

L'état actuel du traitement

Traitement de l'insuffisance mitrale par voie transcathéter

Chez les personnes âgées, l'insuffisance mitrale est la valvulopathie la plus fréquente – associée à un mauvais pronostic au stade avancé lorsqu'elle reste non traitée. A quoi ressemble le traitement actuel de l'insuffisance mitrale, spécialement à l'aide de procédures par cathéter?

PD Dr méd. Julia Stehli, Dr méd. (GBR) Jonathan Michel, Prof. Dr méd. Barbara Stähli, Prof. Dr Dr méd. Christian Templin, PD Dr méd. Markus Kasel

Universitäres Herzzentrum Zürich, Universitätsspital Zürich, Zürich

Introduction

Avec une incidence de près de 10% chez les personnes au-delà de 75 ans, l'insuffisance mitrale (IM) modérée à sévère est la valvulopathie la plus fréquente au monde [1], qui, non traitée, entrave nettement la qualité de vie des patientes et patients et présente souvent un mauvais pronostic.

En fonction de la physiopathologie sous-jacente, il existe en principe deux formes d'IM: la distinction est faite entre la forme primaire (ou dégénérative) et la forme secondaire (ou fonctionnelle). Dans le cas de l'IM primaire, des modifications de la valve mitrale ou de l'appareil valvulaire sont à l'origine de l'IM, par exemple en présence de prolapsus valvulaire mitral (fig. 1A) ou d'une rupture de cordage tendineux («flail leaflet», fig. 1B). L'IM secondaire provient, quant à elle, d'une dilatation et/ou d'une anomalie géométrique du ventricule gauche (fig. 1C) et/ou de l'atrium gauche (fig. 1D) et se manifeste donc souvent chez les individus présentant une

insuffisance cardiaque (IC) préexistante ou après un infarctus myocardique. L'IM secondaire est ainsi l'expression d'une pathologie du ventricule gauche.

Le moment et l'indication de l'intervention varient fondamentalement en fonction de la cause. En termes d'options thérapeutiques, le présent article se concentre sur le traitement par cathéter de l'IM, actuellement employé chez les personnes présentant un risque opératoire élevé ou en cas d'inopérabilité. Ces approches thérapeutiques ressemblent aux principes déjà établis depuis longtemps en chirurgie cardiaque. Essentiellement, la distinction est faite entre les systèmes «transcatheter edge-to-edge repair» (TEER), les procédures «transcatheter mitral valve repair» (TMVR) et les systèmes d'annuloplastie et d'implantation de cordage. Les voies d'accès établies incluent l'accès transveineux-transseptal et l'accès transapical. En raison des meilleurs résultats, de plus en plus

de systèmes implantables par voie transseptale, moins invasive, se développent.

Systèmes «transcatheter edge-to-edge repair»

La procédure qualifiée de «transcatheter edge-to-edge repair» (TEER) repose sur une ancienne méthode chirurgicale en cas d'IM, appelée suture bord à bord d'Alfieri. Avec plus de 100 000 patientes et patients traités dans le monde, de nombreuses expériences sont disponibles pour la TEER au moyen de MitraClip™ (Abbott Vascular, Santa Clara, CA, USA). La TEER avec MitraClip™ fonctionne de la manière suivante: sous anesthésie générale, guidage échocardiographique et contrôle radiographique, le système est positionné par un accès veineux dans l'aîne et via le septum intra-atrial, après ponction transseptale préalable, dans l'atrium gauche, à partir duquel le feuillet mitral est saisi et

