

Krankenhaus-Report 2014

„Patientensicherheit“

Jürgen Klauber / Max Geraedts /
Jörg Friedrich / Jürgen Wasem (Hrsg.)

Schattauer (Stuttgart) 2014

Auszug Seite 125-146



10	Patientensicherheit und Innovation	125
	<i>Mechtild Schmedders und Klaus Döbler</i>	
10.1	Einleitung.....	126
10.2	Der rechtliche Rahmen	127
10.2.1	Patientensicherheit im Arzneimittelgesetz.....	127
10.2.2	Technische Unbedenklichkeit im Medizinproduktegesetz	128
10.2.3	Sicherheit und Wohlergehen der betroffenen Person in der GCP-Verordnung	130
10.2.4.	Nutzen von neuen Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Sozialgesetzbuch V (SGB V).....	131
10.2.5	Qualität der Leistungserbringung	133
10.3	Informationen zu Nutzen und Qualität: Zwei Beispiele	134
10.3.1	Kathetergestützte Aortenklappenimplantation	135
10.3.2	Mitraclip®	139
10.4	Fazit	141
	Literatur.....	144

10 Patientensicherheit und Innovation

Mechtild Schmedders und Klaus Döbler

Abstract

Um die Patientensicherheit bei der Einführung medizinischer Innovationen sicherzustellen, muss das jeweilige Nutzen-Schadens-Potenzial bekannt sein und die Produktqualität sowie Struktur- und Prozessqualität bei der Anwendung müssen Mindestanforderungen erfüllen. Das unter dem Eindruck der Contergan-Katastrophe entstandene deutsche Arzneimittelgesetz von 1975/1976 und seine Fortschreibung entsprechend europäischer Vorgaben gewährleisten hohe Standards sowohl bei der Zulassung neuer Medikamente als auch bei der Anwendung zum Schutz von Probanden und Patienten. Medizinischer Fortschritt wird ermöglicht, ohne die Patientensicherheit zu vernachlässigen. Im Gegensatz dazu erfolgt die Einführung und Anwendung insbesondere von neuen Medizinprodukten im stationären Sektor weniger reguliert. So werden noch als experimentell anzusehende Technologien in der Routineversorgung eingesetzt, ohne dass Nutzen und Schadenspotenzial bekannt und qualitative Mindeststandards sichergestellt sind.

Am Beispiel der kathetergestützten Aortenklappenimplantation (TAVI) und des Mitraclip[®]-Verfahrens wird gezeigt, dass – anders als z.B. in den USA – die Einführung in Deutschland ohne suffiziente wissenschaftliche Grundlage erfolgt ist. Die aktuellen externen Qualitätssicherungsverfahren schaffen für TAVI limitierte Transparenz, während der Mitraclip[®] praktisch ohne jegliche verbindliche externe Qualitätssicherung eingeführt wird. Die Beispiele verdeutlichen, dass die rechtlichen Rahmenbedingungen, die die medizinische Versorgung mit Medizinprodukten hoher Risikoklassen regeln, die Patientensicherheit nicht garantieren. Die Einführung innovativer Verfahren im Rahmen kontrollierter Studien in Zentren mit besonderer Expertise könnte gleichzeitig die Innovationsfähigkeit des deutschen Gesundheitswesens stärken und die Patientensicherheit erhöhen.

To ensure appropriate patient safety for innovative medical technologies, potential risks must be taken into consideration and necessary quality standards for structures and processes must be ensured. The “German Medicinal Products Act” was reformed in 1975/1976 under the impression of the Thalidomide disaster. High standards were implemented for the approval of new drugs, explicitly focusing on patient safety. The regulations are intended to support medical progress but nevertheless set high standards for clinical research, drug approval and the protection of study participants. They were continuously adjusted in accordance to European directives. However, standards for medical devices differ fundamentally. In German hospitals, new medical devices with a CE marking can be applied largely unrestrictedly. In fact, medical devices that are as yet

regarded as experimental can be applied without any knowledge about their benefits and risks.

Using the examples of Transcatheter Aortic Valve Replacement (TAVI) and Mitraclip[®], we demonstrate that patient safety is endangered by these technologies in Germany. Unlike, e. g., in the US, the technologies were implemented without sufficient scientific basis. Current external quality assessment provides limited transparency for TAVI, while Mitraclip[®] is launched with virtually no binding external quality assurance. The introduction of innovative technologies in a framework of controlled trials and a limited number of centers with special expertise could strengthen the innovative power of German healthcare as well as patient safety.

10.1 Einleitung

Eine Reihe von Definitionen beleuchten unterschiedliche Facetten der Patientensicherheit. So wird sie im Rahmen der Gesundheitsversorgung definiert als „Abwesenheit unerwünschter Ereignisse“ (APS 2013; AHRQ 2013; BÄK/KBV 2013; Hoffmann und Rohe 2010). Eine prozessual orientierte Definition beschreibt Patientensicherheit als „Produkt aller Maßnahmen in Klinik und Praxis, die darauf gerichtet sind, Patienten vor vermeidbaren Schäden in Zusammenhang mit der Heilbehandlung zu bewahren“ (AHRQ 2013; BÄK/KBV 2013; Hoffmann und Rohe 2010). Die Weltgesundheitsorganisation wiederum definiert Patientensicherheit als „the reduction of risk of unnecessary harm associated with healthcare to an acceptable minimum“ (WHO 2009). Und es kann zwischen „unerwünschten Ereignissen (adverse event)“ und „vermeidbaren unerwünschten Ereignissen (preventable adverse event)“ unterschieden werden (APS 2013; AHRQ 2013; BÄK/KBV 2013; Hoffmann und Rohe 2010; WHO 2009).

Aus diesen Definitionen ist ersichtlich, dass für die Patientensicherheit im Hinblick auf medizinische Innovationen insbesondere zwei Fragen relevant sind:

1. Übersteigt der Nutzen der medizinischen Innovation die potenziellen Risiken? Die Bestimmung des Nutzen-Schadens-Potenzial ist die grundlegendste Maßnahme, um „unerwünschte Ereignisse“ zu identifizieren und ggf. zu vermeiden. Wenn dieses nicht bekannt oder nicht erfüllt ist, wurden nicht alle Maßnahmen zur Vermeidung unerwünschter Ereignisse ergriffen und die Patientensicherheit ist gefährdet.
2. Wird das verwendete innovative Produkt einwandfrei hergestellt und erfolgt die Anwendung in einer Form, dass es seinen Nutzen tatsächlich entfalten kann und vermeidbare Risiken vermieden werden, d. h. erfüllen die Produktqualität und die Struktur- sowie Prozessqualität bei der Behandlung erforderliche Mindeststandards?

Je nachdem, ob man die erste und zweite Frage bejahen oder verneinen muss, ergeben sich vier Behandlungssituationen (Abbildung 10–1). Ausreichende Patientensicherheit kann somit nur angenommen werden, wenn die Anforderungen zu beiden Grundfragen erfüllt sind.

Abbildung 10–1

Voraussetzungen für hohe Patientensicherheit			
		Nutzen belegt	
		Ja	Nein
Ausreichende Produkt- und Behandlungsqualität	Ja	✓	✗
	Nein	✗	✗

Krankenhaus-Report 2014 WIdO

Jeder betroffene Patient wünscht sich persönlich, dass bei ihm nur nützliche und qualitativ hochwertige Innovationen unter den besten Behandlungsbedingungen angewendet werden. Im Folgenden soll daher analysiert werden, wie Gesundheits- und Forschungspolitik dazu beitragen, dass die Hoffnung auf eine sichere Versorgung mit Innovationen gewährleistet wird. Dazu wird zunächst der rechtliche Rahmen rund um medizinische Innovationen in den Blick genommen. Anschließend wird an zwei praktischen Beispielen dargestellt, welche Informationen über potenziell vermeidbare unerwünschte Ereignisse bei innovativen Verfahren zur Verfügung stehen und welche externen Qualitätssicherungsmaßnahmen eingesetzt werden, um eine hohe Patientensicherheit zu erreichen.

10.2 Der rechtliche Rahmen

10.2.1 Patientensicherheit im Arzneimittelgesetz

Das Arzneimittelrecht wurde in der Bundesrepublik Deutschland in den Jahren 1975/76 neu geordnet und an internationale Standards angeglichen. Es war die Geburtsstunde des Arzneimittelgesetzes (AMG) mit dem bis heute gültigen Zweck, für die Sicherheit im Verkehr mit Arzneimitteln, insbesondere die Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit der Arzneimittel zu sorgen (Deutscher Bundestag 1976). Der Gesetzgeber stand in der 7. Wahlperiode noch ganz unter dem Eindruck der Contergan-Katastrophe, bei der Tausende von Kindern durch Thalidomid-haltige Präparate (Contergan), die ihre Mütter während der Schwangerschaft eingenommen hatten, schwer geschädigt wurden. Wesentliche Maßnahmen, die mit der Formulierung des AMG 1976 ergriffen wurden, waren die Umgestaltung des ursprünglichen Registrierungsverfahrens zu einem behördlichen Zulassungsverfahren als materielles Genehmigungsverfahren für Arzneimittel, die Befristung von Arzneimittelzulassungen, der Schutz von Probanden in klinischen Prüfungen, die Beobachtung, Sammlung und Auswertung von Arzneimittelrisiken und die Einführung von Arzneimittel-Entschädigungsfonds. Der eigene Anspruch der Parlamentarier war nicht geringer als eine „optimale Arzneimittelsicherheit zu verwirklichen“ (Deutscher Bundestag 1975, Drucksache 7/3060, S. 43).

