd zijn vanwege een aangeboren hartafwijking waarbij een conduit is geplaatst. De levensduur van het conduit is vaak beperkter dan de levensduur van de patiënt zelf waardoor herhaalde ingrepen noodzakelijk kunnen zijn. Deze ingrepen zijn zeer belastend voor de patiënt. Om het aantal herhalingsingrepen tot een minimum te beperken is de percutane pulmonalisklepimplantatie ontwikkeld.</p> <p>Uit de search bleek dat er alleen niet-vergelijkende studies beschikbaar met een beperkte follow-up. De zeldzaamheid van de aandoening acht het CVZ een plausibel argument dat er geen gerandomiseerde/vergelijkende studies beschikbaar zijn. Het CVZ concludeert op basis van het beschikbare bewijs dat de interventie op korte termijn effectief en veilig lijkt waardoor (her)operatie (openhartoperatie) bij de patiënt kan worden uitgesteld en de levenstijd van de bypass wordt verlengd. Het CVZ acht de interventie dan ook zorg conform de stand van de wetenschap en praktijk, in patiënten met afwijkingen van de pulmonalisklep als gevolg van een aangeboren hartafwijking.</p> <p>De beoordeling van de overige pakketcriteria heeft alleen plaatsgevonden voor percutane pulmonalisklepimplantatie aangezien de transkatheter aortaklepimplantatie nog niet voldoet aan het criterium de stand van de wetenschap en praktijk.</p>
<i>Ziektelast</i>	De ziektelast van patiënten met afwijkingen van de pulmonalisklep als gevolg van een aangeboren afwijking is aanzienlijk.
<i>Noodzakelijk te verzekeren zorg</i>	Het CVZ is van mening dat percutane pulmonalisklepimplantatie bij patiënten met afwijkingen van de pulmonalisklep een claim op de solidariteit rechtvaardigt.
<i>Kosten-effectiviteit</i>	Op basis van de nu beschikbare gegevens kan er geen uitspraak worden gedaan over de kosteneffectiviteit van percutane pulmonalisklepimplantatie.
<i>Uitvoerbaarheid</i>	Concentratie in gespecialiseerde centra lijkt wenselijk in verband met het opbouwen van ervaring met de techniek om kwaliteit te waarborgen. Op de korte termijn zal er sprake zijn van jaarlijkse meerkosten van circa €765.000 tot €1.020.000 bij 30-40 te behandelen patiënten per jaar. Lange termijn gegevens zijn niet beschikbaar.
<i>Niet expliciet uitsluiten</i>	Ondanks het ontbreken van gegevens over de kosten-effectiviteit van de behandeling ziet het CVZ op basis van de andere principes geen redenen om aan te bevelen percutane pulmonalisklepimplantatie expliciet uit te sluiten van de verzekeren prestaties voor patiënten met afwijkingen van de

^b Buisprothese in het hart

pulmonalisklep als gevolg van een aangeboren hartafwijking. Het kleine aantal patiënten beperkt de mogelijkheden tot genereren van klinische data. Het CVZ acht dataregistratie van de in Nederland behandelde patiënten dan ook wenselijk.

1. Inleiding

1.a. Aanleiding

Dit beoordelingsrapport beschrijft het advies van het College voor zorgverzekeringen (CVZ) ten aanzien van:

- transkatheter aortaklepimplantatie bij patiënten met aortaklepstenose;
- transkatheter pulmonalisklepimplantatie bij patiënten met een afwijking van de pulmonalisklep als gevolg van een aangeboren hartafwijking.

De term transkatheter doelt op het inbrengen van de klep via een katheter.

Rol CVZ bij innovatieve DBC

Het CVZ is in het kader van het onderhoud van de diagnose behandeling combinatie (DBC) systematiek verantwoordelijk voor het beantwoorden van de vraag of een innovatieve interventie, op te nemen in de DBC systematiek, behoort tot de te verzekeren prestaties van de Zorgverzekeringswet (Zvw).

Aanvragers

De indieners van de innovatieaanvraag zijn het Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Erasmus MC) en het Leids Universitair Medisch Centrum.

1.b. Beoordelingsprocedures CVZ

Open omschrijving

De te verzekeren prestatie geneeskundige zorg zoals onder andere medisch-specialisten die plegen te bieden (artikel 2.4, Besluit zorgverzekering [Bzv]) is open omschreven. Dit betekent dat een nieuwe zorgvorm in principe behoort tot de te verzekeren prestaties als deze zorg is:

- zoals medisch specialisten die plegen te bieden;
- conform de stand van de wetenschap en praktijk.

Werkwijze beoordeling

Het CVZ beoordeelt daarom eerst of de nieuwe zorgvorm conform de stand van de wetenschap en praktijk is (hoofdstuk 3, duidelijk pakket). Indien dit niet het geval is, behoort het niet tot de te verzekeren prestaties en eindigt de beoordeling. Indien dit wel zo is, beoordeelt het CVZ voor *innovatieve* zorg ook de overige pakketprincipes: noodzakelijkheid, kosteneffectiviteit en uitvoerbaarheid (hoofdstuk 4, passend pakket). Afhankelijk van de uitkomst van de beoordeling van één of meerdere overige principes kan het CVZ de minister adviseren een zorgvorm alsnog uit te sluiten of te beperken. De beoordeling van zorgvormen bestaat uit twee fases: een inventarisatiefase en een waarderingfase.

Inventarisatie

Tijdens de inventarisatie verzamelt het CVZ zoveel als mogelijk objectieve, kwantitatieve gegevens rond de principes. Op basis hiervan stelt het CVZ vast of er nog aanvullend onderzoek nodig is naar de juistheid en volledigheid van de gegevens.

Inhoudelijke raadpleging veld

Na deze inventarisatie vindt een inhoudelijke veldraadpleging

Waardering	<p>plaats.</p> <p>Tijdens de waarderingsfase beziet en weegt het CVZ de gegevens in onderlinge samenhang, om te komen tot een oordeel of de zorg een plaats verdient binnen de sociale ziektekostenverzekering. Hierbij worden de inhoudelijke reacties van experts uit het veld meegenomen.</p>
Bestuurlijke raadpleging veld	<p>Na de waarderingsfase verstuurt het CVZ het conceptrapport voor bestuurlijke afstemming naar de relevante koepels. Vervolgens verwerkt het CVZ deze reactie in de eindrapportage en formuleert het CVZ een eindconclusie.</p> <p>Na het opstellen van dit rapport vindt afstemming van de beoordeling met de NZa plaats. Vervolgens gaat de beoordeling naar de Raad van Bestuur van het CVZ ter vaststelling waarna het verzonden wordt aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS).</p>

1.c. Leeswijzer

Leeswijzer	<p>Dit rapport is een beoordeling van transkatheter hartklepimplantatie bij patiënten met aortaklepstenose of afwijking van de pulmonalisklep als gevolg van een aangeboren hartafwijking. Relevante wet- en regelgeving en het toetsingskader worden besproken in hoofdstuk 2. In hoofdstuk 3 wordt transkatheter aortaklepimplantatie besproken inclusief de medische achtergrond en de beoordeling van de stand van de wetenschap en praktijk (duidelijk pakket). In hoofdstuk 4 wordt de percutane pulmonalisklepimplantatie besproken. Naast de medische achtergrond (4.a.) en de stand van de wetenschap en praktijk (4.b.) worden voor deze interventie ook de overige principes besproken om te bepalen of sprake is van een passend pakket (4.c.). Hoofdstuk 5 beschrijft de waarderingsfase en de reacties van de relevante betrokken partijen. In hoofdstuk 6 formuleert het CVZ zijn eindconclusie.</p>
-------------------	---

2. Relevante wet- en regelgeving

Te verzekeren risico's en prestaties

Artikel 10, onder a, Zvw bepaalt dat de behoefte aan geneeskundige zorg verzekerd moet worden in een zorgverzekering.

Artikel 11, derde lid, Zvw, bepaalt dat bij algemene maatregel van bestuur de inhoud en omvang van de te verzekeren prestaties nader kunnen worden geregeld. Deze algemene maatregel van bestuur is het Besluit zorgverzekering (Bzv).

Geneeskundige zorg

Geneeskundige zorg is één van de te verzekeren prestaties ingevolge de Zvw. Die zorg omvat onder meer zorg zoals medisch specialisten plegen te bieden (zie artikel 2.4, lid 1, Bzv).

Stand van de wetenschap en praktijk

Voor alle zorgvormen die als te verzekeren prestatie in de wet zijn genoemd geldt het gestelde in artikel 2.1, lid 2, Besluit Zorgverzekering (Bzv). Daarin is bepaald dat de inhoud en omvang van de zorgvormen mede bepaald worden door de stand van de wetenschap en de praktijk en, bij het ontbreken van een zodanige maatstaf, door hetgeen in het betrokken vakgebied geldt als verantwoorde en adequate zorg en diensten^c.

Redelijkerwijs aangewezen

Verder bepaalt artikel 2.1, derde lid, Bzv dat een verzekerde slechts recht heeft op een vorm van zorg of een dienst voor zover hij daarop naar inhoud en omvang redelijkerwijs is aangewezen. Dit betekent dat gekeken moet worden naar de *individuele* omstandigheden (op individueel niveau). Heeft de verzekerde in het concrete geval een indicatie op grond waarvan hij redelijkerwijs op de gevraagde zorg is aangewezen? Daarbij kunnen de kosten van de gevraagde behandeling worden afgewogen tegen de waarde van de specifieke behandeling voor de verzekerde in vergelijking met andere behandelingen.

Beoordelingskader stand van de wetenschap en praktijk

Om vast te stellen of zorg voldoet aan het criterium stand van de wetenschap en praktijk volgt het CVZ de principes van evidence based medicine (EBM) zoals vastgelegd in het rapport 'beoordeling stand van de wetenschap en praktijk' (CVZ 2007, rapport no. 254)¹. Bepalend voor deze keuze is dat EBM de beide elementen die in het criterium zijn opgenomen, wetenschap én praktijk, die samen één geïntegreerde wettelijke maatstaf vormen, combineert. Naast internationale

*Evidence based
medicine*

^c "Hetgeen in het betrokken vakgebied geldt als verantwoorde en adequate zorg " geldt alleen voor ziekenvervoer en enkele hulpmiddelen.

literatuur wordt er dus ook rekening gehouden met de gepubliceerde expert-opinie.

***Wegen van
beschikbare
evidence***

De EBM-methode richt zich op “het zorgvuldig, expliciet en oordeelkundig gebruik van het huidige beste bewijsmateriaal”. Evidence-based wil niet zeggen dat er voor alle geneeskundige interventies sprake moet zijn van harde bewijzen of harde eindpunten, maar wel dat de beschikbare evidence systematisch is geselecteerd en op gestructureerde wijze is gewogen en gebruikt. Kern van de methode is dat aan de medisch-wetenschappelijke informatie die is geselecteerd een niveau van bewijskracht wordt toegekend (het toekennen van "levels of evidence"), waardoor een hiërarchie in evidence ontstaat. Kardinaal uitgangspunt bij EBM is verder dat sterke evidence in principe zwakkere evidence verdringt.

Level of evidence

***Een zo hoog
mogelijke
bewijskracht of
beargumenteerd
afwijken***

Het CVZ volgt bij zijn beoordeling de stappen die de EBM-methode kent. Belangrijke stappen zijn het gestructureerd zoeken naar, en het beoordelen en classificeren van medisch-wetenschappelijke literatuur. Hierbij geldt als uitgangspunt dat er voor een positief standpunt over de effectiviteit van een interventie medisch-wetenschappelijke gegevens met een zo hoog mogelijke bewijskracht voorhanden moeten zijn. Van dit vereiste kan beargumenteerd worden afgeweken.

3. Percutane of transapicale aortakleplantatie

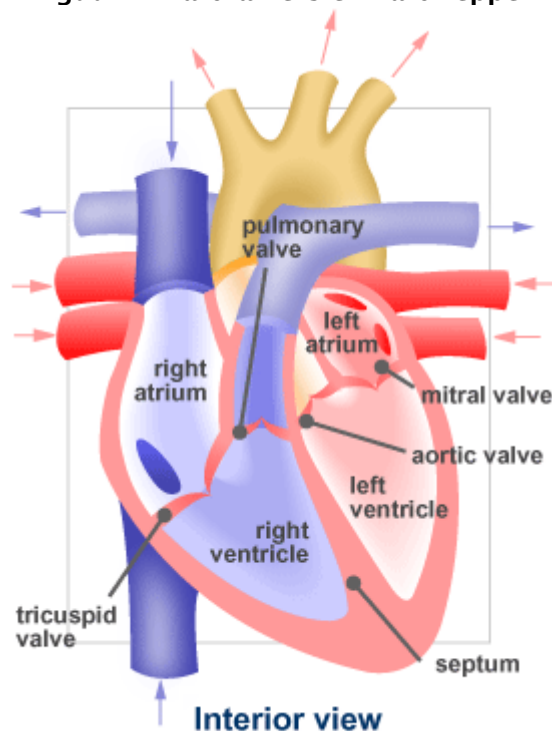
3.a. Medische achtergrond

Hartkleppen

Het hart bestaat uit vier kamers (rechter/linker boezem en rechter/linker kamer), waarin een viertal kleppen te onderscheiden is. In de rechterhelft van het hart bevinden zich de *tricuspidalisklep* (tussen de rechterboezem en de rechterkamer) en de *pulmonalisklep* (bij de uitgang van de rechterkamer). Het bloed stroomt van de rechterboezem, via de tricuspidalisklep naar de rechterkamer. Het bloed uit de rechterkamer wordt via de pulmonalisklep in de longslagader gepompt om in de longen met zuurstof te worden verrijkt. De klep verhindert dat bloed uit de longslagader terugstroomt naar de rechterkamer.

Gelijksoortige kleppen zitten in de linkerhelft van het hart. De *mitralisklep* bevindt zich tussen de linkerboezem en de linkerkamer, de *aortaklep* bij de uitgang van de linkerkamer. Van daaruit wordt het bloed in de aorta gepompt die het lichaam van bloed voorziet.

Figuur 1. Hartkamers en hartkleppen



Vertaling: right/left atrium= rechter/linker boezem; right/left ventricle= rechter/linker kamer; tricuspid valve= tricuspidaal klep; pulmonary valve= pulmonaal klep; mitral valve= mitralis klep; aortic valve= aorta klep

Aortaklepstenose

De aortaklep zorgt ervoor dat er geen bloed terug kan lekken van de lichaamsslagader (aorta) naar de linkerkamer van het hart. Als de klep *vernauwd* (gestenoseerd) raakt, wordt de uitstroom van het bloed belemmerd. Door de vernauwing van de aortaklep moet de linkerkamer harder werken om het bloed langs de vernauwde klep te pompen, waardoor de hartspeer op

den duur dikker wordt en stijver. Uiteindelijk kan hartfalen ontstaan².