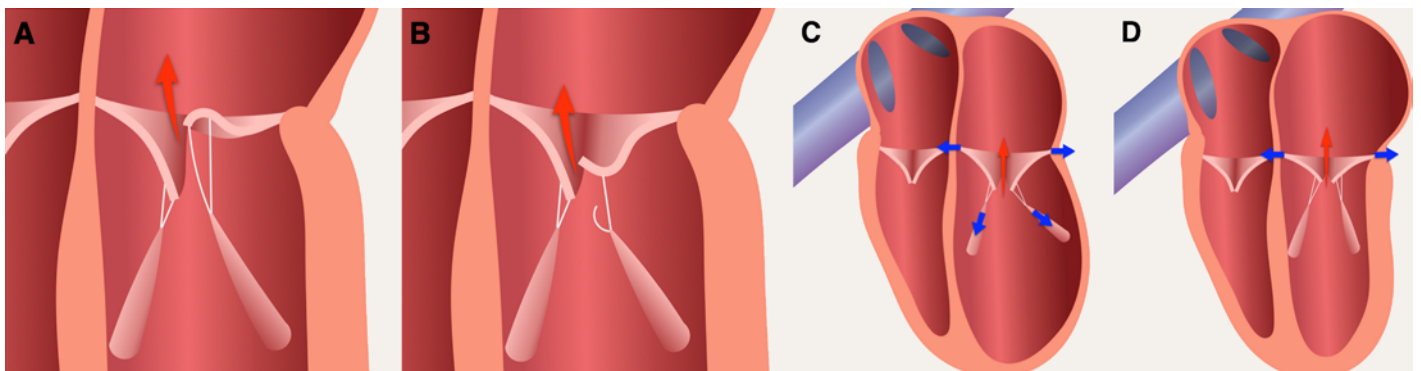


Figure 1: Pathomécanismes de l'insuffisance mitrale (IM). **A)** IM dégénérative: prolapsus; **B)** IM dégénérative: «flail leaflet»; **C)** IM fonctionnelle: anomalie géométrique du ventricule gauche avec dilatation de l'anneau; **D)** IM fonctionnelle: dilatation de l'anneau en présence de dilatation atriale.

assemblé au niveau de l'imperméabilité à l'aide du système MitraClip™. Dans la plupart des cas, l'implantation d'un à deux clips permet de réduire efficacement l'IM. L'intervention nécessite généralement un séjour stationnaire d'un à deux jours. Le suivi médicamenteux est constitué d'un traitement de double antiagrégation plaquettaire («dual antiplatelet therapy» [DAPT]) pendant quatre semaines, suivi d'une administration continue d'acide acétylsalicylique faiblement dosé. Le traitement est poursuivi tel quel chez les personnes présentant une indication préexistante d'anticoagulation orale. Des contrôles échocardiographiques de suivi doivent être réalisés trois mois après l'intervention, puis tous les six à douze mois. Conformément aux directives de la «European Society of Cardiology» (ESC), une prophylaxie antibiotique d'endocardite est recommandée à vie avant toute intervention de médecine dentaire avec 2 mg d'amoxicilline ou d'ampicilline 30 à 60 minutes avant l'intervention [2]. Cela vaut pour toutes les personnes ayant subi une intervention sur la valve mitrale (qu'elle soit chirurgicale ou par cathéter).

L'IM primaire et l'IM secondaire peuvent toutes deux être traitées par TEER. Toutefois, la méthode se différencie selon l'étiologie: la reconstruction valvulaire ou le remplacement chirurgical de la valve mitrale demeurent le standard universel du traitement de l'IM primaire sévère. En cas de risque opératoire accru

et pour les personnes âgées, la TEER s'est établie en tant qu'alternative thérapeutique moins invasive. Selon les nouvelles directives du «American College of Cardiology» (ACC) et de la «American Heart Association» (AHA), la survenue de symptômes (généralement dyspnée et baisse de performance) est en premier lieu décisive pour déterminer le moment du traitement [3]. En l'absence de symptômes, la mise en évidence échocardiographique d'une dysfonction ventriculaire gauche, c'est-à-dire d'une fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) <60% et/ou d'une augmentation du diamètre télésystolique du ventricule gauche (DTSVG) ≥ 40 mm, est décisive [3]. L'indication se fonde sur les résultats de l'étude EVEREST II («Endovascular Valve Edge-to-Edge Repair Study») publiée en 2011 [4, 5]. Des patientes et patients atteints d'IM sévère ont été répartis par randomisation en deux groupes, l'un bénéficiant d'un traitement chirurgical conventionnel, l'autre d'une procédure au moyen de MitraClip™. Les personnes à haut risque opératoire ont en particulier présenté un excellent profil de sécurité, des données à long terme favorables ainsi qu'une qualité de vie nettement accrue après un traitement faisant appel au système MitraClip™ [3, 6]. L'expérience désormais de longue date avec le système MitraClip™ a mené à des résultats en constante amélioration. Dans la «MitraClip EXPAND Study» («a contemporary, prospective study evaluating real-world