Die schwierige Gratwanderung zwischen dem Wunsch nach medizinischem Fortschritt und dem Schutz der Patienten und Probanden, an denen Innovationen angewendet werden, kommt in der Gesetzesbegründung zum Ausdruck (Deutscher Bundestag 1975, Drucksache 7/3060, S. 43): „Die Erfahrungen aus dem Contergan-Geschehen haben gezeigt, dass es nicht damit getan ist, die Arzneimittelsicherheit auf einen optimalen Stand zu bringen, sondern dass es auch unerlässlich ist, den Menschen einen ausreichenden wirtschaftlichen Schutz angedeihen zu lassen, die trotz aller Vorkehrungen einen Arzneimittelschaden erleiden. Auch bei einem Höchstmaß an Arzneimittelsicherheit lassen sich Risiken, die mit Arzneimitteln verbunden sind, nicht absolut ausschließen.“ Und an anderer Stelle heißt es: „Aus allem resultiert, dass der medizinische Fortschritt in der Behandlung von Krankheiten durch ein erhebliches Risiko bei der Erprobung neuer Arzneimittel erkauft werden muss. Das erfordert andererseits, dass denjenigen Personen, die sich für die Erprobung von Arzneimitteln zur Verfügung stellen, ein rechtlich umfassend abgesicherter Schutz gegeben werden muss“ (S. 53). Diese Sensibilität gegenüber den Risiken medizinischer Innovationen wird im Bericht des Gesundheitsausschusses zur Dauerüberwachung zugelassener Arzneimittel ergänzt: „Auch beim Zulassungsverfahren lässt sich nicht ausschließen, dass manche Arzneimittelnebenwirkungen unerkannt bleiben. Jede Entscheidung über die Zulassung muss daher nach einer Risiko-Nutzen-Abwägung auf der Basis eines zunächst begrenzten Erkenntnisstandes über die möglichen Nebenwirkungen eines neuen Arzneimittels erfolgen“ (Deutscher Bundestag 1976, Drucksache 7/5091, S. 7).

Die politisch Verantwortlichen hatten erkannt, dass Innovationen nicht per se heilbringend sind und deshalb ein großes Maß an Vorsicht geboten ist, wenn medizinische Neuerungen am Menschen angewendet werden. Diese Vorsicht schlägt sich bis in die jüngsten Novellierungen des AMG nieder, die aufgrund entsprechender Richtlinien des inzwischen europäisierten Arzneimittelrechts notwendig wurden. So fanden mit dem Zweiten Gesetz zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften im Jahr 2012 auch weitreichende Regelungen zur Pharmakovigilanz Eingang in deutsches Recht. Ziele sind unter anderem eine frühzeitige Identifikation von Risiken und Nebenwirkungen sowie Wirksamkeits- und Unbedenklichkeitsprüfungen auch nach der Zulassung innovativer Arzneimittel (Deutscher Bundestag 2012, Drucksache 17/9341 und Deutscher Bundestag 2012).

10.2.2 Technische Unbedenklichkeit im Medizinproduktegesetz

Der Tenor des Medizinproduktegesetzes (MPG) ist ein ganz anderer als der des AMG. Schon in der Zielsetzung der Bundesregierung zur Einführung des MPG im Jahr 1994 ist neben der Sorge für die Gesundheit und den erforderlichen Schutz der Patienten, Anwender und Dritter die Zukunftssicherung des Standortes Deutschland formuliert (Deutscher Bundestag 1994, Drucksache 12/6991). Anlass zur Verabschiedung des MPG war, die Richtlinien des Rates über aktive implantierbare medizinische Geräte (90/385/EWG) und über Medizinprodukte (93/42/EWG) in deutsches Recht zu überführen. Technische Sicherheitsmerkmale und entsprechende Prüfverfahren standen im Vordergrund und es ging primär um die Harmonisierung von nationalem und europäischem Recht mit dem Ziel, Wettbewerbshinder-

nisse abzubauen und einen freien Warenverkehr im europäischen Wirtschaftsraum zu ermöglichen.

In der Gesetzesbegründung wird zwar konstatiert: „Diese Produkte [Medizinprodukte] müssen hohe medizinische und technische Anforderungen erfüllen, die vergleichbar mit den zur Zeit bestehenden Anforderungen des Arzneimittelgesetzes (AMG) bzw. der Medizingeräteverordnung (MedGV) sind“ (Deutscher Bundestag 1994, Drucksache 12/6991, S. 27). Dennoch sucht man Reflexionen zur Patientensicherheit medizintechnischer Innovationen wie im Gesetzgebungsverfahren zum AMG Mitte der 1970er Jahre vergebens. Das europäische Medizinproduktrecht bleibt deutlich hinter dem Arzneimittelrecht zurück. Entsprechend wurde anders als im AMG mit dem MPG kein behördliches Zulassungsverfahren für neue Medizinprodukte implementiert, um staatlicherseits möglichst viel dafür zu tun, die Patientensicherheit zu garantieren – auch nicht für Produkte der hohen Risikoklassen IIb und III, d. h. solchen mit systemischen Wirkungen oder hohem Invasivitätsgrad wie z. B. Herzklappen. Vielmehr bringen die Hersteller – begleitet durch ein Konformitätsbewertungsverfahren – ihre Produkte selbst mit einer mit klinischen Daten zu belegenden Zweckbestimmung über eine CE-Zertifizierung in den Verkehr. Diese Zweckbestimmung ist jedoch zum Zeitpunkt des Inverkehrbringens oftmals viel weiter gefasst als anhand der klinischen Daten tatsächlich geprüft. Ggf. kann sogar auf Daten aus der Literatur verwiesen werden. Auch der Indikationsbezug kann fehlen, der jedoch im Rahmen einer Arzneimittelzulassung mit der Festlegung des wissenschaftlich untersuchten Anwendungsgebietes bestimmt wird. Eine aktuelle Untersuchung von Journalisten des renommierten „British Medical Journal“ unterstreicht, dass das Konformitätsbewertungsverfahren zudem verfahrenstechnisch ungeeignet ist, die Sicherheit von Medizinprodukten zu gewährleisten. Die Journalisten haben eine solche Kennzeichnung für eine fiktive Hüftgelenkendoprothese, deren Produktdossier auf einer wegen erkannter Produktprobleme vom Markt genommenen Hüftendoprothese beruhte, beantragt und auch erhalten (Cohen 2012). Insgesamt bleibt festzuhalten, dass die Anforderungen an das Niveau der klinischen Daten oder an die Marktbeobachtung zum Schutze der Patienten niedrig sind.

Befürworter der liberalen Medizinproduktegesetzgebung unterstreichen gerne rechtfertigend den Unterschied zwischen Arzneimitteln und Medizinprodukten. Auch die Bundesregierung hat in der 12. Legislaturperiode auf die unterschiedlichen Wirkmechanismen hingewiesen: „Die Medizinprodukte unterscheiden sich von den Arzneimitteln dadurch, dass der Zweck der Medizinprodukte vorwiegend auf physikalischem Wege (z. B. Herzschrittmacher, Knochenzement) erreicht wird, während im Gegensatz dazu Arzneimittel ihren Zweck vorwiegend auf pharmakologischem Wege (z. B. Phenacetin) erfüllen“ (Deutscher Bundestag 1994, Drucksache 12/6991, S. 28). Weitergehende Ausführungen, warum sich daraus ein unterschiedliches Schutzniveau für die Patienten ergeben sollte, fehlen und wären auch kaum zu begründen gewesen.

10.2.3 Sicherheit und Wohlergehen der betroffenen Person in der GCP-Verordnung

Die Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen (GCP-Verordnung – GCP-V) aus dem Jahr 2004 (zuletzt geändert im Jahr 2012) trägt den Risiken Rechnung, denen Menschen bei Tests mit innovativen Medikamenten im Rahmen von klinischen Studien ausgesetzt werden (Bundesministerium für Gesundheit 2004). Mit der Verordnung wurden entsprechende Vorgaben der Richtlinie 2001/20/EG des Europäischen Parlaments und des Rates aus 2001 umgesetzt. „Zweck dieser Verordnung ist, die Einhaltung der Guten Klinischen Praxis bei der Planung, Durchführung und Dokumentation klinischer Prüfungen am Menschen und der Berichterstattung darüber sicherzustellen. Damit wird gewährleistet, dass die Rechte, die Sicherheit und das Wohlergehen der betroffenen Person geschützt werden und die Ergebnisse der klinischen Prüfung glaubwürdig sind“ (§ 1 Abs. 1). Mit der Verordnung wird konkretisiert, wie eine angemessene Balance zwischen medizinischem Fortschritt, medizinischer Forschung und der Patientensicherheit aussehen kann. Um den Personen, die durch ihre Teilnahme an klinischen Studien wesentlich zum medizinischen Fortschritt beitragen, gerecht zu werden, müssen diese über die Risiken aufgeklärt und befähigt werden, die Tragweite zu erkennen, die es für ihr persönliches Wohlergehen haben kann, wenn eine Innovation an ihnen ausprobiert wird. Dies ist zudem nur gestattet, wenn die Probanden im Hinblick auf die potenziellen Risiken versichert werden.

Analoge Vorschriften zur Testphase von medizintechnikbasierten medizinischen Innovationen finden sich in Grundzügen in der Verordnung über klinische Prüfungen von Medizinprodukten (Bundesministerium für Gesundheit 2010) sowie in der europäischen Norm zur klinischen Prüfung von Medizinprodukten an Menschen (DIN EN ISO 14155-1, Europäisches Komitee für Normierung 2003). Hersteller sind zur Einhaltung Letzterer zwar angehalten, es besteht jedoch keine gesetzliche Verpflichtung.