De ernst van de aortaklepstenose is meetbaar aan de hand van de hemodynamische waarden (zie Tabel 1).

Tabel 1 Ernst van aortaklepstenose in volwassenen

	Piekstroom (m/sec)	Gem aortaklepgradiënt (mmHg)	Aortakleppoppervlak (cm ²)
Normaal	1.5	<5	3.0-4.0
Mild	<3.0	<25	>1.5
Matig	3.0-4.0	25-40	1.0-1.5
Ernstig*	>4.0	>40	<1.0

Bron: www.uptodate.com³

Afkortingen: gem=gemiddeld

Oorzaken Mogelijke oorzaken van aortaklepstenose zijn aangeboren afwijkingen en ouderdom. Bij ouderdom kan de klep zijn soepelheid verliezen als gevolg van kalkafzetting (sclerose). De verkalkte klep kan vernauwd raken en/of gaan lekken (aortaklepinsufficiëntie)³.

Klachten Een geringe aortaklepstenose geeft meestal weinig klachten. Over het algemeen treden er pas klachten op als het oppervlak van de aortaklep <1 cm² (ernstige aortaklepstenose) is. De meest voorkomende klachten zijn een verlaagd inspanningsvermogen, ritmestoornissen, kortademigheid bij fysieke inspanning, syncope^d en angina pectoris^e. Een gevolg van aortaklepstenose kan plotselinge hartdood zijn.

Beloop Symptomatische aortaklepstenose is een progressieve en levensbedreigende aandoening, waarvoor geen (oorzakelijke) medicamenteuze therapie bestaat. Onbehandeld (dus zonder klepvervangende therapie) is de overlevingsduur slechts één tot drie jaar na de eerste symptomen⁴.

Prevalentie Aortaklepstenose is een veel voorkomende aandoening en het aantal patiënten neemt toe met de verouderende populatie in Europa. In de bevolkingsgroep boven 65 jaar bedraagt de prevalentie 2% tot 9%⁵.

Standaard behandeling Als er sprake is van symptomatische ernstige aortaklepstenose of als stenose of insufficiëntie van de aortaklep de oorzaak is van hartfalen, wordt een chirurgische correctie overwogen. In het algemeen geldt dat bij hartfalen en ernstige symptomatische aortaklepstenose (kleppoppervlak <1,0 cm²) aortaklepplantatie altijd geïndiceerd is ongeacht de mate van linkerkamer disfunctie tenzij er overwegende contra-indicaties zijn voor een operatie^{6,7}.

^d kortdurende en vanzelf-overgaande bewusteloosheid

^e pijnlijk, drukkend gevoel op de borst dat optreedt bij inspanning

Ballonvalvuloplastiek	Ballonvalvuloplastiek ^f van de aortaklep in plaats van klepvervangning kan worden overwogen wanneer de hemodynamische toestand van de patiënt te slecht is voor operatie. Vanwege het slechts kortdurende effect van de interventie is deze ingreep alleen zinvol als hij op korte termijn (enkele maanden) wordt gevolgd door klepvervangning ⁶ .
Nieuwe behandeling	Hoewel chirurgische aortaklepvervangning de standaardbehandeling is, is het een zware ingreep met bijbehorende risico's. Het operatie risico neemt toe met de leeftijd van patiënten en met significante comorbiditeit. Voor deze patiënten zou transkatheter aortaklepimplantatie een alternatief kunnen zijn ⁸ .
Percutane vs transapicale route	De term transkatheter doelt op het inbrengen via een katheter. Hierbij kunnen verschillende toegangswegen worden gebuikt. Bij <u>percutane</u> aortaklepimplantatie wordt een klep via de arteria femoralis (beenslagader) vanuit de lies of via de arteria subclavia (sleutelbeenslagader)/ arteria axillaris (okselslagader) naar het hart gebracht. Afhankelijk van de techniek wordt gebruik gemaakt van een katheter of een "self-expanding" frame. <u>Transapicale</u> aortaklepimplantatie wordt voornamelijk toegepast wanneer de perifere vaten te klein van kaliber (< 6 tot 8 mm), te kronkelig of te verkalkt zijn voor een percutane behandeling. Een katheter met klep wordt hierbij na een kleine incisie in de borstkas via de apex van het hart in de linker ventrikel gebracht en opgevoerd naar de aortaklep. Deze techniek is invasiever aangezien een mini-thoracotomie ⁹ moet plaatsvinden. Onderzoekers hebben redelijk strikte criteria opgesteld voor patiënten om in aanmerking te komen voor percutane of transapicale aortaklepimplantatie onder andere ten aanzien van leeftijd, klepoppervlak, prognose, diameter van de perifere vaten en contra-indicaties ^{9,10} .
Twee types bioprothese-aortakleppen	Voor transkatheter aortaklepimplantatie zijn momenteel twee types bioprothese-kleppen op de Europese markt met een CE markering ^h , het CoreValve Revalving™ System en de Edwards SAPIEN® Transcatheter Heart Valve. Beide technologieën hebben een CE markering (klasse III). De CoreValve klep kan nu alleen nog percutaan worden toegepast, een transapicaal systeem is in ontwikkeling. De Edwards klep kan transapicaal en percutaan worden toegepast. De mogelijkheid van toepassing is nu afhankelijk van de diameter van de aortaring van de patiënt. Voor beide types zijn kleinere systemen in voorbereiding.

^f Een procedure waarbij de klepopening wordt opgerekt om een afsluiting op te heffen

^g openen van de borstholte

^h De CE-markering is een soort productlabel (conformiteitsteken) dat aangeeft dat het product in kwestie volgens Europese specificaties is getest

Aantal patiënten per jaar Op basis van geregistreerde data in Frankrijk schatten de aanvragers dat circa 800 patiënten jaarlijks in aanmerking komen voor percutane of transapicale aortaklepimplantatie in Nederland¹. Dit is inclusief patiënten die nu inoperabel worden geacht en patiënten die nu met een zeer hoog risico worden geopereerd. Deze schatting is echter met veel onzekerheid omgeven aangezien diffusie van de techniek ook sterk afhankelijk zal zijn van de verdere productverbetering en de prijs. *Indien* de veiligheid van de techniek verder toeneemt wordt ook uitbreiding van de indicatie naar niet hoog risico patiënten verwacht.

3.b. Duidelijk Pakket

Om de zorg te duiden moeten de volgende vragen worden beantwoord. Valt de zorg onder de noemer geneeskundige zorg? En is de zorgvorm conform de stand van de wetenschap en praktijk?

Geneeskundige zorg Behandeling van aortaklepstenose met transkatheter hartklepimplantatie kan worden aangemerkt als zorg zoals medisch-specialisten die plegen te bieden. Die zorg valt dus onder de noemer ‘geneeskundige zorg’. De zorg is echter pas een te verzekeren prestatie ingevolge de Zvw, indien tevens voldaan is aan het criterium ‘stand van de wetenschap en praktijk’. In het navolgende gaat het CVZ na of hieraan is voldaan.

Literatuursearch NICE heeft in 2007 een standpunt uitgebracht over transkatheter aortaklepimplantatie. De door NICE uitgevoerde literatuur search is als basis gebruikt. Het CVZ heeft in oktober 2008 een aanvullende literatuursearch verricht. De exacte zoektermen zijn weergegeven in Bijlage 3. De search is doorgevoerd in Medline, EMBASE, en de Cochrane Library (zie Bijlage 2). Daarnaast is gebruik gemaakt van de “related articles” functie en citatieanalyse. Relevante uitkomstmaten zijn ook weergegeven in Bijlage 3.

Standpunten en richtlijnen Om een overzicht van standpunten en richtlijnen van organisaties te krijgen betreffende het onderwerp zijn de websites van een aantal organisaties doorzocht zie (Bijlage 1).

Relevante definities **NYHA klasse:** deze classificatie wordt gebruikt om de ernst van de ademnood van een patiënt te classificeren: van klasse I, waarbij de patiënt geen beperkingen in dagelijkse lichamelijke activiteiten, tot klasse IV, waarbij de patiënt in rust ademnood heeft.

Level of evidence Aangezien dubbelblind opgezette studies niet haalbaar zijn met transkatheter hartklepimplantatie zijn studies met level of evidence B wat betreft effectiviteit het hoogst haalbare.

¹ Schatting van aanvragers: Erasmus MC en LUMC

3.b.1. Effectiviteit en complicaties

Resultaten search effectiviteit

Het NICE rapport geeft een overzicht van de literatuur tot en met november 2007. Het overzicht is gebaseerd op zeven patiëntenseries en één case report. Het case report is in het huidige overzicht niet meegenomen. Van de zeven patiëntenseries werden zes geïncludeerd in het huidige overzicht^{11,12-16}. De geëxcludeerde studie werd niet meegenomen omdat in het merendeel van de patiënten in deze studie de inmiddels verlaten antegrade techniek werd gebruikt.

Via de aanvullende literatuursearch werden zeven recente patiëntenseries geïdentificeerd en geselecteerd¹⁸⁻²⁴. Alleen studies met $n > 5$ werden geïncludeerd. Van de 14 patiëntenseries worden vijf studies niet apart beschreven in dit rapport aangezien de patiënten in deze studies ook al (gedeeltelijk) in andere geïncludeerde studies zijn beschreven^{13,14,18,20,23,24}. De externe deskundigen hebben het CVZ op een aanvullende studie geattendeerd²⁵. Deze studie is geïncludeerd in het overzicht.

Kwaliteit studies

De kwaliteit van de studies is matig. Het zijn allemaal (prospectieve of retrospectieve) niet-vergelijkende studies (level of evidence C). Op één studie na ($n=646$) is de omvang beperkt ($n=7-86$). Doordat verschillende meetpunten worden gebruikt (met name bij mortaliteit en overleving) is het lastig om de resultaten te vergelijken. Bij bijna alle studies wordt vermeld dat de auteurs adviseurs zijn van fabrikanten. Er is dus nauwelijks onafhankelijk onderzoek gepubliceerd. De duur van de studies is beperkt met maar enkele studies die data hebben van een follow-up van meer dan een jaar.

Nadere beschrijving studies

In drie studies werd percutane aortaklepimplantatie toegepast en in vijf studies werd transapicale aortaklepimplantatie toegepast. In alle studies was de gemiddelde leeftijd van de patiënten minstens 80 jaar en waren de geïncludeerde patiënten hoog risico patiënten met ernstige symptomatische aortaklepstenose en/of insufficiëntie, die niet geschikt zijn bevonden voor openhartoperatie. Alleen in de grote patiëntenserie ($n=646$) waren de inclusie criteria ruimer. In deze studie werden patiënten ≥ 75 jaar in combinatie met een euroSCORE^j $> 15\%$ of patiënten ≥ 65 jaar in combinatie met complicerende factoren zoals cirrose van de lever of contra indicaties voor openhartoperatie geïncludeerd. De kenmerken en resultaten van de studies zijn weergegeven in Bijlage 4a en 4b. De belangrijkste resultaten en complicaties worden hieronder beschreven.

De succespercentages en de symptoomverbetering zijn weergegeven in Tabel 2. Gerapporteerde hemodynamische

^j European System for Cardiac Operative Risk Evaluation. De score is een schatting van de voorspelde kans op operatieve mortaliteit voor patiënten die een hartoperatie ondergaan.

verbetering in de vorm van aortaklepgradiënt en aortakleppoppervlak zijn weergegeven in Tabel 3.

Tabel 2 Succespercentages interventie en symptomatische verbetering

Eerste auteur, Jaar van publicatie	N	Technisch succes % interventie	Symptomatische verbetering (gem NYHA klasse)	
			Baseline	Follow-up
percutane aortaklepimplantatie (Edwards & CoreValve)				
Piazza 08 (CV)	646	97% (628/646)	NG	NG
Descoutures 08 (ES)	12	83% (10/12)	3,75	1,5 (6 maanden) p=NG
Grube 07 (CV)	86	88% (76/86)	2,85	1,85 (30 dagen) p<0.001
Webb 07 (EC)	50	86% (43/50)	NG	NG
transapicale aortaklepimplantatie (Edwards)				
Svensson 08 (ES)	40	88% (35/40)	3,33	1 maand: 2,25; 3 maanden: 1,81; 6 maanden: 2,08; p=NG
Walther, Falk 08 (ES)	50	93% (46/50)	NG	NG
Walther, Simon 07 (ES)	59	93% (55/59)	NG	NG
Walther, Falk 07 (EC)	30	97% (29/30)	NG	NG
Lichtenstein 06 (EC)	7	100% (7/7)		Verbetering van de NYHA klasse in 6/7 patiënten na 1 en 6 maanden

Afkortingen: CV=CoreValve ; EC=Cribier-Edwards valve; ES=Edwards-Sapien valve; gem=gemiddeld; NG=niet gerapporteerd;

De succes percentages van de interventies variëren tussen 83% en 97% voor percutane aortaklepimplantatie en tussen 87% en 100% voor transapicale aortaklepimplantatie. Er is sprake van een duidelijke symptomatische verbetering na behandeling. Ook zijn er voor beide interventies significante verbeteringen van de gemiddelde aortaklep gradiënt en het aortakleppoppervlak.

Heringrepen

Het percentage patiënten waarbij een heringreep nodig was is maar in twee studies gerapporteerd: 6% (3/50)¹² en 3% (1/29)¹⁵.

Aortaklepinsufficiëntie

In alle studies was in een aanzienlijk deel van de patiënten postoperatief sprake van milde of matige aortaklepinsufficiëntie. Over het algemeen heeft deze vorm van insufficiëntie een goedaardig klinisch beloop. Ernstige aortaklepinsufficiëntie werd slechts in twee studies gerapporteerd (2% en 4%)^{20,22}.

Tabel 3 Hemodynamische waarden

Publicatie (type klep en route)	N	Gem aortaklepradiënt		Gem aortakleppoppervlak	
		Baseline (mmHg)	Follow-up (mmHg)	Baseline (cm ²)	Follow-up (cm ²)
percutane aortakleplantatie (Edwards of CoreValve)					
Piazza 2008 (CV)	646	49	Zo=3,2	NG	NG
Descoutures 08 (ES)	12	50	Zo=11 p=NG	0,5	Zo=1,7 p=NG
Grube 07 (CV)	86	44	30d=9 p<0.001	NG	NG
Webb 07 (EC)	50	46	Zo=11 ^k , p=0,001	0,6	Zo=1,7 ^k p=0,0001
transapicale aortakleplantatie (Edwards)					
Walther, Falk 08 (ES)	7	32	Po=10 1m=10 6m=11 p=NG	0,7	Po=1,6 1m=1,8 6m=1,5 p=NG
Svensson 08 (ES)	40	40	30 dagen=7,7 3m: 7,5 6m: 7 p=<0,0001	0,6	Po=1,6 p=<0,0001
Walther, Simon 07 (ES)	30	43	Zo=8, p=NG	0,5	NG
Walther, Falk 07 (EC)	50	NG	NG	NG	NG
Lichtenstein 06 (EC)	59	NG	Zo=9 (n=40), p=NG	0,6	Po=1,3 p<0,0001

Afkortingen: CV=CoreValve; EC=Cribier-Edwards valve; ES=Edwards-Sapien valve; gem=gemiddeld; NG=niet gerapporteerd; Po= postoperatief; Zo=ziekenhuisontslag; 1m=1 maand; 3m=3 maanden; 6m=6 maanden; 30d=30 dagen

Kwaliteit van leven

Kwaliteit van leven is in één studie gerapporteerd aan de hand van de SF-12 vragenlijst. Er was na 6 maanden een significante verbetering van de fysieke component (van 28,7 naar 35,2, p=0,002)²².