experience of performance and safety for the next generation of MitraClip devices») récemment présentée, plus de 1000 personnes atteintes d'IM primaire ont été consécutivement traitées à l'aide du système MitraClip™. Dans 96% des cas, l'IM sévère a pu être significativement et durablement réduite [7]. Ces données se sont traduites par une indication de classe IIa ou IIb d'une TEER chez les patientes et patients présentant un risque opératoire élevé et une IM primaire dans les recommandations récemment publiées par l'ACC/AHA et l'ESC [3, 8].

Le traitement prioritaire de l'IM secondaire est basé sur un traitement optimal de l'IC par des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine, des inhibiteurs des récepteurs de l'angiotensine-néprilysine (ARNI), des bêta-bloquants ou des antagonistes du récepteur minéralocorticoïde et des diurétiques, si besoin avec le soutien d'un traitement de resynchronisation cardiaque («cardiac resynchronization therapy» [CRT]). Dans de nombreux cas, ce traitement ne suffit toutefois pas à réduire les symptômes des personnes concernées et contrôler suffisamment l'IM. Pour ces personnes, une TEER est une option thérapeutique supplémentaire sûre et efficace. Selon l'état actuel des données, un traitement chirurgical est d'une moindre importance au vu de la mortalité élevée et des mauvais résultats à long terme [9]. L'indica-

Tableau 1: Critères d'une TEER en cas d'insuffisance mitrale (IM) primaire et secondaire

	IM primaire	IM secondaire
Degré de sévérité de l'IM	sévère	Modéré à sévère ou sévère
Cardiopathie ischémique	✓	✓
Cardiopathie non ischémique	✓	✓
FE ventriculaire gauche	Aucun critère	20–50%
Diamètre télésystolique ventriculaire gauche	Aucun critère	≤ 70 mm
Pression artérielle pulmonaire	Aucun critère	<70mm Hg
Moment de l'intervention	Dès que symptomatique en cas d'IM sévère	Symptomatique et plus qu'IM modérée malgré un traitement optimal de l'IC
Classe NYHA	III–IV	II–IV
Risque opératoire élevé	✓	Aucun critère
Anatomie valvulaire adaptée à la TEER	✓	✓

FE: fraction d'éjection; IC: insuffisance cardiaque; NYHA: «New York Heart Association»; TEER: «transcatheter edge-to-edge repair».

Tableau 2: Critères cliniques et anatomiques d'une procédure TEER en cas d'insuffisance mitrale (IM) primaire et secondaire

Plutôt adapté à la TEER	Plutôt inadapté à la TEER
Pathologie en A2/P2 des feuillets mitraux	Prolapsus valvulaire mitral (maladie de Barlow)
IM secondaire avec <ul style="list-style-type: none"> • FE ventriculaire gauche >20% • diamètre télésystolique ventriculaire gauche ≤70 mm 	Feuillets mitraux fortement calcifiés
Espérance de vie >1 an	Sténose mitrale préexistante
	IM prévalvulaire en cas de statut après chirurgie de la valve mitrale
	IM sévère en raison d'un statut post-endocardite
	Déchirure de feuillet («cleft»)

FE: fraction d'éjection.

tion du traitement TEER repose sur deux études publiées presque simultanément en 2018, dans lesquelles les personnes atteintes d'IM sévère ont été prospectivement réparties par randomisation soit dans un groupe de traitement médicamenteux optimal de l'IC, soit dans un groupe de traitement de l'IC au moyen d'une procédure TEER: l'étude COAPT