Der Weltärztebund unterstreicht, dass der medizinische Fortschritt nur mit Forschung am Menschen funktionieren kann, dann aber das Wohlergehen des individuellen Probanden Vorrang vor allen anderen Interessen haben muss. Werden medizinische Innovationen (Arzneimittel oder Medizinprodukte), über deren Nutzen-Risiko-Verhältnis keine belastbaren wissenschaftlichen Kenntnisse vorliegen, am Patienten angewendet, so liegt unmittelbar eine Erprobungssituation vor, unabhängig davon, ob dies offiziell so benannt wird oder nicht. Doch kann die Entwicklung einer qualitativ hochwertigen Innovation nur mit guter medizinischer Forschung gelingen. Der Weltärztebund betont (World Medical Association 2008): „The primary purpose of medical research involving human subjects is to understand the causes, development and effects of diseases and improve preventive, diagnostic and therapeutic interventions (methods, procedures and treatments). Even the best current interventions must be evaluated continually through research for their safety, effectiveness, efficiency, accessibility and quality.“

10.2.4 Nutzen von neuen Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Sozialgesetzbuch V (SGB V)

Nutzen von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen

Der Gesetzgeber hat in der 17. Legislaturperiode mit dem Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes in der gesetzlichen Krankenversicherung im Jahr 2010 eine neue, frühe Nutzen- und Zusatznutzenbewertung von medikamentösen Innovationen im neu formulierten § 35a SGB V verankert. Das, was man unter Nutzen zu verstehen hat, wurde in der zugehörigen Verordnung in § 2 Abs. 3 definiert: „Der Nutzen eines Arzneimittels (...) ist der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“ (Bundesministerium für Gesundheit 2010). Damit wurde erneut – wie schon zuvor mit der Einführung einer Nutzendefinition in den § 35b SGB V – betont, dass es bei der Bewertung von (innovativen) Arzneimitteln darauf ankommt, wie der Patient am Ende von dem Medikament profitiert. Gefordert ist – das schreibt die Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) vor – eine Bewertung des Nutzens nach den methodischen Grundsätzen der evidenzbasierten Medizin (Gemeinsamer Bundesausschuss, Verfahrensordnung, 4. Kapitel, 2. Abschnitt, § 7 sowie 5. Kapitel, 2. Abschnitt, § 5).

Treibende Kraft hinter dem Gesetz war neben der Idee, das Wohlergehen der Patienten zu verbessern auch der Versuch, die Ausgabenzuwächse in der Arzneimittelversorgung zu drosseln (Deutscher Bundestag 2010, Drucksache 17/2413). Dennoch ist dadurch eine überfällige Klärung des patientenrelevanten Nutzens bzw. Zusatznutzens bei Arzneimittelinnovationen erfolgt.

Methodenbewertung bei nichtmedikamentösen Verfahren

Ein bemerkenswerter Unterschied zwischen dem ambulanten und dem stationären Sektor prägt die Patientenversorgung mit nichtmedikamentösen neuen Untersuchungs- und Behandlungsmethoden. Nach § 135 SGB V dürfen solche Methoden in der vertragsärztlichen Versorgung zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen nur angewendet werden, wenn sie nachgewiesenermaßen nützlich, notwendig und wirtschaftlich sind und dies vom G-BA anerkannt wurde. Interessant ist in diesem Zusammenhang eine gewisse Skepsis des Gesetzgebers aus dem Jahr 1994 gegenüber der Verkehrsfähigkeitsregelung von Medizinprodukten: Nicht jedes Produkt mit einer CE-Kennzeichnung falle in die Leistungspflicht der gesetzlichen Krankenversicherung, denn u. a. müssten die Leistungen „therapeutisch wirksam sein (§ 135 SGB V)“ (Deutscher Bundestag 1994, Drucksache 12/6991, S. 31). Dies weist darauf hin, dass sich der Gesetzgeber bewusst war, dass nicht jedes innovative Medizinprodukt dieses Kriterium erfüllt.

Diese Skepsis hat sich jedoch nicht in den Rahmenbedingungen für die Anwendung im Krankenhaus niedergeschlagen: Als im Jahr 2000 der § 137c SGB V und damit die Methodenbewertung für den stationären Sektor geschaffen wurde, geschah dies in Anlehnung an den § 135 SGB V mit dem Ziel, „die Qualität der medi-

10

zinischen Versorgung zu sichern und zu vermeiden, dass medizinisch fragwürdige Leistungen zu Lasten der sozialen Krankenversicherung erbracht werden“ (Deutscher Bundestag 1999, Drucksache 14/1245, S. 90). Jedoch werden die innovativen Methoden nicht im Vorfeld ihrer routinemäßigen Anwendung auf ihr Nutzen-Schaden-Verhältnis hin untersucht, sondern nur in wenigen Fällen nach zumeist jahrelanger Anwendung. Die Begründung dafür ist, dass nur so „der medizinische Fortschritt in den Krankenhäusern nicht behindert“ werde (ebenda, S. 90). Faktisch fehlen mit dieser gesetzlichen Vorgabe jedoch Anreize, sich um hochwertige klinische Studien zu bemühen, die für einen medizinischen Fortschritt, der es verdient, so bezeichnet zu werden, zwingend erforderlich sind. Wie groß die Erkenntnisdefizite sind, haben Herrmann-Frank und Lelgemann (2013) jüngst exemplarisch in einer Analyse derjenigen 15 vergleichsweise teuren neuen Untersuchungs- und Behandlungsmethoden (alles Medizinprodukte der Hochrisikoklasse) aufgedeckt, für die für das Jahr 2012 erstmals ein krankenhausespezifisches Entgelt beim Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK) beantragt wurde. Nur für ein einziges dieser Verfahren liegen Studien vor, die eine Nutzen-Schaden-Abwägung und damit eine Beurteilung der Patientensicherheit erlauben. Alle anderen Methoden sind als fragwürdige Leistungen einzustufen, können aber, wie an anderer Stelle ausführlich erläutert (Dettloff et al. 2013), aufgrund der Gesetze und Vereinbarung zur Vergütung von innovativen Leistungen im Krankenhaus zu Lasten der Versicherungsgemeinschaft angewendet werden. Es erscheint wenig plausibel und geradezu paradox, dass medizinischer Fortschritt nur erreicht werden können soll, wenn auf angemessene Prüfungen und Zulassungen von Innovationen verzichtet wird.

Mit der Neugestaltung des „Verbotsvorbehalts“ in § 137c Abs. 1 Satz 2 SGB V darf der G-BA Leistungen nur noch ausschließen, wenn sie nicht das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bieten. Dies sei der Fall, wenn der G-BA „auf Grundlage der vorliegenden Evidenz positiv feststellt, dass die Methode unwirksam oder gar schädlich ist“ (Deutscher Bundestag 2011, Drucksache 17/6906, S. 87). Obwohl der Gesetzgeber in den letzten Jahrzehnten mehrfach zu der Erkenntnis gekommen ist, dass medizinische Innovationen längst nicht immer wirksam, auch fragwürdig und risikoreich für die Patienten sein können, versagt er den Betroffenen an dieser Stelle nach wie vor seinen Schutz. Um einerseits die Innovationsfähigkeit des deutschen Gesundheitswesens zu stärken und andererseits hohe Standards für die Patientensicherheit zu gewährleisten, erscheint ein sinnvoller Weg, diese Methoden zunächst in klinischen Studien beschränkt auf Zentren mit besonderer Expertise anzuwenden. So würde sich aufgrund der Schutzbestimmungen in klinischen Studien für die Patienten eine größere Sicherheit ergeben. Zugleich könnten systematisch Erfahrungen gesammelt werden, welche qualitativen Anforderungen mit der Leistungserbringung erfüllt sein müssen, um das Behandlungsziel auch tatsächlich zu erreichen.

Mit der für den G-BA neu geschaffenen Möglichkeit, Erprobungen unzureichend erforschter Methoden auf Grundlage des § 137e SGB V anzustoßen, wird zwar grundsätzlich anerkannt, dass es den Bedarf an einer besseren Erforschung gibt. Jedoch wird gestattet, dass die in Frage kommenden Methoden neben klinischen Studien auch im Rahmen der allgemeinen stationären Versorgung zu Lasten der Solidargemeinschaft angewendet werden. Dem G-BA bleibt dann nur die Möglichkeit, nach § 137e Abs. 2 SGB V in Verbindung mit § 137 SGB V flankierende

Qualitätssicherungsmaßnahmen für solche innovative Methoden zu erlassen. Es bleibt abzuwarten, ob sich diese Regelung in der Praxis bewähren wird, Erfahrungen liegen bislang nicht vor.