Mortaliteits gegevens en overleving zijn in de verschillende studies op verschillende wijze gerapporteerd. Daarom zijn, indien niet reeds voorhanden en indien mogelijk, de volgende maten berekend (weergegeven in tabel 4):

- interventie gerelateerde mortaliteit;
- overleving van de hele groep.

Tabel 4 Mortaliteit en overleving

Publicatie (type klep en route)	N	Succes %	Interventie gerelateerde mortaliteit	Overleving van de hele groep
percutane aortakleplantatie (Edwards of CoreValve)				
Piazza, 2008 (CV)	646	97%	4% (27/646)	30d=92% (594/646)
Descoutures 08 (ES)	12	83%	8% (1/12)	30d= 75% (9/12) 6m= 75% (9/12)
Grube 07 (CV)	86	88%	12% (10/86)	30d= 88% (76/86)
Webb 07 (EC)	50	86%	12% (6/50)	30d=88% (44/50) 6m=82% (41/50)
transapicale aortakleplantatie (Edwards)				

^k verbeteringen ook na 1 jaar nog aanwezig

Publicatie (type klep en route)	N	Succes %	Interventie gerelateerde mortaliteit	Overleving van de hele groep
Walther, Falk 08 (ES)	7	100%	0% (0/7)	30d= 86% (6/7) 6m=57% (4/7)
Svensson 08 (ES)	40	88%	23% (9/40)	30d=83% (33/40) 6m=59% ^l
Walther, Simon 07 (ES)	30	97%	0%	30d= 90% (27/30)
Walther, Falk 07 (EC)	50	92%	8% (4/50)	30d=92% (46/50) 6m=74% ^l 1j=71% ^l
Lichtenstein 06 (EC)	59	93%	14% (8/59)	30d=86% (51/59)

Afkortingen: CV=CoreValve ; EC=Cribier-Edwards valve; ES=Edwards-Sapien valve; gem=gemiddeld; NG=niet gerapporteerd; 6m=6 maanden; 30d=30 dagen

Mortaliteit

Voor percutane aortaklepipplantatie varieerde de interventie gerelateerde mortaliteit tussen 4% en 12%. Voor transapicale aortaklepipplantatie varieerde deze tussen de 0% en 23%. Registratie studies voor chirurgische aortaklepipplantatie rapporteren een mortaliteit van 3%²⁶. In risico patiënten neemt het risico toe tot 25%. De meeste patiënten in de hier beschreven patiëntenseries zijn hoog risico patiënten.

Overleving

Overleving varieerde in de studies na 6 maanden voor percutane aortaklepipplantatie tussen de 75% en 82% en voor transapicale aortaklepipplantatie tussen 57% en 74%.

Complicaties

De volgende ernstige complicaties zijn in meerdere patiëntenseries gerapporteerd:

- ernstige vasculaire complicaties in 17% (2/12)¹⁹, 3% (1/43)¹², en 52% (21/40)²²;
- tamponade in 8% (1/12)¹⁹, 10% (9/86)¹¹ en in 1,4% (9/646);
- herseninfarct in 10% (9/86)¹¹, 5% (2/40)²², 3% (2/59)¹⁶, 2% (2/43)¹² en in; 1,9% (12/646)²⁵;
- myocard infarct in 18% (7/40)²², 1% (1/86)¹¹ en in 0,6% (4/646)²⁵;
- supraventriculair aritmie in 31% (18/59)¹⁶ en in 30% (9/30)¹⁵;
- tijdelijke hemofiltratie in 14% (8/59)¹⁶ en in 13% (4/30)¹⁵;
- tracheostomie^m in 14% (8/59)¹⁶ en in 10% (3/30)¹⁵;
- cardiopulmonale resuscitatie in 7% (4/59)¹⁶, in 7% (2/30)¹⁵ en in 28% (2/7)²⁰
- implantatie van permanente pacemaker in 9,3% (60/646)²⁵ en in 4% (2/50)¹⁵.

Het percentage myocard infarct en herseninfarct was beduidend lager in de grote patiëntenserie ten opzichte van eerdere studies. Het percentage patiënten bij wie implantatie van permanente pacemaker noodzakelijk was wel hoog (9,3%). Bij oudere patiënten die chirurgische hartklepvervang

^l Berekend met behulp van Kaplan-meier analyse.

^m Tracheostomie is dus een ingreep waarbij een opening wordt gemaakt in de luchtpijp ter hoogte van de hals.

hebben ondergaan is recentelijk een percentage van 8,5% gerapporteerd²⁷.

Standpunten van kenniscentra

De standpunten van andere kenniscentra zijn weergegeven in Bijlage 6 en zijn hieronder samengevat.

De Gezondheidsraad (GR) heeft in 2007 een signaleringsrapport uitgebracht over interventies aan het hart²⁸. Hierin wordt de behandeling van hartklepgebreken met percutane technieken experimenteel genoemd. Transapicale technieken worden niet genoemd.

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) heeft in 2007 een standpunt uitgebracht over transkatheter aortaklep vervanging²⁹. NICE oordeelt dat er goede korte termijn effectiviteit is aangetoond maar dat er weinig gegevens over de lange termijn beschikbaar zijn. Er is een potentieel risico voor ernstige complicaties, maar de beoogde patiënten populatie heeft weinig alternatieven.

Het Oostenrijkse HTA instituut "Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment (LBI-HTA)" heeft in 2008 een HTA gepubliceerd³⁰. Opname in de vergoedingscatalogus wordt niet aanbevolen. Het beschikbare bewijs is niet voldoende om het netto-effect van de behandeling te kunnen beoordelen. De behandeling moet gezien worden als een palliatieve behandeling of "compassionate therapy". Het bewijs geeft hoogstens een tendens aan tot verminderen van symptomen, echter met hoge mortaliteit cijfers. Levensverlenging is onwaarschijnlijk.

Het Belgische Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE) heeft eind 2008 het advies uitgebracht dat vergoeding van de percutane aortaklepimplantatie momenteel niet kan worden verdedigd om redenen van veiligheid voor de patiënt en omwille van de slecht gedefinieerde doelpopulatie³¹. Om ethische redenen zouden patiënten slechts aan deze behandeling mogen onderworpen worden binnen het kader van een RCT.

Richtlijnen

De gevonden richtlijnen zijn weergegeven in Bijlage 7.

De European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) en European Society of Cardiology (ESC) in samenwerking met European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) hebben in 2008 een richtlijn gepubliceerd over transkatheter aortaklepimplantatie in patiënten met aorta stenose. Aangezien er nog geen duidelijkheid is wat betreft de veiligheid en de lange termijn effecten van de behandeling zou de behandeling beperkt moeten worden tot patiënten met een hoog risico of die contra-indicaties hebben voor chirurgie.

Lopende studies

Er is één lopende studie gevonden (zie Bijlage 8a), de PARTNER studie: een gerandomiseerde studie waarin in cohort A transfemorale of transapicale aortaklepimplantatie (Edwards Sapien Valve) wordt vergeleken met een chirurgische klepvervanging en in cohort B transfemorale aortaklepimplantatie (Edwards Sapien Valve) met behandeling met geneesmiddelen. De geïncludeerde patiënten zijn hoog risico patiënten. Het is de bedoeling dat 1040 patiënten worden geïncludeerd.

3.b.2. Reacties raadpleging externe deskundigen

Het concept rapport is ter toetsing voorgelegd aan zeven externe deskundigen. De geraadpleegde deskundigen zijn (kinder) thorax chirurg of cardioloog. Eén van de deskundigen is een Belgische medisch specialist. Hun commentaren zijn in het rapport verwerkt. Aanvullende nuanceringen of opmerkingen worden hieronder weergegeven en indien relevant voorzien van een reactie van het CVZ.

- De deskundigen zijn van mening dat de nieuwe interventies waardevolle technieken zijn voor de behandeling van beide patiënten groepen;
- Er werd opgemerkt dat postoperatieve aortaklepinsufficiëntie (paravalvulair) niet als uitkomst maat is besproken bij aortaklepimplantatie. *Deze uitkomstmaat is alsnog toegevoegd bij de resultaten;*
- Er is door de externe deskundigen één relevante additionele klinische studie geïdentificeerd. Het betreft een recente publicatie met data van 646 patiënten die behandeld zijn met transkatheter aortaklepimplantatie. De studie is geïncludeerd in het overzicht;
- De deskundigen gaven aan dat voor geen van de risico scores (euroSCORE en The Society of Thoracic Surgeons [STS] risk) duidelijk is of ze het risico correct voorspellen;
- De verschillende deskundigen geven aan dat de ontwikkelingen van het gebruikte materiaal zeer hard gaan waardoor gepubliceerde data eigenlijk al weer achterhaald zijn. De behandeling wordt steeds veiliger;
- Volgens één van de deskundigen verloopt de inclusie van patiënten in de PARTNER studie moeizaam. Door het ongunstige natuurlijke beloop van de ziekte is het moeilijk om patiënten te vinden die toestemming geven aselect te worden ingedeeld voor ofwel een ingreep met voorspelbare mortaliteit, ofwel conservatief beleid met ongunstige levensverwachting. Het lijkt haalbaarder om in de nabije toekomst te randomiseren naar percutane/transapicale aortaklepimplantatie versus chirurgische klepvervanging bij patiënten met een verhoogd operatierisico. Het CVZ voegt hier aan toe dat in de PARTNER studie ook een arm is met chirurgische klepvervanging.

De bovenstaande commentaren zijn door het CVZ betrokken bij de beoordeling om tot een zorgvuldige weging te komen van het criterium 'stand van de wetenschap en praktijk'.

3.b.3. Conclusie

Er zijn 14 relevante patiëntenseries geïdentificeerd waarvan vijf studies niet apart zijn beschreven in dit rapport aangezien de patiënten in deze studies ook al (gedeeltelijk) in andere geïnccludeerde studies zijn beschreven. De kwaliteit van de studies is matig. Het zijn prospectieve en retrospectieve niet-vergelijkende studies (level of evidence C) van beperkte duur en beperkte omvang. Er is één recente grote patiëntenserie (n=646). Op één kleine studie na, wordt in alle studies vermeld dat de auteurs adviseurs zijn van fabrikanten. De studies zijn verricht in oudere (gemiddeld >80 jaar) hoog risico patiënten met ernstige symptomatische aortaklepstenose en/of insufficiëntie, met een hoge euroSCORE of andere complicatie factoren.

Op basis van de beschikbare gegevens concludeert het CVZ het volgende:

- Er zijn alleen niet-vergelijkende studies (level of evidence C) beschikbaar. Aangezien het geen zeldzame aandoening betreft vindt het CVZ dat er geen plausibele redenen zijn waarom er geen bewijs met hogere bewijskracht beschikbaar is (level of evidence B). De lopende gerandomiseerde studie met hoog risico patiënten kan meer inzicht geven in het effect van de interventie ten opzichte van chirurgische klepimplantatie en conservatieve behandeling.
- Transkatheter aortaklepimplantatie lijkt voor patiënten die niet in aanmerking komen voor chirurgische behandeling op korte termijn verbetering van symptomen en hemodynamische waarden te bieden. Lange termijn gegevens zijn nog niet beschikbaar;
- De interventie gerelateerde mortaliteit is aanzienlijk (tussen 4% en 12% voor percutane aortaklepimplantatie en tussen 0% en 23% voor de transapicale benadering). In registratie studies voor chirurgische aortaklepimplantatie is een mortaliteit van 3% gerapporteerd, echter in risico patiënten neemt het risico toe tot 25%. De hoge procedure-mortaliteit kan waarschijnlijk (deels) worden gerelateerd aan het a-priori risicoprofiel van de onderzochte groepen;
- De studiepopulatie bestaat uit patiënten met een hoog risico en veel comorbiditeit, het aantal complicaties is dan ook hoog. Veel voorkomende complicaties zijn onder andere ernstige vasculaire complicaties en supraventriculaire ritmestoornissen. Myocard infarct en hersen infarct zijn in respectievelijk 1-18% en 2-10% van de patiënten gerapporteerd;

- De techniek is nog volop in ontwikkeling. Er is een duidelijke verbetering te zien van de succespercentages en overleving in de meest recente studie (Piazza et al. 2008, n=646) waarin derde generatie bioprothesen zijn gebruikt. Kleinere katheters zijn in ontwikkeling, waardoor het interventie gerelateerde risico verder kan worden verkleind. Momenteel wordt gebruik in jonge patiënten afgeraden vanwege een gebrek aan lange termijn gegevens en bestaat er onzekerheid over de levensduur van de bioprothesen.

Stand van de wetenschap en praktijk

Vanwege onduidelijkheid over het effect/veiligheid van de behandeling ten opzichte van chirurgische klepimplantatie en conservatieve behandeling met geneesmiddelen acht het CVZ percutane of transapicale aortaklepimplantatie nog geen zorg conform de stand van de wetenschap en praktijk. Resultaten van vergelijkende studies zijn nodig voor meer duidelijkheid.

Aangezien de behandeling daarmee niet tot de te verzekeren prestaties behoort, eindigt de beoordeling van deze indicatie hier. Toetsing aan de andere pakketcriteria is overbodig.

4. Percutane pulmonaliskleplantatie

4.a. Medische achtergrond

Oorzaak van afwijkingen pulmonalisklep

Het bloed uit de rechterkamer wordt via de pulmonalisklep in de longslagader gepompt om in de longen met zuurstof te worden verrijkt. Als er een belemmering is van de bloedstroom naar de longslagader door een vernauwing in de rechterventrikel uitstroombaan, kan er niet voldoende zuurstof worden opgenomen. Als er vooral teruglekkage is van de longslagader naar de rechter kamer is er sprake van insufficiëntie. De oorzaak is vrijwel uitsluitend een aangeboren hartafwijking, zoals tetralogie van Fallotⁿ, pulmonalisatresie^o en truncus arteriosus^{p32}.