(«cardiovascular outcomes assessment of the MitraClip percutaneous therapy for heart failure patients with functional mitral regurgitation») [10] et l'étude Mitra-FR («percutaneous repair with the MitraClip device for severe functional/secondary mitral regurgitation») [11]. L'étude COAPT a permis de montrer une mortalité et un taux

d'hospitalisation significativement plus faibles chez les personnes traitées par la procédure MitraClip™ par rapport aux sujets ayant uniquement reçu un traitement médicamenteux. Six personnes de l'étude COAPT ont dû être traitées par la procédure MitraClip™ afin de pouvoir éviter le décès, et seulement trois personnes pour prévenir une réhospitalisation en raison d'une insuffisance cardiaque. Ce «number needed to treat» (NNT) mis en évidence dans l'étude COAPT est ainsi nettement inférieur pour la procédure MitraClip™ à celui de tous les traitements de l'IC introduits sur le marché au cours des dernières décennies, ce qui illustre clairement les possibilités d'une TEER dans cette population à haut risque [12]. Les excellents résultats ont également pu être démontrés lors du suivi à trois ans. Il est intéressant de noter que l'étude Mitra-FR n'a montré aucun bénéfice d'un traitement par MitraClip™ chez ce groupe de patients. Comparativement à l'étude COAPT, les personnes concernées ont toutefois été incluses dans l'étude Mitra-FR plus tard ainsi qu'avec une dilatation ventriculaire gauche déjà nettement avancée, une fonction de pompe plus fortement réduite, mais une IM moins sévère. En outre, le traitement par