10.2.5 Qualität der Leistungserbringung

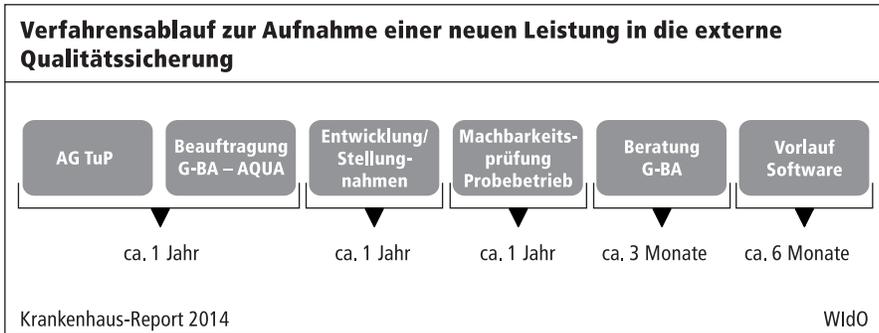
Im Jahr 1999 hielt es das Parlament auch für erforderlich, ergänzend zu der wenig spezifischen Medizinprodukte-Betreiberverordnung Vorschriften zur Qualitätssicherung zu erlassen. Es sah u. a. vor, dass der damalige Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen „für den Einsatz aufwendiger Medizintechnik in der vertragsärztlichen Versorgung diagnosebezogene Leitlinien festlegt“ (Deutscher Bundestag 1999, Drucksache 14/1245, S. 87). Die Maßnahmen zur Verbesserung der Qualität in der stationären Versorgung sollten zu bundesweit einheitlichen Regelungen führen. Diese umfassten in ihrer Ursprungsform „Zweitmeinungen bei chirurgischen Eingriffen“, Sanktionsmöglichkeiten für Krankenhäuser, die „ihren Verpflichtungen zur Qualitätssicherung nicht nachkommen“ sowie Qualitätssicherungsmaßnahmen für Personengruppen, „bei denen durch eine verbesserte Versorgungsqualität der Gesundheitszustand nachhaltig positiv beeinflusst wird“ (ebenda, S. 89). Dem G-BA stehen heute mit den §§ 135–137 SGB V insbesondere folgende Instrumente zur Qualitätssicherung der medizinisch-pflegerischen Versorgung zur Verfügung:

- Vorgaben an das interne Qualitätsmanagement von Leistungserbringern gemäß § 135a Abs. 2 Nr. 2 in Verbindung mit § 137 Abs. 1 Nr. 1 und § 137 Abs. 1d
- Einrichtungsübergreifende, datengestützte Verfahren gemäß § 137 Abs. 1 Nr. 1 wie die externe stationäre Qualitätssicherung (ESQS), die sektorenübergreifende Qualitätssicherung oder die Qualitätssicherung Dialyse
- Richtlinien oder Vereinbarungen bezüglich Mindestanforderungen an die Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität gemäß § 137 Abs. 1 Nr. 2 SGB V
- Qualitätsberichte der Krankenhäuser gemäß § 137 Abs. 3 Nr. 4 SGB V
- Festlegung von Mindestmengen gemäß § 137 Abs. 3

In den betreffenden Paragrafen wird der Begriff „Patientensicherheit“ nur an einer Stelle verwendet: In § 137 Abs. 1d SGB V wird der G-BA aufgefordert, bis zum 26.2.2014 „Mindeststandards für Risikomanagement- und Fehlermeldesysteme“ festzulegen, die zur „Vermeidung unerwünschter Ereignisse“ beitragen sollen. Für alle anderen genannten Instrumente wird die Gewährleistung der Patientensicherheit offensichtlich als impliziter Bestandteil externer Qualitätssicherungsmaßnahmen vorausgesetzt. Die weiteren Vorgaben des SGB V und der Richtlinien und Vereinbarungen des G-BA zu den o. g. Instrumenten der externen Qualitätssicherung lassen den Einsatz dieser Instrumente für medizinische Innovationen zu, sind aber nicht spezifisch auf diese ausgerichtet.

In den Leistungsbereichen der ESQS besteht eine Dokumentationspflicht für einzelne medizinische Innovationen, wie beispielsweise die kathetergestützte Aortenklappenimplantation, die kathetergestützte Behandlung von Karotisstenosen oder das als NOTES (Natural Orifice Transluminal Endoscopic Surgery) bezeichnete Operationsverfahren bei Cholezystektomien. Alle innovativen Leistungen, die derzeit in der ESQS qualitätsgesichert werden, wurden im Rahmen von Weiterent-

Abbildung 10–2



wicklungen bestehender Leistungsbereiche aufgenommen. So gab es in der ESQS beispielsweise bereits einen Leistungsbereich „Kartisisstenose“, als die kathetergestützten Behandlungsverfahren in die Versorgung eingeführt wurden und diese somit „nur“ als weitere dokumentationspflichtige Leistungen in diesen Leistungsbe- reich aufgenommen werden mussten.

Bei neuen Leistungen, die in keinem bereits bestehenden Leistungsbereich der ESQS abgebildet werden können, beschreibt der G-BA langwierige verfahrenstechnische Prozesse zur Themenfindung und Priorisierung (TuP), Verfahrensentwicklung und Implementierung. Der in Abbildung 10–2 dargestellte Vorlauf von ca. vier Jahren bedingt, dass angesichts des aktuellen jährlichen Auswertungszyklus die ersten Ergebnisse eines neuen Verfahrens erst ca. fünfeneinhalb Jahre nach dem ersten Themenvorschlag zur Verfügung stehen (vier Jahre Vorlauf, ein Jahr Datenerhebung, ca. ein halbes Jahr, bis die Auswertungen publiziert sind). Für die Patientensicherheit und Qualitätssicherung einer medizinischen Innovation ist dieser Zeitverzug ohne Zweifel inakzeptabel.

10.3 Informationen zu Nutzen und Qualität: Zwei Beispiele

Bei medizinischen Innovationen mit eingeschränktem Wissen zu Nutzen- und Schadenspotenzial kommt Verfahren der externen Qualitätssicherung zur Gewährleistung struktureller und prozessualer Mindeststandards (Maßnahmen, um Patienten vor vermeidbaren Schäden zu bewahren) und einer Erfassung und externen Bewertung von Komplikationen (potenziell vermeidbare unerwünschte Ereignisse) ein ganz besonderer Stellenwert zu. Im Folgenden wird für zwei innovative Verfahren exemplarisch dargestellt, wie und auf welcher wissenschaftlichen Grundlage sie jeweils in die Versorgung eingeführt wurden und welche gesetzlich verpflichtenden Maßnahmen der Qualitätssicherung praktisch zur Anwendung kommen.

Neben den gesetzlich verpflichtenden Verfahren zur Qualitätssicherung existieren teilweise freiwillige Initiativen von Leistungserbringern oder auch Krankenkassen. Hier soll es jedoch um verbindliche, flächendeckende Vorgaben gehen, weshalb die freiwilligen Initiativen nicht weitergehend dargestellt werden. Diese Initi-

ativen sind von sehr unterschiedlicher Qualität und erfassen allein aufgrund ihrer Freiwilligkeit immer nur einen Teil der Versorgung. Ohne Zweifel sind sie als wichtige Instrumente für die Patientensicherheit anzusehen, können jedoch verbindliche, flächendeckende Vorgaben zur Gewährleistung der Patientensicherheit nicht ersetzen, wenn es um die Anwendung nicht ausreichend erprobter Verfahren geht.

10.3.1 Kathetergestützte Aortenklappenimplantation

Methode

Bei hochgradigen Verengungen (Stenosen) der Aortenklappe (Klappe zwischen linker Herzkammer und Hauptschlagader) kann der Ersatz der verkalkten Aortenklappe durch eine künstliche Herzklappe angezeigt sein. Goldstandard ist der offene Aortenklappenersatz, für den der langfristige Nutzen in hochwertigen Studien belegt ist. Die kathetergestützte Aortenklappenimplantation (Transcatheter Aortic Valve Implementation, TAVI) ist ein innovatives Versorgungskonzept, bei dem mit Hilfe eines Katheters unter Röntgenkontrolle eine künstliche Aortenklappe eingesetzt wird. Diese Technik ermöglicht es, auf die bei der konventionellen Operation erforderliche Spaltung des Brustbeins und die Verwendung einer Herz-Lungen-Maschine zu verzichten (Vahanian et al. 2012).

10

Evidenzgrundlage

Für TAVI wurden zwei prospektiv randomisierte Studien zur Bewertung des Nutzens publiziert (Leon et al. 2010; Smith et al. 2011). In einer dieser Studien wurde bei inoperablen Patienten TAVI mit einer konservativen Behandlung (medikamentös oder Erweiterung der Aortenklappe mittels eines Ballons) verglichen. In dieser Studie konnte ein Nutzen von TAVI bezogen auf das Ein-Jahres-Überleben nachgewiesen werden (Leon et al. 2010). In der zweiten Studie wurde bei Patienten mit sehr hohem Operationsrisiko TAVI mit der konventionellen offenen Operation verglichen. Dabei zeigte sich, dass TAVI bezogen auf das Ein-Jahres-Überleben nicht unterlegen ist, allerdings war die Rate schwerer Schlaganfälle und Gefäßkomplikationen gegenüber der offenen Operation deutlich erhöht. Auch trat bei TAVI deutlich häufiger eine Undichtigkeit (Insuffizienz) der Aortenklappe auf und es bestand häufiger die Notwendigkeit, einen Herzschrittmacher zu implantieren (Smith et al. 2011). Auch nach zwei Jahren zeigt sich in der TAVI-Gruppe signifikant häufiger eine Insuffizienz der Klappe, die mit erhöhter Sterblichkeit einhergeht (Kodali et al. 2012). Die Drei-Jahres-Ergebnisse der Partner-A-Studie wurden im März 2013 beim Jahreskongress des American College of Cardiology präsentiert und bestätigen die Zwei-Jahres-Ergebnisse (Thourani 2013). Ausreichende Langzeitergebnisse liegen somit bislang nicht vor (Vahanian et al. 2012). Dies gilt insbesondere unter dem Aspekt, dass TAVI in Deutschland nicht nur bei sehr alten Patienten zur Anwendung kommt (AQUA-Institut 2012b).

Auf dieser wissenschaftlichen Grundlage besteht ein Konsens internationaler kardiologischer und herzchirurgischer Fachgesellschaften, dass TAVI derzeit nur bei inoperablen Patienten und Patienten mit sehr hohem Operationsrisiko eingesetzt werden soll (Vahanian et al. 2012; Übersicht bei: Döbler et al. 2012). Konsens ist,

dass die Indikationsstellung sehr kritisch erfolgen muss und nur gemeinsam durch einen Herzchirurgen und einen Kardiologen gestellt werden soll (Übersicht bei: Döbler et al. 2012).