Prevalentie

Aangeboren (congenitale) hartafwijkingen zijn afwijkingen die in utero^q ontstaan. Acht van de duizend levendgeborenen hebben een aangeboren hartafwijking. In Nederland betreft het 1.400 tot 1.500 kinderen per jaar. De patiënten populatie die in aanmerking komt voor een pulmonaliskleplantatie is echter veel kleiner. Van de patiënten met een aangeboren hartafwijking heeft circa 7% de tetralogie van Fallot³³. Bij veel patiënten met tetralogie van Fallot is op jonge leeftijd de vernauwing tussen de rechter ventrikel en de pulmonale arterie opgeheven, meestal met behulp van een kleploze reparatie^r. Indien er in aanleg geen verbinding is tussen de rechter hartkamer en de longslagader, wordt een klephoudende conduit^s (meestal een homograft^t) gebruikt om de verbinding te maken. De genoemde kleploze verbinding gaat jarenlang mee, maar dient vaak op (jong)volwassen leeftijd door een klephoudende conduit vervangen te worden. De levensduur van een homograft is korter dan de levensduur van de patiënt, waardoor een heringreep noodzakelijk kan zijn. Het komt voor dat bij een patiënt meerdere malen gedurende zijn leven de pulmonalisklep vervangen wordt omdat deze niet meer goed functioneert.

Standaard behandeling

Bij patiënten met stenose en/of insufficiëntie van de rechter ventrikel uitstroombaan, bij wie er een indicatie is om te opereren, wordt in eerste instantie geprobeerd chirurgisch een reparatie uit te voeren. Wanneer reparatie niet mogelijk is wordt chirurgisch een nieuwe hartklep of een nieuwe conduit

ⁿ Tetralogie van Fallot is een door Etienne Fallot (1850-1911) beschreven hartdefect, waarbij vier verschillende hartafwijkingen voorkomen

^o Bij deze aangeboren hartafwijking is de pulmonalisklep niet aangelegd

^p Bij truncus arteriosus is er een grote opening tussen de 2 kamers en vanuit beide kamers vertrekt slechts één klep met één bloedvat (truncus arteriosus). Vanuit dat ene bloedvat ontspringen zowel aorta als longslagader. Alle bloed vanuit linker- en rechterkamer wordt in dat ene vat gemengd en naar lichaam en longen gestuurd

^q Tijdens de groei en ontwikkeling van het hart van een ongeboren kind

^r Een zogenaamde transannulaire patch

^s Buisprothese in het hart

^t Transplantaat dat bestaat uit weefsel van een individu van de eigen soort

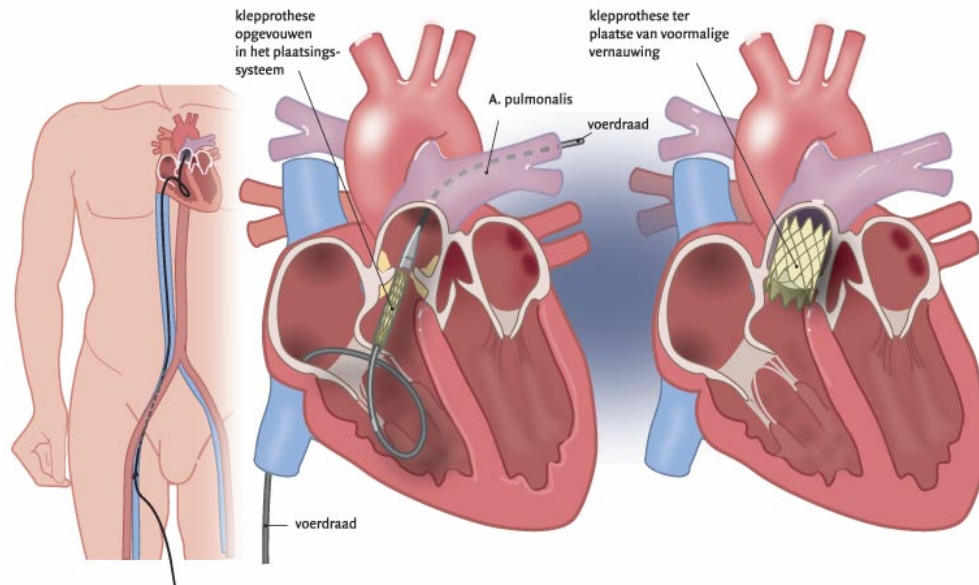
geïmplantieerd³⁴. Deze behandeling gaat met een lage mortaliteit gepaard³⁵, echter de levensduur van een klep is beperkt³⁶. Van de patiënten met een homograft heeft ca 15% na tien jaar een heringreep ondergaan en >25% na 15 jaar³⁷. Bij oorspronkelijke implantatie op zuigelingenleeftijd is het percentage nog hoger³². Deze ingrepen zijn zeer belastend voor de patiënt. Om het aantal herhalingsingrepen tot een minimum te beperken is de percutane pulmonalisklepiplantatie ontwikkeld.

**Nieuwe
behandeling**

In 2000 werd de percutane pulmonalisklepiplantatie geïntroduceerd als niet-chirurgisch alternatief voor patiënten met stenose of insufficiëntie van een eerder ingebracht klephoudende conduit. Het betreft vaak (jong)volwassenen die al eerder geopereerd zijn.

De procedure is schematisch weergegeven in Figuur 2. De ballonkatheter wordt vanuit de lies (vena femoralis) naar het hart toe gebracht, waar de ballon wordt opgeblazen en de nieuwe klep (bioprothese) wordt ontvouwen.

Figuur 2 Schematische weergave van percutane pulmonalisklepiplantatie



Bron: Bökenkamp et al. 2007³²

Melody™ klep

De Melody™ klep is tot nu toe de enige pulmonalisklep met een CE markering.

**Aantal patiënten
per jaar**

De aanvragers en externe deskundigen schatten dat er vooralsnog in Nederland 30 patiënten per jaar in aanmerking komen voor percutane pulmonalisklepiplantatie^u. Een sterke toename van dit aantal is niet te verwachten.

^u Schatting van aanvragers en inhoudelijke deskundigen uit Erasmus MC, LUMC en UMCU

4.b. Duidelijk pakket

Geneeskundige zorg	Behandeling van afwijkingen van de pulmonalisklep met transkatheter hartklepimplantatie kan worden aangemerkt als zorg zoals medisch-specialisten die plegen te bieden. Die zorg valt dus onder de noemer 'geneeskundige zorg'. De zorg is echter pas een te verzekeren prestatie ingevolge de Zvw, indien tevens voldaan is aan het criterium 'stand van de wetenschap en praktijk'. In het navolgende gaat het CVZ na of hieraan is voldaan.
Literatuursearch	NICE heeft in 2007 een standpunt uitgebracht over percutane pulmonalisklepimplantatie. De door NICE uitgevoerde literatuur search is als basis gebruikt. Het CVZ heeft in oktober 2008 een aanvullende literatuursearch verricht. De exacte zoektermen zijn weergegeven in Bijlage 3. De search is doorgevoerd in Medline, EMBASE, en de Cochrane Library (zie Bijlage 2). Daarnaast is gebruik gemaakt van de "related articles" functie en citatieanalyse. Relevante uitkomstmaten zijn ook weergegeven in Bijlage 3.
Standpunten en richtlijnen	Om een overzicht van standpunten en richtlijnen van organisaties te krijgen betreffende het onderwerp zijn de websites van een aantal organisaties doorzocht zie (Bijlage 1).
Level of evidence	Aangezien dubbelblind opgezette studies niet haalbaar zijn met transkatheter hartklepimplantatie zijn studies met level of evidence B wat betreft effectiviteit het hoogst haalbare.
	4.b.1. Effectiviteit en complicaties
Resultaten search effectiviteit	Het NICE rapport geeft een overzicht van de literatuur tot en met maart 2007. NICE heeft twee patiëntenseries ^{38,39} en twee case reports geïnccludeerd. Daarnaast zijn twee relevante patiëntenseries geëxcludeerd omdat de patiëntengroepen in meer recente publicaties zijn beschreven. De case reports zijn in het huidige overzicht niet meegenomen. Via de aanvullende search werden vijf additionele patiëntenseries gevonden ^{34, 40-43} . Omdat alle patiëntenseries behoren tot één onderzoeksgroep, wordt alleen de meest recente publicatie (Lutz et al. 2008) van de onderzoeksgroep met veruit het grootste patiëntenaantal (n=155) hieronder besproken. De kenmerken en resultaten van de studie zijn weergegeven in Bijlage 5. Aanvullend wordt een publicatie besproken waarin chirurgische en percutane pulmonalisklepimplantatie indirect worden vergeleken.
Nadere beschrijving studie	In de prospectieve niet-vergelijkende studie van Lutz (n=155) werden patiënten bij wie de rechter ventrikel uitstroombaan moest worden hersteld geïnccludeerd ³⁴ . De geïnccludeerde patiënten ondergingen percutane pulmonale hartklep implantatie door eenzelfde operateur in vier verschillende ziekenhuizen. Het doel van de behandeling was het reduceren van de afwijkingen van de pulmonalisklep waardoor levenstijd van de bypass werd verlengd en de volgende hartoperatie kon

worden uitgesteld. De gemiddelde leeftijd was 21,2 jaar, 37% van de patiënten was < 16 jaar en 61% van de patiënten had tetralogie van Fallot.

De mediane follow-up duur was 28,4 maanden.

Resultaten

De interventie was succesvol in 97% (150/155). Na een succesvolle ingreep was er een afname van de ventriculaire systolische druk van 63 naar 45mmHg ($p < 0,001$) en een afname van de ventrikel uitstroombaan gradiënt van 37 tot 17mmHg ($p < 0,001$). Hartklep regurgitatie was afwezig of triviaal in 80% van de patiënten na 36 maanden. Heringrepen (percutane vervanging of openhartoperatie) was noodzakelijk in 23 patiënten (15%). Echter voor de subgroep waarbij tweede generatie kleppen waren gebruikt was het percentage 8%. Geen noodzaak tot heringreep was er in 93%, 86%, 84% en 70% van de patiënten met follow-up data na respectievelijk 10, 30, 50 en 70 maanden³⁴. In een apart gepubliceerde interim analyse was er geen noodzaak tot heringreep berekend in 92% na 24 maanden in de subgroep bij wie de tweede generatie klep werd geïmplantieerd⁴⁰.

Mortaliteit en complicaties

De interventie gerelateerde mortaliteit was 1,3% (2/155), de overall mortaliteit (na 83 maanden) was 3% (4/155). Er waren complicaties in 8% (12/155) van de patiënten, waarvan zeven ernstig³⁴. Bij vijf patiënten (niet succesvolle interventies) moest de prothese chirurgisch worden verwijderd en bij twee patiënten was de homograft gescheurd. Volgens de auteurs was er sprake van een leercurve. In het tweede cohort (n=105) waren er minder complicaties dan in het eerste cohort (n=50).

Vijf patiënten kregen endocarditis^v na een mediaan van vijf maanden. Bij drie leidde dit tot het explanteren van de hartklep.

Eén publicatie van de onderzoeksgroep uit 2007 heeft de incidentie van stent fracturen geanalyseerd⁴¹. Deze complicatie kwam voor in 21% van de patiënten (26/123). In zes van deze patiënten was een heringreep noodzakelijk.

Indirecte vergelijking met chirurgische hartkleppen

Coats et al.(2005) heeft de resultaten van percutane pulmonalisklepimplantatie (n=34) retrospectief indirect vergeleken met chirurgische klepvervanging (n=93)⁴⁴. De groep behandeld met percutane pulmonalisklepimplantatie is onderdeel van één van de door NICE geïdentificeerde studies³⁸. Eén jaar na behandeling was er een vergelijkbaar percentage patiënten met geen of alleen lichte pulmonalis insufficiëntie (97,2% in de chirurgische groep vs. 96,6% in de percutane groep). Na vijf jaar was dit 67,5% in de chirurgische groep. Lange termijn data voor de percutane groep zijn niet

^v Endocarditis is een ontsteking van het endocard, de binnenbekleding van het hart.

beschikbaar.

Standpunten van kenniscentra

De standpunten van andere kenniscentra zijn weergegeven in Bijlage 6 en zijn hieronder samengevat.

NICE heeft in 2007 een standpunt uitgebracht over percutane pulmonalisklepimplantatie⁴⁵. NICE oordeelt dat het beschikbare bewijs is beperkt tot kleine studies, echter op korte termijn tonen de studies een goede effectiviteit. Lange termijn data zijn zeer beperkt. Er zijn geen specifieke veiligheidsoverwegingen. De techniek zou alleen in gespecialiseerde centra moeten plaatsvinden en door getrainde specialisten uitgevoerd moeten worden met ervaring in pediatrie interventie cardiologie.

Het Oostenrijkse HTA instituut (LBI-HTA)⁴⁶ heeft in 2008 een HTA gepubliceerd⁴⁶. Opname in de vergoedingscatalogus wordt aanbevolen, echter onder voorwaarden dat er op afzienbare termijn een herbeoordeling zal plaatsvinden als nieuwe data beschikbaar zijn. De techniek zou alleen in specifieke centra mogen plaatsvinden welke een dataregistratie moeten bijhouden. In de beoordeling heeft de aard van de patiëntengroep een rol gespeeld, namelijk jonge patiënten met ernstige ziekten aan het hart. De minimaal-invasieve techniek wordt als minder belastend gezien dan het alternatief, hartchirurgie. Beschikbare data laten vergelijkbare postoperatieve verbetering zien ten opzichte van hartchirurgie, echter op lange termijn lijkt het percentage heringrepen bij de minimaal-invasieve techniek hoger.

Richtlijnen

Er zijn geen richtlijnen gevonden.

Lopende studies

Er zijn twee lopende niet-vergelijkende studies geïdentificeerd (zie bijlage 8b). De follow-up duur van de studies is respectievelijk zes maanden en vijf jaar.

4.b.2. Reacties raadpleging externe deskundigen

Zie 3.C.

4.b.3. Conclusie

Het doel van percutane pulmonalisklepimplantatie is het reduceren van de afwijkingen van de pulmonalisklep waardoor operatie kan worden uitgesteld en de levensduur van de bypass wordt verlengd. Het betreft veelal jonge patiënten met een aangeboren hartafwijking die al eerder hartoperaties hebben ondergaan.

Het CVZ concludeert het volgende:

- Er zijn alleen niet-vergelijkende studies (level of evidence C) beschikbaar met een beperkte follow-up. De zeldzaamheid van de aandoening acht het CVZ een plausibel argument dat er geen

gerandomiseerde/vergelijkende studies beschikbaar zijn en zullen komen.

- De beschikbare patiëntenseries zijn afkomstig van één onderzoeksgroep. Hierdoor is een beoordelingsbias niet uit te sluiten.
- Uit korte termijn data van niet-vergelijkende studies blijkt dat de interventie succesvol is in een groot aantal patiënten met een lage mortaliteit.
- De interventie leidt tot een significante verbetering van de hartklepfunctie. In patiënten bij wie de tweede generatie klep is geïmplantéerd is het percentage heringrepen na 24 maanden 8%.
- Indirect vergeleken lijkt de reductie van pulmonalis insufficiëntie op korte termijn (1 jaar) vergelijkbaar tussen chirurgische en percutane pulmonalisklepimplantatie.
- De specifieke veiligheidsrisico's bij percutane pulmonalisklepimplantatie lijken beperkt. Zeker ten opzichte van het veel meer belastende alternatief, openhartoperatie. Het minimaal invasieve karakter van de interventie is dan ook een groot voordeel ten opzichte van openhartoperatie.
- Lange termijn data over de effectiviteit van de interventie als ook de duurzaamheid van de prothese ontbreken.