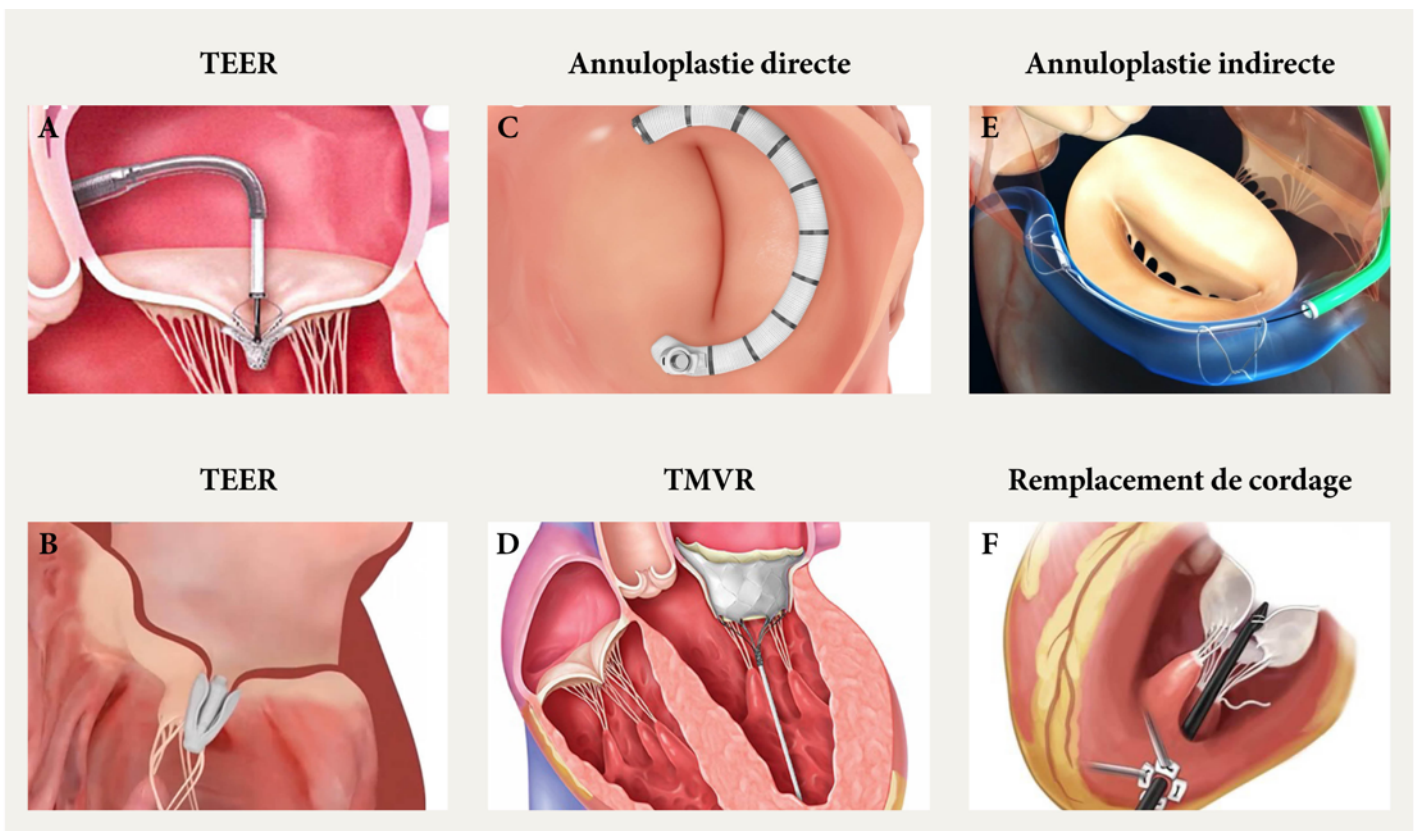


Figure 2: Système de transcathéter avec autorisation CE. **A)** Abbott: MitraClip™ G4 Clip Delivery System; **B)** Edwards Lifesciences: système de réparation PASCAL; **C)** Edwards Lifesciences: Edwards Cardioband Mitral Reconstruction System®; **D)** Abbott: Tendyne™ Mitral Valve with Apical Pad; **E)** Cardiac Dimensions: Carillon Mitral Contour System®; **F)** NeoChord, Inc: NeoChord DS 1000. (Sources: Abbot; Edwards Lifesciences LLC, Irvine, CA; Cardiac Dimensions; NeoChord, Inc. Reproduction avec aimable autorisation.).

TEER: «transcatheter edge-to-edge repair»; TMVR: remplacement de la valve mitrale par voie transcathéter.

MitraClip™ a permis d'obtenir moins souvent une réduction significative de l'IM, ce qui peut s'expliquer par la participation de centres moins expérimentés à l'étude Mitra-FR. Des questions restent toutefois en suspens; d'autres études apporteront probablement plus de clarté. Au vu de l'état actuel des études, les recommandations publiées en 2021 [8, 13] ont émis une indication de classe IIa pour une TEER chez les personnes atteintes d'IM secondaire. Il convient de noter que l'indication d'une TEER doit en particulier être établie chez les individus symptomatiques malgré un traitement optimal de l'IC et chez lesquels la FEVG se situe entre 20 et 50%, le DTSVG ne dépasse pas 70 mm et la pression artérielle pulmonaire n'est pas supérieure à 70 mm Hg [3]. En raison de la complexité de ce tableau clinique, le traitement de l'IM secondaire doit toujours avoir lieu au sein d'une équipe interdisciplinaire, composée de spécialistes en IC, échocardiologie et cardiologie interventionnelle.

Le tableau 1 résume les critères d'une TEER en cas d'IM primaire et secondaire. Le tableau 2 répertorie les critères cliniques et anatomiques d'une TEER.

En 2020, deux nouveaux systèmes ont été autorisés en Suisse: la quatrième génération, complètement révisée, du système MitraClip™ (fig. 2A) ainsi qu'un nouveau système TEER de fonctionnement similaire, le système de réparation PASCAL (Edwards Lifesciences, Irvine, CA, USA; fig. 2B). Ces deux systèmes offrent de nets avantages qui rendent les interventions TEER encore plus sûres et efficaces. Les résultats

d'une étude comparative sont attendus d'ici peu (CLASP IID/IIF Pivotal Clinical Trial, NCT03706833).

La figure 3 illustre les étapes de l'implantation du système de réparation PASCAL au moyen d'images échocardiographiques transœsophagiennes.