Einführung in die medizinische Versorgung

Abbildung 10–3 zeigt wesentliche Meilensteine bei der Einführung von TAVI in die medizinische Versorgung. Bemerkenswert ist, dass das Verfahren in Deutschland bereits zu einem Zeitpunkt regelmäßig eingesetzt und vergütet wurde, bevor durch wissenschaftliche Studien das Nutzen- und Schadenspotenzial untersucht worden war und bevor die führenden wissenschaftlichen Fachgesellschaften in Deutschland Empfehlungen abgegeben hatten. Und ebenfalls ist bemerkenswert, dass das Verfahren in den USA – einer zweifellos freien Marktwirtschaft mit ausgeprägter Innovationsförderung – erst zugelassen wurde, als hochwertige wissenschaftliche Studien vorlagen. Diese Zulassung gilt zudem nur für die in den Studien jeweils untersuchten Patientenkollektive in Verbindung mit explizit formulierten Auflagen, die zur Durchführung weiterer hochwertiger Studien verpflichten (FDA 2012).

Abbildung 10–4 zeigt die Mengenentwicklung von TAVI in Deutschland im Vergleich zur offenen Operation anhand von Daten aus der externen stationären Qualitätssicherung.

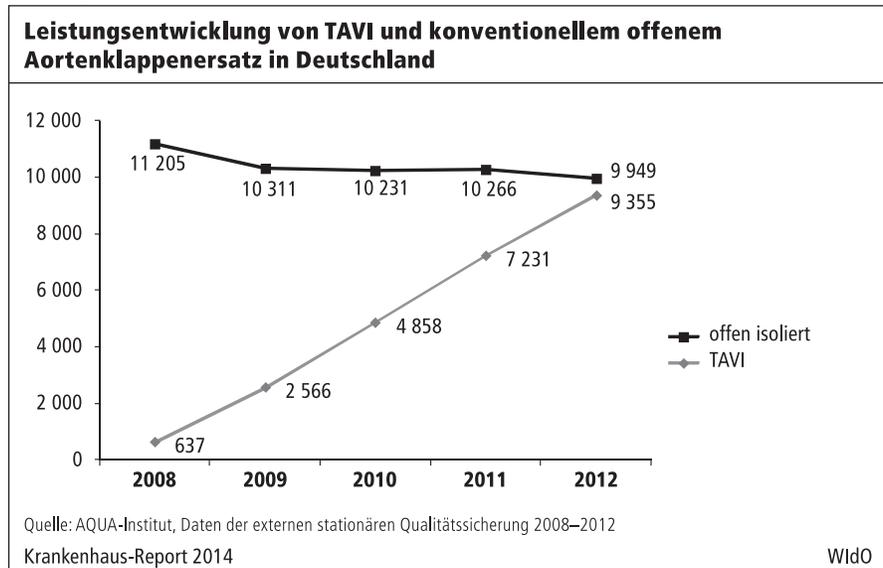
Abbildung 10–3

Meilensteine der Einführung von TAVI	
Jahr	
2002	Erstmalige Anwendung am Menschen
2006	InEK verleiht NUB-Status 1 Erste Anwendung in Deutschland
2007	Erste Marktfähigkeit von zwei Produkten in Europa
2008	Dokumentationspflicht für die externe stationäre Qualitätssicherung
2009	Positionspapier der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie und der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie
2010	Aufnahme in den DRG-Katalog Erste prospektiv randomisierte Studie (Partner B, für inoperable Patienten)
2011	Erste Zulassung in USA (für inoperable Patienten) Zweite prospektiv randomisierte Studie (Partner A, für Hochrisiko-Patienten)
2012	Erste Zulassung in den USA für Patienten mit sehr hohem Risiko

Quelle: Cribier et al. 2002, Leon et al. 2010, Smith et al. 2011, Dettloff et al. 2013

Krankenhaus-Report 2014 WIDO

Abbildung 10–4



Potenzielle Gefährdung für Patienten

Gemäß der Definition von Patientensicherheit steht im Vordergrund, unerwünschte Ereignisse zu verhindern. In Bezug auf TAVI handelt es sich dabei vor allem um Todesfälle, schwere Schlaganfälle, schwere Gefäßkomplikationen, das Erfordernis eines herzchirurgischen Eingriffs oder einer Re-Intervention zur Behandlung von Komplikationen, Insuffizienz oder eine ggf. verkürzte Lebensdauer der implantierten Herzklappe (Kappetein et al. 2013).

Bezüglich der im 1. Kapitel dargestellten erweiterten Definition der Patientensicherheit werden in konsentierten Empfehlungen der führenden europäischen und nordamerikanischen Fachgesellschaften konkrete Mindestanforderungen formuliert, um das Risiko unerwünschter Ereignisse zu minimieren (Vahanian et al. 2012; Übersicht bei: Döbler et al. 2012):

- Durchführung des Eingriffs nur in Krankenhäusern mit einer herzchirurgischen Abteilung
- Indikationsstellung immer gemeinsam durch ein „Herzteam“, dem mindestens ein Herzchirurg und ein Kardiologe angehören müssen
- Durchführung des Eingriffs immer durch ein interdisziplinäres Herzteam, dem mindestens ein Herzchirurg, ein Kardiologe, ein kardioanästhesiologisch erfahrener Anästhesist, kardiochirurgisch erfahrenes OP-Personal, ein Kardiotechniker und ein Spezialist für Echokardiografie angehören müssen
- Spezifische Anforderungen an die räumliche und apparative Ausstattung

Aktuelle Maßnahmen des G-BA zur Qualitätssicherung

In Deutschland besteht für kathetergestützte Aortenklappenimplantationen seit 2008 eine Dokumentationspflicht für die ESQS (BQS 2009). Bei diesem Verfahren handelt es sich um eine Vollerhebung, bei der für jeden Behandlungsfall Daten zur Prozess- und Ergebnisqualität erhoben werden (Gemeinsamer Bundesausschuss 2012). Die Dokumentation ermöglicht es, schwerwiegende Komplikationen (potenziell vermeidbare unerwünschte Ereignisse) abzubilden sowie Aspekte der Qualität der Indikationsstellung für alle Einrichtungen, die die Leistung erbringen, zu erfassen.

Daten der ESQS zur Indikationsstellung bei TAVI zeigen, dass die Methode in Deutschland häufig nicht nur bei inoperablen Patienten oder solchen mit sehr hohem Operationsrisiko angewendet wird (AQUA-Institut 2012b). Nur 40,1 % der im Jahr 2011 behandelten Patienten erfüllten die Indikationskriterien, die der – auf der Grundlage der international konsentierten Empfehlungen entwickelte – Qualitätsindikator zur Indikationsstellung in der ESQS fordert. Zwar muss berücksichtigt werden, dass der Indikator nicht alle Einzelfälle, in denen TAVI indiziert sein kann, erfasst. Da dies aber nur seltene Fälle betrifft, werden die Ergebnisse zu diesem Indikator auch von der im Auftrag des G-BA tätigen Fachgruppe Herzchirurgie kritisch bewertet (Kazmaier et al. 2012).

Die Daten der ESQS zur Ergebnisqualität liefern zudem relevante Informationen zur Patientensicherheit. So zeigt die Analyse risikoadjustierter Ergebnisse, dass die Sterblichkeit nach TAVI in den niedrigen Risikoklassen höher liegt als erwartet (AQUA-Institut 2012b). In der niedrigsten Risikoklasse (< 3%) lag die beobachtete Sterblichkeit mit 3,32% über der erwarteten Sterblichkeit (2,31%). Auch in der nächstniedrigen Risikoklasse (3–6%) lag die beobachtete Sterblichkeit mit 5,44% über der erwarteten Sterblichkeit (4,35%). Auch diese Beobachtungen unterstreichen, dass gemäß den konsentierten Empfehlungen TAVI nur bei Hochrisikopatienten angewendet werden sollte.

Die Ergebnisse der ESQS zeigen ebenfalls erhebliche Unterschiede der risikoadjustierten Sterblichkeit zwischen den Krankenhäusern bei TAVI. In einzelnen Krankenhäusern war die beobachtete Sterblichkeit gegenüber dem erwarteten Wert um bis zu 3,5-fach erhöht (AQUA-Institut 2012b). Gemäß der Richtlinie zur Qualitätssicherung der Krankenhäuser werden die Ergebnisse im Rahmen des sogenannten Strukturierten Dialogs mit Krankenhäusern mit auffälligen Abweichungen analysiert. Scheint dies erforderlich, so können mit den betreffenden Krankenhäusern Maßnahmen zur Qualitätsverbesserung und damit zur Erhöhung der Patientensicherheit vereinbart werden (Gemeinsamer Bundesausschuss 2012).

Darüber hinaus liefert die ESQS flächendeckende Informationen zu einzelnen Aspekten der Struktur- und Prozessqualität. So offenbart der Qualitätsreport des AQUA-Instituts, dass TAVI im Jahr 2011 in 18 Krankenhäusern durchgeführt wurde, die nicht über eine herzchirurgische Abteilung verfügen (Kazmaier et al. 2012). Jedoch gibt es Informationslücken im Hinblick auf den Prozess der Indikationsstellung. Es ist nicht bekannt, ob die Indikation zur TAVI immer von einem Herzteam gestellt wird.