Stand van de wetenschap en praktijk

Het College concludeert op basis van het beschikbare bewijs dat de interventie op korte termijn effectief en veilig lijkt waardoor (her)operatie (openhartoperatie) bij de patiënt kan worden uitgesteld en de levenstijd van de bypass wordt verlengd. Het CVZ acht de interventie dan ook zorg conform de stand van de wetenschap en praktijk, in patiënten met afwijkingen van de pulmonalisklep als gevolg van een aangeboren hartafwijking.

Het kleine aantal patiënten beperkt de mogelijkheden tot genereren van klinische data. Het CVZ acht dataregistratie van de in Nederland behandelde patiënten dan ook wenselijk.

4.c. Passend Pakket

Nu percutane pulmonalisklepimplantatie zorg conform de stand van de wetenschap en praktijk is, beoordeelt het CVZ in deze paragraaf of er op basis van de overige principes (noodzakelijkheid, kosteneffectiviteit en uitvoerbaarheid) aanleiding is om de minister te adviseren deze behandeling uit te sluiten of de aanspraak te beperken.

Hieronder zijn de overige pakketprincipes beoordeeld.

4.c.1. Noodzakelijkheid

Rechtvaardigt de ziekte of benodigde zorg een claim op de solidariteit, gegeven de culturele context? Voor het beantwoorden van deze vraag bekijkt het CVZ de ziektelast en

de zorgbehoefte in samenhang met de kosten van de interventie (op individueel niveau).

Ziektelast

Een wegingsfactor voor een ziekte is een maat voor de ernst van de gevolgen van ziekte voor het fysiek, psychisch en sociaal functioneren van patiënten. Op een schaal van 0 ('zeer ernstige nadelige gevolgen') tot 1 ('helemaal geen nadelige gevolgen') heeft 'een in principe curatief geopereerd tetralogie van Fallot of transpositie van de grote vaten in stabiele eindtoestand' bij een jong-volwassene een wegingsfactor van 0,89. 'Een in principe curatief geopereerd pulmonaalstenose, in stabiele eindtoestand' bij een jong volwassene heeft een wegingsfactor van 0,84⁴⁷. Deze wegingsfactor betreft patiënten die een succesvolle interventie hebben ondergaan. De ziektelast van patiënten die nog geopereerd moeten worden zal ongetwijfeld hoger zijn (en de wegingsfactor dus lager). De dagelijkse kwaliteit van leven van de patiënten wordt beïnvloed door hun beperkte uithoudingsvermogen. Daarnaast zijn de herhaalde ziekenhuisopnamen (reeds op jonge leeftijd) vanwege heringrepen een zware belasting.

Zorgbehoefte

Percutane pulmonalisklepimplantatie is geïndiceerd in patiënten met stenose of insufficiëntie van een eerder ingebracht (klephoudende) bypass. Het betreft veelal jonge patiënten die al meerdere hartoperaties in hun leven hebben ondergaan. De zorgbehoefte van deze patiënten is dan ook groot.

Individuele kosten

De aanvragers schatten de kosten van het zorgtraject op €20.000 euro^w (exclusief de bioprothese) en de kosten van de bioprothese (Melody™ hartklep) op circa (€25.000)^x.

Conclusie

Het CVZ is van mening dat percutane pulmonalisklepimplantatie bij patiënten met afwijkingen van de pulmonalisklep een claim op de solidariteit rechtvaardigt.

4.c.2. Effectiviteit

De beoordeling van de effectiviteit maakt deel uit van de beoordeling van de stand van de wetenschap en praktijk, zoals aan bod gekomen in paragraaf 4.b.. Het CVZ acht de effectiviteit van pulmonalisklepimplantatie bij patiënten met afwijkingen van de pulmonalisklep aangetoond.

4.c.3. Kosteneffectiviteit

Bij dit pakketprincipe gaat het om gegevens over de verhouding tussen kosten en baten. De vraag hierbij is: is de verhouding tussen de kosten en de baten in de breedste zin acceptabel?

^w Schatting van aanvragers: Erasmus MC en LUMC

^x Per patiënt €20.000 voor de Melody™ klep en €5.000 voor het deliverysysteem. Bron: Leids Universitair Medisch Centrum 2009.

Voor het uitvoeren van een farmaco-economische evaluatie kan gekozen worden uit een drietal analyse technieken: 1) een kosten-utiliteitsanalyse (KUA), 2) een kosteneffectiviteitsanalyse (KEA), of 3) een kosten-minimalisatieanalyse (KMA)⁴⁸. Aangezien de effecten van percutane pulmonalisklepimplantatie niet identiek zijn aan openhartoperatie zou een KUA of een KEA opportuun zijn. Een belangrijk effect van de percutane pulmonalisklepimplantatie is het uitstellen van openhartoperatie. Een kosteneffectiviteits studie zou dan ook een voldoende lange tijdsspanne moeten hebben om deze effecten mee te nemen.

Literatuursearch

Om te achterhalen welke kosteneffectiviteits data beschikbaar zijn heeft het CVZ in oktober 2008 een relatief brede literatuursearch verricht met de zoekterm "Heart Valve Prosthesis Implantation" en zoektermen als "economics" en "costs". De exacte zoektermen en de resultaten staan in Bijlage 3 weergegeven. De search is doorgevoerd in Medline, EMBASE, Cochrane database, CRD Database (CRD HTA & NHS EED) en HEED database.

Er werden twee relevante abstracts gevonden, echter de artikelen werden na bestudering geëxcludeerd omdat ze alleen chirurgische behandeling van aortakleppen beschrijven. Van de drie HTA rapporten (zie standpunten in paragraaf 3.b.3) bevat alleen het KCE rapport (2008) een analyse van de huidige beschikbare data^{31,45,46}. KCE concludeert dat het momenteel moeilijk is om een betrouwbare economische evaluatie te maken van de percutane klep technologie omdat er geen klinische studies zijn met vergelijkbare populaties in interventie- en controlegroep(en). Enerzijds zijn de kosten van de initiële interventie hoger door de hogere kostprijs van de klepprothese (in België bedraagt de prijs voor een biologische klepprothese, bestemd voor standaard chirurgische implantatie, ongeveer €3.000 (incl BTW) en de prijs voor de Melody klep bedraagt €20.398,24 (incl BTW). Anderzijds kan een korter ziekenhuisverblijf een positieve invloed hebben op zowel kosten als levenskwaliteit. Gegevens over veiligheid, werkzaamheid/doeltreffendheid, levenskwaliteit (gemeten met een generiek instrument) en kosten zouden eerst moeten verzameld worden om een betrouwbare volwaardige economische evaluatie te kunnen maken.

Conclusie

Het College concludeert dan ook dat er op dit moment nog geen gegevens beschikbaar zijn wat betreft de kosteneffectiviteit van percutane pulmonalisklepimplantatie.

4.c.4. Uitvoerbaarheid

Bij dit pakketprincipe bekijkt het CVZ of een nieuwe zorgvorm in het pakket nu en in de toekomst haalbaar en houdbaar is. Elementen die bij dit principe een rol kunnen spelen zijn: financiële haalbaarheid op macroniveau, administratieve

belasting en praktische uitvoerbaarheid.

***Pulmonalisklep
implantatie***

Er is inmiddels in meerdere centra (met name LUMC, Erasmus MC en UMCU) ervaring opgedaan met de percutane implantatie van pulmonaliskleppen. De eerste resultaten in Leiden van behandeling van kinderen (n=3) zijn gepubliceerd (Bökenkamp et al. 2007)³². Inmiddels zijn er in Nederland 30-40 percutane implantaties van pulmonaliskleppen uitgevoerd^y. Concentratie in gespecialiseerde centra lijkt wenselijk in verband met het opbouwen van ervaring om kwaliteit en veiligheid te waarborgen.

Budgetimpact

Vanwege de hoge prijs van de Melody™ klep (€25.000)^z zal percutane pulmonalisklepimplantatie ondanks een reductie van de verblijfsduur ten opzichte van openhartoperatie tot meerkosten op macroniveau leiden. De kosten van het zorgtraject voor percutane pulmonalisklepimplantatie worden geschat op €20.000 waardoor de totale kosten op circa €45.000 uitkomen.

De kosten van een conventionele pulmonaalklepplastiek/-vervanging bedroegen in 2006 in Nederland €19.433 (DBC code 0328110023400120) inclusief de hartklep.

Op de korte termijn zal er sprake zijn van jaarlijkse meerkosten van circa €765.000 tot €1.020.000 bij 30-40 te behandelen patiënten per jaar. Gezien de kleine specifieke patiënten populatie wordt er geen stijging verwacht van het aantal te behandelen patiënten per jaar. Lange termijn gegevens met betrekking tot de kosten zijn niet beschikbaar. Bij een daling van de prijs van de Melody™ klep vallen de meerkosten lager uit.

Conclusie

Concentratie in gespecialiseerde centra lijkt wenselijk in verband met het opbouwen van ervaring om kwaliteit te waarborgen. Op de korte termijn zal er sprake zijn van jaarlijkse meerkosten van circa €765.000 tot €1.020.000 bij 30-40 te behandelen patiënten per jaar.

^y Schatting van inhoudelijke deskundigen uit zes Nederlandse centra

^z Per patiënt €20.000 voor de klep en €5.000 voor het deliverysysteem. Bron: Leids Universitair Medisch Centrum 2009.

5. Voorlopige conclusie CVZ

Stand van de wetenschap en praktijk

Transkatheter aortaklepimplantatie

Het college acht transkatheter aortaklepimplantatie geen zorg conform de stand van de wetenschap en praktijk.

Percutane pulmonalisklepimplantatie

Het CVZ acht percutane pulmonalisklepimplantatie zorg conform de stand van de wetenschap en praktijk, in patiënten met afwijkingen van de pulmonalisklep als gevolg van een aangeboren hartafwijking.

De beoordeling van de overige pakketcriteria heeft alleen plaatsgevonden voor percutane pulmonalisklepimplantatie aangezien de transkatheter aortaklepimplantatie nog niet voldoet aan het criterium de stand van de wetenschap en praktijk.

Noodzakelijkheid

Het CVZ is van mening dat percutane pulmonalisklepimplantatie bij patiënten met afwijkingen van de pulmonalisklep een claim op de solidariteit rechtvaardigt.

Kosten-effectiviteit

Het CVZ concludeert dat op basis van de huidig beschikbare gegevens geen uitspraak kan worden gedaan over de kosteneffectiviteit van percutane pulmonalisklepimplantatie.

Uitvoerbaarheid

Concentratie in gespecialiseerde centra lijkt wenselijk in verband met het opbouwen van ervaring met de techniek om kwaliteit te waarborgen. Op de korte termijn zal bij 30-40 te behandelen patiënten per jaar sprake zijn van jaarlijkse meerkosten op macroniveau van circa €765.000 tot €1.020.000.

Niet expliciet uitsluiten

Ondanks het ontbreken van gegevens over de kosten-effectiviteit van de behandeling ziet het CVZ op basis van de andere principes geen redenen om aan te bevelen percutane pulmonalisklepimplantatie expliciet uit te sluiten van de te verzekeren prestaties voor patiënten met afwijkingen van de pulmonalisklep als gevolg van een aangeboren hartafwijking.

5.a. Risicoverevening

Zorgverzekeraars hebben een acceptatieplicht voor de Zvw. Om te voorkomen dat verzekeraars met veel verzekerden uit risicogroepen (ouderen en chronisch zieken) ten onder gaan in de concurrentiestrijd, bestaat er een systeem van risicoverevening. Daarbij berekent het CVZ hoeveel geld zorgverzekeraars uit het zorgverzekeringsfonds krijgen ter compensatie van de hogere kosten voor hun risicovolle verzekerden. De minister van VWS stelt de verschillende 'gewichten' (normbedragen) vast voor de verschillende vereveningscriteria.

**Verevenings-
systematiek**

Om de financiële effecten in het kader van de risicovereeniging te benoemen zijn de verschillende risicovereenigingscriteria (zoals de kosten naar leeftijd en geslacht) van belang.

In het algemeen zijn patiënten die in aanmerking komen voor een percutane pulmonalisklepimplantatie jongvolwassenen.

Farmacie Kosten Groepen (FKG) en Diagnose Kosten Groepen (DKG) zijn van belang binnen de vereveningsystematiek. De behandeling valt binnen dezelfde DKG (ernstige aangeboren hart aandoeningen) als de conventionele hartklepvervanging waardoor er geen verschuiving/aanpassing binnen het systeem van risicovereeniging nodig is.

5.b. Reacties bestuurlijke raadpleging

Voor de bestuurlijke raadpleging is het rapport voorgelegd aan de Orde van Medisch Specialisten, Zorgverzekeraars Nederland (ZN), Nederlandse Vereniging van Ziekenhuizen (NVZ), Nederlandse Patiënten Consumenten Federatie (NPCF) en de Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra (NFU). Vier koepels hebben gereageerd.

Orde

De Orde is met het CVZ van mening dat de percutane pulmonalisklep implantatie een te verzekeren prestatie is. Ten aanzien van de transkatheter aortaklepimplantatie onderschrijft de Orde voor de korte termijn de uitkomst van deze beoordeling, maar dringt er met klem op aan om aanvullend onderzoek te doen. De Orde is van mening dat - ook al is het voor een relatief korte periode - een nader vergelijk voor de transkatheter aortaklepimplantatie ten opzichte van operatieve behandeling (korte termijn resultaten) een toegevoegde waarde heeft. Daarnaast is een kostenvergelijk aangewezen. Gezien de leeftijdscategorie van de patiënten (hoogbejaard) en het aantal (800 per jaar) zou dit een belangrijke aanvulling zijn op de rapportage.

Reactie CVZ

Het CVZ acht vergelijkend onderzoek tussen de transkatheter benadering en de operatieve benadering noodzakelijk, maar ook ten opzichte van conservatieve behandeling en met een follow-up van minimaal een jaar. Daarnaast onderschrijft het CVZ de behoefte aan meer inzicht in de kosten om in de toekomst een uitspraak te kunnen doen over de doelmatigheid van de interventie ten opzichte van operatieve en conservatieve behandeling in de betreffende patiëntengroep.