Implantation de la valve mitrale par voie transcathéter

Malgré une grande expérience clinique et des systèmes en constante amélioration, tous les patients et patientes ne peuvent pas être traités avec succès à l'aide des systèmes TEER. Les principales limitations incluent des composants supplémentaires de sténose mitrale, feuillets mitraux fortement calcifiés ou raccourcis et un large défaut de coaptation avec un important jet de régurgitation. Comme alternatives à la TEER, divers systèmes destinés à l'implantation de la valve mitrale par voie transcathéter («transcatheter mitral valve repair» [TMVR]) ont été développés ces dernières années et se trouvent actuellement en phase de test clinique [10]. Début 2020, le premier système, la valve Tendyne™ (Abbott Vascular, Santa Clara, CA, USA; fig. 2D) développée pour un accès transapical, a été autorisé en Europe. La planification du traitement nécessite en outre une tomographie cardiaque; en raison de prérequis anatomiques particuliers pour un traitement, seulement peu de personnes peuvent toutefois actuellement être traitées par ce nouveau système. Cette année est prévue la participation du

centre cardiaque de l'hôpital universitaire de Zurich à une grande étude internationale en vue de l'obtention d'une autorisation de la «U.S. Food and Drug Administration» (FDA) pour le premier système transveineux transseptal, la valve cardiaque par voie transcathéter Edwards SAPIEN M3 (Edwards Lifesciences, Irvine, CA, USA). Ce système a déjà pu montrer des résultats très prometteurs dans de premières études et présente un profil de sécurité élevé en raison de la voie d'accès moins invasive.

Systèmes d'annuloplastie et de remplacement de cordage

A l'instar des techniques de reconstruction chirurgicale de la valve mitrale, divers systèmes d'annuloplastie de la valve mitrale (le Edwards Cardioband Mitral Reconstruction System® et le Carillon Mitral Contour System®, fig. 2C et fig. 2E, sont actuellement certifiés CE) et destinés au remplacement de cordage mitral (le système Neochord-DS-1000, fig. 2F, est actuellement certifié CE) ont été développés ces dernières années. Le système Carillon est relativement facile à utiliser et a démontré une efficacité clinique dans une étude contrôlée simulée [14]. La complexité des procédures, les obstacles anatomiques et les options d'imagerie souvent limitées rendent les systèmes d'annuloplastie et de remplacement de cordage pertinents uniquement pour des patientes et patients sélectionnés et empêchent actuellement une utilisation clinique répandue.