Der G-BA wird für das Thema „Minimalinvasive Herzklappeninterventionen“ in einer Richtlinie gemäß § 137 Abs. 1 Nr. 2 SGB V zukünftig auch Mindestanfor-

derungen zur Struktur- und Prozessqualität verpflichtend vorschreiben (Gemeinsamer Bundesausschuss 2013). Eine solche Richtlinie zu formulieren ist jedoch mitunter ein langwieriger Prozess, da die widerstreitenden Interessen zwischen Patientensicherheit einerseits und liberal gestalteten Leistungsstrukturen andererseits zwischen den beteiligten Akteuren im G-BA zum Ausgleich gebracht werden müssen.

10.3.2 Mitraclip®

Methode

Undichtigkeiten der Mitralklappe (Klappe zwischen Vorhof und Kammer des linken Herzens) führen dazu, dass während der Schlagphase (Systole) des Herzens das Blut nicht nur aus der Kammer in die Hauptschlagader gepumpt wird, sondern teilweise von der Kammer in den Vorhof zurückfließt (Mitralklappeninsuffizienz). In den letzten Jahren wurden verschiedene interventionelle Techniken zur Behandlung der Mitralklappeninsuffizienz vorgestellt. Besondere Verbreitung findet derzeit in Deutschland das Mitraclip®-Verfahren. Dabei wird ein Katheter über eine Leistenvene in den rechten Herzvorhof vorgeschoben, die Herzscheidewand (Septum) durchstoßen und so der linke Herzvorhof erreicht. Der Katheter wird dann weiter in die linke Herzkammer vorgeschoben. Die beiden Klappensegel der Mitralklappe werden schließlich mittels des Clips miteinander verbunden, sodass die (erweiterte) Klappe zwei (kleinere) Öffnungen aufweist. Ggf. kann mehr als ein Clip platziert werden. Dieses Verfahren imitiert die Technik eines Verfahrens zur offenen Mitralklappenrekonstruktion (Alfieri-Methode) (Nickenig et al. 2013).

Evidenzgrundlage

Zum Mitraclip®-System liegt derzeit eine prospektiv randomisierte Studie vor (Everest II). Die erfolgreiche Implantation des Mitraclip®-Systems wurde zu 77 % erreicht. Die kurzfristige Reduktion der Mitralinsuffizienz zeigte keinen Unterschied zur offenen Operation. Die Todesfallraten waren in beiden Gruppen vergleichbar, das Erfordernis von Bluttransfusionen war bei Mitraclip® signifikant vermindert. Hingegen war eine Re-Operation der Mitralklappe innerhalb des ersten Jahres bei 21 % der Patienten erforderlich (chirurgische Therapie: 2 %) (Feldman et al. 2011). Die Studie weist jedoch relevante methodische Limitationen auf. Kritisch erscheinen insbesondere, dass ein kombinierter Endpunkt für die Nicht-Unterlegenheits-Studie verwendet wurde, der Einzelereignisse unterschiedlichen Schweregrads zusammenfasst, dass weder Patienten noch Behandler verblindet waren und dass ein ggf. verzerrendes Imputationsverfahren verwendet wurde (Nachtnebel et al. 2012; Nickenig et al. 2013). Konsequenterweise kommt ein aktueller systematischer Review zu dem Schluss: „Zusammenfassend ist der Nutzen der Mitralclip®-Prozedur bei operablen PatientInnen derzeit nicht belegt, da die kurzfristigen Sicherheits-Vorteile des Clippings gegenüber der Operation die möglichen Nachteile in Hinblick auf Wirksamkeitsendpunkte (Notwendigkeit der offen-chirurgischen Re-Intervention, MI-Rezidiv) im Langzeit-Verlauf nicht aufwiegen können“ (Nachtnebel et al. 2012).

In einem aktuellen interdisziplinären Konsensuspapier der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie und der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie wird empfohlen, die Anwendung des Mitraclip® derzeit nur für Patienten mit hochgradiger Mitralinsuffizienz bei Inoperabilität oder sehr hohem Risiko in Erwägung zu ziehen (Nickenig et al. 2013).

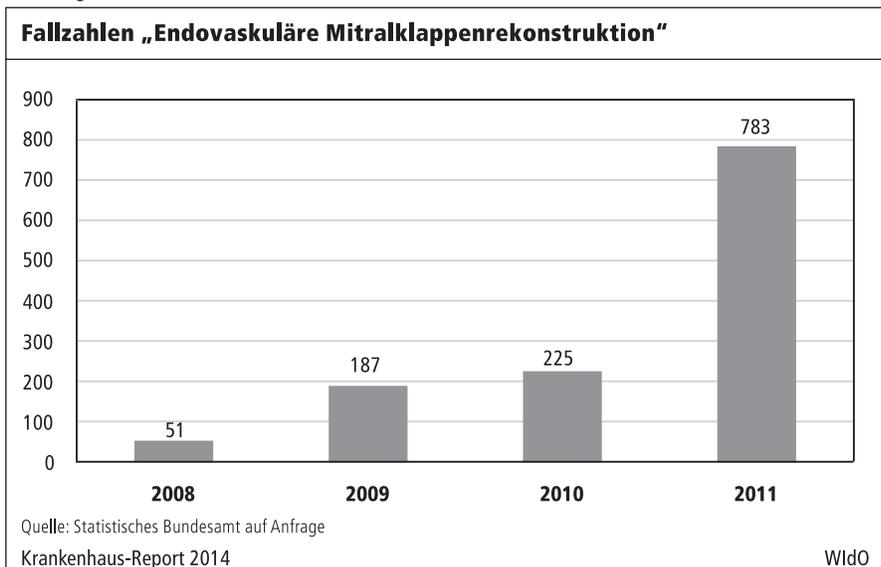
Einführung in die medizinische Versorgung

Das Mitraclip®-System wurde nach CE-Zertifizierung im Jahr 2008 in Deutschland eingeführt (Nachtnebel et al. 2012). Die Leistung kann seit 2011 über eine DRG abgerechnet werden und wurde zuvor bereits über ein NUB-Entgelt vergütet.

Die Entwicklung der Fallzahlen in Deutschland kann nur bedingt nachvollzogen werden, da ein entsprechend spezifischer OPS-Kode erst im Jahr 2011 eingeführt wurde (5-35a.41: endovaskuläre Mitralklappenrekonstruktion, transvenös). Im Jahr 2010 wurde die Leistung wohl noch unter dem Code 5-35a.4 (endovaskuläre Mitralklappenrekonstruktion) und in den Jahren 2008 und 2009 ggf. unter den unspezifischen Codes .x und .y kodiert. Unter diesen Annahmen lässt sich (auch unter Berücksichtigung ggf. weiterer Unschärfen der Kodierung) eine rasche Leistungsausweitung feststellen (Abbildung 10–5).

Anders als in Deutschland hat in den USA ein Expertenpanel der Zulassungsbehörde für Medizinprodukte (Food and Drug Association, FDA) erst am 20.3.2013 in einer ersten Abstimmung über die Zulassung des Mitraclip®-Systems knapp für den Einsatz der Methode votiert, obwohl das Panel die Wirksamkeit der Methode in Frage gestellt hatte. Die beantragte Zulassung für Mitraclip® bezieht sich auf Patienten, die ein zu hohes Risiko für eine offene Operation aufweisen (FDA 2013). Informationen zur endgültigen Entscheidung der FDA zur Zulassung lagen bei Re-

Abbildung 10–5



daktionsschluss noch nicht vor. Auffällig ist jedoch, dass der Hersteller in seiner Gebrauchsanleitung für den europäischen Markt nicht wie in den USA auf die Indikationseinschränkung hinweist.

Potenzielle Gefährdung für Patienten

Relevante unerwünschte Ereignisse nach Mitraclip® umfassen insbesondere Todesfälle, das Erfordernis eines herzchirurgischen Eingriffs zur Behandlung von Komplikationen, erneute Undichtigkeit der Mitralklappe, lebensbedrohliche Einblutung in den Herzbeutel (Perikardtamponade) und dauerhafter Defekt der Herzscheidewand (Vorhofseptumdefekt) (Nachtnebel et al. 2012; Nickenig et al. 2013).

Entsprechend werden für die Struktur und Prozessqualität beim Einsatz dieser Methode unter anderem folgende Voraussetzungen gefordert (Nickenig et al. 2013; FDA 2013):

- Indikationsstellung immer gemeinsam durch ein „Herzteam“, dem mindestens ein Herzchirurg und ein Kardiologe angehören müssen
- Durchführung des Eingriffs nur in Krankenhäusern mit großer institutioneller und persönlicher Erfahrung im Bereich der operativen bzw. interventionellen Mitralklappenbehandlung.
- Speziell für diese Patienten eingerichtetes interdisziplinäres Nachsorgeprogramm

Aktuelle Maßnahmen des G-BA zur Qualitätssicherung

Die Methode des Mitraclip® wird derzeit in keinem bundesweit verpflichtenden Verfahren der externen Qualitätssicherung erfasst. Es stehen daher keine bundesweiten Daten zur Qualität der Indikationsstellung und zur Ergebnisqualität zur Verfügung. Obligate Vorgaben für die Struktur- und Prozessqualität fehlen.

Wie in Abschnitt 10.3.1 dargestellt, wird der G-BA für das Thema „Minimalinvasive Herzklappeninterventionen“ in einer Richtlinie gemäß § 137 Abs. 1 Nr. 2 SGB V zukünftig auch Mindestanforderungen zur Struktur- und Prozessqualität verpflichtend vorschreiben (Gemeinsamer Bundesausschuss 2013). In dieser Richtlinie sollen neben Vorgaben für TAVI auch Vorgaben für interventionelle Verfahren zur Behandlung von Mitralklappenerkrankungen festgelegt werden.

Der GKV-Spitzenverband hat darüber hinaus die Entwicklung eines neuen ESQS-Leistungsbereichs für Mitralklappeneingriffe in die Beratungen des G-BA eingebracht. Wie in Abschnitt 10.2.5 beschrieben, können erste Ergebnisse selbst bei positivem Beratungsverlauf frühestens in einigen Jahren erwartet werden.