NVZ

De NVZ begrijpt dat CVZ percutane aortaklepimplantatie nog geen reguliere zorg vindt conform de stand der wetenschap en praktijk en om aanvullende informatie over de effecten van de behandeling ten opzichte van de alternatieven, chirurgische aortaklepvervanging en conservatieve behandeling vraagt. De NVZ wijst er echter ook op dat

cardiologen van mening zijn dat de klep geïmplanteerd zou moeten worden bij patiënten die symptomatisch zijn door een ernstig vernauwde aortaklep en die niet geopereerd kunnen worden. De NVZ stelt dan ook vast dat indien de zorg niet in het basispakket zit er een probleem ontstaat in de bekostiging ervan. Vanwege het ontbreken van financiering worden patiënten die in aanmerking komen voor deze behandeling, op de wachtlijst geplaatst. De NVZ pleit er daarom voor, dat er snel een regeling komt, om deze zorg te bekostigen.

De NVZ draagt als mogelijkheid de introductie van experimentele DBC's aan. Deze DBC's zouden volgens de NVZ tijdelijk moeten worden gefinancierd uit de basisverzekering of een hiervoor apart in te stellen innovatiefonds, voor de periode van bijvoorbeeld 3 jaar. Gedurende deze periode kan aanvullende informatie worden verzameld over effectiviteit en kosten van de behandeling.

De NVZ geeft aan dat gebrekkige financiering behalve voor directe patiëntenzorg ook nog een andere nadelige consequentie heeft. De NVZ is van mening dat de techniek een veelbelovende innovatie is voor het ziekenhuis en voor Nederland en zou het jammer vinden als deze ontwikkeling wordt gefrustreerd door gebrekkige financiering.

De NVZ vraagt het CVZ om alternatieve bekostiging voor deze casus mee te nemen in de advisering aan de Minister. De NVZ zal de betrokken ziekenhuizen voor het vinden van financiering verwijzen naar het Loket ZorgInnovatieWijzer. Voor het overige kan de NVZ zich vinden in het concept advies.

Reactie CVZ

Zorg moet voldoen aan het wettelijke criterium 'stand van de wetenschap en praktijk' voordat vergoeding uit de basisverzekering kan plaatsvinden. Dit criterium bevordert dat het basispakket zoveel als mogelijk bestaat uit aantoonbaar effectieve zorg. Dit is onder meer van belang voor de betaalbaarheid van het pakket en voor het in stand houden van de solidariteit onder premiebetalers. De middelen zijn immers beperkt. Evenals de NVZ constateert het CVZ dat dit innovaties kan remmen waardoor potentieel effectieve en doelmatige zorg mogelijk te traag beschikbaar is. In de lijn van de hierboven voorgestelde experimentele DBC's zal het CVZ in het najaar van 2009 een advies aan de Minister uitbrengen over mogelijke vormen van tijdelijke toelating cq financiering.

NFU

De NFU sluit zich aan bij de reactie van de NVZ.

ZN

ZN kan zich vinden in de beoordeling van de percutane pulmonalisklepimplantatie bij patiënten met afwijkingen aan de pulmonalisklep ten gevolge van een aangeboren hartafwijking.

Met betrekking tot de transkatheter aortaklepimplantatie bij patiënten met een aortaklepstenose die niet in aanmerking

komen voor chirurgische correctie geeft ZN aan dat een beoordeling conform die van NICE meer in de rede zou hebben gelegen, gezien het feit dat de betreffende patiëntengroep geen behandelalternatief heeft. NICE heeft bepaald dat de transkatheter aortaklepimplantatie voor deze patiëntengroep mag worden uitgevoerd in gespecialiseerde centra door artsen die een gespecialiseerde training hebben gevolgd.

NICE hanteert een andere weging van het beschikbare klinische bewijs voor medisch-specialistische zorg. Het CVZ beoordelingskader bestaat eruit dat bewijs van een zo hoog mogelijke bewijskracht beschikbaar moet zijn voordat er sprake kan zijn van een positief standpunt. Gezien de onduidelijkheid over het effect/veiligheid van de behandeling ten opzichte van chirurgische klepimplantatie en conservatieve behandeling met geneesmiddelen acht het CVZ resultaten van vergelijkende studies noodzakelijk en haalbaar. Het CVZ zal bij een herbeoordeling wel in acht nemen of randomisatie van hoog risico patiënten daadwerkelijk realiseerbaar is gebleken en de eis van gerandomiseerde data daarmee gehandhaafd kan blijven.

6. Eindoordeel CVZ

Transkatheter aortaklep- implantatie

Transkatheter aortaklepimplantatie

Het CVZ is van mening dat percutane of transapicale aortaklepimplantatie geen zorg conform het wettelijke criterium 'stand van de wetenschap en praktijk' is. Behandeling met percutane aortaklepimplantatie behoort daarmee niet tot de te verzekeren prestaties.

Verscheidene koepels constateren dat er een financieringslacune is voor deze veelbelovende, doch kostbare innovatie. Het CVZ adviseert de betrokken partijen alle bestaande financieringsmogelijkheden (bv de academische component en de beleidsregel innovatie) voor tijdelijke financiering te overwegen. De recent opgerichte zorginnovatiewijzer^{aa} kan behulpzaam zijn bij het in kaart brengen van mogelijkheden voor ondersteuning van innovaties. Daarnaast heeft het CVZ een rapport in voorbereiding over tijdelijke financiering en verantwoord pakketbeheer.

Percutane pulmonalisklep- implantatie

Percutane pulmonalisklepimplantatie

Het CVZ is van mening dat percutane pulmonalisklepimplantatie wel zorg conform het wettelijke criterium 'stand van de wetenschap en praktijk' is, in patiënten met afwijkingen van de pulmonalisklep als gevolg van een aangeboren hartafwijking. Behandeling met percutane pulmonalisklepimplantatie behoort daarmee tot de te verzekeren prestaties.

Op basis van de andere pakketprincipes ziet het CVZ geen reden om aan te bevelen percutane pulmonalisklepimplantatie in patiënten met afwijkingen van de pulmonalisklep als gevolg van een aangeboren hartafwijking expliciet uit te sluiten van de te verzekeren prestaties.

Het kleine aantal patiënten beperkt de mogelijkheden tot genereren van klinische data. Het CVZ acht datregistratie van de in Nederland behandelde patiënten dan ook wenselijk.

College voor zorgverzekeringen

Plv. Voorzitter Raad van Bestuur

mw. H.B.M. Grobbink CCMM

^{aa} <http://www.zorginnovatiewijzer.nl/>

Bijlage 1: Indeling van methodologische kwaliteit van individuele studies

	Interventie	Diagnostisch accuratesse onderzoek	Schade of bijwerkingen, etiologie, prognose*
A1	Systematische review van tenminste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van A2-niveau		
A2	Gerandomiseerd dubbelblind vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit van voldoende omvang	Onderzoek ten opzichte van een referentietest (een 'gouden standaard') met tevoren gedefinieerde afkapwaarden en onafhankelijke beoordeling van de resultaten van test en gouden standaard, betreffende een voldoende grote serie van opeenvolgende patiënten die allen de index- en referentietest hebben gehad	Prospectief cohort onderzoek van voldoende omvang en follow-up, waarbij adequaat gecontroleerd is voor 'confounding' en selectieve follow-up voldoende is uitgesloten.
B	Vergelijkend onderzoek, maar niet met alle kenmerken als genoemd onder A2 (hieronder valt ook patiënt-controle onderzoek, cohort-onderzoek)	Onderzoek ten opzichte van een referentietest, maar niet met alle kenmerken die onder A2 zijn genoemd	Prospectief cohort onderzoek, maar niet met alle kenmerken als genoemd onder A2 of retrospectief cohort onderzoek of patiënt-controle onderzoek
C	Niet-vergelijkend onderzoek		
D	Mening van deskundigen		

* Deze classificatie is alleen van toepassing in situaties waarin om ethische of andere redenen vergelijkende trials niet mogelijk zijn. Zijn die wel mogelijk dan geldt de classificatie voor interventies.

Bijlage 2: Doorzochte databases en websites van organisaties

Database	URL
Medline via Pubmed	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?holding=inlcvzlib
Embase Drugs and Pharmacology	http://web5s.silverplatter.com/webspirs/start.ws
Cochrane library	http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/mrwhome/106568753/HOME?CRETRY=1&SRETRY=0
DARE	http://www.york.ac.uk/inst/crd/crddatabases.htm#DARE
TRIP-database	http://www.tripdatabase.com
INAHTA	http://www.inahta.org/
Instantie	
URL	
AETNA	http://www.aetna.com/cpb/cpb_alpha.html
CBO	http://www.cbo.nl/home_html
Centers for Medicare and Medicaid Services	http://www.cms.hhs.gov/center/coverage.asp
CIGNA	http://www.cigna.com/customer_care/healthcare_professional/coverage_positions/index.html
DIMDI	http://www.dimdi.de/dynamic/de/hta/db/index.htm
FDA	http://www.fda.gov/
G-BA	http://www.g-ba.de/informationen/
Gezondheidsraad	http://www.gr.nl/index.php
IQWIG	http://www.iqwig.de/
National Guideline Clearinghouse	http://www.guideline.gov/
NICE	http://www.nice.org.uk/
OHTAC	http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/mas/mas_mn.html
Regence Group	http://www.regence.com/trgmedpol/medicine/index.html
Lopende klinische studies	
URL	
Clinical trials	http://clinicaltrials.gov/ct/gui/c/w2b?JServSessionIdcs_current=a5j9yzk86e

Bijlage 3: Literatuursearch effectiviteit en kosten-effectiviteit

Effectiviteit

- **Searchdatum:** 13-10-08
- **Databases/websites:** Medline (Pubmed), EMBASE en Cochrane Library
- **Zoektermen:**
 - **Medline:** "Pulmonary Valve"[Mesh] OR "Aortic Valve"[Mesh] OR valve[TIAB] OR valves[TIAB] AND percut* OR transcath* OR transfem* OR transap*
 - **EMBASE:** idem
 - **Cochrane Library:** Heart valve prosthesis/-implantation AND (trans* OR percut*)
- **Limieten:**
 - NOT (animal NOT human)
 - (English[lang] OR French[lang] OR German[lang] OR Spanish[lang] OR Dutch[lang]).
 - Vanaf 13/11/2007 (search NICE)

Relevante uitkomstmaten

Gezien de aard van de behandeling worden de volgende uitkomstmaten relevant geacht:

- Succes percentage interventie;
- Symptomatische verbetering:
 - New York Heart Association (NYHA) klasse;
- Verbetering hartklepfunctie:
 - Aortaklepimplantatie:
 - Gemiddelde aortaklepgradiënt
 - Gemiddeld aortakleppoppervlak
 - Aortaklepinsufficiëntie
 - Pulmonalisklepimplantatie:
 - Ventriculaire systolische druk
 - Ventrikel uitstroombaangradiënt;
- Kwaliteit van leven;
- Frequentie heringrepen;
- Overleving;
- Mortaliteit;
- Andere complicaties.

Aangezien aortaklepregurgitatie^{bb} maar zelden is gerapporteerd in de verschillende studies is deze uitkomstmaat niet meegenomen in het overzicht.

kosten-effectiviteit

- **Searchdatum:** 22-10-2008
- **Databases/websites:** Medline (Pubmed), EMBASE, CRD Database, OHE-HEED database
- **Zoektermen :** "Heart Valve Prosthesis Implantation"[mesh] AND ("Cost-Benefit Analysis"[MeSH Terms] OR Cost-Effectiveness Analysis OR Cost-Utility Analysis OR Economics [Mesh] OR cost*[tiab] OR financ*[tiab] OR econom*[tiab] OR expenditur*[tiab] OR expense*[tiab] OR utility[tiab] OR "quality of life")
 - **Limieten:** geen

^{bb} Het teruglekken van bloed door de aortaklep omdat deze niet normaal functioneert.

Bijlage 4: Overzicht studies percutane/transapicale aortaklepiplantatie

Bijlage 4a: Kenmerken en complicaties studies percutane/transapicale aortaklepiplantatie

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Type onderzoek	Baseline gegevens	Interventie	Indicatie	Mortaliteit	Complicaties	Commentaar	Level of evidence
Piazza, 2008	Prospectieve patiëntenserie	N=646 Gem leeftijd: 81 jaar Gem follow-up: ng % man: 46% Gem EUROscore: 23% Gem NYHA klasse: 85% klasse III of IV	PAV (CoreValve, 18F)	Patiënten ≥ 75 jaar en Euroscore > 15% of ≥ 65 jaar + complicatie factoren zoals cirrose van de lever, contra indicaties voor openhartoperatie etc	Procedure gerelateerd: 1,5% (10/646) 30-dagen overall: 9% (60/646) 30-dagen procedure gerelateerd: 4% (27/646)	<ul style="list-style-type: none"> • Myocard infarct: 0,6% • Herseninfarct: 1,9% • Implantatie nieuwe permanente pacemaker: 9,3% • Tamponade in 1,4% 	Meerdere auteurs zijn adviseurs voor fabrikant	C
Svensson, 2008	Prospectieve patiëntenserie	N=40 Gem leeftijd: 83 jaar Gem follow-up: ng % man: 52% Gem EUROscore: 36% Gem NYHA klasse: 3,3	TAVR (Edwards Sapien, 33&26F)	Oudere patiënten met ernstige symptomatische aortaklep stenose (≤0,6cm ²), ongeschikt of een zeer hoog risico voor openhartoperatie	Ziekenhuis: 23% (9/40) 30-dagen: 40% (16/40)	<ul style="list-style-type: none"> • Infarct: 5% (2/40) • Myocardiaal infarct: 18% (7/40) • Grote cardiale en cerebrovasculair e complicaties: 52% (21/40) • Ernstige complicaties: 72% (29/40) • Ernstige complicaties waarschijnlijk gerelateerd aan valve of behandeling: 43% (17/40) 	Meerdere auteurs zijn adviseurs voor fabrikant De auteurs concluderen dat de behandeling mogelijk is echter riskant. Indien mogelijk zouden patiënten bij voorkeur met openhartoperatie moeten worden behandeld Lagere mortaliteit in laatste 25 patiënten	C
Walther, Falk, 2008	Patiëntenserie	N=50 Gem leeftijd:	TAVR (Edwards)	Hoog risico patiënten met	30-dagen: 8% (4/50)		Meerdere auteurs zijn	C

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Type onderzoek	Baseline gegevens	Interventie	Indicatie	Mortaliteit	Complicaties	Commentaar	Level of evidence
		82 jaar Gem follow-up: ng % man: 78% Gem EUROscore: 28% Gem NYHA klasse: 3,3	Sapien, 33F)	ernstige symptomatische aortaklepstenose, niet geschikt voor openhartoperatie (Euroscore>9 punten en aorta annulus diameter ≤ 24 mm	gehele follow up 28%: (14/50)		adviseurs voor fabrikant	
Descoutures, 2008	Prospectieve patiëntenserie	N=12 Gem leeftijd: 85 jaar Gem follow-up: ng % man: 66% Gem EUROscore: 31% NYHA klasse III&IV:100%	PAV (Edwards Sapiens, 22&24F)	Ernstige aortaklep stenose met gem EUROscore: >20%	Procedure mortaliteit: 8% (1/12) Ziekenhuis mortaliteit: 25% (3/12) 6 maanden mortaliteit 25% (3/12)	<ul style="list-style-type: none"> • Ernstige vasculaire complicaties: 17% (2/12) • Tamponade²⁹: 8% (1/12) • Heart Block: 8% (1/12) • Transfusie: 17% (2/12) 	In de helft van de patiënten trad regurgitatie op na de ingreep Maar een derde van de patiëntengroep was geschikt voor PAV (voornaamste reden ongeschiktheid was de anatomie en diameter van de iliofemorale as)	C
Grube, 2007	Prospectieve patiëntenserie	N=86, Gem leeftijd: 82 jaar Gem follow-up: ng % man: 35% Gem EUROscore: 22% NYHA klasse	PAV (Core Valve, 21&18F)	Hoog risico patiënten met ernstige symptomatische aortaklep deficiëntie, niet geschikt voor openhartoperatie	Procedure mortaliteit: 6% (5/86) 30-dagen mortaliteit: 12% (10/86)	Procedure: <ul style="list-style-type: none"> • Suboptimaal plaatsen van prothese (tweede implantatie nodig) n=2 • Verkeerd plaatsen van prothese (openhartoperatie 	Auteurs zijn adviseurs voor fabrikant	C

²⁹ het hart door aanwezigheid van vloeistof in het hartzakje zich niet meer vol kan zuigen met bloed in de ontspanningsfase (diastole). Hierdoor neemt de pompfunctie van het hart sterk af (shock), waardoor de patiënt een extreem benauwd gevoel krijgt en meestal een paarsblauw aanlopend gezicht heeft door de extreme stuwung in de aderen naar het hart toe.