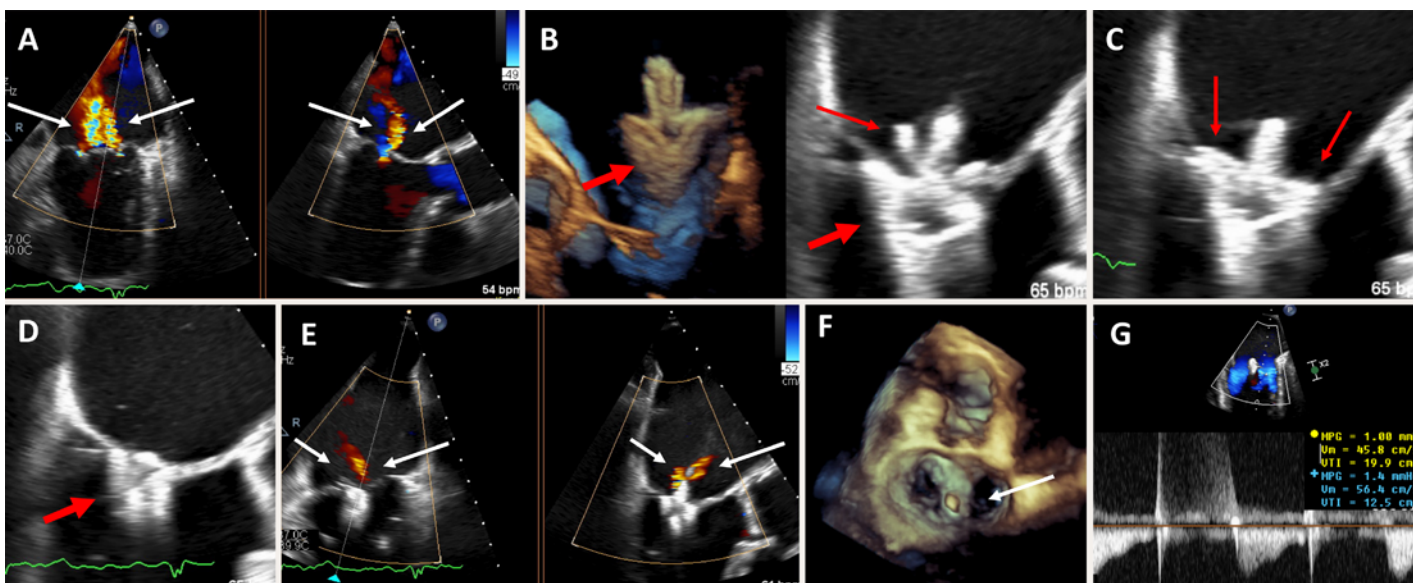


Figure 3: Echocardiographie transœsophagienne pendant l'implantation d'un système de réparation PASCAL en présence d'une insuffisance mitrale (IM) fonctionnelle sévère. **A)** IM fonctionnelle sévère, représentée en Doppler couleur (flèches blanches); **B)** d'abord, positionnement du système de réparation PASCAL au niveau de l'IM (flèche fine: «claspers», flèche épaisse: «paddles»); **C)** saisie du feuillet mitral antérieur et postérieur à l'aide des «claspers» (flèches fines rouges); **D)** fermeture des «paddles» (flèche); **E)** résultat après pose du système de réparation PASCAL, seule une IM de degré léger est encore visible (flèche blanche); **F)** représentation de la bonne position du système de réparation PASCAL à l'échographie 3D (flèche blanche); **G)** Gradient transvalvulaire mitral après l'intervention (1,4 mm Hg).

Résumé et conclusion

L'établissement précoce du diagnostic et le choix de la modalité thérapeutique individuellement optimale sont décisifs pour le pronostic de l'IM symptomatique sévère. Jusqu'à 50% des personnes atteintes d'IM symptomatique sévère ne peuvent pas être opérées en raison d'un risque chirurgical élevé [15]. Pour la plupart d'entre elles, les procédures par voie transcathéter représentent des alternatives thérapeutiques sûres et efficaces. La TEER est désormais un traitement standard établi en cas d'IM primaire ou secondaire et en présence de risque chirurgical général élevé. La sécurité et l'efficacité ont pu être mises en évidence dans de grandes études randomisées. Tandis que l'annuloplastie directe de la valve mitrale et le remplacement de cordage sont actuellement utilisés uniquement pour une sélection de personnes, les premiers systèmes d'implantation de valve mitrale par voie transcathéter affichent déjà des résultats très prometteurs, mais sont aussi principalement réservés à des patientes et patients sélectionnés. Ainsi, des modalités thérapeutiques par voie transcathéter sont actuellement disponibles en complément du traitement optimal de l'IC, permettant de traiter efficacement et individuellement les personnes présentant une IM significative et un risque opératoire accru.

L'essentiel pour la pratique

- Avec une incidence de près de 10% chez les personnes de plus de 75 ans, l'insuffisance mitrale (IM) modérée à sévère est la valvulopathie la plus fréquente au monde et présente un pronostic souvent mauvais lorsqu'elle est non traitée.
- Jusqu'à 50% des personnes atteintes d'IM symptomatique sévère ne peuvent pas être opérées en raison d'un risque chirurgical élevé.
- La majorité des expériences portent sur les systèmes «transcatheter edge-to-edge repair» (TEER) (MitraClip™ et système de réparation PASCAL). Ils sont utilisés en cas d'IM primaire et secondaire.
- L'implantation de la valve mitrale par voie transcathéter ainsi que les procédures d'annuloplastie et de remplacement de cordage sont généralement employées chez les personnes ne pouvant pas être traitées efficacement par des systèmes TEER. De premiers résultats sont très prometteurs, mais les procédures sont actuellement uniquement disponibles pour une sélection de patientes et patients.