10.4 Fazit

An den beiden Produktinnovationen „TAVI“ und „Mitraclip®“ zeigt sich, wie innovative Verfahren ohne ausreichende Kenntnis über ihren Nutzen und ihr Schadenspotenzial in die Routineversorgung in Deutschland eingeführt werden. Die Patientensicherheit muss aus diesem Grund als gefährdet angesehen werden. Dies steht im

Gegensatz zur Situation beispielsweise in den USA, wo dem experimentellen Charakter innovativer Leistungen dadurch Rechnung getragen wird, dass sie nur unter strengen Auflagen für bestimmte Patientengruppen zugelassen sind. In Europa ist zudem auch die Arzneimittelversorgung anders geregelt: Die aktuellen gesetzlichen Vorgaben führen dazu, dass die Patientensicherheit bei der Einführung innovativer Arzneimittel einen sehr viel höheren Stellenwert hat als bei innovativen Medizinprodukten. Dies führt dazu, dass die Erprobung dieser Verfahren faktisch unsystematisch und außerhalb von gut geplanten klinischen Studien in der Regelversorgung stattfindet und dass Patienten bei dieser Erprobung bei Weitem nicht den Schutz genießen, wie dies bei Arzneimitteln der Fall ist. Es stellt sich die Frage, ob Krankenhauspatienten sich dieser Situation bewusst sind. Eine wirklich freie Entscheidung für oder gegen unzureichend erprobte nichtmedikamentöse Innovationen bleibt ihnen verwehrt.

Die Gewährleistung ausreichender Mindeststandards für die Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität bei medizinischen Innovationen ist derzeit in Deutschland gesetzlich nicht spezifisch geregelt. Zwar können im Rahmen der Regelungen zur Qualitätssicherung des G-BA entsprechende Verfahren eingesetzt werden, dies findet allerdings in der Praxis nur in Ausnahmefällen statt. Dass relativ umfangreiche Informationen zur TAVI vorliegen, ist eher ungewöhnlich, unter anderem auch deshalb, weil die zuständige Fachgruppe Herzchirurgie sehr frühzeitig darauf hingewirkt hat, die noch als experimentell einzustufende Leistung „TAVI“ in diesen Leistungsbereich aufzunehmen.

Die gesetzlich verpflichtende Qualitätssicherung könnte entscheidend zur Transparenz der Versorgung mit medizinischen Innovationen beitragen. Für TAVI liegen für die Patientensicherheit höchst relevante Daten zu unerwünschten Ereignissen, zur Indikationsstellung und zu kritischen Aspekten der Strukturqualität vor. Die Daten weisen auf Handlungsbedarf hin. Hinsichtlich der Transparenz besteht jedoch selbst hier noch erhebliches Verbesserungspotenzial. Derzeit können unerwünschte Ereignisse lediglich bezogen auf den stationären Aufenthalt erfasst werden. Eine Verlängerung des Beobachtungszeitraums könnte die Aussagekraft der Daten zur Ergebnisqualität noch erheblich steigern. Der G-BA hat daher im Juni 2013 beschlossen, dass für den Leistungsbereich „Aortenklappenchirurgie“ unter Nutzung von Sozialdaten bei den Krankenkassen Indikatoren für die Erfassung der Ergebnisqualität entwickelt werden sollen, die einen Zeitraum von bis zu einem Jahr abbilden. Zudem kann derzeit auf der Grundlage publizierter Informationen nicht differenziert bewertet werden, inwieweit bei auffälligen Ergebnissen (z. B. bei hoher Sterblichkeit) die Versorgungsqualität der betroffenen Krankenhäuser tatsächlich über den Strukturierten Dialog positiv beeinflusst wird (AQUA-Institut 2012a).

Anders als für TAVI sind für das Mitraclip®-Verfahren derzeit keine flächendeckenden verpflichtenden Qualitätssicherungsmaßnahmen im Einsatz. Es stehen daher keine entsprechenden Daten zur Qualität der Indikationsstellung und zur Ergebnisqualität zur Verfügung. Diese intransparente Situation ist als noch relevantere Gefährdung der Patientensicherheit anzusehen als bei TAVI, bei der Gefährdungen teilweise erkannt werden können, sodass zumindest die Möglichkeit besteht, zielgerichtet zu reagieren. Typisch für die Versorgung mit innovativen Methoden ist jedoch das Mitraclip®-Verfahren und nicht das TAVI-Beispiel. Die in der Einleitung

aufgeworfenen Fragen nach Nutzen und Qualität können unter den derzeitigen Rahmenbedingungen nur in den seltensten Fällen überhaupt beantwortet werden.

So überwiegend positiv die durch die externe Qualitätssicherung geschaffene Transparenz bei TAVI bewertet werden kann, so kritisch müssen die Möglichkeiten der Beeinflussung des Versorgungsgeschehens hinterfragt werden. Ob und in welchem Ausmaß die theoretischen Möglichkeiten, Mindestanforderungen an die Struktur- und Prozessqualität durch eine Richtlinie nach § 137 Abs. 1 Nr. 2 SGB V und vielleicht auch einmal begleitend zu Erprobungsrichtlinien nach § 137e SGB V in Verbindung mit der Erfassung unerwünschter Ereignisse festzulegen – etwa mittels Sozialdaten bei den Krankenkassen gemäß § 299 SGB V – im Interesse der Patientensicherheit ausgeschöpft werden können, ist derzeit nicht beurteilbar. Kritisch ist in jedem Fall, dass es bislang regelmäßig mehrere Jahre beansprucht, eine solche Richtlinie zu erstellen und einen entsprechenden Beschluss zu fassen.

Alle bislang gesetzlich geschaffenen Möglichkeiten sowohl zur Nutzenbewertung von nichtmedikamentösen Innovationen als auch zu ihrer Qualitätssicherung sind insofern halbherzig, da auf diesem Wege nur zu wenigen ausgewählten Methoden Maßnahmen ergriffen werden können und sie einem meist regen Marktgeschehen nur hinterherhinken. Ein regelhafter Mechanismus wie im Arzneimittelbereich, der alle innovativen Produkte erfasst und somit die Patientensicherheit konsequent ernstnimmt, fehlt. Nach wie vor wird wirtschaftlichen Interessen von Herstellern und Leistungserbringern ein höheres Gewicht eingeräumt als der Sicherheit der Patienten. Dabei müssen Patientensicherheit und Wirtschaftlichkeit bei Innovationen kein Widerspruch sein. Dies zeigen die Erfahrungen mit der Zulassung aus den USA, insbesondere wenn man die Tatsache berücksichtigt, dass es sich bei den Herstellern der in den dargestellten Studien untersuchten Medizinprodukte für Aorten- und Mitralklappen ausnahmslos um US-amerikanische Unternehmen handelt.

Für die Patientensicherheit wäre es zweifellos sinnvoll und zwingend, standardisierte und verpflichtende Maßnahmen zur Methodenbewertung und zur Qualitätssicherung aller nichtmedikamentösen Innovationen der Hochrisikogruppen in der medizinischen Versorgung zu etablieren. Ähnlich wie nach der Contergan-Katastrophe müsste sich der Gesetzgeber seiner Verantwortung bewusst werden und die bestehenden Lücken konsequent schließen. Insbesondere ein behördlich geregeltes Zulassungsverfahren und die Verpflichtung zu Postmarketing-Studien, mit denen Langzeitfolgen und Nebenwirkungen erfasst werden können, sind überfällig. Und nur mit entsprechend verbindlichen gesetzlichen Vorgaben, die auf ein verantwortungsvoll gestaltetes Zulassungsverfahren für Hochrisiko-Medizinprodukte aufsetzen, könnte die Gemeinsame Selbstverwaltung in die Lage versetzt werden, ebenfalls ihrer Verantwortung in Sachen Patientensicherheit und Innovationen wirksam gerecht zu werden.