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Type onderzoek	Baseline gegevens	Interventie	Indicatie	Mortaliteit	Complicaties	Commentaar	Level of evidence
		III&IV: 83%				noodzakelijk n=6 30 dagen: • Infarct: 10% (9/86) • Myocardinfarct: 1% (1/86) • Cardiac tamponade 10% (9/86 wv 6 waarschijnlijk procedure gerelateerd))		
Webb, 2007	Patiëntenserie	N=50 Gem leeftijd: 82 jaar Gem follow-up: ng % man: 60% Gem EUROscore: 28% NYHA klasse III&IV: 90%	Transfemorale PAV (Cribier-Edwards, 22&24F)	Hoog risico patiënten met ernstige symptomatische aortaklep deficiëntie, niet geschikt voor openhartoperatie	Procedure mortaliteit: 2% (1/50) 30-dagen mortaliteit: 12% (6/50)	30 dagen (van de 43 succesvolle interventies): • Beschadiging iliacus: 5% (2/43) • Abdominale aortaperforatie: 3% (1/43) • Retroperitoneale bloeding: 3% (1/43) • Infectie insteekopening: 5% (2/43) • Peri-operatief infarct: 2% (1/43)	Auteurs zijn adviseurs voor fabrikant De resultaten van de eerste en laatste 25 waren vergelijking. Er bleek sprake te zijn van een significante leercurve.	C
Walther, Simon 2007	Patiëntenserie	N=59 Gem leeftijd: 81 jaar Gem follow-up: 110 dagen % man: 25% Gem	TAVR (Edwards Sapien, 33F)	Hoog risico patiënten met ernstige symptomatische aortaklepstenose, niet geschikt voor openhartoperatie	Overall: 22% (13/59) Ziekenhuis: 14% (8/59) 30-dagen: 14% (8/59)	• Infarct: 3% (2/59) • Pleurale effusie: 31% (18/59) ³⁰ • Supraventriculair aritmie: 31% (18/59)	Meerdere auteurs zijn adviseurs voor fabrikant Geen procedure gerelateerde mortaliteit	C

³⁰ doorsijpelen van vloeistof naar lichaamsholte of weefsel

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Type onderzoek	Baseline gegevens	Interventie	Indicatie	Mortaliteit	Complicaties	Commentaar	Level of evidence
		EUROscore: 26,8% Gem NYHA klasse: 3,4				<ul style="list-style-type: none"> • Transiënte hemofiltratie: 14% (8/59) • Tracheostomie: 14% (8/59) • Cardiopulmonale resuscitatie: 7% (4/59) • Pericardiale effusie: 4% (3/59) • Rethoracotomie: 14% (8/59) 		
Walther, Falk, 2007	Patiëntenserie	N=30 Gem leeftijd: 82 jaar Gem follow-up: 127 dagen % man: 30% Gem EUROscore: 27% Gem NYHA klasse: 3,5	TAVR (Cribier-Edwards, 33F)	Hoog risico patiënten met ernstige symptomatische aortaklepstenose, niet geschikt voor openhartoperatie	Ziekenhuis: 10% (3/30)	<ul style="list-style-type: none"> • Pleurale effusie: 37% (11/30)³⁰ • Supraventriculair aritmie: 30% (9/30) • Transiënte hemofiltratie: 13% (4/30) • Tracheostomie: 10% (3/30) • Cardiopulmonale resuscitatie: 7% (2/30) • Anders: 47% 	Meerdere auteurs zijn adviseurs voor fabrikant Geen procedure gerelateerde mortaliteit	C
Lichtenstein, 2006 en Ye, 2007	Patiëntenserie	N=7 Gem leeftijd: 82 jaar Gem follow-up: 127 dagen % man: 35% Gem EUROscore: 23% NYHA klasse III&IV: 71%	TAVR (Cribier-Edwards)	Hoog risico patiënten met ernstige symptomatische aortaklepstenose, niet geschikt voor openhartoperatie en niet geschikt voor percutane transfemorale implantatie vanwege atherosclerose en	30-dagen: 14% (1/7) 6-maanden: 42%	<ul style="list-style-type: none"> • Pleurale effusie: 14% (1/7) • Urineweginfectie: 14% (1/7) • Matige regurgitatie: 28% (2/7) 		C

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Type onderzoek	Baseline gegevens	Interventie	Indicatie	Mortaliteit	Complicaties	Commentaar	Level of evidence
				ongunstige anatomie				

Afkortingen: Gem=gemiddeld; ng= niet gerapporteerd; NYHA= New York Heart Association; PAV=percutane aortaklepimplantatie; TAVR= transapicale aortaklepimplantatie

Bijlage 4b: Resultaten studies percutane/transapicale aortaklepimplantatie

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Interventie	N	Succesvolle interventie	Symptomatische verbetering (NYHA klasse)	Hemodynamische verbetering		Overleving	Frequentie re-interventies/ anders
					Gem aortaklepgradiënt	Gem aortakleppoppervlak		
Piazza, 2008	PAV (CoreValve)	646	97% (628/646)		Pre= 49 mmHg Ontslag= 3,2 mmHg		30 dagen: 91% (586/646)	Anders: 70% van de patiënten had postoperatief paravalvulaire aortaklepinsufficiëntie ≤ 2
Descoutures, 2008	PAV (Edwards Sapiens)	12	83% (10/12)	Na 6 maanden: Klasse I: 22% (n=2) Klasse II: 56% (n=5) Klasse III: 22% (n=2) Gem klasse Baseline: 3,75 6 maanden: 1,5	Pre= 50 mmHg Ontslag=11 mmHg	Pre=0,5 cm ² Ontslag=1,7 cm ²	6 maanden: 75% (9/12)	
Svensson, 2008	TAVR (Edwards)	40	87% (35/40)	Gem klasse Baseline: 3,33 1 maand: 2,25 3 maanden: 1,81 6 maanden: 2,08 Kwaliteit van leven (SF-12): Baseline: fysiek 28,7, mentaal 48,1 6 maanden: fysiek 35,2 (p=0,002), mentaal 50,4	Pre= 40 mmHg 30 dagen=7,7 mmHg p=<0,0001 3 maanden: 7,5 mmHg 6 maanden: 7,4 mmHg	Pre=0,6 cm ² Postop =1,6cm ² p=<0,0001	1 maand: 82% 3 maanden: 72% 6 maanden: 59%	
Walther, Falk, 2008	TAVR (Edwards Sapien)	50	93% (46/50)				1 maand: 92% 6 maanden: 74% 1 jaar: 71%	

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Interventie	N	Succesvolle interventie	Symptomatische verbetering (NYHA klasse)	Hemodynamische verbetering		Overleving	Frequentie re-interventies/ anders
					Gem aortaklepgradiënt	Gem aortakleppoppervlak		
Grube, 2007	PAV (Core Valve)	86	88% (76/86)	Gem NYHA klasse Pre= 2,85 30 dagen= 1,85 p<0.001	Pre= 44 mmHg 30 dagen=9 mmHg p<0.001			
Webb, 2007	Transfemorale PAV (Edwards)	50	86% (43/50)	Na 30 dagen was bij 50% patiënten de NYHA klasse met ≥ 1 verbeterd p<0.001	Pre= 46 mmHg Ontslag=11 mmHg* p=0.001 *verbeteringen ook na 1 jaar nog aanwezig	Pre=0,6 cm ² Ontslag=1,7 cm ² * P=0,0001 *verbeteringen ook na 1 jaar nog aanwezig	81% (35/43) na gem follow-up van 359 dagen	6% (3/50)
Berry, 2007	PAV (Core Valve)	13		Na 1 maand • Verbetering van 2 NYHA klassen: n=1 • Verbetering van 2 NYHA klassen: n=1 P=0,006	Pre= 51 mmHg 30 dagen=9 mmHg p<0.00001	Pre=0,56 cm ² Postop =1,3 cm ² P<0,0001		
Walther, Simon 2007	TAVR (Edwards Sapien)	59	93% (55/59)		Pre= ng Ontslag=9 mmHg (n=40)	Pre=0,56 cm ² Postop =1,3 cm ² P<0,0001	75% na een gem follow-up van 110 dagen	
Walther, Falk, 2007	TAVR (Cribier-Edwards)	30	97% (29/30)		Pre= 43 mmHg Ontslag=8 mmHg	Pre=0,5 cm ² Postop =ng P<0,0001		3% (1/29)
Lichtenstein, 2006 en Ye, 2007	TAVR (Edwards)	7	100% (7/7)	Verbetering van de NYHA klasse in 6/7 patiënten na 1 en 6 maanden	Pre= 32 mmHg Postop=10 mmHg 1 maand= 10 mmHg 6 maanden=11	Pre=0,7 cm ² Postop =1,6cm ² 1 maand= 1,8cm ² 6 maanden=1,5cm ²	57% (4/7) na 6 maanden	

Afkortingen: Gem=gemiddeld; ng= niet gerapporteerd; NYHA= New York Heart Association; PAV=percutane aortaklepimplantatie; Postop=postoperatief

Bijlage 5: Overzicht kenmerken en resultaten studies percutane pulmonalklepimplantatie

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Type onderzoek	Baseline gegevens	Interventie	Indicatie	Resultaten	Complicaties	Commentaar	Level of evidence
Lurz 2008	Patiëntenserie	N=155 Gem leeftijd=21,2 < 16 jaar=37% Mannelijk=58% Tetralogie van Fallot=61% Mediane follow-up=mediane 28,4 maanden	Percutane pulmonaris-klepvervangning	Patiënten bij wie de rechter ventrikel uitstroombaan moet worden hersteld vanwege bv stenose en/of regurgitatie	Succesvolle interventie= 97% (150/155) Interventie gerelateerde mortaliteit= 1,3% (2/155) Totale mortaliteit= 2,6% (4/155) Afname ventriculaire systolische druk van 63 naar 45mmHg (p<0,001) Afname ventrikel uitstroombaan gradiënt van 37 tot 17mmHg (p<0,001) Geen noodzaak tot heringreep was er in 93%, 86%, 84% en 70% na 10, 30, 50 en 70 maanden Overleving na 83 maanden was 97% Hartklep regurgitatie was afwezig of triviaal in 80% van de patiënten na 36 maanden	Complicaties in 7,7% (12/155) waarvan 7 ernstig <ul style="list-style-type: none"> Bij vijf patiënten (niet succesvolle interventies) moest de prothese chirurgisch worden verwijderd Bij twee patiënt was de homograft gescheurd 	Er was sprake van een leercurve. In de tweede cohort (n=105) waren er minder complicaties dan in de eerste cohort (n=50)	C

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Type onderzoek	Baseline gegevens	Interventie	Indicatie	Resultaten	Complicaties	Commentaar	Level of evidence
					Verwijderen en vervangen van de hartklep was noodzakelijk in totaal in 23 patiënten (15%). Echter voor de subgroep waarbij tweede generatie kleppen zijn gebruikt is het percentage 8%.			

Bijlage 6: Overzicht gepubliceerde standpunten

Organisatie	Omschrijving	Standpunt	Datum
Gezondheidsraad.	Nederlands adviesorgaan voor parlement en regering over de stand van wetenschap op het gebied van de volksgezondheid	Bijzondere interventies aan het hart.Intussen is het ook mogelijk gebleken om hartklepgebreken succesvol te behandelen met percutane technieken, zoals een klepdilatatie of een ingreep bij mitraalkleplekkage. Deze laatste palliatieve behandeling moet echter nog als experimenteel worden gezien. Hetzelfde geldt voor de percutane aortakleimplantatie	2007
National institute of clinical excellence (NICE)	Instituut in Groot-Brittannië dat belast is met het uitbrengen van richtlijnen en standpunten voor de National Health Service.	Transcatheter aortic valve implantation for aortic stenosis. Het beschikbare bewijs is beperkt tot kleine studies in hoog-risico patiënten. De data tonen een goede korte termijn effectiviteit en zijn echter weinig gegevens over de lange termijn. Er is een potentieel risico voor ernstige complicaties. Echter de beoogde patiënten populatie heeft weinig alternatieven. De techniek moet worden uitgevoerd in gespecialiseerde centra met toegang tot cardiologische en vasculaire chirurgische capaciteiten voor de behandeling van ernstige complicaties. De artsen moet een gespecialiseerde training hebben gevolgd en ervaring hebben met interventionele cardiologie.	2008
		Percutaneous pulmonary valve implantation for right ventricular outflow tract dysfunction. Het beschikbare bewijs is beperkt tot kleine studies, echter op korte termijn tonen de studies een goede effectiviteit. Lange termijn data zijn zeer beperkt. Er zijn geen specifieke veiligheidsoverwegingen. De techniek mag alleen in gespecialiseerde centra plaatsvinden en door getrainde specialisten uitgevoerd worden met ervaring in interventionele pediatrie cardiologie.	2008
Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment (LBI-HTA)	Oostenrijks HTA instituut	Minimal-invasiver perkutaner Aortenklappenersatz. Opname in de vergoedingscatalogus wordt niet aanbevolen. Het beschikbare bewijs is niet voldoende om het netto-effect van de behandeling te kunnen beoordelen. De behandeling moet gezien worden als een palliatieve behandeling of "compassionate therapy". Het bewijs geeft hoogstens een tendens aan tot verminderen van symptomen, echter met hoge mortaliteit cijfers. Levensverlening is onwaarschijnlijk.	2008
		Perkutan implantierbare Pulmonalklappen bei angeborenen Herzfehlern des rechtsventrikulären Ausflusstraktes. Opname in de vergoedingscatalogus wordt aanbevolen, echter onder voorwaarden dat er op afzienbare termijn een herbeoordeling zal plaatsvinden als nieuwe data beschikbaar zijn. De techniek zou alleen in specifieke centra mogen plaatsvinden welke een dataregistratie zullen bijhouden. In de beoordeling heeft de aard van de patiëntengroep een rol gespeeld, namelijk jonge patiënten met ernstige ziekten aan het hart. De minimaal-invasieve techniek wordt als minder belastend gezien dan de als het alternatief, hartchirurgie. Beschikbare data laten een duidelijke postoperatieve verbetering zien tov van hartchirurgie, echter op lange termijn lijkt het percentage re-interventies bij de minimaal-invasieve techniek hoger.	2008