Correspondance

PD Dr méd. Markus Kasel
Bereichsleiter strukturelle Herzinterventionen
Universitäres Herzzentrum Zürich
Universitätsspital Zürich
CH-8091 Zürich
[Markus.Kasel\[at\]jusz.ch](mailto:Markus.Kasel[at]jusz.ch)

Disclosure statement

JS et JM ont déclaré ne pas avoir de conflit d'intérêts potentiel. BS a reçu des subventions de recherche de la part de Boston Scientific, Edwards Lifesciences, de la Fondation OPO et du Centre allemand pour la recherche cardiovasculaire ainsi que des honoraires de conférence et consultation de la part de Boston Scientific. CT a déclaré avoir reçu des honoraires de consultation de la part de Amgen, Biotronik, Microport et Schnell Medical. MK est consultant et fondé de pouvoir de Edwards Lifesciences.

Références

- 1 Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: A population-based study. *Lancet*. 2006;368(9540):1005–11.
- 2 Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta JP, Del Zotti F, et al. ESCSD. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the management of infective endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J*. 2015;36(44):3075–128.
- 3 Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, 3rd, Gentile F, et al. 2020 ACC/AHA Guideline for the management of patients with valvular heart disease: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2021;143(5):e35–e71.
- 4 Feldman T, Kar S, Elmariah S, Smart SC, Trento A, Siegel RJ, et al. Randomized comparison of percutaneous repair and surgery for mitral regurgitation: 5-year results of EVEREST II. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(25):2844–54.
- 5 Feldman T, Foster E, Glower DD, Kar S, Rinaldi MJ, Fail PS, et al. Percutaneous repair or surgery for mitral regurgitation. *N Engl J Med*. 2011;364(15):1395–406.
- 6 Lim DS, Reynolds MR, Feldman T, Kar S, Herrmann HC, Wang A, et al. Improved functional status and quality of life in prohibitive surgical risk patients with degenerative mitral regurgitation after transcatheter mitral valve repair. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(2):182–92.
- 7 Lim DS. Contemporary outcomes with MitraClip (NTR/XTR) System in primary mitral regurgitation: Results from the global EXPAND study. Paper presented at: Proceedings from the 2020 Scientific Sessions of the American College of Cardiology. 2020.
- 8 Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J, et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease: Developed by the Task Force for the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2022;43(7):561–632.
- 9 Goldstein D, Moskowitz AJ, Gelijns AC, Ailawadi G, Parides MK, Perrault LP, et al. Two-year outcomes of surgical treatment of severe ischemic mitral regurgitation. *N Engl J Med*. 2016;374(4):344–53.
- 10 Stone GW, Lindenfeld J, Abraham WT, Kar S, Lim DS, Mishell JM, et al. Transcatheter mitral-valve repair in patients with heart failure. *N Engl J Med*. 2018;379(24):2307–18.
- 11 Obadia JF, Messika-Zeitoun D, Leurent G, Iung B, Bonnet G, Piriou N, et al. Percutaneous repair or medical treatment for secondary mitral regurgitation. *N Engl J Med*. 2018;379(24):2297–306.
- 12 Goliash G, Bartko PE, Pavo N, Neuhod S, Wurm R, Mascherbauer J, et al. Refining the prognostic impact of functional mitral regurgitation in chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2018;39(1):39–46.

- 13 McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumgartner H, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599–726.
- 14 Witte KK, Lipiecki J, Siminiak T, Meredith IT, Malkin CJ, Goldberg SL, et al. The REDUCE FMR Trial: A randomized sham-controlled study of percutaneous mitral annuloplasty in functional mitral regurgitation. *JACC Heart Failure*. 2019;7(11):945–55.
- 15 Mirabel M, Iung B, Baron G, Messika-Zeitoun D, Détaint D, Vanoverschelde JL, et al. What are the characteristics of patients with severe, symptomatic, mitral regurgitation who are denied surgery? *Eur Heart J*. 2007;28(11):1358–65.



PD Dr méd. Julia Stehli
Universitäres Herzzentrum Zürich,
Universitätsspital Zürich, Zürich