Literatur

- Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). Glossary: Definition Patient Safety. <http://psnet.ahrq.gov/glossary.aspx?indexLetter=P> (10. Juli 2013).
- Aktionsbündnis Patientensicherheit (APS). Glossar: Definition Patientensicherheit. <http://www.aps-ev.de/patientensicherheit/glossar/> (10. Juli 2013).
- AQUA-Institut 2012a. Bericht zum Strukturierten Dialog 2011. Erfassungsjahr 2010. Stand: 12. Juni 2012. https://www.sqg.de/downloads/Themen/Strukturierter_Dialog/Strukturierter_Dialog_Abschlussbericht_2011.pdf (10. Juli 2013).
- AQUA-Institut 2012b. Bundesauswertung zum Erfassungsjahr 2011 – Aortenklappenchirurgie, isoliert (Kathetergestützt). Erstellt am: 28.08.2012. http://www.sqg.de/downloads/Bundesauswertungen/2011/bu_Gesamt_HCH-AORT-KATH_2011_20120828.pdf (10. Juli 2013).
- Bundesärztekammer und Kassenärztliche Bundesvereinigung (BÄK/KBV). Glossar Patientensicherheit. http://patientensicherheit-online.de/service-ps-online/glossar-patientensicherheit/#patient_safety (10. Juli 2013).
- Bundesgeschäftsstelle Qualitätssicherung (BQS). Aortenklappenchirurgie, isoliert. In: Veit C, Bauer J, Döbler K, Fischer B (Hrsg) Qualität sichtbar machen. BQS-Qualitätsreport 2008. Düsseldorf 2009. http://www.bqs-qualitaetsreport.de/2008/ergebnisse/leistungsbereiche/aorten/index_html (10. Juli 2013).
- Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen (GCP-Verordnung – GCP-V) vom 9.8.2004 (Bundesgesetzblatt I 2004, 2081) zuletzt durch Artikel 8 des Gesetzes vom 19.10.2012 geändert. Bundesgesetzblatt I 2012, 2192.
- Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung – AM-NutzenV) vom 28.12.2010. Bundesgesetzblatt I 2010, 2324.
- Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über klinische Prüfungen von Medizinprodukten (MPKPV) vom 10.5.2010. Bundesgesetzblatt I 2010, 555.
- Cohen D. How a faked hip showed up failings in European device regulation. *BMJ* 2012; 345:e7090.
- Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, Borenstein N, Tron C, Bauer F, Derumeaux G, Anselme F, Laborde F, Leon MB. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. *Circulation* 2002; 106 (24): 3006–8.
- Detloff M, Klein-Hitpaß U, Schmedders M. Innovationen im Krankenhaus: Mengenentwicklung versus Nutzenbewertung. In: Klauber J, Geraedts M, Friedrich J, Wasem J (Hrsg) Krankenhaus-Report 2013. Stuttgart: Schattauer 2013; 157–73.
- Deutscher Bundestag. Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelrechts. Bundesgesetzblatt I Nr. 110 1976, 2445–82.
- Deutscher Bundestag. Gesetzentwurf der Bundesregierung vom 07.01.1975: Entwurf eines Gesetzes zur Neuordnung des Arzneimittelrechts. Drucksache 7/3060.
- Deutscher Bundestag. Bericht des Ausschusses für Jugend, Familie und Gesundheit vom 28.04.1976. Drucksache 7/5091.
- Deutscher Bundestag. Gesetzentwurf der Bundesregierung vom 08.03.1994. Entwurf eines Gesetzes über den Verkehr mit Medizinprodukten. Drucksache 12/6991.
- Deutscher Bundestag. Gesetzentwurf der Fraktionen SPD und Bündnis 90/Die Grünen vom 23.06.1999. Entwurf eines Gesetzes zur Reform der gesetzlichen Krankenversicherung ab dem Jahr 2000 (GKV-Gesundheitsreform 2000). Drucksache 14/1245.
- Deutscher Bundestag. Gesetzentwurf der Fraktionen der CDU/CSU und FDP vom 06.07.2010. Entwurf eines Gesetzes zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes in der gesetzlichen Krankenversicherung. Drucksache 17/2413.
- Deutscher Bundestag. Gesetzentwurf der Bundesregierung vom 05.11.2011. Entwurf eines Gesetzes zur Verbesserung der Versorgungsstrukturen in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV-Versorgungsstrukturgesetz – GKV-VStG). Drucksache 17/6906.
- Deutscher Bundestag. Gesetzentwurf der Bundesregierung vom 18.04.2012. Entwurf eines Zweiten Gesetzes zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften. Drucksache 17/9341.

- Deutscher Bundestag. Zweites Gesetz zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften vom 19.10.2012. Bundesgesetzblatt I 2012, 2192.
- Döbler K, Boukamp K, Mayer ED. Indication and structures and management of transcatheter aortic valve implantation: a review of the literature. *Thorac Cardiovasc Surg* 2012; 60 (5): 309–18.
- Europäisches Komitee für Normierung. Klinische Prüfungen von Medizinprodukten an Menschen Teil 1: Allgemeine Anforderungen (ISO 14155-1:2003).
- Europäisches Parlament und Rat. Richtlinie 2001/20/EG vom 4. April 2001 zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten über die Anwendung der guten klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Humanarzneimitteln. Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaften vom 1.5.2001, L121/34.
- Feldman T, Foster E, Glower DD, Kar S, Rinaldi MJ, Fail PS, Smalling RW, Siegel R, Rose GA, Engeron E, Loghin C, Trento A, Skipper ER, Fudge T, Letsou GV, Massaro JM, Mauri L; EVEREST II Investigators. Percutaneous repair or surgery for mitral regurgitation. *N Engl J Med*. 2011; 364:1395–406.
- Food and Drug Association (FDA). Review of Premarket approval application (PMA) for Edwards SAPIENm Transcatheter Heart Valve Model 9000TFX. October 19, 2012. http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf11/P110021A.pdf (10. Juli 2013).
- Food and Drug Association (FDA). Brief Summary of the Circulatory System Devices Panel Meeting: Premarket approval application for the MitraClip Clip Delivery System. March 20, 2013. <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/MedicalDevices/MedicalDevicesAdvisoryCommittee/CirculatorySystemDevicesPanel/UCM345235.pdf> (10. Juli 2013).
- Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses gemäß § 137 Abs. 1 SGB V i. V. m. § 135a SGB V über Maßnahmen der Qualitätssicherung für nach § 108 SGB V zugelassene Krankenhäuser. Zuletzt geändert am 16. August 2012. http://www.g-ba.de/downloads/62-492-649/QSKH-RL_2012-08-16.pdf (10. Juli 2013).
- Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Veröffentlichung einer Übersicht zum Themenfindungs- und Priorisierungsverfahren 2012. 17. Januar 2013. <http://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/1647/> (10. Juli 2013).
- Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung. http://www.g-ba.de/downloads/62-492-711/VerfO_2013-06-11.pdf (10. Juli 2013).
- Herrmann-Frank A, Lelgemann M. Neue Medizinprodukte – Unzureichende Datenlage. *Dt Ärzteblatt* 2013; 10: A432–4.
- Hoffmann B, Rohe J. Patientensicherheit und Fehlermanagement: Ursachen unerwünschter Ereignisse und Maßnahmen zu ihrer Vermeidung. *Dtsch Arztebl Int* 2010; 107 (6): 92–9.
- Kappetein AP, Head SJ, Généreux P, Piazza N, van Mieghem NM, Blackstone EH, Brott TG, Cohen DJ, Cutlip DE, van Es GA, Hahn RT, Kirtane AJ, Krucoff MW, Kodali S, Mack MJ, Mehran R, Rodés-Cabau J, Vranckx P, Webb JG, Windecker S, Serruys PW, Leon MB; Valve Academic Research Consortium-2. Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013; 145 (1): 6–23.
- Kazmaier T, Köppen M, Bundesfachgruppe Herzchirurgie. Aortenklappenchirurgie, isoliert. In: AQUA-Institut (Hrsg) Qualitätsreport 2011. Göttingen, August 2012. <https://www.sqg.de/sqg/upload/CONTENT/Qualitaetsberichte/2011/AQUA-Qualitaetsreport-2011.pdf> (10. Juli 2013).
- Kodali SK, Williams MR, Smith CR, Svensson LG, Webb JG, Makkar RR, Fontana GP, Dewey TM, Thourani VH, Pichard AD, Fischbein M, Szeto WY, Lim S, Greason KL, Teirstein PS, Malaisrie SC, Douglas PS, Hahn RT, Whisenant B, Zajarias A, Wang D, Akin JJ, Anderson WN, Leon MB; PARTNER Trial Investigators. Two-year outcomes after transcatheter or surgical aortic-valve replacement. *N Engl J Med* 2012 3; 366 (18): 1686–95.
- Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, Tuzcu EM, Webb JG, Fontana GP, Makkar RR, Brown DL, Block PC, Guyton RA, Pichard AD, Bavaria JE, Herrmann HC, Douglas PC, Petersen JL, Akin JJ, Anderson WN, Wang D, Pocock S. Transcatheter Aortic-Valve Implantation für Aortic Stenosis in Patients Who Cannot Undergo Surgery. *N Engl J Med* 2010; 363 (17): 1597–607.

- Nachtnebel A, Reinsperger I, Janatzek S. Perkutane Mitralkappenintervention mittels Mitralclip bei Mitralsuffizienz. 1. Update 2012. Systematischer Review 2012. Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment, Wien, Austria.
- Nickenig G, Mohr FW, Kelm M, Kuck KH, Boekstegers P, Hausleiter J, Schillinger W, Brachmann J, Lange R, Reichenspurner H. Konsensus der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung – und der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie zur Behandlung der Mitralkappeninsuffizienz. *Z Herz-Thorax-Gefäßchir* 2013.
- Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, Tuzcu EM, Webb JG, Fontana GP, Makkar RR, Williams M, Dewey T, Kapadia S, Babaliaros V, Thourani VH, Corso P, Pichard AD, Bavaria JE, Herrmann HC, Akin JJ, Anderson WN, Wang D, Pocock S. Transcatheter versus Surgical Aortic-Valve Replacement in High-Risk Patients. *N Engl J Med* 2011; 346 (23): 2187–98.
- Thourani V. PARTNER A: Equal outcomes, many dead for both TAVI, SAVR arms. www.theheart.org/article/1517193.do (11. August 2013).
- Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Barón-Esquivias G, Baumgartner H, Borger MA, Carrel TP, De Bonis M, Evangelista A, Falk V, Lung B, Lancellotti P, Pierard L, Price S, Schäfers HJ, Schuler G, Stepinska J, Swedberg K, Takkenberg J, Von Oppell UO, Windecker S, Zamorano JL, Zembala M; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC); European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): the Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur J Cardiothorac Surg* 2012; 42 (4): S1–44.
- World Health Organization (WHO). Conceptual Framework for the International Classification for Patient Safety Version 1.1. Technical Report. January 2009. http://www.who.int/patientsafety/implementation/taxonomy/icps_technical_report_en.pdf (10. Juli 2013).
- World Medical Association. Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects 1964 (amended 2008). [http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html.pdf?print-media-type&footer-right=\[page\]/\[toPage\]](http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html.pdf?print-media-type&footer-right=[page]/[toPage]) (10. Juli 2013).