Bijlage 7: Overzicht richtlijnen

Organisatie	Standpunt	Datum
European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) en European Society of Cardiology (ESC) in samenwerking met European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI)	Het bewijs suggereert dat deze behandeling mogelijk is en resulteert in hemodynamische en klinische verbetering tot 2 jaar na behandeling in patiënten met ernstige symptomatische aortaklepstenose die als hoog risico worden bestempeld of contra-indicaties hebben voor chirurgie. Er is nog geen duidelijkheid wat betreft de veiligheid en de lange termijn effecten van de behandeling. De behandeling zou dan ook beperkt moeten worden tot patiënten met een hoog risico of contra-indicaties hebben voor chirurgie.	2008

Bijlage 8: Lopende studies

Bijlage 8a: Percutane of transapicale aortakleplantatie

Titel	THE PARTNER TRIAL: Placement of AoRTic TraNscathetER Valve Trial
Type klep	Edwards Sapien bioprothese
Type studie	Gerandomiseerd, open label
Primaire uitkomstmaten	<ul style="list-style-type: none">• Overleving in cohort A: Edwards Sapien Valve {Transfemoraal of Transapicaal} vs. andere chirurgische klep. Follow-up: 1 jaar• Overleving in cohort: Edwards Sapien Valve {transfemoraal} vs. behandeling met geneesmiddelen
Aantal patiënten	±1040
Looptijd	April 2007 - september 2014

Bijlage 8b: Percutane pulmonaliskleplantatie

Titel	Pulmonic Feasibility Study of the SAPIEN Trancatheter Heart Valve
Type klep	Edwards Sapien bioprothese
Type studie	Ongecontroleerd, open label
Primaire uitkomstmaten	Overleving en heringrepen na 6 maanden
Aantal patiënten	± 30
Looptijd	April 2008 - oktober 2013
Titel	Melody Transcatheter Pulmonary Valve (TPV) Post-Market Surveillance Study
Type klep	Melody Transcatheter Pulmonary Valve
Type studie	Ongecontroleerd, open label
Primaire uitkomstmaten	Klinische performance gedurende vijf jaar
Aantal patiënten	± 60
Looptijd	Oktober 2007 - augustus 2014

Bron: <http://clinicaltrials.gov> geraadpleegd in september 2008

Bijlage 9: Literatuurlijst

- ¹ College voor zorgverzekeringen. Rapport Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk. November 2007. Publicatienummer 254. http://www.cvz.nl/resources/rpt0711_stand-wetenschap-en-praktijk_tcm28-25006.pdf
- ² Gaasch WH. Indications for valve replacement in aortic stenosis in adults. April 2007. Geraadpleegd in november 2008 via URL: www.uptodate.com
- ³ Otto CM. Pathophysiology and clinical features of valvular aortic stenosis in adults. Januari 2008. Geraadpleegd in november 2008 via URL: www.uptodate.com
- ⁴ Libby: Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. 8th edition. p1625-1634.
- ⁵ Stewart BF, Siscovick D, Lind BK, Gardin JM, Gottdiener JS, et al. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. Cardiovascular Health Study. J Am Coll Cardiol. 1997 Mar 1;29(3):630-4.
- ⁶ Nederlandse Vereniging voor Cardiologie. Multidisciplinaire richtlijn. Chronisch hartfalen. 2002. Geraadpleegd in november 2008 via URL: <http://www.nvvc.nl/UserFiles/Richtlijnen/CBO/Chronisch%20hartfalen%202002.pdf>
- ⁷ Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, de Leon AC Jr, Faxon DP, et al. 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.
- ⁸ Vahanian A, Baumgartner H, Bax J, Butchart E, Dion R, et al. Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology; ESC Committee for Practice Guidelines. Guidelines on the management of valvular heart disease: The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2007 Jan;28(2):230-68. Epub 2007 Jan 26.
- ⁹ F. Descourtes, D. Himbert, L. Lepage, B. Lung et al. Contemporary surgical or percutaneous management of severe aortic stenosis in the elderly. European Heart J 2008 March 6th
- ¹⁰ Vahanian A, Alfieri OR, Al-Attar N, Antunes MJ, Bax J et al. Transcatheter valve implantation for patients with aortic stenosis: a position statement from the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) and the European Society of Cardiology (ESC), in collaboration with the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). Eur Heart J. 2008 Jun;29(11):1463-70.
- ¹¹ Grube E, Schuler G, Buellesfeld L, Gerckens U, Linke A, et al. Percutaneous aortic valve replacement for severe aortic stenosis in high-risk patients using the second- and current third-generation self-expanding CoreValve prosthesis: device success and 30-day clinical outcome. J Am Coll Cardiol. 2007;50(1):69-76.
- ¹² Webb JG, Pasupati S, Humphries K, Thompson C, Altwegg L, et al. Percutaneous transarterial aortic valve replacement in selected high-risk patients with aortic stenosis. Circulation. 2007;116(7):755-63.
- ¹³ Berry C, Asgar A, Lamarche Y, Marcheix B, Couture P, et al. Novel therapeutic aspects of percutaneous aortic valve replacement with the 21F CoreValve Revalving System. Catheter Cardiovasc Interv. 2007;70(4):610-6.
- ¹⁴ Ye J, Cheung A, Lichtenstein SV, Pasupati S, Carere RG, et al. Six-month outcome of transapical transcatheter aortic valve implantation in the initial seven patients. Eur J Cardiothorac Surg. 2007;31(1):16-21.
- ¹⁵ Walther T, Falk V, Borger MA, Dewey T, Wimmer-Greinecker G, et al. Minimally invasive transapical beating heart aortic valve implantation--proof of concept. Eur J Cardiothorac Surg. 2007;31(1):9-15.
- ¹⁶ Walther T, Simon P, Dewey T, Wimmer-Greinecker G, Falk V, et al. Transapical minimally invasive aortic valve implantation: multicenter experience. Circulation. 2007;116(11 Suppl):I240-5.
- ¹⁷ Cribier A, Eltchaninoff H, Tron C, Bauer F, Gerber L. Percutaneous implantation of aortic valve prosthesis in patients with calcific aortic stenosis: Technical advances, clinical results and future strategies. Journal of Interventional Cardiology. 2006;19(SUPPL. 5):S87-S96.
- ¹⁸ Eltchaninoff H, Tron C, Bauer F, Brunet D, Baala B, et al. Aortic bioprosthesis implanted percutaneously: three year follow up. Arch Mal Coeur Vaiss. 2007;100(11):901, 4-8.

-
- ¹⁹ Descoutures F, Himbert D, Lepage L, lung B, Detaint D, et al. Contemporary surgical or percutaneous management of severe aortic stenosis in the elderly. *Eur Heart J*. 2008;29(11):1410-7.
- ²⁰ Lichtenstein SV, Cheung A, Ye J, Thompson CR, Carere RG, et al. Transapical transcatheter aortic valve implantation in humans: initial clinical experience. *Circulation*. 2006;114(6):591-6.
- ²¹ Walther T, Falk V, Kempfert J, Borger MA, Fassl J, et al. Transapical minimally invasive aortic valve implantation; the initial 50 patients. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2008;33(6):983-8.
- ²² Svensson LG, Dewey T, Kapadia S, Roselli EE, Stewart A, et al. United States feasibility study of transcatheter insertion of a stented aortic valve by the left ventricular apex. *Ann Thorac Surg*. 2008;86(1):46-54; discussion -5.
- ²³ Marcheix B, Lamarche Y, Berry C, Asgar A, Laborde JC, et al. Surgical aspects of endovascular retrograde implantation of the aortic CoreValve bioprosthesis in high-risk older patients with severe symptomatic aortic stenosis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2007;134(5):1150-6.
- ²⁴ Berry C, Asgar A, Lamarche Y, Marcheix B, Couture P, Basmadjian A, et al. Novel therapeutic aspects of percutaneous aortic valve replacement with the 21F CoreValve Revalving System. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2007;70(4):610-6.
- ²⁵ Piazza N., Grube E., Gerckens U., den Heijer P., Linke A., et al. Procedural and 30-day outcomes following transcatheter aortic valve implantation using the third generation (18 Fr) CoreValve ReValving System: results from the multicentre, expanded evaluation registry 1-year following CE mark approval. *EuroInterv* 2008(4):242-249.
- ²⁶ lung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Bärwolf C, et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J*. 2003 Jul;24(13):1231.
- ²⁷ Dawkins S, Hobson AR, Kalra PR, Tang AT, Monro JL, Dawkins KD. Permanent pacemaker implantation after isolated aortic valve replacement: incidence, indications, and predictors. *Ann Thorac Surg*. 2008 Jan;85(1):108-12.
- ²⁸ Gezondheidsraad. Bijzondere interventies aan het hart. 2007. Geraadpleegd via <http://www.gr.nl/pdf.php?ID=1497&p=1> in oktober 2008.
- ²⁹ National Institute for Health and Clinical Excellence. Interventional procedure overview of transcatheter aortic valve implantation for aortic stenosis. 2008. Geraadpleegd via http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/685_overview_transcatheter_aortic_valve_implantation_for_web_230608.pdf in oktober 2008.
- ³⁰ Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment (LBI-HTA). Minimal-invasiver perkutaner Aortenklappenersatz. Systematischer Review. 2008. Geraadpleegd via http://eprints.hta.lbg.ac.at/766/1/DSD_18.pdf in oktober 2008.
- ³¹ Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg. Percutane hartklepimplantatie bij congenitale en degeneratieve klepaandoeningen. Een Rapid Health Technology Assessment. KCE reports 95A. 2008. Geraadpleegd via http://www.kce.fgov.be/index_nl.aspx?SGREF=10500&CREF=12217 in maart 2008.
- ³² Böenkamp R, Hazekamp, MG, Schali J, Clur SAB, Ottenkamp J, Blom NA. Percutane implantatie van een pulmonalisklep bij 3 kinderen met chirurgisch gecorrigeerde hartafwijkingen. *NTvG* 2007-Nov; vol 151 (issue 46) : pp 2580-5.
- ³³ Pulles-Heintzberger CFM, Schrandt-Stumpel CTRM. Klinische genetica (44) : aangeboren hartafwijkingen. *Patient Care* 32 (2005), 4 (apr.) p. 19-24.
- ³⁴ Lurz P, Coats L, Khambadkone S, Nordmeyer J, Boudjemline Y, et al. Percutaneous pulmonary valve implantation: impact of evolving technology and learning curve on clinical outcome. *Circulation*. 2008 Apr 15;117(15):1964-72.
- ³⁵ Kanter KR, Budde JM, Parks WJ, Tam VK, Sharma S, et al. One hundred pulmonary valve replacements in children after relief of right ventricular outflow tract obstruction. *Ann Thorac Surg*. 2002 Jun;73(6):1801-6; discussion 1806-7.
- ³⁶ Askovich B, Hawkins JA, Sower CT, Minich LL, Tani LY, et al. Right ventricle-to-pulmonary artery conduit longevity: is it related to allograft size? *Ann Thorac Surg*. 2007 Sep;84(3):907-11; discussion 911-2.
- ³⁷ Oosterhof T, Meijboom FJ, Vliegen HW, Hazekamp MG, Zwinderman AH, et al. Long-term follow-up of homograft function after pulmonary valve replacement in patients with tetralogy of Fallot. *Eur Heart J*. 2006 Jun;27(12):1478-84.

-
- ³⁸ Khambadkone S, Coats L, Taylor A, Boudjemline Y, Derrick G, et al. Percutaneous pulmonary valve implantation in humans: results in 59 consecutive patients. *Circulation*. 2005 Aug 23;112(8):1189-97. Epub 2005 Aug 15.
- ³⁹ Bonhoeffer P, Boudjemline Y, Qureshi SA, Le Bidois J, Iserin L, et al. Percutaneous insertion of the pulmonary valve. *J Am Coll Cardiol*. 2002 May 15;39(10):1664-9.
- ⁴⁰ Khambadkone S, Bonhoeffer P. Percutaneous pulmonary valve implantation. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu*. 2006:23-8.
- ⁴¹ Nordmeyer J, Khambadkone S, Coats L, Schievano S, Lurz P, et al. Risk stratification, systematic classification, and anticipatory management strategies for stent fracture after percutaneous pulmonary valve implantation. *Circulation*. 2007 Mar 20;115(11):1392-7. Epub 2007 Mar 5.
- ⁴² Coats L, Khambadkone S, Derrick G, Hughes M, Jones R, et al. Physiological consequences of percutaneous pulmonary valve implantation: the different behaviour of volume- and pressure-overloaded ventricles. *Eur Heart J*. 2007 Aug;28(15):1886-93. Epub 2007 Jun 26.
- ⁴³ Kostolny M, Tsang V, Nordmeyer J, Van Doorn C, Frigiola A, et al. Rescue surgery following percutaneous pulmonary valve implantation. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2008 Apr;33(4):607-12. Epub 2008 Feb 5.
- ⁴⁴ Coats L, Tsang V, Khambadkone S, Van Doorn C, Cullen S, Deanfield J, et al. The potential impact of percutaneous pulmonary valve stent implantation on right ventricular outflow tract re-intervention. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*. 2005;27(4):536-43.
- ⁴⁵ NICE. Interventional procedure overview of percutaneous pulmonary valve implantation for right ventricular outflow tract dysfunction. 2008. Geraadpleegd in Oct. 2008 via <http://www.nice.org.uk/ip392overview>
- ⁴⁶ Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment (LBI-HTA). Perkutan implantierbare Pulmonalklappen bei angeborenen Herzfehlern des rechtsventrikulären Ausflusstraktes. Systematischer Review. 2008. Geraadpleegd in oktober 2008 via http://eprints.hta.lbg.ac.at/768/1/DSD_10.pdf.
- ⁴⁷ Stouthard MEA, Essink-Bot ML, Bonsel GJ, Barendregt J, Kramers PGN, et al. *Wegingsfactoren voor ziekten in Nederland*. Amsterdam: Instituut voor Sociale Geneeskunde AMC, 1997a
- ⁴⁸ College voor zorgverzekeringen. Richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek, geactualiseerde versie. Rapport nummer 25001605. Maart 2006.